

Lactobacillus Cinsi Bakteriler Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Etkeni Olabilirler mi?

Nilgün Barlas¹, Çiğdem Bal¹, Tarık Esen², Özdem Anğ¹

Özet: Dizüri, pollakiüri, niktüri, bel ağrısı şeklinde ürolojik yakınmaları olan üç kadın hastanın ardışık olarak yapılan idrar kültürlerinde saf kültür halinde *Lactobacillus* cinsi bakteriler üremiştir. Laktobasillerin bu hastaların antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ısrarlı üriner şikayetlerinin etkeni olabileceği düşünülmüş ve iki hastada mevcut olan üreteropelvik birleşme yeri darlığına dikkat çekilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Üriner enfeksiyon, *Lactobacillus*.

Summary: Could bacteria belonging to genus *Lactobacillus* be agents for urinary system infections? Bacteria belonging to genus *Lactobacillus* were grown from consecutive urine cultures of three women, suffering from dysuria, pollakiuria, nocturia, and low back pain, treated at the Urology Clinic. Antibiotics failed to treat these patients' persistent symptoms, and therefore lactobacilli are thought to be the reason for their urinary system discomfort. It is also noted that two of the patients were diagnosed as having ureteropelvic junction strictures.

Key Words: Urinary infection, *Lactobacillus*.

Giriş

Lactobacillus cinsi bakteriler deri, orofarinks, gastrointestinal kanal, kadınlarda vagina, distal üretra ve serviks normal flora elemanlarıdır. Önceleri tamamen nonpatojen olarak düşünülen bu bakterilerin artan sıklıkla patojen olarak tanımlandığı görülmektedir (1).

Çoğu durumda lokal enfeksiyonlara sebep olan laktobasillerin etken olduğu ciddi enfeksiyonlar da bildirilmiştir. Bu bakteriler tarafından meydana getirilen jeneralize enfeksiyonların en sık görüleni endokardittir. Tek başına *Lactobacillus* septisemisi vakaları ve aseptik şartlarda elde edilen idrarda saptanan laktobasilüri ve pyürinin eşlik ettiği sepsitemi vakaları da bildirilmiştir (1,2). Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda Roux-en-Y kole-dokojejunostominin kullanılması durumunda laktobasilemi riskinin arttığı gözlenmiştir (3).

Yapılan çalışmalarda laktobasillerin in vitro şartlarda üroepitelial hücrelere tutunmasının yarışmalı olarak üropatojenlerin tutunmasını engellediği gösterilmiştir (4,5,6). Ayrıca laktobasillerin laktik asit ve hidrojen peroksit gibi çeşitli metabolik ürünlerinin ve bakteriyosinlerinin çeşitli bakteri ve maya enfeksiyonlarına karşı korumada etkili olduğu ileri sürülmektedir (7). *Lactobacillus casei*'nin intravaginal implantasyonunun tekrarlayan üriner enfeksiyonlu kadınlarda tedavi sağladığı gösterilmiştir (6).

Diğer taraftan laktobasillerin üriner enfeksiyonlara karşı koruyucu ve tedavi edici rolü olduğunu öne süren yukarıdaki görüşlere karşı, bu bakteriler üriner enfeksiyonlardan etken olarak izole edilmiş ve kadınlarda görülen akut üretral sendromda, uzun süreli antibiyotik tedavisi uygulanmasında, cerrahi travma geçirmiş ve özellikle konjenital-edinsel üriner sistem anomalisi olan hastalarda ısrarlı üriner şikayetlerin sebebi olabileceği öne sürülmüş, diyabet ve altta yatan renal hastalık önemli predispozan faktörler olarak gösterilmiştir (8-11).

Bu yazıda antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ısrarlı üriner şikayetleri olan ve idrar kültürlerinde *Lactobacillus* cinsi bakteriler üreyen üç kadın hastanın özelliklerinin ve bu bakterilerin üriner sistem enfeksiyonlarındaki rolünün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Olgular

Olgu 1: Dört yıl önceki ikinci doğumundan sonra parsiyel histerektomi geçiren ve aralıklı antibiyotik tedavisi gören kadın hasta o günden beri süregelen bel ağrısı, dizüri, pollakiüri, niktüri, aralıklı ateşlenme yakınmaları ile İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Polikliniğine başvurmuştur. Hastanın idrar sedimentinde bol epitelyel hücreleri ve beş-altı lökosit görülmesi üzerine yapılan idrar kültüründe saf kültür halinde 400 bin/ml *Lactobacillus* cinsi bakteriler üremiştir.

