

Saccharomyces boulardii: İnfeksiyöz İshal Tedavisinde Yeni Bir Seçenek mi?

Osman Ertör

Giriş

İnfeksiyöz ishaller dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir. Çocuklar, yaşlılar, immünoşüpresyonlu hastalar, kronik hastalıklar nedeni ile uzun süre hastanede yatanlar, yoğun bakım hastaları ve geniş spektrumlu antibiyotik kombinasyonları uygulanan hastalar, infeksiyöz ishal gelişimi, klinik seyri ve sonuçları açısından riskli gruplardır.

Altyapı sistemleri iyi düzenlenmiş, toplumlarının sosyoekonomik düzeyi yüksek, gelişmiş ülkelerde etyolojik dağılım; *Clostridium difficile*, rotavirus ve adenovirus gibi az sayıda etkenle sınırlıdır. Bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte ülkemizin de içinde yer aldığı gelişmekte olan ülkelerde ise; bakteriyel, viral ve paraziter çok sayıda mikroorganizma infeksiyöz ishale neden olur.

İnfeksiyöz ishale yönelik yeni tedavi arayışları içerisinde probiyotik (biyoterapötik) özellikte bir maya olan *Saccharomyces boulardii* ön plana çıkmaktadır (1).

S. boulardii, *Saccharomycetaceae* ailesi üyesi, 4-8 mm boyutlarında, oval veya sferik görünümde, askospor oluşturan, standard mantar besiyerlerinde optimal 37°C'de üreyen, karbonhidratları asimile ve fermente etme yeteneğinde, Gram-pozitif boyanma özelliği gösteren mayadır. Ancak, *S. boulardii*'nin farklı bir tür değil de *Saccharomyces cerevisiae*'nin alttürü olduğu, askospor oluşturmadığı ve bu nedenle immünoşüpresyonlu hastada potansiyel patojen olabileceği şeklinde farklı görüş de mevcuttur (2).

S. boulardii ilk kez 1923 yılında Fransız araştırmacı Boulard tarafından Güneydoğu Asya'da yetişen ve kabukları bölge halkı tarafından ishal tedavisinde kullanılan tropik bir meyveden izole edilmiştir. 1962'de dondurularak kurutulmuş liyofilize ticari preparatı üretilen *S. boulardii* bu tarihten itibaren başta Fransa olmak üzere çeşitli Avrupa ülkelerinde ishal tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (3).

1980'lerden sonra *S. boulardii* ve diğer bakteri orijinli probiyotiklerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Probiyotik terimi mikrobik dengesini düzelterek konağa yararlı olan canlı mikroorganizmaların kullanılmasını anlatır (4). *S. boulardii* dışındaki probiyotik mikroorganizmalara örnek olarak *Lactobacillus* türleri, *Bifidobacterium bifidum* ve *Bacillus subtilis* gösterilebilir (5).

S. boulardii maya olması nedeniyle diğer bakteri orijinli probiyotiklerden farklı olarak antibiyotiklere dirençlidir. Mide asidi ve safra salgısından da etkilenmez. Gastrointestinal kanalın flora üyesi olmayan ve uzun süreli kolonizasyona da yol açmayan *S. boulardii*, oral uygulama sonlandırdıktan sonraki 2-5 gün içerisinde dışkıdan artık izole edilemez hale gelir (6).

İnfeksiyöz ishal olguları klinik olarak karşımıza ya incebarsak tipi ya da kalınbarsak tipi ishal şeklinde gelmekte-

dir. Bu basit klinik ayırım gerek etyolojik tanı gerekse tedavi yaklaşımı açısından yol göstericidir. İncebarsak tipi ya da eşadlarıyla toksijenik (sekretuar) ishale dışkılama sayısı az buna karşılık dışkı miktarı fazladır. Dışkıda kan ve mukus yoktur. Mikroskopik incelemede lökosit ve eritrosit görülmez. Hastanın ateşi normaldir. Bu tip ishali klinik özelliği dehidratasyon ve hipovolemik şoka yol açabilmesi ve bu nedenle tedavinin temelini sıvı-elektrolit replasmanının oluşturmasıdır. İncebarsak tipi ishali başlıca etkenleri, *Vibrio cholerae*, enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enteroaderan *E. coli* (EAEC), *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium parvum*, rotavirus ile besin zehirlenmesine yol açan *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* ile *Bacillus cereus*'tur. Bu yazıda, çoğunlukla antimikrobik tedavi gerektirmeyen hatta bazılarında kontrindike olan incebarsak tipi ishallerde, sıvı-elektrolit replasmanına ek olarak *S. boulardii* uygulanabilir mi, sorusunun cevabını irdedeceğiz.

