

## PROBİYOTİK MAYA : *SACCHAROMYCES BOULARDII*

Rezan Alkan\*

\* Kocaeli Üniversitesi, Köseköy MYO Gıda Teknolojisi

### Özet

Probiyotikler uygun miktarlarda kullanıldığında konakçı sağlığı üzerinde yararları olan, bağırsakta canlı kalabilen ,sindirime dirençli bakteri ve maya gibi canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. *Saccharomyces boulardii* patojen olmayan bir maya olup, tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Kontrollü olarak yapılan klinik çalışmalarda *S. boulardii*'nin çeşitli bağırsak hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede , *S. boulardii*'nin yapısı ve diyare hastalıkları üzerindeki etkileri özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Probiyotikler, *Saccharomyces boulardii*, antibiyotikle ilişkili diyare

## PROBIOTIC YEAST: *SACCHAROMYCES BOULARDII*

### Abstract

Probiotics are defined as living microorganism (bacteria and yeast) resistant to digestion and reaching the colon alive and when ingested in adequate amounts have a health benefit for the host. *Saccharomyces boulardii* is a non pathogenic yeast and used as biotherapeutic agent. Controlled clinical trials have shown the efficiency of *S. boulardii* for prevention and treatment of various intestinal disorders. In this review, the structure of *S. boulardii* and effects on diarrhea disorders are summarized.

**Keywords:** Probiotics, *Saccharomyces boulardii*, antibiotic-related diarrhea

## 1. Giriş

Probiyotik kültürler , bağırsakta doğal olarak bulunan mikroorganizma popülasyonunu olumlu yönde değiştirerek, insan ya da hayvan sağlığı üzerinde yararlı etkiler yaratan tek veya karışık kültürler olarak tanımlanmaktadır. Mide bağırsakta bulunan mikroorganizmalar ile konakçı arasında bir denge vardır. Bu denge bozulduğu zaman klinik hastalıklar oluşur. Probiyotikler hastalık durumlarında sindirimle yararlı etkileri bulunan canlı mikroorganizmalardır. Aslında probiyotikler uzun zamandan beri fermente gıdalarla insanlar tarafından alınmaktadır. İlk kez 1907 yılında Rus immunobiyoloğu Elia Metchnikoff [1] tarafından ortaya atılan ve *Lactobacillus* spp İçeren fermente süt ürünlerini tüketen bireylerde yaşam süresinin uzadığına yönelik teori , probiyotik mikroorganizmaları bilim dünyasının ilgi odağı haline dönüştürmüştür. Son yıllarda bağışıklık ile sağlıklı yaşam arasındaki ilişki üzerine çalışmalar yoğunlaşmış ve bu çalışmalar sonunda da sindirim sisteminin bakteri dengesi ile sağlıklı beslenme ve yaşam arasında doğrudan bir ilişki olduğu netlik kazanmıştır. Probiyotik mikroorganizmaların çoğu bakterilerdir. *Lactobacillus rhamnosus strain GG (Lactobacillus .casei) Lactobacillus .acidophilus* yararlı etkilerinden dolayı probiyotikler olarak en uzun tarihe sahiptirler. Son zamanlarda kullanılan ticari probiyotik ürünler *Lactobacillus* ssp, *Bifidobacterium* ve hatta birkaç laktik asit bakterisi olmayan türlerdir. Fransız mikrobiyoloğu olan Henry Boulard şarap mayalarını araştırırken, Çin Hindinde yetişen lycee adı verilen tropik bir ağacın meyvesinin kabuklarından *S. boulardii* adı verilen mayayı 1923 yılında izole etmiştir. 1980 yılının ilk dönemlerinde konakçı organizma üzerindeki etki mekanizmaları üzerinde çok fazla sayıda araştırma yapılmıştır. Bugün tüm dünyada antibiyotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan diyarenin tedavisinde probiyotik özellikte olan bu maya kullanılmaktadır. Bu çalışmada *S. boulardii*'nin probiyotik özellikleri, patojen bakteriler üzerine olan etkileri ile yapılan klinik çalışmalar özetlenmiştir.

