

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI
PROF. DR. SEVİM KARAASLAN

115 265

ÇOCUKLARDA PERİNE VE PERİÜRETRADAKİ AEROB

BAKTERİ KOLONİZASYONU ÜZERİNE

SACCHAROMYCES BOULARDII' NİN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

115265

DR. DERYA ÇİMEN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİZASYON (M. 115)

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SEVİM KARAASLAN

KONYA 2002

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Perine ve Perüretal Bakteriyel Kolonizasyon	5
2.2. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları	7
2.2.1. Bakteriler	8
2.2.2. Patogenez	8
2.2.2.1. Bakteriyel virölans etkenleri	8
2.2.2.2. Konak savunma etkenleri.....	9
2.2.2.2.1. Perine ve üretraya ait etkenler	9
2.2.2.2.2. Mesane savunma etkenleri	10
2.2.2.2.3. Böbreğe ait etkenler	10
2.2.2.3. İmmün mekanizmalar	11
2.3. Probiyotikler ve Prebiyotikler.....	12
2.3.1. Tanım ve tarihçe	12
2.3.2. Probiyotik ajanların mekanizması	14
2.3.2.1. Kolonizasyona direnç	14
2.3.2.2. Antimikrobiyal maddelerin üretilmesi ..	14
2.3.2.3. Patojenlerin adezyonunun önlenmesi ..	14
2.3.2.4. Lokal ve periferik immünitenin uyarılması	15
2.3.2.5. Fırça yüzey enzim aktivitesinin uyarılması	15
2.3.2.6. Mikrobiyal translokasyonun önlenmesi ..	15
2.3.3. <i>Saccharomyces boulardii</i>	15
3. MATERYAL VE METOD	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	27
6. ÖZET	32
7. SUMMARY	34
8. KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

İYE	İdrar yolu enfeksiyonları
<i>S. boulardii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>L. casei</i>	<i>Lactobacillus casei</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>L. rhamnosus</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>B. longum</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>
<i>B. bifidum</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
<i>B. infantis</i>	<i>Bifidobacterium infantis</i>
<i>B. breve</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>
<i>E. fecalis</i>	<i>Enterococcus fecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
GIS.....	Gastrointestinal sistem
VUR.....	Vesikoüreteral reflü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk çağının sık görülen hastalıklarındandır. Klinik tablo semptomsuz olabileceği gibi, bazen hafif veya orta derecede bir hastalık, bazen de sepsis ya da akut böbrek yetmezliği şeklinde olabilir. Ancak bebeklik ve erken çocukluk çağlarında İYE belirti ve bulgularının belirgin olmayışı, bu yaşlarda idrar elde etmedeki zorluklar tanı ve tedavide gecikmelere yol açmaktadır. İYE'nın en korkulan yönü enfeksiyonun ardından skar gelişmesi ve buna bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında kayıplar oluşması, son dönem böbrek yetmezliğine ve hipertansiyona yol açmasıdır. Çocuklarda böbrek yetmezliği nedenleri arasında İYE'nın önemli bir yer tuttuğu göze çarpmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği etiolojisinde İYE, İngiltere'de %29, ülkemizde ise %33-53 oranları ile birinci sırada gelmektedir. Yenidoğan döneminden başlayan İYE tarama programlarının düzenli olarak uygulandığı İsveç'te son yıllarda İYE'na bağlı son dönem böbrek yetmezliğinin hiç görülmemesi bu konunun ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir.

İYE'nın patogeneğinde en çok kolon florasındaki mikroorganizmaların konak savunma sisteminin de bozulmasıyla üretra yoluyla üriner sisteme ulaşmaları rol oynar. Özellikle yenidoğan döneminde erkek bebeklerde yapılan çalışmalarda, İYE'na yol açan patojenlerin önce sünnet derisinde kolonize oldukları gösterilmiştir. Yine İYE'nın patogeneğinde perine bakteri kolonizasyonunun önemli rol oynadığının gösterilmesiyle tuvalet eğitime önem verilmiştir. Son zamanlarda antibiyotik direncinin artmasından dolayı, İYE'dan korunmada alternatif yollar aranmaktadır.

Canlı mikrobik gıda tamamlayıcıları olarak bilinen probiyotiklerin, özellikle gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavi ve korunmasındaki olumlu sonuçları ümit vericidir. Bunların içinde *Saccharomyces boulardii* isimli canlı maya mantarının özellikle antibiyotiğe bağlı diyarelerde yararlı etkileri iyi bilinmektedir. İYE'nın tedavi ve korunmasında probiyotiklerin yeri ile ilgili araştırmalar mevcuttur. Ancak *S. boulardii* ile yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışma, çocuklarda perine ve periüretral bölgenin bakteriyel yapısı ile buradaki kolonizasyon üzerine *S. boulardii*'nin etkisini incelemek ve böylece tekrarlayan İYE' na sahip çocuklarda

koruyucu tedavide antibiyotiklerin yerine kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Perine Ve Periüretal Bölgedeki Bakteriyel Kolonizasyon

Çevremizde sürekli olarak mikroorganizmalar yaşamaktadır. İnsan vücudunun dış ortamla temasta olan yüzey, boşluk ve dokuları, mikroorganizma toplulukları ile kaplanmıştır. Sağlıklı kişilerde, olağan durumlarda bu canlılar hastalık oluşturmazlar. Normal flora olarak bilinen bu mikroorganizmalar, doğal direnç mekanizmalarından birisidir. Normal flora üyeleri bazı durumlarda fırsatçı patojen özellik kazanarak enfeksiyonlara neden olabilirler. Tanı ve tedavi amaçlı girişim ve uygulamalar ile beslenme ve temizlik alışkanlıkları normal flora dengesi üzerine etkili özelliklerdir (1).

İnsan vücudunun gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerinin bazı kısımları da normal floraya sahiptir. Gayita florasının % 96-99'unu anaerop, %1-4'ünü ise aerop ve fakültatif anaerop bakteriler oluşturur. Anaerop bakteriler olarak, bakteroides, fusobakter, laktobasiller ve klostridium türleri, aerop olarak gram negatif basiller, koliform bakteriler, enterokok, proteus oluşturur.

Erkeklerde, anüsden skrotuma kadar, kızlarda anüsden dış labiyumlara kadar olan ve perine olarak adlandırılan anatomik bölgede, daha çok deri florası olan stafilokoklar hakimdir. Her iki cinste de üretra ağzı, deri ve perineye yakınlık nedeniyle az sayıda da olsa gayita florasını içerir. Sıklıkla koagülaz negatif stafilokok, korinebakter ve laktobasiller vardır (1).

Doğumdan kısa bir süre sonra yenidoğanların göbek kordonu, perianal bölge, deri ve gastrointestinal sistemleri çevredeki eşyalarda ve insanlarda bulunan *S. aureus* ile kolonize olur. İnsanda stafilokoklar en sık deride ve dışarı açılan vücut boşluklarını örten mukozalarda bulunur. Koltuk altı, burun deliği, kasık ve perianal bölgeler gibi nemli vücut bölgelerinde yerleşen stafilokokların yoğunluğu daha fazladır. İnsanda en yaygın stafilokok türü olan *S. epidermidis* tüm vücutta, özellikle burun deliklerinde, koltuk altında, kasık ve perianal bölgelerde, ayak parmak aralarında yoğun olarak bulunur (2).

Sağlıklı bebeklerde periüretal bölge, aerobik bakteriler ile yoğun kolonizedir. Bu kolonizasyon hayatın ilk yılında azalır. Tekrarlayıcı İYE olan çocuklarda periüretal gram negatif bakteri kolonizasyonu enfeksiyon olmayan çocuklara göre daha sıktır (3). Böylece periüretal bakteriyel kolonizasyonun artması İYE için risk faktörüdür. Benzer şekilde sünnet olmamış çocuklarda, sünnet derisi bakteriyel kolonizasyonun artması enfeksiyon için risk teşkil eder. Hayatın ilk 6 ayında sünnetsiz çocuklarda üretra ağzının etrafında üropatojenik organizmalar vardır. Beş yaşından sonra kolonizasyon sıklığı kız ve erkek çocuklarda yaygın değildir (3). Sünnet derisinin mukozal yüzeyi patojenik *E.coli*, *Proteus mirabilis*'in fimbriyalı suşları ve fimbriasız psödomonas, klebsiella ve serratia tarafından kolonizedir. Bu mikroorganizmalar sünnet derisinin keratinize deri yüzeyine bağlanmazlar (4). Sünnet olmamış erkek bebeklerin periüretal bölgesi böylece *E. coli* ve diğer gastrointestinal flora bakterilerinin kolonizasyonu için kritik bölge olabilir ve bu bakteriler için idrar yoluna yapışmaları ve ilerlemeleri için elverişli bir durum sağlayabilir (5).

Serotipleme ve moleküler tipleme yöntemleri ile kolon florasında üropatojen *E. coli* kökenlerinin varlığı gösterilmiştir. Periüretal, vajinal ve üroepitelyal hücrelere kolonizasyon, mesaneye çıkış ve idrar yoluna invazyon açısından diğer türler ve *E. coli* 'nin diğer serotipleri aynı yeteneğe sahip değildir (6).

2.2 Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları

İYE çocuk ve erişkinde sık görülür. Etken çoğunlukla gram negatif enterobakteriler olmakla birlikte, bazen virüs ve mantarlar da İYE'na yol açabilir. Üretradan böbrek dokusuna kadar olan bölümün herhangi bir yeri etkilenebilir. Mesane ve altındakilere alt İYE; üreter, pelvis ve böbreklerin olaya katılmasına ise üst İYE denilir.