Kalınbarsak (kolon) tipi, bir başka deyişle invazif (dizanteriform) ishale, dışkı miktarının az olmasına karşılık dışkılama sayısı fazladır. Makroskopik olarak dışkı kanlı-mukusludur. Hastada tenezm ve ateş ile birlikte toksik tablo da görülebilir. Dışkının mikroskopik incelemesinde ise fekal lökositler ve/veya eritrositler mevcuttur. Dizanteriform ishali başlıca etkenleri, *Campylobacter jejuni*, *Shigella* türleri, *Salmonella* türleri, enteroinvazif *E. coli* (EIEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC), *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile* ve *Entamoeba histolytica*'dır. Parenteral sıvı-elektrolit tedavisine genellikle gerek duyulmayan kalınbarsak tipi ishale etkene yönelik antimikrobik ilaçlar uygulanır. Bu yazıda cevabını arayacağımız diğer soru şudur: Kalınbarsak tipi ishale spesifik antimikrobik tedaviye ek olarak *S. boulardii* önerilebilir mi?

S. boulardii'nin Farmakokinetiği ve Etki Mekanizması

Liyofilize canlı maya formunda *S. boulardii*, günlük tek ya da bölünmüş dozlarda oral uygulama ile intestinal lümeninde 2-3 gün içerisinde maksimum sabit düzeye ulaşır. Yarılanma ömrü 6 saattir. Oral uygulama süresince kısa süreli geçici kolonizasyon nedeniyle daimi kolon florası üyeleri arasına karışmaz. Yapılan çalışmalarda diğer mikroorganizmaların tersine translokasyon bulgusuna rastlanmamıştır (1). *S. boulardii* gastrointestinal kanal mukozasından absorbe olmadığı için sistemik etki göstermez. Transit geçiş sırasında metabolizma faaliyetlerini sürdürmekle birlikte çoğalmamakta ve sadece lümen içinde etkisini göstermektedir. Gastrointestinal kanalda normal flora dengeleri söz konusu olduğunda herhangi bir değişikliğe yol açmayan *S. boulardii*, ancak patojen mikroorganizmalarla flora kompozisyonu bozulduğunda intestinal patojenlerle kompetisyona girerek konak lehine değişiklik oluşturmaktadır. *S. boulardii*'nin immünolojik olarak kompleman sistemini alternatif

yoldan aktive ettiği ve polisakarid yapısındaki hücre duvarının temel komponenti olan glukun aracılığıyla salgısal IgA (sIgA) sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (7). Sitoplazmasında bulunan spermin ve spermidin gibi poliamin maddeler intestinal kanalı döşeyen fırçamsı kenarlı epitelin matürasyonunu hızlandırmaktadır. Bunun yanı sıra *S. boulardii* uygulanan deney hayvanlarında disakaridaz ve aminopeptidaz enzim aktivitelerinde de artış gözlenmiştir. Bu hayvanların intestinal villus yüksekliği ve kript yapılarında histopatolojik değişiklik saptanmamıştır (8). *S. boulardii*'nin, *Candida* cinsinden mayalara, *S. aureus*'a, *S. typhimurium*'a ve *S. flexneri*'ye direkt antagonistik etkisinin olduğu hayvan deneyleriyle gösterilmiştir (9). *S. boulardii* patojen mikroorganizmalar ile lümen içinde besinler ve mukozal reseptörler için yarışmaktadır. Bu sırada lokal immün yanıtta artış olmakta ve laktaz, maltaz, sükröz enzim aktiviteleri de hızlanmaktadır. Dış ortama salgıladığı proteaz yapısındaki maddeler, hem bakteriyel toksinleri hem de bu toksinlerin bağlanarak etki gösterdiği reseptörleri parçalamaktadır (10).

Önerilen Kullanım Şekli ve Olası İstenmeyen Etkiler

S. boulardii'nin, liyofilize toz şeklinde kapsül veya saşe olarak, oral yolla günde en az bir kez tercihan mide boşken alınması önerilmektedir. Nistatin, flukonazol gibi azol türevleri ve amfoterisin B gibi antifungaller dışında başka ilaçlarla etkileşimi yoktur. Henüz FDA onayı olmadığından ABD'de kullanıma girmemiştir. İnfeksiyöz ishal nedeniyle *S. boulardii* uygulanan hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği gözlenmiş ve günümüze kadar herhangi bir toksisite olgusu bildirilmemiştir (1,4,11). AIDS seyrinde kronik ishal gelişen ve diğer ilaçlara yanıt alınamayan bazı hastalarda, *S. boulardii* tedavisi sırasında ağızda tad değişikliği ile karında şişkinlik-meteorizm ve dispeptik yakınmalar ortaya çıkmaktadır. Hematolojik malignite ve solid malign tümör nedeniyle sitostatik kemoterapi uygulanan immünoşüpresyonlu toplam yedi hastada kan kültürleri ile saptanan *S. boulardii* fungemisi bildirilmiş; ancak bu olgularda kısa süreli amfoterisin B uygulaması ile klinik ve laboratuvar iyileşme sağlanmıştır (12,13).