## 2. Mikroorganizma ekolojisi içerisinde mayaların yeri

*S. boulardii* patenti alınmış probiyotik mayadır [2]. Bu maya dünyanın birçok ülkesinde antibiyotiklerin kullanımı ile ortaya çıkan diyare ve diğer sindirim sistemi hastalıklarını önleyici ve tedavi edici olarak kullanılmaktadır. *S. boulardii* nin sindirim sisteminden doğrudan geçmesi optimum sıcaklık isteğinin 37°C olması ( laboratuvar koşulları ve canlı içerisinde ) birçok sayıda patojen mikroorganizmanın gelişimini engellemesi probiyotik özgülükte olduğunun göstergesidir.

Bağırsakta ortak yaşayan bakterilerin sayısı yaklaşık  $10^{14}$  kadardır [3]. Mayalar bu mikroorganizma popülasyonunun %0.1 ini oluşturmaktadır. Sindirim sisteminden sıklıkla izole edilen maya *Candida albicans* olmasına rağmen , bazen de *Torulopsis glabrata* ve *Candida tropicalis* de izole edilmiştir [4]. Mayaların hücre boyutları bakterilerden 10 kat fazla olup bakteriler için yapısal engel oluşturmaktadırlar. Mikroorganizmaların bağırsakta yerleşmesi , sayısına ve türlerine bağlı olarak çevresel faktörlerin fonksiyonu ile değişim göstermektedir [3]. Midenin pH değeri 2.5-3.5 arasında olup mikroorganizmaların çoğunu olumsuz yönde etkilemektedir. Mayalar mide ve kalın bağırsakta bulunurlar. Mayaların bu farklı pH larda bulunması pH değişimlerine dayanıklı olmaları ile açıklanabilir. Mayalar pH 7-8 de iyi gelişirlerken optimum pH istekleri 4.5-6.5 arasında gözlemlenmiştir. Çoğu maya pH 3 de de gelişebilir. Bazı türleri yüksek asidik koşullara da dayanıklıdır. Probiyotik mayalar sindirim sistemi enzimlerine organik asitlere ve safra tuzlarına değişen pH ve sıcaklıklara dayanmaktadır. Mayaların antibiyotiklerden etkilenmemesi antibiyotik kullanan hastalara aynı anda probiyotik olarak verilmesine olanak sağlamaktadır. Antibiyotiklere olan dayanıklılık bakteriler arasında gen transferi ile de oluşur. Memelilerin sindirim sistemi bakterilerin birkaç türü arasında genetik madde transferinde uygun koşullar sağlar. Son zamanlarda birçok araştırmacı ortak yaşayan bakterilerin insan patojenlerinde bulunanlara benzer antibiyotik direnç genleri deposu olarak rol oynayabileceğini ileri sürmüşleridir [5]. Tetrasiklin eritromisin ve vancomisin gibi antibiyotiklere olan direnç genlerinin *Lactobacillus lactis*, *Enterococci* ile son zamanlarda fermente etten ve süt ürünlerinden izole edilen ve probiyotik olarak kullanılan *Lactobacillus* larda bulunmuştur [6]. Esas tehdit bu bakteriler aracılığı ile direnç genlerinin patojen bakterilere transferidir. Fakat bakteri ve mayalar arasında genetik madde geçişi oluşmaz.