Üriner sistem, dış ortama üretra yoluyla açılan kapalı bir yapıdır. Bazı özel immün mekanizmalar ve doğal direnç özellikleri ile korunsa da İYE, solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyonlardır. Etkenler konağın normal florasından, genellikle gayita florasından kaynaklanır. Tanı veya tedavi için aletli girişimler de mikroorganizmaların üriner sistem içine girişine yol açabilir. Gayita florasındaki organizmalar iki yolla böbreğe ulaşabilir. Kan yolu ile oluşan enfeksiyonlar nadir görülür. Stafilokoksik böbrek absesi ve böbrek tüberkülozu oluşumunda, yenidoğan sepsisinin bir parçası olarak gelişen İYE' ında kan yolu sorumlu olabilir. Ancak mikroorganizmalar en çok perine veya sünnet derisinin kolonizasyonu ardından, üretra, mesane ve üreterler yolu ile böbreklere ulaşır (7).

İdrar yolu enfeksiyonları sık karşılaşılan ve tüm yaş grupları için önemli bir hastalık nedeni olan enfeksiyonlardır. Yenidoğan döneminde bakteriüri prevalansı yaklaşık olarak %1'dir. Bu dönemdeki enfeksiyonlar genellikle bakteriyemi ile birlikte görülür ve çoğunluğu üriner sisteminin fonksiyonel veya anatomik bozuklukları ile ilişkilidir. Bir ile beş yaş arası kız çocuklarındaki bakteriüri prevalansı %4,5'e ulaşmakta, erkek çocuklarda ise %0,5'e düşmektedir. Okul çağındaki kız çocuklarındaki bakteriüri prevalansı %1 civarındadır (8).

Üretranın son kısmı dışında, üriner sistem sterildir. Bazı kişilerde bakterilerin üriner sisteme girişi, yerleşme ve çoğalmalarına karşı dirençte bir eksiklik olup, İYE sık sık tekrarlar (9). Bir yaştan altında erkeklerde, İYE'nın tekrarlama oranı %18, 1 yaştan üzerinde ise %32'dir. Kızlarda ise bu oran sırasıyla %26 ve %40 olarak bulunmuştur (10). Semptomlu ve semptomsuz bakteriürinin sıklığı, hastanın yaşı ve cinsiyeti yanında, tanı metoduna bağlı olarak da değişir. Yenidoğan döneminde

bakteriüri insidansı %1-1,4 arasında olup, erkeklerde kızlara göre 2,8-5,4 kat daha fazladır (11). Altıncı aydan sonra İYE sıklığı kızlarda daha fazladır (12).

2.2.1. Bakteriler

İYE'nın çoğunda etken, enterobakteriler olarak bilinen gram negatif aerobik basillerdir. Bunların içerisinde *Escherichia coli*, klebsiella, enterobakter, sitrobakter, proteus, providensiya, morganela, serratia ve salmonella türleri bulunur. İYE'nın etkenlerini %80 oranında *E. coli* oluşturur. Bu grubun dışındaki psödomonas da yine gram negatif aerobik bir basildir. İYE etkeni olan psödomonaslar çoğunlukla düşük virülansa sahiptir ve konak savunma mekanizmaları normal olduğu sürece dokulara yayılmazlar. Gram pozitif ajanlardan en çok stafilokok ve enterokok türleri görülür. Gayita florasında, *E. coli*'ye oranla 100-1000 kat daha çok bulunmalarına rağmen, anaerobik etkenler İYE'nda nadiren görülür (11). Antibiyotik proflaksisi alan tekrarlayan İYE'nda daha çok proteus, klebsiella ve enterobakter türleri sorumlu iken üreme sistemi anormallikleri olan ya da aletli girişim yapılan hastalarda psödomonas, serratia ve kandida türleri daha sık görülür (13).

2.2.2. Patojenez

İYE oluşumunda bakteriye ait virülans faktörleri ve konağın savunma mekanizmalarının karşılıklı olarak etkileştiği karmaşık bir patojenez söz konusudur.

2.2.2.1 Bakteriyel virülans etkenleri

Üropatojenik bakteri kavramı, kolon florası içerisindeki belirli türlere işaret eder. Bu, üroepitelde bakteri kolonizasyonunu artırıcı özel virülans faktörlerinin varlığına bağlıdır. Bu faktörler yardımı ile bakteriler üriner epitele tutunur, kolonize olur, doku içerisine yayılır ve böylece üretra, mesane veya böbrek dokusu içerisinde enflamasyonu başlatabilir. Adherans faktörleri, kapsül K antijeni, hemolizin yapımı, kolisin yapımı, demiri kullanabilme ve serumun antibakterisit etkisine karşı direnç, bugüne kadar tanımlanmış virülans faktörlerinden bazılarıdır. Bütün enfeksiyonlarda

ilk adım bakterinin üriner sistem epiteline tutunmasıdır. Dokuya yayılım, enflamasyon ve hücre zedelenmesi ikincil olaylardır (11).

Üropatojenik bakteriler, üriner sistem epitel hücreleri üzerindeki özel reseptörlere bağlanabilir, bunun yanında elektrostatik ve hidrofobik faktörler yoluyla doğal olarak da bağlanabilirler. Bu tutunmadan sonra virülen bakteriler üriner sistemde bir yapı anormallığı olmasa bile, üst üriner sisteme doğru çıkabilirler. Üriner sistem epiteline bağlanmada bakterinin dış zarfı veya kapsülü ya da pilileri üzerinde bulunan adezinler aracılık eder. Birkaç farklı pili tanımlanmıştır. Bunlardan P1 kan grubu eritrositlere bağlanabilenleri P-fimbria olarak isimlendirilir. Benzer reseptörler insan üriner sistemi epitel hücrelerinde de bulunur. P-fimbria aracılığı ile olan bağlanmada aynı zamanda endotoksin salınımı da gerçekleşir. Piyelonefritlerden izole edilen *E. coli*'ler arasında P-fimbriyalı olanların oranı %74-94 olarak bulunmuştur. Bu oran, sistitlerde %19-23 semptomsuz bakteriürde %14-18, gayita florasında ise %17-16 arasındadır (9,11). Hayvan çalışmalarında reflüsü olmayan mesaneye P-fimbriyalı bakteri verilmesi ile %66 oranında piyelonefrit gelişmiş, P-fimbriasız *E. coli* verilenlerin hiçbirisinde piyelonefrit oluşmamıştır (14).

Diğer virülans faktörlerinden kapsüller K antijeni, bir polisakkarid olup, bakteriyi kompleman lizisinden ve fagositozdan korur. Böbrek dokusunda bakterinin sürekli kalmasına yardım eder. Hemolizin, böbrek tübüler hücreleri zedeleyebilen proteinlerdendir. Kolisin piyelonefrit yapıcı *E. coli*'lerin yaptığı bir proteindir ve diğer bakterileri öldürür. Aerobaktin, bakterinin demiri bağlama özelliğini artırır. Bu virülans faktörlerinin etkisi ayrı ayrı olmayıp, birbirini tamamlama şeklindedir.

2.2.2.2. Konak savunma etkenleri

İYE oluşumunda bakteri virülans özellikleri kadar, konağa ait mekanik, hidrodinamik, adezyon önleyici, reseptörler ve immünolojik faktörler de önemlidir.

2.2.2.2.1. Perine ve üretraya ait etkenler

Günlük periüretra kültürlerinin incelenmesi, bakteriürden önce periüretrada kolonizasyon olduğunu göstermiştir (15). Erkek çocuklarda ilk yaş içerisinde sünnet

derisinde bakteri kolonizasyonu olmaktadır (16). İn vitro çalışmalar, P-fimbriyalı *E. coli*'lerin sünnet derisi mukoza hücrelerine çok iyi tutunduğunu göstermiştir. İlk 6-12 aydan sonra İYE'nın kızlarda daha fazla görülmesinde, üretranın kısa olması sebebiyle bakterilerin mesaneye daha kolay ulaşabilmelerinin rolü vardır (11).

2.2.2.2.2. Mesane savunma etkenleri

Mesanenin yüksek bir idrar akımı ile sık sık ve tam olarak boşaltılması, mesane idrarındaki bakteri sayısını önemli derecede azaltmaktadır. Bu yıkama etkisi sadece önleyici değil, aynı zamanda tedavi edici bir etkiye de sahiptir. Mesane duvarının antibakteriyel etkisi bir diğer savunma mekanizmasıdır. Ancak etki derecesi sınırlıdır ve bakteri sayısı çok fazla olursa yetersiz kalır (17). Kabızlık, muhtemelen kolondaki kitle etkisi ile mesane boşalmasını engeller ve mesanede artık idrar kalmasına yol açarak İYE oluşmasını kolaylaştırır (17,18). Mesanenin yetersiz boşalması, hidrokinetik savunma etkisini ortadan kaldırmaktadır. VUR (vesikoureteral reflü) ve tıkaçıcı lezyonlarda idrar akımının bozulması belirgindir. İster organik sebeplere, isterse mesane fonksiyon bozukluğuna bağlı olsun, mesanede 5 ml'den fazla artık idrar kalması, enfeksiyon riskini artırmaktadır (10). Bakteriler mesanede yerleştikten sonra, idrar akımına karşı yukarı doğru tırmanmalarına fiziksel bir engel yoktur. VUR ve üreter genişlemesi varsa, bu daha kolay olur. Bakteri endotoksinlerinin üreterde genişleme yaptığı gösterilmiştir (19). VUR olmasa bile bu, bakterinin böbreğe ulaşmasını kolaylaştırır.