Başlıca İnfeksiyöz İshal Etkenleri ile *S. boulardii*'nin Etkileşimi

***Vibrio cholerae*:** *V. cholerae*'nin ısıya dayanıksız enterotoksini aracılığıyla neden olduğu kolera, incebarsak tipi ishallerin prototipidir. *V. cholerae* biyotip eltor; az sayıda ülke dışında tüm dünyada endemik olarak bulunmakta, gelişmiş ülkelerde sporadik koleraya, gelişmekte olan ülkelerde ise su kaynaklı kolera salgınlarına yol açmaktadır. Kolera, akla getirilmez ve uygun şekilde tedavi edilmezse, mortalitesi %50'yi aşan ciddi bir hastalıktır. Tersine, uygun sıvı ve elektrolit replasmanı ve antimikrobik tedavi ile kolera mortalitesi neredeyse %0'dır. Jejunum ve ileum mukozasında yüzeysel (topik) hastalık meydana getiren *V. cholerae*'nin intestinal lümeninden eradike edilmesi tetrasiklin veya florokinolon grubu ilaçların kullanımı ile mümkün olur. *S. boulardii*'nin deney hayvanlarında kolera toksini üzerine inhibitör etkisi gösterilmiştir (14,15). Ancak, kolera akut bir hastalıktır, tedaviyle komplikasyonsuz olarak tamamen iyileşir ve halk sağlığı açısından, uygun bir antimikrobik ile etkenin intestinal lümeninden eradike edilmesi zorunluluğu vardır (16). Bu nedenle kolera tedavisinde *S.*

boulardii'nin yeri yoktur.

***Campylobacter jejuni*:** Kanatlı hayvanlardan kaynaklanan zoonotik bir mikroorganizma olan *C. jejuni*'nin neden olduğu hastalık tablosuna kampilobakteriyoz denir. Etken başlangıçta toksini ile incebarsak tipi ishale neden olmakta, birkaç gün sonra ise *C. jejuni*'nin invazyon yeteneğiyle ishal kanlı-mukuslu dizanteriform şekle dönüşmekte ve hastada yüksek ateş ve tenezm ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, *C. jejuni* ishali insidansının salmonelloz ve şigeloz olgularının toplamından daha çok olduğu gösterilmektedir. Birlikte, etkenin mikroaerofilik bir bakteri olması nedeniyle özel kültür teknikleri gerektiğinden rutin olarak araştırılmakta ve bu nedenle izolasyon oranları da düşük bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda *S. boulardii*'nin tavuklarda *C. jejuni* kolonizasyonunu önleyemediği gösterilmiştir. Tedavide ilk seçenek olarak makrolid antibiyotikler, ikinci seçenek olarak ise florokinolon grubu ilaçlar kullanılır (17).

***Salmonella* türleri:** *Salmonella* cinsinden mikroorganizmalar, besin zehirlenmesi, enterokolit, enterik ateş (tifo-paratif), metastatik apselerle seyreden *Salmonella* bakteriyemisi ve kronik taşıyıcılık şeklinde geniş spektrum gösteren klinik tablolara yol açarlar. Farelerle yapılan hayvan deneylerinde, *S. typhimurium* etkenli ishallerde *S. boulardii*'nin etkinliği gösterilmekle birlikte (18), *Salmonella* besin zehirlenmesi ve gastroenteritinde, direnç gelişimine katkı, hastalığın uzun sürmesi ve hatta uzun süreli taşıyıcılığa yol açması gibi sakıncalar nedeniyle zaten sıvı ve elektrolit replasmanı dışında bir tedavinin yeri yoktur. Ateş ve kanlı-mukuslu ishal ile seyreden *Salmonella* enterokoliti ile enterik ateş (tifo-paratif) dahil diğer sistemik *Salmonella* infeksiyonları ise spesifik antimikrobik ilaçlarla tedavi edilmelidir (19).