Bakteri ve mayaların hücre duvarı bileşiminde önemli farklılıklar bu hücrelerin antijenik tepkileri üzerinde etkilidir. Bütün bakterilerde proteinle yüksek molekül ağırlığında şekerden oluşan hücreye sağlam yapı kazandıran peptidoglikanlar içerir. Gram (-) ve (+) bakterilerin hücre duvarında bulunan lipid konsantrasyonları farklıdır. Gram (-) bakteriler hücre duvarlarında lipopolisakaritlerden oluşan yaklaşık %20 lipid içermektedir. Gram (+) bakterilerin hücre duvarlarında birkaç lipid mevcut olup lipoteikoik asit içermektedir [7]. Maya hücre duvarında iki tabaka vardır. Dış tabaka mannoz ile ilgili kısım olup fosfopeptidomannan veya fosfolipomannan içermektedir. İç tabaka kitin ve Beta1,3 ve 1,6 glikandan oluşmuştur [8].

Canlılarda mikroorganizma saldırısına karşı savunmanın ilk yolu doğuştan bağışıklılıktır. Patojenlerle ilgili moleküler kalıbın tanınması reseptörlerle antijenlerin tanınması esasına dayanmaktadır. Mikroorganizmaların farklı tepkileri nedeniyle bunlara immunobiotikler adı verilmektedir [9] .

*S. boulardii* ilk önce *Saccharomyces cerevisiae* den ayrı maya olarak teşhis edilmiştir [10; 11]. Genetik olarak *S. boulardii* *S. cerevisiae* ile özdeşse de metabolizma ve probiyotik özellik yönünden önemli farklılıkları vardır [12]. Bununla beraber bu mayanın genetik olarak farklı olduğu eşsiz spesifik mikrosatellit allellerinin karakterize edildiği ve diğer *S. cerevisiae* den bu özelliği ile ayrıldığı tespit edilmiştir [13]. Protein sentezi ve strese karşı tepkileri genin diğer genlere göre çok okunması bu türün diğer türlere göre düşük pH da daha iyi yaşaması ve büyüme hızının artmasına katkıda bulunabilmektedir [12]. Fizyolojik ve metabolik olarak *S. boulardii* özellikle sıcaklık ve asit değişimlerine dayanımı ile *S. cerevisiae*' den farklıdır. *S. cerevisiae*' nin çoğu türleri 30°C de gelişir. *S. boulardii* yüksek sıcaklığa toleranslı maya olup, konakçının vücut sıcaklığında 37°C de gelişim gösterir. Yapılan son araştırmalarda *S. boulardii* nin sindirim sisteminde diğer türlere göre daha dayanıklı olduğu açıklanmıştır. *S. boulardii* de genlerin çok okunması epitel hücrelere tutunmasının artması ile farenin sindirim sisteminden geçişinin artması ile ilişkili değildir. İnsan ve farelerde yapılan çalışmalar *S. boulardii* nin tekrarlamalı verilmesi ile 3 gün içinde kolonda durağan faza ulaştığı ve faaliyetlerin durması ile de dışkıyla 2-5 gün sonra atıldığı gösterilmiştir [14].

*S. boulardii* verilen *Clostridium difficile* yönünden sıkıntı çeken hastalarda normal insanlara göre dışkıdaki maya miktarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu mayanın etkinliği dışkıdaki maya konsantrasyonu ile ilişki göstermektedir [15]. *S. boulardii* ticari ürünü liyofilize (dondurularak kurutulmuş) şekilde paketlenmiş ürün halinde satılmaktadır. Probiyotik ilaç kapsamına girmiştir.

### 3. Klinik çalışmalar

#### 3.1 Enfeksiyonlu diyare

Bu hastalık iyi bilinen sağlık problemidir. Özellikle gelişmekte olan şehirlere seyahat eden kişiler arasında yaygındır. Bağırsakta toksik etkisi olan *Escherichia coli*, *Shigella* ve *Salmonella* gibi patojenlerin kronik diyareye neden olduğu belirlenmiştir. Bu hastalığın önlenmesinde Probiyotiklerin meta analizinde 12 farklı çalışma analizlenmiş ve *S. boulardii* ve *L. acidophilus* ve *Bifidobacterium bifidumun* önemli derecede bu hastalıkta etkili olduğu açıklanmıştır [16].