2.2.2.2.3. Böbreğe ait etkenler

Böbreklerin papilla ve medulla bölümleri, kortekse oranla enfeksiyona daha duyarlıdır. Meduller bölgedeki düşük p^H , yüksek ozmolalite, düşük kan akımı ve yüksek amonyak konsantrasyonunun etkisi vardır. Bu faktörler lökosit kemotaksisini bozar. Amonyak, kompleman 4'ü inaktive eder. Su diürezinin artması, medüller kan akımını artırarak enfeksiyona karşı direnç sağlar. Böbrek kan akımının erişkin değerlerine ulaşması 2 yaş civarında gerçekleşir (17).

2.2.2.3. İmmün mekanizmalar

Akut piyelonefrit sırasında hem lokal böbrek içi, hem de sistemik antikor cevabı oluşur (20,21). Antikorlar O ve K antijenleri ve P-fimbriaya karşı gelişir.

Piyelonefritte idrarda IgG ve IgA görülür ve bu serumdaki antikor artışından önce olabilir. Enfeksiyon ardından idrarda antikor görülmesi, aynı bakteri ile yeniden enfeksiyon oluşmasına karşı koruyucu olabilir. Yeni enfeksiyonların %80'den çoğunun farklı *E. coli* türlerine bağlı olması da, humoral bağışıklığı destekler. Yenidoğan döneminde idrarda IgA hemen hiç bulunmaz, fakat birkaç hafta içinde hızla artar. Anne sütü alanlarda ise önemli derecede daha yüksektir. Bu yüzden, anne sütü ile beslenen bebeklerde İYE daha az görülür (17,22).



2.3 Probiyotikler ve Prebiyotikler

2.3.1 Tanım ve tarihçe

İlk çağlardan beri, mikroorganizmaların enfeksiyonların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. “Biyolojik tedavi edici ajanlar” terimi bazı hastalıklara karşı özel etki gösteren mikroorganizmaların tanımı için kullanılır. Modern anlamda biyolojik tedavi edici ajanların kullanımı ile ilgili, ilk fikir 1908 yılında “Nobel tıp ödülü” sahibi olan Rus bilim adamı Ellie Metchnikoff’a aittir. Metchnikoff, bazı bakterilerin *Vibrio cholerae*’nın üremesini uyarırken, diğerlerinin üremesini azalttığını göstermiştir (23). Son yıllarda güncel hale gelen biyolojik tedavi edici ajanlar pratik olarak iki ayrı grupta ele alınabilir: prebiyotikler ve probiyotikler:

Prebiyotikler, vücutta belli bir grup mikroorganizmanın aktivitesini veya çoğalmasını uyaran, sindirilemeyen maddelerdir. Prebiyotikler oligosakkarid yapıdadır ve kolonda laktobasillerin ve bifidobakterilerin çoğalmasını veya aktivitelerini ya da her ikisini birden seçici olarak uyarırlar (24).

Probiyotikler, canlı mikrobik gıda tamamlayıcılarıdır. İn vivo patojenlere karşı baskılayıcı aktiviteye sahiptirler. Probiyotik kelimesinin anlamı “Hayat için” demektir. Bu kelime gastrointestinal sistem ekolojisinde, önemli etkileri olan bazı mikroorganizmaları kapsar. Bu kelime “dost bakteri” anlamına da gelmektedir. Bu mikroorganizmalar canlılarda intestinal ekosistemin kurulmasında ve korunmasında rol oynarlar.

Probiyotiklerin tedavi amacıyla kullanılabilmesi için: Sayılarının yeterli olması, değişmeden kalabilmeleri, verildiklerinde ve sindirim süresince yaşıyor olabilmeleri, intestinal ekosistemde canlılıklarını koruyabilmeleri, zararsız olmaları ve konak savunması üzerinde olumlu etki göstermeleri gerekmektedir (25).

Fermente yiyeceklerin komponenti olarak, yararlı mikroorganizmaların insan diyetindeki rolleri bilinmesine rağmen, insan sağlığına faydalarındaki ilginçlikler ve probiyotiklerin tedavideki potansiyelleri, klinik tıpta son derece yenidir. Antibiyotiklere olan güvenin azalmasına karşılık, probiyotikler klinik olarak, potansiyel ilginç ajanlar olarak kalmaktadırlar. Antibiyotik kullanımı, GİS’de

mikrobiyal dengeyi bozmakta, böylece gastrointestinal ve genitoüriner sistem enfeksiyonlarına zemin hazırlamaktadır.

İnsan GİS'inde 400'ün üzerinde farklı mikroorganizma bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar arasındaki denge ile besinlerin sentezi ve emilimi sağlanmakta, lokal GİS'ne ait immün sistem oluşturulmaktadır (26). Laktobasiller, bu sistemde en iyi tarif edilen ve en iyi bilinen mikroorganizmalardır. Yoğurt kültüründeki, *Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*'un insan GİS'ine nasıl olup da kolonize oldukları açık değildir. Düzenli yoğurt alınmasının, bu bakterilerin GİS'de devamlılığının sağlandığı zannedilmektedir (27).

İntrauterin dönemde steril olan barsağın, ilk flora elemanları, doğum esnasında annenin vajen florasından alınan laktik asid bakterileridir. Barsak florasının içeriği, daha sonraki dönemde konağa ve mikroorganizmalara ait faktörler tarafından belirlenir (28). İnsan barsak florasının büyük bir kısmını, anaerobik, spor yapmayan mikroorganizmalar oluşturmaktadır: Bakteroides, eubakterium, enterokok, fusobakter, peptostreptokok, ruminokok, laktobasil türleri ve *E. coli* barsak florasında yer alan mikroorganizmalardır (29).

İnsan barsak mikroflorasının öneminin anlaşılması probiyotikleri ilginç hale getirmiştir. Probiyotik ürünlerin etkileri arasında; immün cevabın artması, kolon mikroflorasının dengelenmesi, adjuvan aşısı etkisi, antibiyotik tedavisine bağlı gelişen diyarenin tedavisi, rotavirüs ve *Clostridium difficile*'ye bağlı kolitin kontrolü, *Helicobacter pylori*'ye bağlı ülserden korunma sayılabilir. Probiyotik suşlardan; laktobasiller, bifidobakter ve enterokoklar en iyi bilinenlerdir. Bunlar arasında *L. acidophilus*, *L. schsonii*, *L. casei*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. infantis*, *E. fecalis*, *E. faecium* bulunur (30).

Probiyotikler ile ilgili klinik uygulamalardan, en iyi bilineni akut diyare tedavisidir. Diğerleri barsak enflamasyonunun azaltılması, barsak mukozal fonksiyon bozukluğunun normalleştirilmesi, hipersensitif reaksiyonların azaltılmasıdır. Böylece probiyotik tedavi, barsak mikroflorasının düzenlenmesinde, barsak bariyer fonksiyon bozukluğunda ve enflamatuvar cevap ile birliktelik gösteren klinik durumlarda tedavi edici olarak önerilebilir (31, 32). Yüksek risk taşıyan prematüre bebeklerde, turistlerde, antibiyotik alan çocuklarda, barsak flora içeriğinin düzenlenmesi çok önemlidir (33).

2.3.2 Probiyotik ajanların mekanizması

Probiyotik ajanlar çeşitli yollarla etki ederler. Bunların içinde; kolonizasyona direnç, antimikrobiyal maddelerin üretimi, patojenlerin adezyonunun önlenmesi, toksinlerin azaltılması, lokal ve periferel immüitenin uyarılması, fırça yüzey enzim aktivitesinin uyarılması, sekretuar IgA'nın uyarılması ve mikrobiyal translokasyonun önlenmesi vardır.

2.3.2.1 Kolonizasyona direnç

Normal floranın, GİS'de hastalık yapıcı bakterilerin kolonizasyonunu önlediği bilinmektedir. Eğer normal GİS florası bazı sebeblerle değişmişse, patojenlerin aşırı üremesini engelleme kabiliyeti tehlikeye düşebilir. Bu durumda probiyotiklerin etkisi; yararlı organizmaların uyarılması ve zararlı organizmaların doğrudan baskılanması şeklinde olmaktadır (34).

2.3.2.2 Antimikrobiyal maddelerin üretimi

Pek çok probiyotik, direk antimikrobiyal etki gösteren madde üretebilme kabiliyetine sahiptir. Organik asidler, hidrojen peroksidler ve bakteriosinler patojenler üzerinde baskılayıcı etkisi bilinenlerden birkaçıdır.

2.3.2.3 Patojenlerin adezyonunun önlenmesi

Bazı biyolojik tedavi edici ajanların GİS epitelyal duvarına yapışabilme özellikleri vardır. Bu sayede probiyotikler, patojenler ile yarışır. *L. acidophilus*'un, insan barsak hücre kültüründe birkaç barsak patojeninin yapışmasını önlediği rapor edilmiştir (35). Sakkaromiçesler tarafından üretilen ürünlerin, *E. histolitica* ile eritrositlere yapışmada yarıştığı gösterilmiştir (36).