***Shigella* türleri:** *Shigella* cinsinden bakterilerin neden olduğu şigeloz, kalınbarsak tipi dizanteriform ishali prototipidir. *Shigella* türlerinin hastalık oluşturmaya yetecek infeksiyon dozu çok düşüktür. 10-100 bakteri ile şigeloz meydana gelebileceğinden lokal özellikli sınırlı epidemilere de sıkça rastlanır. Şigeloz, kolera ve *Salmonella typhi*'nin etken olduğu tifo gibi sadece insana özgü bir hastalıktır. Hayvan deneylerinde *S. boulardii*'nin *S. flexnerii* ve *S. dysenteriae*'ye karşı etkinliği gösterilmişse de (18), yaygınlaşan direnç sorunu nedeniyle erişkinde şigeloz, ilk seçenek olarak kinolon cinsi antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Hastalık, yüksek ateş, kanlı ishal ve toksik tablo ile oldukça gürlü bir seyir gösterse de, uygun tedavi ile 5-7 günde iyileşmekte, komplikasyonlu sistemik hastalık, bakteriyemi ve kronik taşıyıcılığa neden olmamaktadır (20).

İshal etkeni *Escherichia coli* türleri: Enterotoksijenik (ETEC), enteropatojen (EPEC) ve enteroaderan (EAEC) *E. coli* suşları incebarsak tipi ishale neden olur. ETEC turist ishali için en sık görülen etkenidir. Sıvı-elektrolit replasmanı ihmal edilmemek şartıyla, turist ishali için *S. boulardii*'nin etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (21,22)

Enteroinvazif (EIEC) ve enterohemorajik (EHEC) *E. coli* ise kanlı-mukuslu ishale yol açmaktadır. EIEC şigelozu taklit etmekte birlikte, 1-2 gün içerisinde kendiliğinden iyileşmesiyle şigelozdan ayrılır. EHEC'nin özelliği, besin kaynaklı epidemilere yol açabilmesinin yanı sıra küçük çocuklarda hemolitik üremik sendrom (HÜS) ile de ilişkili bu-

lunmasıdır. *E. coli* etkenli invazif ishal olgularında tablo kısa sürede kendiliğinden düzeldiğinden antimikrobik tedavi önerilmemektedir.

Yersinia enterocolitica: *Y. enterocolitica*'nın neden olduğu kalınbarsak tipi ishal daha çok soğuk iklimli ülkelerde kontamine su kullanımı ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Etken, toksini ve invazyon özelliğiyle mikst tip ishale ve akut apandisit ile karışan mezenterik lenfadenite yol açabilir. *Y. enterocolitica*'nın neden olduğu kanlı ishale seyreden enterokolitin tedavisinde kinolon grubu ilaçlar ilk seçenek olarak kullanılır. *Y. enterocolitica* izolasyonu, soğukta zenginleştirme tekniği ve CIN agarı (sefsulodin-ırgasan-novobiosin agar) isimli selektif besiyerine ekim gerektirdiğinden mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak yapılmamaktadır. *S. boulardii*'nin sıçan barsağında *Y. enterocolitica*'nın çoğalmasını durdurduğu ve HeLa doku kültürü hücrelerine bakterinin invazyonunu önlediği gösterilmiştir (23).

Clostridium difficile: *C. difficile* normal popülasyonun %5'inde kolon flora üyesi olarak bulunur. Klindamisin ve β-laktam antibiyotikler başta olmak üzere geniş spektrumlu antimikrobik ilaçların kullanımı ile diğer flora üyeleri basılır ve *C. difficile* sayıca ağır basmaya başlar. Aşırı çoğalan bakteri, salgıladığı sitotoksik enterotoksin ile hafif seyirli, uygulanan antibiyotiklerin kesilmesiyle kısa sürede düzelen incebarsak tipi ishalden, ağır seyirli hatta durdurulamayan ve ölüme sonuçlanan kanlı-mukuslu dizanteriform ishale karakterize psödömembranöz kolite kadar değişen klinik tablolara yol açar. Ağır seyirli psödömembranöz kolit seyrinde toksik megakolon ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar da gelişebilir. *C. difficile*, hastalar, hastane personeli ve cansız nesnelere aracılığıyla nozokomiyal ishal epidemilerine yol açabilir. Önceleri tedavide glikopeptid yapıda bir antibiyotik olan ve intestinal kanaldan absorbe olmayan vankomisin oral yolla lümen içinde topik etkisinden yararlanmak amacıyla kullanılmakta iken, günümüzde vankomisine dirençli enterokok suşlarıyla sepsis, endokardit ve intraabdominal infeksiyon şeklinde ciddi hastane infeksiyonları ile karşılaşılabilen endişesiyle ilk seçenek olmaktan çıkmıştır (24). *C. difficile*'nin neden olduğu antibiyotik ile ilişkili ishal ve psödömembranöz kolitin tedavisinde vankomisin kadar etkili olan metronidazol kullanımı daha akılcı bir yol olarak ortaya çıkmaktadır. *S. boulardii*, hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda *C. difficile* ishallerinin tedavisinde ve nükslerin kontrolünde etkili bulunmuştur. Bu nedenle, metronidazol tedavisine yanıt vermeyen antibiyotik ile ilişkili ishal ve psödömembranöz kolit olgularında metronidazol ile birlikte *S. boulardii* kullanımı da önerilmektedir (25-29).