Olgu 2: İki yıl önce şiddetli bel ağrısı şikayeti ile başka bir hastanenin Üroloji polikliniğine başvuran hastaya intravenöz piyelografi (IVP) ile sol üreteropelvik birleşme yeri (üreteropelvic junction, UPJ) darlığı tanısı konulmuş. Sekiz ay önce Üroloji Kliniğine başvuran hastanın sol böbreğinin geç fonksiyone olduğu saptanması ve UPJ darlığı tanısının doğrulanması üzerine sol Anderson-Hynes pyeloplasti ameliyatı uygulanmıştır. Ameliyatı takiben yapılan idrar kültürleri steril sonuç veren hasta kısa bir süre sonra dizüri, pollakiüri, niktüri, bel ağrısı, mesanede dolgunluk hissi şeklindeki üriner yakınmalarla tekrar başvurmuş ve idrar sedimentinde bir-iki eritrosit, altı-yedi lökosit ve bol bakteri görülmesi üzerine yapılan idrar kültüründe saf kültür halinde 200 bin/ml *Lactobacillus* cinsi bakteriler üremiştir.

Olgu 3: Bir yıl önce makroskopik hematüri yakınması ile Üroloji Kliniğine başvuran kadın hastanın idrar tahlilinde üç pozitif proteinüri, dört pozitif hemoglobiniüri saptanmıştır. IVP ile sol UPJ darlığı ve evre IV hidronefroz tanısı konulan hastaya sol Anderson-Hynes pyeloplasti ameliyatı uygulanmıştır. Ameliyattan sonraki idrar kültürü steril sonuçlanan hastanın kısa bir süre sonra dizüri, pollakiüri, niktüri şeklindeki üriner yakınmalarının başlaması üzerine yapılan idrar kültüründe saf kültür halinde 200 bin/ml *Lactobacillus* cinsi bakteriler üremiştir.

Üç olguda da duyarlık testleriyle belirlenen antibiyotik tedavisinin uygulanmasına rağmen üriner yakınmalar ısrar etmiştir. Birinci olguda bir ay, ikinci olguda üç ay, üçüncü olguda iki ay süre ile birer haftalık aralıklarla tekrarlanan idrar kültürlerinde *Lactobacillus* cinsi bakterilerin çok sayıda ve saf kültür halinde ürettiği saptanmıştır.

Bakteriyolojik incelemeler: İdrar kültürleri için triptik soya agarı kullanılmıştır. Orta akım idrar örnekleri aerop ortamda 37°C'de inkübe edilmiştir. 24 saat sonraki muayenede saf kültür halinde ürettiği görülen küçük renksiz kolonilerden yapılan Gram boyalı preparatların mikroskopik incelemesinde *Lactobacillus*

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

Tablo 1. Üç Olgunun İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Bakterilerin Bazı Özellikleri

	Alfa hemoliz	Hareket	Katalaz	Glikoz	Mannitol fermentasyonu	Sallsin hidrolizi	Eskülin
1. olgu	+	-	-	+	-	+	-
2. olgu	+	-	-	+	+	-	-
3. olgu	+	-	-	+	+	+	-

morfolojisinde ince uzun, sporsuz, kıvrık, Gram-pozitif çomaklar görülmüştür. Tablo 1'de özellenen diğer özelliklerin de incelenmesiyle bu bakteriler *Lactobacillus* cinsi olarak idantifiye edilmişlerdir. Tür ayrımı zor ve ileri teknoloji gerektirdiği, ayrıca literatür bilgisine göre bazı çalışmalarda idantifikasyonlar cinsi düzeyinde bırakıldığı için tür ayrımı yapılmamış, *Lactobacillus* cinsi olarak bildirilmiştir. Bu cinsde dahil olan bazı türlerin anaerob şartlar altında daha iyi ürettiği, bazılarının ise aerob ve anaerob şartlar altında üremesinin aynı olduğu bilinmektedir. Bizim bakterilerimizin her iki durumdaki üremeleri arasında önemli bir fark gözlenmemiştir. Antibiyotik duyarlılık deneyleri disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır.