2.3.2.4. Lokal ve periferal immünitinin uyarılması

Bazı probiyotiklerin lokal ve periferal immüniteyi uyardığına dair raporlar vardır. *S. boulardii*'nin ağızdan verilmesinden 3 hafta sonra, CD4 (+) hücrelerinin periferal kanda arttığı görülmüştür (37).

2.3.2.5. Fırça yüzey enzim aktivitesinin uyarılması

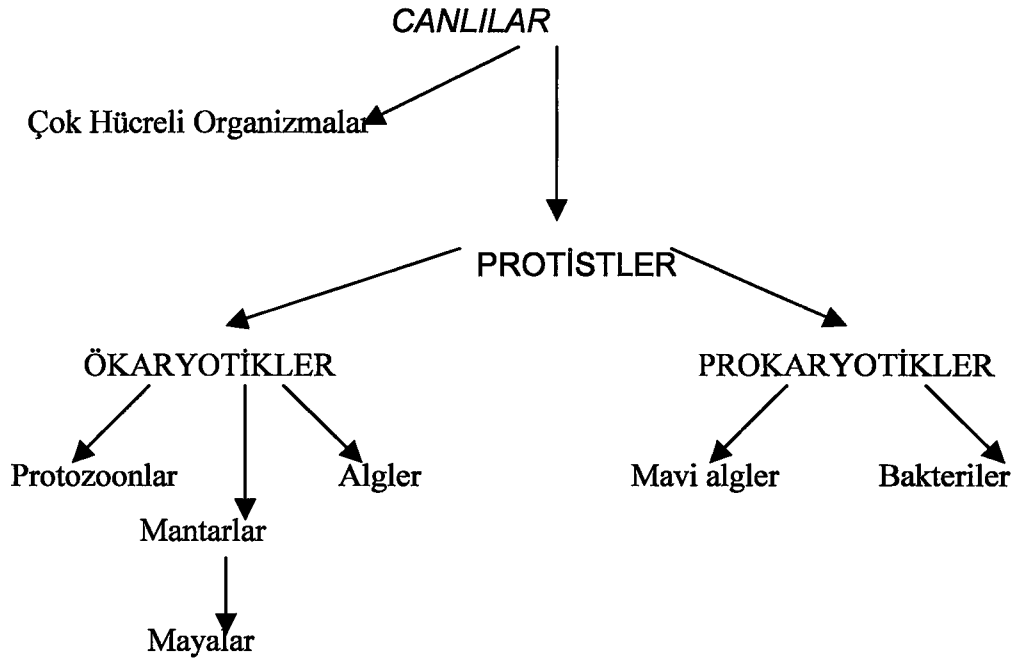
S. boulardii verilmesinden sonra fırçası kenarlarda laktaz, alfa glukronidaz ve alkalin fosfataz enzim aktivitesinin arttığı görülmüştür (38). *L. casei* GG ve *S. boulardii* verilmesinden sonra barsak sekretuar IgA seviyesinin arttığı gösterilmiştir (39).

2.3.2.6. Mikrobiyal translokasyonun önlenmesi

Mikrobiyal translokasyon, mikropların GİS'den mezenterik lenf nodlarına, dalağa, karaciğere, böbreklere geçmesidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış sıçanlarda, *S. boulardii*'nin ağız yoluyla uygulanmasının, *C. albicans*'ın mezenterik lenf bezleri, karaciğer ve böbreklere yayılma hızını ve mezenterik lenf bezi, dalak ve böbreklerin bir birim ağırlığı başına düşen, yayılmış *C. albicans* sayısını, anlamlı düzeyde azalttığı bulunmuştur (40).

2.3.3. *Saccharomyces boulardii*

İlk kez Endonezya'da bir tür findık (lychee meyvesi) kabuğundan elde edilen patojenik olmayan bir mayadır (41). Mayaların ortak karakterleri, kalıcı veya baskın tek hücreli mantar olmalarıdır. Bakterilerden, daha basit yapıları ve karakteristik özellikleri ile tamamen farklıdır. Mayalar, mikroorganizmaların sınıflandırılmasında ökaryotik mikroorganizmaların sınıfında yer alır.



Şekil 1. Mayaların diğer mikroorganizmalar içerisindeki yerleri.

Mayalar antibiyotiklere dirençlidirler. *S. boulardii* antibiyotiklere dirençli, antifungal ajanlara ise duyarlıdır (42, 43, 44, 45). Polisakkarid yapıdaki hücre duvarı, esas olarak glukan ve mannandan oluşur. Sitoplazması özellikle aminoasitler ve B vitamininden zengindir. Sitoplazmada sükröz boldur (42). Liyofilizasyon, dondurarak kurutma işlemidir. Bu işlem, mikroorganizmaların uzun süreli ve değişmeden saklanması için kullanılabilir. *S. boulardii*'nin 250 mg'lık bir liyofilize formunda, 5×10^9 canlı *S. boulardii* hücresi vardır (42, 43, 44, 45).

S. boulardii, ekmek yapımında kullanılan maya mantarı olan *S. cerevisia*'dan bir takım metabolik ve moleküler parametreler bakımından farklıdır (46).

S. boulardii, mide asidiyle karşılaştığında, sindirilmeden canlı kalır ve her gün kullanıldığında, tüm sindirim sisteminde canlı olarak saptanabilir (47). Verildikten 3-5 gün sonra sabit olarak gayitada kalabilmektedir. Verilmesinin kesilmesinden 2-6 gün sonra gayitada tespit edilememektedir (48). *S. boulardii*'nin sıçanlarda anaerob bakterilere karşı etki gösteren, klindamisin ve ampsilinle eş zamanlı olarak uygulanması, gayitada bulunan maya hücresi sayısını artırır (47). *S. boulardii*'nin farmakodinamik özellikleri : doğrudan mikrobiyal antagonizma,

toksinlerin barsak reseptörlerine bağlanmasını önlemek, antisekretuar etki, enzim sunumu, barsağın savunma mekanizmasını uyarmak ve trofik etki olarak tanımlanır (49).

S. boulardii doğrudan antagonizma etkisi ile in vitro ortamda *C. albicans*, *E. coli*, shigella, *S. tifi* ve diğer mikroorganizmaların çoğalmasını engeller (42). İn vivo sıçanlardaki *C. albicans* popülasyonunu 10-50 kez azaltabilir.

S. boulardii antisekretuar etki ile kolera toksinlerinin in vivo ortamda sebep olduğu lezyonların önlenmesi ya da daha az şiddetle ortaya çıkmasını sağlar (50). Sıçan ileumunda, *C. difficili* toksininin sebep olduğu sıvı sekresyonu ve mannitol geçirgenliği, *S. boulardii* tarafından anlamlı düzeyde azaltılır (51).

S. boulardii'de bulunan poliaminler (spermin, spermidin) deney hayvanlarında barsak mukozası üzerinde saf spermin ve spermidine eş değer nicelikte olmak üzere, aynı trofik etkiyi göstererek, disakkarid etkinliğini artırır (52). Genç deney hayvanlarına verilen, yüksek miktardaki spermin ve spermidin; laktaz, sükröz, maltaz ve aminopeptidaz gibi enzimlerin etkinliğinin ve villus ve kriptlerdeki immunglobulin salgılanmasının artmasına sebep olur (49).

Genel bir kural olarak, üreme gösteren diğer mantarlarda olduğu gibi, *Saccharomyces* genusunun mayalarında da insana karşı patojenik bir özellik yoktur. Farelerde ve sıçanlarda aktif komponentin LD50 değeri (verildiği deney hayvanlarının yarısını öldüren doz) saptanmamıştır (42).

Köpeklerde günde 1 gr ağızdan aktif komponentin 6 hafta verilmesi ile toksik bir etki gözlenmemiştir. 500 mg/gün olmak üzere 10 gün süre ile kullanan erişkinlerde, kan ve idrarda temel hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişiklik gözlenmemiştir (42). İki hafta süreyle 1 gr/gün dozu ile verilen, 7 sağlıklı erişkin gönüllünün, veriliş öncesi ve sonrası alınan jejunal mukoza biyopsi örneğinin histolojik incelemesinde, morfolojik bir anormallik ya da değişiklik görülmemiştir (43).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 10 Eylül 2002 ve 15 Kasım 2002 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D'nin genel ve özel çocuk polikliniklerine başvuran hastalar arasından seçilerek yapıldı. Çalışmaya mevcut hastalığından veya yeni aldığı tanıdan dolayı antibiyotik kullanması gerekmeyen ve son 6 hafta içinde antibiyotik kullanmamış hastalar, ailelerine izah edilerek ve onayları alınarak dahil edildiler.

Hastaların yaşı, cinsiyetleri, sünnet durumları kaydedildi. Hastalara herhangi bir genital bölge temizliği yapılmadan perine ve periüretal bölge kültürleri alındı. Kültür için steril ucu pamuklu çubuk (eküvyon) kullanıldı.

Perine kültürleri için, sırt üstü yatırılan hastanın dizleri karnına doğru iyice çekilerek rahat bir görüş alanı sağlandı. Eküvyon yaklaşık 2 cc steril serum fizyolojik ile ıslatıldıktan sonra, erkek çocuklarda anüsden biraz uzakta bir noktadan başlayarak, eküvyon hem kendi eksenini etrafında döndürülerek hem de skrotumlara kadar ilerletildikten sonra, tekrar başlangıç noktasına gelmek üzere uygulandı. Böylece perine bölgesinden bir çember oluşturacak şekilde kültür alınmış oldu. Kız çocukları için, aynı işlem skrotum yerine dış labiyumlara kadar uygulandı.