Besin zehirlenmesi etkenleri: Besin zehirlenmelerinin başlıca etkenleri *S. aureus*, *C. perfringens* ve *B. cereus*'tur. Uygun biçimde pişirilmemiş ya da saklanmamış gıda maddelerini kontamine eden bakterilerin çoğalarak toksin salgılaması ve bu önceden oluşmuş preforme toksinlerin ağız yoluyla alınması sonucunda besin zehirlenmesi ortaya çıkar. Aynı besin maddesini tüketen birden fazla kişide meydana gelir ve ani başlangıçlı kusma-ishal şeklinde kendini gösterir. Başlangıç gürlütlü olmakla birlikte tablo kısa sürede kendiliğinden yatıştır. Besin zehirlenmesinin tedavisinde önemli olan kaybedilen sıvı ve elektrolitleri oral ve/veya

parenteral yolla yerine koymaktan ibarettir. Etkenin sorumlu besin maddesinden ve hastanın kusmuk ya da dışkı materalinden uygun teknikler kullanılarak izolasyonu ve toksin oluşturduğunun gösterilmesi, yararlı epidemiyolojik bilgiler sağlamakla birlikte güçtür; zaman alıcıdır ve donanımlı laboratuvar koşulları gerektirir (30). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, *S. boulardii*'nin besin zehirlenmesi etkeni *S. aureus* üzerine direkt antagonist etkisi gösterilmişse de, akut ve 1-2 gün gibi kısa süreli bir hastalık olan besin zehirlenmesinin tedavisinde etken ne olursa olsun antimikrobik tedavinin yanı sıra *S. boulardii*'nin de yeri yoktur.

Entamoeba histolytica: *E. histolytica*, ateş ve kanlı ishal ile seyreden intestinal amöbiyaz (amipli dizanteri)'in etkenidir. Tanı; akut dönemde elde edilmiş kanlı dışkı örneğinin direkt mikroskopik incelemesinde, psödopodlarıyla hareket eden, eritrosit fagosite etmiş trofozoitlerin görülmesiyle konulur. Bu incelemeyle, *E. histolytica*'nın kist formları, çok sayıda eritrosit ve nispeten az sayıda deforme olmuş fekal lökositler de görülür. Trofozoitlerin değil de sadece *E. histolytica* kistlerinin dışkıda bulunması kesin tanı koydurucu olmadığı gibi herhangi bir nedenle barsak pasajının hızlandığı durumlarda dışkıda görülebilen *Entamoeba coli* gibi diğer komensal protozoon kistleriyle de karıştırılabilir. *S. boulardii*'nin in vitro anti-amöbisid etkisi yoktur. Bununla birlikte, *S. boulardii* verilen hayvanlarda, *E. histolytica* trofozoitlerinin önemli bir patojenite göstergesi olan eritrosit fagosite etme yeteneklerinin zayıfladığı ve sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan intestinal amöbiyazda ülserlerin derinlik ve yaygınlığının azaldığı da gösterilmiştir (31). *E. histolytica* ishallerinin tedavisinde ilk seçenek olarak metronidazol kullanılır. Oral metronidazol uygulamasına rağmen dışkı ile kronik olarak *E. histolytica* kisti çıkarıldığı gösterilen hastalara ajuvan tedavi şeklinde metronidazolü takiben *S. boulardii* önerilebilir.

Giardia intestinalis: *G. intestinalis* (*G. lamblia*, *G. duodenalis*) emici diskiyle duodenum ve jejunum epiteline tutunarak incebarsak tipi ishal ile birlikte dispepsi ve meteorizm şeklinde yakınmalara da neden olur. Tanı, dışkının mikroskopik incelemesinde *G. intestinalis* kistlerinin görülmesiyle konur. İncebarsak tipi ishal şeklindeki dışkıda *G. intestinalis*'in hareketli trofozoit şekillerinin görülmesi, hem barsak pasajının çok hızlı hem de *Giardia* infeksiyonunun ileri derecede olduğunun göstergesidir. Giardiyaz küçük çocuklarda laktaz ve sükröz gibi disakaridaz enzimlerinin aktivitesinde azalmaya neden olarak, kronik ishal, yağlı dışkılama ve bazen de büyüme ve gelişme bozukluğuna yol açacak düzeyde malabsorpsiyon sendromuna neden olabilmektedir. Semptomatik giardiyaz tedavisinde metronidazol kullanılır. Semptomsuz giardiyaz olgularının tedavisi tartışmalı olmakla birlikte, *S. boulardii*, giardiyaz sonrası kronik ishal gelişen çocuklarda etkili bulunmuştur. *S. boulardii*'nin hücre yapısında bulunan spermin-spermidin gibi poliaminler enterosit matürasyonuna olumlu katkıda bulunarak disakaridaz enzim aktivitesini artırmaktadır (32).