İrdeleme

Lactobacillus cinsi bakterilerin üriner infeksiyonlara sebep olup olmadığı tartışmalı ve araştırmaya açık bir konudur. Bazı araştırmacıların görüşlerine göre bu bakteriler üriner infeksiyonlara sebep olabilirken, bazılarının göre üriner infeksiyonlara sebep olmamakta, aksine üriner kanalı bilinen üropatojenlere karşı korumaktadırlar (2,7,10). Başka bir görüş de distal üretranın skuamöz epitelinde komensal bir role sahip olan laktobasillerin epitelin değişikliğe uğradığı proksimal üretraya ulaşması halinde oluşturdukları laktik asidin tahriş edici etkisiyle üriner şikayetlere sebep oldukları şeklindedir (10,11). Bu hastalarda antibiyotik tedavisi uygulanmasının komensal flora dengesini daha çok bozarak yakınmaların uzamasına neden olacağı, idrarın alkalinize edilmesinin semptomların gerilemesini sağlayacağı iddia edilmektedir (10,11). Maskell ve arkadaşları (10)'nın 1980-82 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada *Lactobacillus* cinsi bakteriler akut üretral sendromlu kadınların orta akım idrarlarından semptomsuz kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde daha sık olarak izole edilmiş, bu kadınların 1/3'ünde pyüri saptanmıştır. Başlangıç idrarları karışık kültür verirken, orta akım idrarlarında laktobasiller saf olarak izole edilmiş ve bu organizmaların proksimal üretra ve muhtemelen paraüretral glandüler dokuya ulaştığı düşünülmüştür. İki yıldan daha uzun bir süre antibiyotik tedavisi uygulanmayan kadınların çoğunluğunda semptomların gerilediği gözlemlenmiştir.

Aynı çalışmada laktobasiller IVP bulgularına göre ürolojik veya nefrolojik anormallik gösteren, konjenital anomali olan semptomlu hastaların idrarlarından kontrol grubuna göre daha fazla oranda izole edilmiş, tedaviye karşın şikayetleri ısrarlı bir şekilde devam eden sekiz hastanın altısının idrarlarından laktobasiller üretilmiş ve bu hastaların hepsinde histerektomi, distal üretra eksizyonu, böbrek taşı gibi çeşitlilik gösteren ürogenital patoloji ve cerrahi girişim hikayesi bulunduğu saptanmıştır (10).

Maskell ve arkadaşları (9,10)'nın orta akım idrar örneklerinden saf kültür halinde *Lactobacillus* üretilmesinin dizüri ve pollaküri şikayetlerinden sorumlu olabileceği şeklindeki hipotezlerine karşılık Brumfitt ve arkadaşları (12)'nin pollaküri ve dizüri şikayetleri olan üretral sendromlu kadınlarda ve semptomsuz kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada bu kadınların ilk, orta akım idrarları ve suprapubik aspirasyonlarının (SPA) kültürleri yapılmıştır. İlk idrarda üretilen *Lactobacillus* sayısı orta akıma göre daha fazla bulunmuş; SPA örnekleri steril kalmış; semptomlu ve semptomsuz kadınların bulgularında fark gözlenmemiştir. İdrarın ürte-

ra pasajı sırasında laktobasiller ile kontamine olduğu ve bu bakterilerin dizüri ve pollaküri şikayetlerinin sorumlusu olmadıkları iddia edilmiştir. Benzer görüşü paylaşan Hamilton ve arkadaşları (13) üretral sendromlu kadınlarda bu bakterilere karşı etkili ve etkisiz antibiyotik tedavisi uygulanması durumunda tedavi sonuçları arasında fark olmadığını gözlemlemişlerdir.

Seksüel ya da cerrahi travmanın ve bilinen aerob üropatojenlere bağlı mesane infeksiyonu bulunan hastalarda antibiyotik tedavisi uygulan-

masının laktobasillerin etken olduğu üretral ve paraüretral infeksiyonlara yol açabildiği bildirilmiştir (10). Laktobasillerin diğer flora bakterilerine göre belirgin bir fazlalıkta çoğalmasının bu bakterilerin dirençli olduğu sulfonamid ve trimetoprim gibi kemoterapötiklerin kullanılması ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (10).

Bazı durumlarda steril pyürili yaşlı hastaların kateterizasyon ile alınan idrar örneklerinde *Lactobacillus* ve bazı mışkülüpesent bakterilere rastlanması, idrarın oksijen basıncında yaşamlarını sürdüremeyecek olan bu bakterilerin mesanenin veya ömür boyu süren infeksiyonlar sonucunda nedbeleşmiş ve fibrotik hale gelmiş böbreklerin derin yerleşimli infeksiyonlarından sorumlu olabilecekleri şeklinde yorumlanmıştır (11).