Periüretal bölge kültürleri için, erkek çocuklarda, ayrı bir steril eküvyon, yine 2 cc steril serum fizyolojik ile ıslatıldıktan sonra; sünnetsiz erkek çocuklarda, sünnet derisi iyice geriye çekildikten sonra dış üretral ağzının etrafından; eküvyon kendi eksenini etrafında da döndürülerek kültür alındı. Kız çocuklarında ise, dış labiyumlar parmaklar yardımıyla birbirinden uzaklaştırıldıktan sonra introitus bölgesine açılan dış üretral ağzının etrafından aynı şekilde alındı.

Kültürler alındıktan sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalı servis laboratuvarında, ayrı ayrı hem %5 insan kanlı besi yerlerine, hem de EMB (Eosin Metilen Blue) 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 hastalardan yine aynı işlemler yapılarak perine ve periüretal kültürler alındı. Çalışmaya alınan hastalardan, ilacı eksik alanlar, takip süresi içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullananlar ve kontrol kültür örneği için zamanında gelmeyenler araştırmadan çıkarıldılar.

İlk alınan kültür sonuçlarına çocukların cinsiyet, yaş ve sünnet durumlarının etkisi karşılaştırıldı.

Yine uygun vakaların *S. Boulardii* verilmesinden önce ve *S. Boulardii* verilmesinden sonra kültür sonuçları değerlendirildi. “ Üropatojen” tanımı *E. Coli*, *Klebsiella spp.* ve *Proteus mirabilis* için kullanıldı.

Bulgularda istatistiki karşılaştırmalar için McNemar Ki- Kare testi, Yates’ in düzeltilmeli Ki- Kare testi ve Fisher’ in Kesin Ki- Kare testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Genel ve özel çocuk polikliniklerine 10 Eylül 2002 ile 15 Kasım 2002 tarihleri arasında başvuran hastalardan, fizik muayene ve tahlil sonuçlarına göre antibiyotik kullanması gerekmeyen ve son altı haftadır da antibiyotik kullanmamış olanlar çalışmaya dahil edildiler.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde İYE ve geçirilmiş İYE hikayesi mevcut değildi.

Böylece, bu çalışmaya başlamadan önce ailelerine bilgi verilip, izinleri alınan 54 çocuk çalışmaya alındı.

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. Erkek çocukların 20'si sünnetli (%47,7), 22'si (% 52,3) sünnetsizdi.

Çalışmaya alınan çocuklardan, *Saccharomyces boulardii* verilmesinden önce ve sonra alınan perine ve periüretal bölge kültürlerinde üreyen bakteriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

S. boulardii verilmesinden önce elde edilen 54 adet perineal kültürlerin 16'sında (% 29,6) ve 54 adet periüretal kültürlerin 16'sında (% 29,6) olmak üzere toplam 32 kültürde, üropatojenlerden birinin veya birkaçının ürediği tespit edildi.

Tablo 1. *S. boulardii* verilmesinden önce ve sonra perineal ve periüretal bölgelerden elde edilen kültür sonuçları

Hasta No	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Sünnet durumu	S. boulardii Öncesi Perine	S. boulardii Öncesi Periüretal	S. boulardii Sonrası Perine	S. boulardii Sonrası Periüretal
1	8	E	sünnetli	S.aureus E.coli	S.aureus	S.aureus Sepidermidis	Klebsiella spp
2	8	E	sünnetli	S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus
3	11	E	sünnetli	S.aureus	S.aureus	S.aureus Sepidermidis	S.aureus S.epidermidis
4	5	E	sünnetli	E.coli S.aureus	S.aureus S.epidermidis	S.aureus Sepidermidis	S.epidermidis
5	5	E	sünnetsiz	S.aureus	E.coli	S.aureus	S.aureus
6	6	E	sünnetli	S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus
7	8	E	sünnetli	S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus
8	8	E	sünnetli	S.aureus S.epidermidis	S.aureus S.epidermidis	Sepidermidis	S.epidermidis
9	8	E	sünnetsiz	S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus
10	9	E	sünnetli	S.aureus	S.aureus S.epidermidis	S.aureus	S.aureus
11	13	E	sünnetli	S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus
12	14	E	sünnetli	S.aureus S.epidermidis	S.aureus	S.aureus	S.aureus
13	0,6	E	sünnetsiz	E.coli Klebsiella spp	E.coli	S.aureus	S.aureus
14	13	E	sünnetli	S.aureus S.epidermidis	S.aureus	S.aureus	S.aureus
15	1	E	sünnetli	Klebsiella spp E.coli	Proteus E.coli	E.coli Sepidermidis	E.coli S.epidermidis
16	1,5	E	sünnetsiz	S.aureus	Klebsiella spp	Klebsiella sp	Klebsiella spp
17	3	E	sünnetsiz	S.aureus Klebsiella spp.	S.aureus	S.aureus	S.aureus
18	4	E	sünnetli	S.aureus S.epidermidis	S.aureus	S.aureus Sepidermidis	S.aureus
19	4	K		S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus
20	4	E	sünnetsiz	S.aureus S.epidermidis	S.aureus	S.aureus	S.aureus
21	4	K		E.coli Enterokok	E.coli	Sepidermidis	S.epidermidis
22	0,5	K		E.coli	E.coli	Ecoli Proteus Enterokok	E.coli Enterokok
23	11	E	sünnetli	S.aureus S.epidermidis	S.aureus S.epidermidis	S.aureus	S.aureus
24	9	E	sünnetli	S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus

Hasta No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Sünnet durumu	S. boulardii Öncesi Perine	S. boulardii Öncesi Periüretra	S.boulardi Sonrası Perine	S. boulardii Sonrası Periüretra
25	8	K		S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus S.epidermidis
26	7	E	sünnetsiz	E.coli S.aureus	E.coli S.aureus	E.coli	E.coli
27	0,25	E	sünnetsiz	S.aureus	E.coli	E.coli Sepidermidis	S.aureus S.epidermidis
28	0,6	E	sünnetsiz	Klebsiella spp.	Klebsiella spp.	Klebsiella sp.	Klebsiella spp.
29	1	E	sünnetli	Proteus E.coli	Proteus	Proteus S.aureus	Proteus
30	3	K		E.coli	E.coli	Klebsiella sp. Proteus	Klebsiella spp Proteus
31	14	E	sünnetli	S.aureus S.epidermidis	S.aureus	S.aureus	S.aureus
32	3,5	E	sünnetsiz	S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus
33	9	K		E.coli	E.coli Enterokok	S.aureus Sepidermidis	Enterokok
34	3,5	E	sünnetsiz	S.aureus S.epidermidis	E.coli	S.aureus	E.coli
35	4	K		E.coli	E.coli Psödomonas	E.coli	S.aureus
36	10	K		S.aureus	S.aureus S.epidermidis	S.aureus	S.aureus S.epidermidis
37	9	E	sünnetli	S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus
38	8	E	sünnetsiz	S.aureus S.epidermidis	S.aureus	S.aureus Sepidermidis	S.aureus
39	12	E	sünnetli	E.coli S.aureus	S.aureus	E.coli	Üreme yok
40	6	E	sünnetsiz	S.aureus S.epidermidis	S.aureus S.epidermidis	S.aureus Sepidermidis	S.aureus S.epidermidis
41	6	K		S.epidermidis Enterokok	E.coli	Sepidermidis	S.aureus
42	0,5	K		S.epidermidis Enterokok	S.epidermidis Enterokok	Sepidermidis S.aureus	S.epidermidis S.aureus
43	0,16	E	sünnetsiz	Enterobakter	S.epidermidis	Enterobakter	Enterobakter
44	8	E	sünnetli	S.aureus S.epidermidis	S.aureus S.epidermidis.	S.aureus	S.aureus
45	4	E	sünnetsiz	S.epidermidis	Enterokok	Sepidermidis	Enterokok
46	6	E	sünnetsiz	S.epidermidis	Enterokok .	Sepidermidis	Enterokok .
47	6	E	sünnetsiz	Enterokok	E.coli	Enterokok Sepidermidis	Enterokok S.epidermidis
48	4	E	sünnetsiz	E.coli	Enterokok	Sepidermidis	S.aureus
49	0,41	E	sünnetsiz	Enterokok	S.epidermidis	S.aureus	S.epidermidis
50	8	K		S.epidermidis	S.epidermidis	S.aureus	S.aureus
51	6	K		E.coli	S.epidermidis	Sepidermidis	Enterokok
52	9	E	sünnetli	S.aureus S.epidermidis	S.aureus S.epidermidis	S.aureus	S.aureus
53	6	E	sünnetsiz	S.aureus	S.aureus	S.aureus	S.aureus
54	4	E	sünnetsiz	S.epidermidis	S.aureus	S.aureus Sepidermidis	S.aureus S.epidermidis

Tablo 2’de çocukların cinsiyeti ile *S. Boulardii* 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 ($p > 0,05$).

Tablo 2. *S. boulardii* 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

($p > 0,05$)

Kız çocuklarında *S. boulardii* verilmesinden önce üropatojen tespit edilen kültürlerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir. Buna göre her iki bölgeden alınan kültürlerde üropatojen sayısı 1 yaş üzerindeki kızlarda oransal olarak daha fazlaydı. Ancak istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 3. Kız çocuklarında *S. boulardii* verilmesinden önce üropatojen tespit edilen kültürlerin yaşlara göre dağılımı.