Cryptosporidium parvum: *Cryptosporidium* cinsinden protozoonlar sağlıklı insanlarda tedavisiz iyileşen çok kısa süreli incebarsak tipi ishale yol açmakta, ancak AIDS seyrinde kronik ve ölüme sonuçlanabilen ishal nedeni olmaktadır. AIDS'li hastada da kriptosporidoz ateş ve kanlı-mu-

kuslu ishale seyretmez. Sorun, ishalin tedaviye yanıt vermemesi, aylarca sürmesi ve bu sırada sıvı-elektrolit kaybı, beslenme bozukluğu ve sonunda kaşeksi gelişmesidir. Tanı, incebarsak tipi ishal şeklinde dışkı örneğinin modifiye Ziehl-Neelsen yöntemiyle incelenmesinde, aside dirençli boyanma özelliği gösteren *Cryptosporidium* kistlerinin görülmesiyle konur. Kriptosporidoz tanısında immünofluoresans yöntemlerinden de yararlanılabilir. *Cryptosporidium* etkenli ishal gelişen AIDS hastasında tedavi için spiramisin ve azitromisin gibi makrolid antibiyotikler önerilmekle birlikte yeterli yanıt alınmamaktadır. Böyle hastalarda, günde 3 gram gibi yüksek doz ve uzun süreli *S. bouldardii* uygulaması ile üçüncü haftadan itibaren olumlu cevap alındığı bildirilmektedir. Ancak AIDS'in doğal sonucu olarak bağışıklık sistemi ileri derecede baskılanmış bir hastada fungemi riski nedeniyle oral canlı maya formunda *S. bouldardii* uygulanabilir mi, sorusu henüz yanıt bulmamıştır (11,12,33).

Rotavirus: Küçük çocuklarda incebarsak tipi ishalin en sık etkeni rotavirustur. Özellikle anne sütü ile beslenmeyen çocuklarda rotavirus ishali sonrasında disakaridaz enzim aktivitesinde azalmaya bağlı laktoz intoleransı ve kronik ishal gelişir. Tanı ELISA ve lateks aglutinasyon testlerinden yararlanılarak konur (34). Hayvan deneylerinde *S. bouldardii*'nin laktaz aktivitesini ve salgısal IgA sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (7,8). Rotavirus enfeksiyonunu takiben kronik ishal gelişen olgularda oral *S. bouldardii* uygulaması ile olumlu sonuçlar alınmıştır (35).

Candida albicans: Sağlıklı kişilerde ishal nedeni olmayan *C. albicans* normal popülasyonun %20'sinde daimi kolon flora üyesi olarak bulunur. İmmünosüpresyon durumunda ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sırasında intestinal flora dengeleri bozulduğundan *Candida* cinsinden mayalar aşırı çoğalarak incebarsak tipi ishale neden olmaktadır. Hayvan modellerinde, *S. bouldardii*'nin *Candida* türleriyle kompetisyona girerek ve direkt antagonizma yoluyla normal flora lehine etki gösterdiği bildirilmiştir (36).

Literatür İzlenimleri

1. *S. bouldardii* akut enfeksiyöz ishal tedavisinde ilk seçenek değildir ve tek başına etkili olma özelliği yoktur.
2. Başta ETEC etkenli turist ishali olmak üzere hafif-orta şiddette incebarsak tipi ishal olguları ile yapılan çalışmalarda etkili bulunmuştur (37). Ancak kolera ve giardiyaz dışında bu tür akut ishallerde sıvı-elektrolit replasmanına ek bir tedavi gerekmez.
3. *S. bouldardii*, rotavirus, *G. intestinalis* ve *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının seyrinde ve sonrasında gelişebilen karbonhidrat absorpsiyon bozukluğuna bağlı kronik ishallerde ajuvan tedavi aracı olarak ümit vermektedir.
4. *C. difficile* etkenli antibiyotik kullanımı ile ilişkili ishal ve metronidazole yanıtız psödomembranöz kolitte etkinliği yüksek bulunmuştur (37). Ancak özellikle yaşlılardaki *C. difficile*'ye bağlı ishallerde toksin salınımını engellemediği ve nüksü önlemediği de bildirilmiştir (38).
5. Kalınbarsak tipi ishallerde *S. bouldardii* kullanımı ile ilgili klinik çalışma eksikliği göze çarpmaktadır. Bu tür ishallerde mikroorganizmanın invazyonu sonucu intestinal mukozanın bütünlüğü bozulacağından, immünosüpresyonlu hastalarda *S. bouldardii* translokasyonu ve fungemisi ge-

lişme riski akla gelmektedir.