Laktobasillere bağlı üriner infeksiyonları etyolojik faktörlerinden bir tanesinin altta yatan renal hastalık olduğu ileri sürülmektedir. 1984 yılında Dickgiesser ve arkadaşları (1) jeneralize arteriyosklerozu ve diyabeti olan, ultrasonografide sağ üriner staz bulguları olan erkek hastanın sağ böbrek pelvisinden alınan pürülan görünümüli idrar örneğinde ve iki kan örneğinde *Lactobacillus gasserii*'nin üretilildiğini bildirmişler ve bu vakada diyabet ve üriner stazın hastanın septik üriner infeksiyonu için başlıca predispozan faktör olduğunu belirtmişlerdir. Headington ve Beyerlein (14)'in 1966 yılında yaptıkları bir çalışmada laktobasilüri saptanan her yaşta erkek ve 50 yaş ile üstündeki kadınların % 50'sinde laktobasilürinin diyabet ile ilişkisinin olduğu saptanmıştır.

Lactobacillus üriner infeksiyonlarına sebep olduğu bildirilen renal hastalık, konjenital anomali, cerrahi travma gibi predispozan faktörlerin bulunduğu dizüri, pollaküri, noktüri, basınç hissi şeklinde antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ısrarlı üriner infeksiyon şikayeti üç hastanın aralıklı olarak orta akım idrar kültürlerinde saf kültür halinde *Lactobacillus* cinsi bakterilerin ürettiği gözlemlenmiş, ancak literatürde önc sürülen görüşlerin hangisi ile uygunluk gösterdiği kanıtlanamamıştır. Bazı literatürlerde önerilen idrarı alkalinize edici ajanların uygulanması olgularımızda denenmemiştir.

Mikrobiyolog ve ürologların işbirliğiyle yeterli sayıda üriner semptomlu ve semptomsuz kontrol grubunun ilk, orta akım idrarları ve SPA örneklerinin birlikte kültürlerinin yapılması; idantifikasyon çalışmalarının mümkünse tür seviyesine kadar sürdürülmesi; sonuçların hastanın hikayesi, varsa konjenital-edinsel anomali ve geçirdiği cerrahi girişimler dikkate alınarak değerlendirilmesi; uygun hastalarda idrarı alkalinize edici ajanların denemesi bu konuda farklı görüşleri savunan çalışmalara katkıda bulunacaktır. Bu çerçevede yapılacak bir araştırmada gaz likid kromotografisi ile bakterilerin meydana getirdiği laktik asid düzeyinin belirlenmesi ve Rodosa'nın selektif domates suyu agar besiyerinde üremenin kontrol edilmesi cins düzeyinde hızlı ve kesin *Lactobacillus* idantifikasyonunu sağlayacaktır (15).

Kaynaklar

1. Dickgiesser U, Weiss N, Fritschel D. *Lactobacillus gasserii* as the cause of septic urinary infection. *Infection* 1984; 12: 14-6

2. Gasser F. Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in clinical infections. *Bull Inst Pasteur* 1994; 92: 45-67
3. Patel R, Cockerill FR, Porayko MK, Osmon DR, Ilstrup DM, Keating MR. Lactobacillemia in liver transplant patients. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 207-12
4. Chan CYR, Reid G, Irvin RT, Bruce AW, Costerton JW. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by *Lactobacillus* whole cells and cell wall fragment. *Infect Immun* 1985; 47: 84-9
5. Reid G, Chan RCY, Bruce AW, Costerton JW. Prevention of urinary tract infection in rats with an indigenous *Lactobacillus casei* strain. *Infect Immun* 1985; 49: 320-24
6. Bruce AW, Reid G. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections. *Can J Microbiol* 1988; 34: 339-43
7. Reid G, Bruce AW, McGroarty JA, Cheng KJ, Costerton JW. Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 335-44
8. Maskell R, Reid G. Effect on urogenital flora of antibiotic therapy for urinary tract infection. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 631-2
9. Maskell R. A new look at the diagnosis of infection of the urinary tract and its adjacent structures. *J Infect* 1989; 19: 207-17
10. Maskell R, Pead L, Sanderson RA. Fastidious bacteria and the urethral syndrome: a 2-year clinical and bacteriological study of 51 women. *Lancet* 1983; 2: 1277-80
11. Maskell R. Urinary tract infection in clinical and laboratory practice. 1st ed. London: Edward Arnold Ltd, 1988: 11,136,185
12. Brumfit W, Hamilton-Miller JMT, Ludlam H, Gooding A. Lactobacilli do not cause frequency and dysuria syndrome. *Lancet* 1981; 2: 393-6
13. Hamilton-Miller JMT. The urethral syndrome and its management. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 (Suppl A): 63-73
14. Headington JT, Beyerlein B. Anaerobic bacteria in routine urine culture. *J Clin Pathol* 1966; 19: 573-6 (2 no'lu kaynakta site edilmiştir).
15. Koneman WE, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr. WC. *Diagnostic Microbiology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 486