Üropatojen kültür	Sayı (n)	1 yaş ve altı	1 yaş üzeri
Perine	6	1	5
Periüretra	6	1	5
Toplam	12	2	10

($p > 0,05$)

Erkeklerde *S. boulardii* verilmesinden önce üropatojen tespit edilen kültürlerin yaşlara göre dağılımı Tablo 4’de gösterilmiştir. Buna göre yaş grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4. Erkek çocuklarda *S. boulardii* verilmesinden önce üropatojen tespit edilen kültürlerin yaşlara göre dağılımı.

Üropatojen kültür	Sayı (n)	1 yaş ve altı	1 yaş üzeri
Perine	10	4	6
Periüretra	10	5	5
Toplam	20	9	11

(p > 0,05)

Erkeklerde *S. boulardii* verilmesinden önce periüretral bölgelerinde üropatojen tespit edilen kültürlerin sünnet durumu ile karşılaştırılması yapıldı. Sonuçlar Tablo 5’de sunuldu. Buna göre periüretral bölgede üropatojen tesbiti açısından sünnetli ve sünnetsiz erkek çocuklar arasında oransal olarak fark vardı: % 20 sünnetli, % 80 sünnetsiz. Ancak istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (p > 0.05).

Tablo 5. Erkeklerde periüretral bölgede üropatojen tespit edilen kültürlerin sünnet durumu ile karşılaştırılması.

Sünnet durumu	Sayı (n)	Oran (%)
Sünnetli	2	20
Sünnetsiz	8	80
Toplam	10	100

(p > 0,05)

Kültür sonuçlarından; *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter ssp.* *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *Proteus mirabilis* değerlendirildi.

Perineal kültürlerde üreyen bakteriler ve bunların *S. boulardii* verilmesinden öncesi ve sonrası kültür sayıları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. *S. boulardii* verilmesinden önce ve sonra alınan perineal kültürlerdeki bakterilerin dağılımı (n= 54)

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

Perineal bölgenin flora bakterilerinden olan *S. aureus*, *S.epidermidis*, enterokok için *S. boulardii* verilmesinden önce ve sonrasındaki kültürlerde fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Bu bakterilerin üropatojen özelliği olmadığı gibi *Enterococcus spp.*'nin probiyotik özelliği de bulunmaktadır.

S. boulardii sonrası *E.coli* kültür sayısının istatistiki olarak, anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü ($p < 0,05$).

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

Periüretal bölge kültürlerinde üreyen bakteriler ve bunların *S. boulardii* verilmesinden öncesi ve sonrası kültür sayıları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. *S. boulardii* verilmesinden önce ve sonra periüretal kültürlerdeki bakterilerin dağılımı (n=54).

Bakteri adı	<i>S. boulardii</i> öncesi	<i>S. boulardii</i> sonrası	X ²	P
<i>S. aureus</i>	31	35	1,14	0,29
<i>S. epidermidis</i>	12	13	0,08	0,78
<i>Enterococ spp</i>	5	6	0,20	0,65
<i>Enterobacter spp</i>	-	1	0,00	0,00
<i>E. coli</i>	13	4	9,00	0,003
<i>Klebsiella spp.</i>	2	4	2,00	0,16
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2	0,00	1,00

Periüretal flora bakterilerinden *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus spp.* için *S. boulardii* öncesi ve sonrası üreme durumu açısından fark yoktu ($p > 0,05$). *E. coli* için ise kültür sayısının istatistiki olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p < 0,05$).

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

Alınan periüretal kültürlerden birinde psödomonas saptandı. Periüretal kültürlerin birinde de üreme olmadı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Flora olarak bilinen mikroorganizmalar, doğal direnç mekanizmalarından birisidir. İnsan genitoüriner sisteminin bazı kısımları hem deri hem de gayita florası elemanlarını içerir. Sıklıkla laktobasiller, *S. aureus*, *S. epidermidis*, difteroid basiller bu bölgede hakimdir. Floranın değişmeden kalması enfeksiyonlardan korunmada önemlidir (1).

İYE patogeneğinde periüretal bakteriyel kolonizasyonun ilk adım olduğu görülmektedir. Bu bölge florasının genitoüriner sistem enfeksiyonlarındaki önemiyle ilgili çalışmalar daha çok kadınlarda yapılmıştır. Çocukluk yaş dönemindekiler ise sınırlıdır. Bollgren ve ark (3) yaşları 0-16 arasında değişen 394 kız ve 305 erkek sağlıklı çocukta periüretal aerobik bakteriyel florayı incelemiş ve her iki cinsten de hayatın ilk haftasında *E. coli*, enterokoklar ve stafilokokların periüretal bölgeye hakim olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada *E. coli* ve enterokokların ilk yıldan sonra gittikçe azaldığı ve 5 yaşından sonra yetersiz hale geldiği görülmüştür. Ayrıca yenidoğanda *E. coli* kolonizasyonunun erkeklerde daha fazla olduğu, yenidoğan döneminden sonra *E. coli* kolonizasyonunun kızlarda her yaşta daha yoğun bulunduğu, erkeklerde *E. coli* ve ardından proteusların ilk 6 ayda daha belirgin iken, stafilokokların çok fazla değişmediği gösterilmiştir. Marrie ve ark (53), 5 sağlıklı kadında üretal florayı 8 hafta boyunca haftada bir kez yapılan aerobik ve anaerobik kültürler ile incelemişlerdir. Aerobik kültürlerde en çok laktobasiller, *S. epidermidis* ve korinebakter izole edilirken, alfa hemolitik streptokok ve B grubu streptokok çok az izole edilmiştir. Anaeroblardan *Bacteroides melaninogenicus*, kültürlerin yarısında elde edilmiştir.

Çalışmamızda anaerob kültür kullanılmadı. Laktobasillerin diğer flora elemanlarıncı baskılanması sonucu üremediğini düşündük. Kültürlerde üreyen difteroidler değerlendirmeye alınmadı. *S. boulardii* verilmesinden önce elde edilen 54 adet perine kültürlerinin 16' sında (% 29,6) ve 54 adet periüretal kültürlerinin 16' sında (% 29,6) olmak üzere toplam 32 kültürde üropatojen olarak bilinen *E. coli*, *Klebsiella spp* ve *Proteus mirabilis*' den birinin veya birkaçının ürediği tespit edildi. Çalışmaya alınan çocukların perine ve periüretal kültürlerinde, yapılan çalışmalarla uyumlu olarak en çok *S. aureus* ve *S. epidermidis* üredi (3). Kültür sonuçları

ise *S. aureusun* daha fazla olduğu bulunmuştur. Pilili *E. coli*'nin sünnet derisinin mukozal yüzeyine bağlandığı fakat deri yüzeyine bağlanamadığını göstermişlerdir. Bir başka çalışmada patojenik bakterilerin adhezyonunun ve kolonizasyonunun sünnet ile azaltılmasının İYE'ni önleyebileceği ispatlanmıştır (4). Savaş ve ark (16) özellikle hayatın ilk yılında erkek bebeklerde İYE patogenezinde gayita bakterilerin kaynağı olarak sünnet derisinin rol oynadığını, Wiswel ve ark (5), hayatın ilk 6 ayında sünnet derisinin periüretral bakteriyel kolonizasyonu artırdığını ve özellikle üropatojen organizmaların yüksek konsantrasyonda olmasıyla birlikte olduğunu göstermişlerdir. Cascio ve ark (58) 59 VUR (vesikoüreteral reflü)'lu ve sünnetsiz hasta ile 36 sünnetli erkeği incelemişler ve antibiyotik profilaksisi alan VUR'lu erkeklerde %37, sünnetli erkeklerin %28'inde periüretral kültürlerinde üropatojen tespit etmişlerdir. VUR'lu hastalarda antibiyotik almanın sünnet derisinde bakteri kolonizasyonunu azaltmadığı, özellikle VUR'lu çocuklarda İYE riskini azaltmada sünnetin daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda da periüretral bölgede üropatojen tesbiti açısından sünnetli ve sünnetsiz erkek çocuklar arasında oransal olarak fark bulundu. Periüretra kültürlerinde üropatojen tespit edilen erkeklerin % 80' i sünnetsizdi. Ancak istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmedi. Bu durumu, çalışma grup sayımızın örnek çalışmalara göre yetersiz olmasına bağlayabiliriz. Erkek çocuklarda periüretral bölge kültürlerinde tespit edilen üropatojenlerin çoğu sünnetsiz gruba aitti ancak literatürlere uygun olmayarak çoğu 1 yaşı n üzerindeydi (57).

İYE' nin tedavisinde ve korunmasında antibiyotikler ilk seçenektir. Ancak diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi antibiyotik direncinin giderek artması yeni tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir (59). Probiyotiklerin GİS enfeksiyonlarındaki başarılı sonuçları ile ilgili pek çok çalışma vardır (25, 32, 33, 47, 49, 51, 59, 60, 61). Araştırmalar daha çok probiyotik özelliği en iyi kanıtlanmış laktobasil türleri ile yapılmıştır. Probiyotiklerin özellikle kadınlarda tekrarlayıcı İYE ve vajinitlerdeki etkisi üzerinde araştırmalar mevcut olmakla beraber oldukça sınırlıdır. Son zamanlarda antibiyotik kullanımı sonrası gelişen diyarelerde başarılı sonuçları elde edilen *S. boulardii* dikkat çekmektedir. *S. boulardii*' nin çocuklarda İYE'ndeki yararlı etkisiyle ilgili çalışmaya literatürlerde rastlanmadı. Bu sebeple çalışmamızda üropatojenlerin üriner sisteme ulaşmasında köprü görevi gören perine ve periüretral

bölgedeki aerob bakteri kolonizasyonu incelendi ve buradaki kolonizasyona *S. boulardii* isimli probiyotığın etkisi araştırıldı.