6. AIDS seyrinde sıkça görülen *Cryptosporidium* etkenli kronik ishallerde fungemi olasılığı göz önünde bulundurulmak kaydıyla *S. bouldardii* denenebilir.
7. *S. bouldardii*'nin nazogastrik sonda ile beslenen hastalarda bakterilerin aşırı çoğalmasına bağlı ishal gelişimini önleyici etkisi gösterilmiştir (39).
8. *S. bouldardii*, iritabl barsak sendromu ve hafif seyirli Crohn hastalarının ishallerinde dönemlerinde semptomlarda gerileme meydana getirmiştir (40).

Sonuç

S. bouldardii, enfeksiyöz ishallerde sadece hekim tarafından önerilebilir. Reçetesiz satılması tanı ve tedavide gecikme ve yanlırlara yol açabileceğinden uygun değildir. Tedavi kararı verilmeden önce ayrıntılı anamnez alınmalı, sistematik fizik muayene yapılmalı, dışkı örneği hekim tarafından makroskopik ve mikroskopik olarak incelenmeli ve kalınbarsak tipi ishal varsa, etyolojik tanı için gerekli kültür incelemeleri de yapılmalıdır.

S. bouldardii'nin ajuvan tedavi aracı olarak kullanılabilirliği durumları, antibiyotikle ilişkili ishal, psödomembranöz kolit ve postenfeksiyöz karbonhidrat absorpsiyon bozukluğuna bağlı kronik ishallerdir. İnfeksiyöz ishal epidemileri sırasında, yüksek ateş ve toksik tablo ile seyreden dizanteriform ishallerde ve yoğun bakım şartlarında tedavi edilen immünosüpresyonlu hastalarda gelişen ishallerde ise *S. bouldardii* kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. McFarland LV, Bernasconi P. Saccharomyces bouldardii. A review of an innovative biotherapeutic agent. *Microb Ecol Health Dis* 1993; 6:157-71
2. McCullough MJ, Clemens KY, McCuskes JH, Stevens DA. Species identification and virulence attributes of *S. bouldardii* (nom. inval.) *J Clin Microbiol* 1998; 36:2613-7
3. Anonymous. *Saccharomyces bouldardii*. Montrouge: Edition Scientifiques des Laboratoires Biocodex, 1987
4. Reid G. Probiotics in the treatment of diarrheal diseases. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2:78-83
5. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. *JAMA* 1996; 275:870-6
6. Bleuhaut H, Massot J, Elmer GW, Levy RH. Disposition kinetics of *Saccharomyces bouldardii* in man and rat. *Pharm Drug Dispos* 1989; 10:353-64
7. Buts JP, Bernasconi P, Vaerman JP, Dive C. Stimulation of secretory Ig A and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *S. bouldardii*. *Dig Dis Sci* 1990; 35:251-6
8. Buts JP, De Keyser N, Kolanowski J, Sokol E, Van Hoof F. Maturation of villus and crypt cell functions in rat small intestine: role of dietary polyamines. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1091-8
9. Bergogne-Berezin E, Bornet M. In vitro antagonistic effect of *Saccharomyces bouldardii* against bacteria involved in diarrhoea. *Sci Aliment* 1986; 6:63-73
10. Castagliuolo I, Papadimitru G, Juffer A, Kelly CP, La Mont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces bouldardii* secretes a protease which inhibits *Clostridium difficile* toxin A receptor binding and enterotoxicity [Abstract]. *Gastroenterology* 1993; 104(4): A678
11. Elmer G, Moyer K, Vega R, Surawicz C, Collier A, Hooton M, Mc Farland LV. Pharmacokinetic studies of *Saccharomyces bouldardii* in patients with HIV-related chronic diarrhoea and in healthy volunteers [Abstract]. In: *XIXth International Congress on Microbial Ecology and Disease* (Rome, September 18-21, 1994) *Abstract Book*, 1994