Probiyotiklerin genitoüriner sistem enfeksiyonlarındaki etkileri kadınlarda incelenmiş. Bir probiyotik olan laktobasillerin ağızdan alımından sonra vajene dağıldıkları gösterilmiştir (62). Bu çalışmada tekrarlayıcı mantar vajiniti, bakteriyel vajinit ve İYE hikayesi olan 10 kadına *L. rhamnosus* 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. Tekrarlayıcı İYE hikayesi olan kadınlara perineal *L. casei* GR-1 implante edilmesi ile koliform bakterilerin gelişmesi önlenmiş fakat enterokokal kolonizasyona etkisi görülmemiştir (63). Osset ve ark (64), 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 göstermişlerdir. Reid ve ark kadınlarda, yaptıkları araştırmalarda probiyotiklerin gelecekte ürogenital sistem enfeksiyonlarında alternatif tedavide ümit verici olduklarını vurgulamışlardır (65, 66, 67, 68). Reid (69), üç Laktobasil suşundan *L. rhamnosus* GR-1, *L. fermentum* B-54 ve *L. fermentum* RC-14'ün vajende kolonize olarak üropatojenlere karşı bariyer görevi gördüğünü göstermiştir. Barbes ve ark (70) ürogenital enfeksiyonlarda normal flora yeniden oluşana kadar biyolojik ajanlarla tedavinin patojenlerin aşırı büyümesini 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 (71).

Çalışmamızda, kültür sonuçlarından *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp. *E. coli*, *Proteus mirabilis* ve klebsiella değerlendirilmiştir. Perineal bölgenin flora bakterilerinden olan *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *Enterococcus* spp'nin *S. boulardii* verilmesinden etkilenmediği bulunmuştur. *Enterobacter* spp.'de de değişme olmazken İYE'ndan en çok sorumlu olan *E. coli*'nin *S. boulardii* verilmesinden sonra perineal bölge kolonizasyonunun azaldığı saptanmıştır. Diğer üropatojenlerden klebsiella ve *Proteus mirabilis* için ise anlamlı bir fark bulunmamıştır.

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

Çalışmamıza katılan hastaların hiç birinde, literatürlere uygun olarak yan etkiye rastlanmadı (42,43).

Enfeksiyonlardan korunmada mevcut floranın devamlılığı önemlidir. Herhangi bir nedenle flora dengesinin patojenler lehine kayması hastalıkla sonuçlanmaktadır. Perineal ve periüretal floranın korunması İYE'nin gelişmesinin ve ilerde tekrarlamasının önlenmesinde çok önemlidir. Çocuklarımıza iyi bir tuvalet temizliği alışkanlığının kazandırılması bu sebepten dolayı Halk Sağlığı'nın önemli konularındandır. Araştırmalar enfeksiyon döneminden 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 (13).

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

6. ÖZET

İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk çağının sık görülen hastalıklarındandır. Çocuklarda böbrek yetmezliği nedenleri arasında İYE'nin önemli bir yer tuttuğu göze çarpmaktadır. Son zamanlarda antibiyotik direncinin artmasından dolayı İYE'ından korunmada alternatif yollar aranmaktadır.

İYE'nin patogeneğinde perine ve periüretal bölgenin üropatojen bakteriler ile kolonizasyonu ilk adımdır. Üropatojen bakterilerin kaynağı ise barsak florasıdır. Çeşitli etkenlerle barsak florasındaki dengenin patojenler lehine kayması, hastalık oluşturmaktadır. Bu yüzden normal floranın devamlılığı çok önemlidir. Probiyotik olarak isimlendirilen, patojen olmayan canlı organizmalar, çeşitli mekanizmalar ile bozulmuş flora dengesini düzeltmektedirler.

Yıllardır insanların beslenmesinde yerleri olmasına karşın, özellikle son zamanlarda, probiyotiklerin insan sağlığı ve hastalıklarının tedavisindeki önemi ile ilgili araştırmaların sayısı giderek artmaktadır. Araştırma sonuçları, hem probiyotik içeren doğal ürünlerin, hem de probiyotik eklenerek güçlendirilmiş olan yoğurt, fermente süt gibi besinlerin tüketilmesinin, insan sağlığını olumlu etkileyeceğini göstermektedir.

Probiyotiklerin tüm diyarelerde, başta enflamatuvar barsak hastalıkları olmak üzere, enflamatuvar hastalıkların kontrolünde, atopi ve solunum yolu hastalıklarının profilaksisi ve kanser profilaksisinde kullanımının yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada çocuklarda perine ve periüretal bölgenin bakteriyel yapısı ile buradaki kolonizasyon üzerine, probiyotik özellik taşıyan, canlı maya mantarı olan *Saccharomyces boulardii*'nin etkisi incelendi. Çalışmaya, belirlediğimiz şartlara uygun 54 çocuk alındı. Her birinden elde edilen perine ve periüretal bölge kültürleri ayrı ayrı aerob kültürlerle ekildi. Her çocuğa on gün süreyle ağızdan, günde tek doz 250 mg. *S. boulardii* içeren preparatın verilmesinden sonra kültürler tekrarlandı.

İdrar yolu enfeksiyonundan en çok sorumlu olan *E. coli*'nin *S. boulardii* verilmesinden sonra hem perine hem de periüretal bölge kültürlerinde üreme oranının anlamlı şekilde azaldığı bulundu. Diğer üropatojenlerden klebsiella ve proteusda azalma tespit edilmedi. Perine ve periüretal floranın *S. boulardii*

verilmesinden etkilenmediği saptandı. Bu alışma ile İYE'nin tekrarının lenmesinde *S. boulardii* 'nin faydalı olabileceği sonucuna varıldı.



7. SUMMARY

Urinary tract infection (UTI) is a common disease of childhood. It is striking that UTI are the most common causes of chronic renal failure among children. Because the antibiotic resistance have increased recently, alternative preventive methods are being investigated.

The first step in UTI pathogenesis is the colonisation of the perineal and the periurethral regions by uropathogenic bacteria. Intestinal bacterial flora is the source of the uropathogens. The deviation of the normal intestinal flora to pathogenic, as caused by many factors, lead to diseases. For this reason, it is important to keep the normal intestinal flora uninterrupted. Probiotics are microorganisms that are not pathogen but repair the impaired flora via various mechanism.

Although probiotics are a part of human nutrition for many years, investigation concerning the importance of probiotics in human health and the treatment of disease is continuously increasing. The results of these investigations show that, consuming nutrients which contain probiotics and those like yogurt and other fermented milk products which are supplemented with probiotics, affect human health positively.

It is estimated that the use of probiotics in the treatment and control of gastroenteritis and inflammatory diseases like inflammatory bowel diseases is increasing. Also, the prophylaxis of atopia, respiratory tract diseases and cancer by using probiotics is becoming widespread.

In this research, the effect of the *Saccharomyces boulardii*—a probiotic in nature and a living yeast—on the bacterial flora and the bacterial colonisation of the perine and the periurethral region in children is studied. Fiftyfour children who met our criteria are included in our study. A perine and a periurethral region specimen taken from each children are seperately cultured in aerobic condition. Then, every subject was given one dose of 250 mg *S. boulardii* preparation per day for 10 days and subsequently on the 11. day the cultures are repeated.

The rate of growth of *E. coli*; which is most commonly isolated in UTI; in the perine and periurethral cultures after the *S. boulardii* treatment is found to have decreased meaningfully. A decreased in growth of the other uropathogens, like

klebsiella and proteus species is not found. It is found that the perine and the periurethral flora are not affected by *S. boulardii*. This study showed that *S. boulardii* could be useful in the prevention of the recurrences of UTI.



8. KAYNAKLAR

1. Murray PR. Microbial Flora in Health and Disease. In: Kobayyashi GS, Pjoller MA, Rosenthal KS. Eds. Medical Microbiology. Mosby England, 1994. s 78-83.
2. Archer GL. Staphylococcus epidermidis and other coagulase-negative staphylococci. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds. Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstone, 2000: 2092-9.
3. Bollgren I, Winberg I. The periurethral aerobic bacterial flora in healthy boys and girls. Acta Pediatr Scand, 1976; 65: 74-80.
4. Fussell EN, Kaack MB, Cherry R, Roberts JA. Adherence of bacteria to human foreskins. J Urol, 1988; 140: 997-1001.
5. Wiswell TE, Miller GM, Gelston HM Jr, Jones SK, Clemmings AF. Effect of circumcision status on periurethral bacterial flora during the first year of life. J Pediatr, 1988; 113 (3): 442-6.
6. Ünal S, Akalın HE. Üriner sistem enfeksiyonları. Kanra G, Akalın HE. Editörler. Enfeksiyon Hastalıkları. Birinci baskı, Güneş Kitabevi, 1991: 167-89.
7. Sussman M. Microbiology and defences of the urinary tract. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG. Eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Second Edition, Oxford: Oxford University Press; 1998: 1213-1230.
8. Arda B. Üriner sistem enfeksiyonlarında etkenler, patogenezi ve mikrobiyolojik tanı. Uzun Ö, Ünal S. Editörler. Enfeksiyon Hastalıkları. 1. baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001: 305-17.
9. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE. Eds. Pediatric Nephrology. Fourth Edition, Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999: 835-850.
10. Lindert KA, Shortliffe LMD. Evaluation and management of pediatric urinary tract infections. Urol Clin North Am, 1999; 26 (4): 719-728.
11. Rushton HG. Urinary tract infections in children. Pediatr Clin North Am, 1997; 44: 1133-69.
12. Jones KV. Urinary tract infection in infancy and childhood. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG. Eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Second Edition, Oxford: Oxford University Press; 1998: 1261-1276.

13. Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother*, 2000; 12 (2): 115-123.
14. Roberts JA, Suarez GM, Kaack B, Kallenius G, Svenson SB. Experimental pyelonephritis in the monkey. VII. Ascending pyelonephritis in the absence of vesicoureteral reflux. *J Urol*, 1985; 133 (6): 1068-1075.
15. Schlager TA, Hendley JO, Lohr JA, Whittam TS. Effect of periurethral colonization on the risk of urinary tract infection in healthy girls after their first urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*, 1993; 12: 988-93.
16. Savaş Ç, Çakmak M, Yorgancıgil B, Bezir M. Comparison of preputial sac and urine cultures in healthy children. *International Urology and Nephrology*, 2000; 32: 85-87.
17. Cattell WR, Jones KV. Host factors in the pathogenesis of urinary tract infection. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG. Eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Second Edition, Oxford: Oxford University Press; 1998: 1230-1240.
18. Yazbeck S, Schick E, O'Regan S. Relevance of constipation to enuresis, urinary tract infection and reflux. A review. *Eur Urol*, 1987; 13 (5): 318-321.
19. Roberts JA. Experimental pyelonephritis in the monkey. III. Pathophysiology of urethral malfunction induced by bacteria. *Invest Urol*, 1975; 13 (2): 117-120.
20. Hanson LA, Ahlstedt S, Fasth A, Jodal U, Kaijser B, Larsson P, Lindberg U, et al. Antigens of *Escherichia coli*, human immune response, and the pathogenesis of urinary tract infections. *J Infect Dis*, 1977; 136 Suppl: 144-149.
21. Salit IE, Hanley J, Clubb L, Fanning S. The human antibody response to uropathogenic *Escherichia coli*: a review. *Can J Microbiol*, 1988; 34 (3): 312-318.
22. Pisacane A, Graziano L, Mazzeralla G, Scarpellino B, Zona G. Breast-feeding and urinary tract infection. *J Pediatr*, 1992; 120 (1): 87-89.
23. Metchnikoff E. The prolongation of life. G. P. Putnam's Sons; 1908: 161.
24. Williams CH, Witherly SA, Buddington RK. Influence of dietary neosugar on selected bacterial groups of the human faecal microbiota. *Microb Ecol Health Dis*, 1994; 7: 91-7.
25. 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 (11): 870-6.
26. Simon GI, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Johnson JR Ed. Raven Press. New York, 1981: 1361-80.

27. Mombelli B, Gismondo MR. The use of probiotics in medical practice. *Int J Antimicrob Agents*, 2000; 16 (4): 531-36.
28. Fuller R. Probiotics in man and animal. *J Appl Bacteriol*, 1989; 66: 365-78.
29. Borriello P, Hudson M, Hill N. Investigation of the gastrointestinal bacterial flora. *Clin Gastroenterol*, 1978; 7: 329-49.
30. Kaun IP, Chopra K, Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical, 2002; 15: 1-9.
31. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73 (6): 1142-46.
32. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc*, 2001; 101 (2): 229-38.
33. Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73 (6): 1147-51.
34. Fuller R, Gibson GR. Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. *Scand J Gastroenterol*, 1997; 222 Suppl: 28-31.
35. Blomberg L, Henriiksson A, Conway PL. Inhibition of adhesion of *Escherichia coli* K88 to piglet ileal mucus by lactobacilli species. *Appl Environ Microbiol*, 1993; 59: 34-39.
36. Rigotherier MC, Maccario J, Gayral P. Inhibitory activity of *saccharomyces* yeasts on the adhesion of *Entamoeba histolitica* trophozoites to human erythrocytes in vitro. *Parasitol Res*, 1994; 80: 10-15.
37. Caetano JA, Parames MT, Babo MJ, Santos A, Ferreira AB, Freitas AA, Coelho MR, Mateus AM. Immunopharmacological effects of *Saccharomyces boulardii* in healthy human volunteers. *Int J Immunopharmacol*, 1986; 8 (3): 245-59.
38. Jahn HU, Ullrich R, Schneider T, et al. Immunological and trophical effects of *Saccharomyces boulardii* on the small intestine in healthy human volunteers. *Digestion*, 1996; 57: 95-104.
39. Buts JP, Bernasconi P, Vaerman JP, Dive C. Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii*. *Dig Dis Sci*, 1990; 35: 251-256.
40. Berg R, Bernasconi P, Fowler D, Gautreaux M. Inhibition of *Candida albicans* translocation from the gastrointestinal tract of mice by oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *J Infect Dis*, 1993; 168: 1314-1318.
41. Rolfe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrhoeas. *J Infect*, 1996; 32:1-10.
42. Periti P, Tonelli F. Preclinical and clinical pharmacology of biotherapeutic agents: *Saccharomyces boulardii*. *J Chemother*, 2001; 13 (5): 473-93.

43. Buts JP, Bernasconi P, Van Craynest MP, Maldague P, De Meyer R. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatr Res*, 1986; 20 (2): 192-6.
44. Czerucka D, Dahan S, Mograbi B, Rossi B, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cell. *Infect Immun*, 2000; 68: 5998-6004.
45. Boddy AV, Elmer GW, McFarland LV, Levy RH. Influence of antibiotics on the recovery and kinetics of *Saccharomyces boulardii* in rats. *Pharm Res*, 1991; 8 (6): 796-800.
46. McFarland LV. *Saccharomyces boulardii* is Not *Saccharomyces cerevisiae*. *Clin Infect Dis*, 1996; 22: 200-201.
47. 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 (11): 1615-19.
48. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL. Prevention of β -lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol*, 1995; 90 (3): 499-47.
49. 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 (2): 95-104.
50. Dias RS, Bambirra EA, Silva ME, Nicoli JR. Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against the cholera toxin in rats. *J Med Res*, 1995; 28: 323-25.
51. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents*, 2000; 16 (4): 521-6.
52. Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L. *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatr Res*, 1994; 36: 552-27.
53. Marrie TJ, Harding GK, Ronald AR. Anaerobic and aerobic urethral flora in healthy females. *J Clin Microbiol*, 1978; 8 (1): 67-72.
54. Hamamcı N, Dursun E, Akbaş E, Aktepe OC, Cakc A. A quantitative study of genital skin flora and urinary colonization in spinal cord injured patients. *Spinal Cord*, 1998; 36 (9): 617-20.
55. Daifuku R, Stamm WE. Association of rectal and urethral colonization with urinary tract infection in patient with indwelling catheters. *JAMA*, 1984; 252: 2028-30.

56. Cattell WR, McSherry MA, Northeast A, Powell E, Brooks HS, O'Grady F. Periurethral enterobacterial carriage in pathogenesis of recurrent urinary infection. *Br Med J*, 1974; 4 (5937): 136-9.
57. Rushton HG, MAJD M. Pyelonephritis in male infants: How important is the foreskin? *J Urol*, 1992; 148: 733-36.
58. Cascio S, Colhoun E, Puri P. Bacterial colonization of the prepuce in boys with vesicoureteral reflux who receive antibiotic prophylaxis. *J Pediatr*, 2001; 139 (1): 160-2.
59. Elmer GW. Probiotics: "Living drugs." *Am J Health-Syst Pharm*, 2001; 58 (12): 1101-09.
60. Saarela M, Mogensen G, Fonden R, Matto J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol*, 2000; 84 (3): 197-215.
61. 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, randomize trial. *BMJ*, 2001; 322 (7298): 1318-9.
62. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect*, 2002; 4 (3): 319-24.
63. Bruce AW, Reid G. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections. *Can J Microbiol*; 1988; 34: 339-43.
64. 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 (3): 485-91.
65. 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 (4):335-44.
66. Reid G; Bruce AW. Selection of lactobacillus strains for urogenital probiotic applications. *J infect Dis*, 2001; 1: 77-80.
67. Reid G. Bruce AW. Could probiotics be an option for treating and preventing urogenital infections? *Medscape Womens Health*, 2001; 6 (5):9.
68. Reid G. Probiotics for urogenital health. *Nutr Clin Care*, 2002; 5 (1): 3-8.
69. Reid G. Probiotic therapy and functional foods for prevention of urinary tract infections. *Curr infect Dis*, 2000; 2 (6): 518-22.

70. Barbes C, Boris S. potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens. AIDS Patient Care STDS, 1999; 13 (12): 747-51.
71. Asahara T, Nomoto K, Watanuki M, Yokokura T. Antimicrobial activity of intrauretrally administered probiotic *Lactobacillus casei* in a murine model of *Escherichia coli* urinary tract infection. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45 (6): 1751-60.



70. Barbes C, Boris S. potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens. AIDS Patient Care STDS, 1999; 13 (12): 747-51.