12. Force G, Aznar C, Marguet F, Polomeni P, Bouchet R, Manicaco M. *Saccharomyces fungemia* in AIDS patients after treatment for chronic diarrhoea [Abstract]. In: *The Fifth European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection* (Copenhagen, September 26-29, 1995) *Book of Abstracts*, 1995
13. Viggiano M, Badetti C, Bernini V, Garabedian M, Maneli JC. Fongemie a *Saccharomyces boulardii* chez un brule grave. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995; 14:356-8
14. Czerucka D, Roux I, Rampal P. The cholera toxin neutralizing factor secreted by *Saccharomyces boulardii* acts directly on cells [Abstract]. *Gastroenterology* 1993; 104(4):A240
15. Vidon N, Huchet B, Rambaud JC. Effect of *Saccharomyces boulardii* on water and sodium secretions induced by cholera toxin. *Gastroenterol Clin Biol* 1986; 10:13-6
16. Guerrant RL, Bobak DA. Nausea, vomiting and noninflammatory diarrhea. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1098-111
17. Blaser MJ. *Campylobacter jejuni* and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2276-85
18. Rodriguez ACP, Nardi RM, Bambirra EA, Vieira EC, Nicoli JR. Effect of *Saccharomyces boulardii* against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri* in conventional and gnotobiotic mice. *J Appl Bacteriol* 1996; 81:251-6
19. Miller SI, Pegues DA. *Salmonella* species, including *S. typhi*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2344-63
20. DuPont HL. *Shigella* species (bacillary dysentery). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 2363-9
21. Czerucka D, Roux I, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* inhibits secretagogue mediated adenosin 3, 5-cyclic monophosphate induction in intestinal cells. *Gastroenterology* 1994; 106:65-72
22. Kollaritsch H, Kremsner P, Wiedermann G. Prevention of traveller's diarrhea: comparison of different non-antibiotic preparations. *Travel Med Int* 1989:9-17
23. Zbinden R, Gönczi E, Altwegg M. Inhibition of *Saccharomyces boulardii* (nom. inval.) on cell invasion of *Salmonella typhimurium* and *Yersinia enterocolitica*. *Microbiol Ecol* 1999; 11:158-62
24. Edmond MB, Ober JF, Weibaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, Wenzel RP. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia. Risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1126-33
25. WHO. *Saccharomyces boulardii*: a valuable adjunct in recurrent *Clostridium difficile* disease? *WHO Drug Information* 1995; 9:15-6
26. Toothaker RD, Elmer GW. Prevention of clindamycin-induced mortality in hamsters by *Saccharomyces boulardii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26:552-6
27. Surawicz CM, McFarland LV, Elmer G, Chinn J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. *Am J Gastroenterol* 1989; 94:1285-7
28. Surawicz CM, Elmer G, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, Van Belle G. Prevention of antibiotic associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*. A prospective study. *Gastroenterology* 1989; 96: 981-8
29. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, Gao N, O'Keane CJ, LaMont JT. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology* 1993; 104:1108-15
30. Tauxe RV, Swerdlow DL, Hughes JM. Foodborne disease. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1150-65
31. Rigotherier MC, Maccario J, Gayral P. Inhibitory activity of *Saccharomyces* yeasts on the adhesion of *E.histolytica* trophozoites to human erythrocytes in vitro. *Parasitol Rev* 1994;80: 10-5
32. Guillot CC, Bacallao EG, Dominguez MSC, Garcia MF, Gutierrez PM. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with chronic diarrhea, especially cases due to giardiasis. *Revista Mexicana de Puericultura y Pediatria* 1995;2(12)
33. Saint-Marc T, Bleuhaut H, Musial C, Touraine JL. AIDS-related diarrhea: a double blind trial of *Saccharomyces boulardii*. *Sem Hop Paris* 1995; 71:735-41
34. Offit PA, Clark HF. Rotavirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1696-703
35. Chapoy P. Treatment of acute infantile diarrhea. Controlled trial of *Saccharomyces boulardii*. *Ann Pediatr* 1985; 32:561-3
36. Ducluzeau R, Bensaada M. Comparative effect of a single or continuous administration of *Saccharomyces boulardii* on the establishment of various strains of *Candida* in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Ann Microbiol* 1982; 1338:491-501
37. Yılmaz GR, Çevik MA, Ünal S. *Saccharomyces boulardii*. *Flora* 2000; 5(Suppl 2):2-28
38. Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in the elderly patients. *J Infect* 1998; 36:171-4
38. Bleichner G, Blehaut H, Mentec H, Moysse D. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. *Intensive Care Med* 1997; 23:517-23
39. Plein K, Hotz J. Therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea. A pilot study. *Gastroenterology* 1993; 31:129-34