#### 3.2 Çocuklarda kronik diyare

Çocuklarda enfeksiyonlu ishal gelişmekte olan ülkelerde genel sağlık problemi oluşturmaktadır. Her yıl su kaybı nedeniyle birkaç milyon çocuk ölmektedir [17]. *S. boulardii* nin 200 çocuk üzerindeki etkilerini incelemiştir. Diyarenin 4.7-5.5 günde önemli ölçüde azaldığını, hastahane koşullarında bu sürenin 2.9-3.9 gün arasında olduğunu açıklamıştır.

#### 3.3. AİDS

AİDS ile ilgili diyarelerde 35 hastada yapılan bir araştırmada 7 gün süre ile günde 3 g *S. boulardii* verilen hastalarda diyare sorununun çözüldüğü gösterilmiştir. Hastaların %61 inde 1 hafta *S. boulardii* verilmiş hastalarda diyare görülmemiştir [18].

#### 4. *Saccharomyces boulardii*'nin bağırsak patojenleri üzerindeki etkileri

Hayvan modeli kullanılarak yapılan çalışmalarda *S. boulardii* nin *C. difficile*, *Vibrio cholera*, *Salmonella* ve *E. coli* gibi bakterilerin toksinlerini etkisiz hale getirdiği belirtilmiştir [19].

*C. difficile* enfeksiyonunun olduğu hallerde *S. boulardii* nin antitoksin etkisi olduğu açıklanmıştır. Toksin A 308 kDa olan bir protein olup *C. difficile* nin ana virulens faktörüdür. Kemirgen bağırsaklarına bu toksinin enjekte edilmesi sıvı salınımına, mukozanın permeabilitesinin artmasına zarar görmesine ve iltihapla ilgili ara maddelerin salınmasına neden olmaktadır. Toksin A verilmeden önce *S. boulardii* nin verilmesi sonucunda ratların etkilenmediği sindirimle ilgili sekresyon ve permeabilitenin azaldığı açıklanmıştır [20]. Başka bir çalışmada Toksin A ile *S. boulardii* nin süpernatant kısmı karıştırılıp verildiğinde Toksin A nin sebep olduğu sekresyon düzeyinde azalmalar kaydedilmiştir. *S. boulardii* üst sıvı fazında 2 ana fraksiyonun olduğu yapılan incelemeler sonucunda ortaya çıkarılmıştır. 1.fraksiyon 54 kDa boyutunda olan serin proteazdır. Toksin A ile reseptöründe proteolizise neden olmaktadır. 2.fraksiyonda 10kDa< olan kısım iltihaplanmaya karşı etkili kısımdır. *S. boulardii* tarafından üretilen diğer antitoksin kolera toksinine karşıdır. Bir çalışmada *S. boulardii* ile muamele edilmiş olan çalışmalarda kolera toksininin azaldığı *S. boulardii*' nin 120 kDa protein ürettiği ve bu proteinin ise kolera toksinini inhibe ettiği açıklanmıştır [21]. *S. boulardii* fosfataz enzimi sentezleyerek *E. coli* den lipopolisakarit gibi endotoksinleri defosforilize ettiği belirtilmektedir. Bu mekanizmanın iltihaplanmaya karşı maya tarafından alınmış koruma şekli olabileceği düşünülmüştür [22].

### 5. Sonuç

Bağırsak ortamında bakteriler çoğunlukta olmasına rağmen mayalar oldukça az miktarlardadır.

*Saccharomyces boulardii* nin sindirim sisteminin pH sına dayanabilmesi ve 37°C gibi sıcaklıklarda kolaylıkla gelişebilmesi probiyotik mikroorganizma olarak kullanımına olanak sağlamıştır. Ticari olarak liyofilize edilmiş

olan , ilaç kategorisinde değerlendirilen *Saccharomyces boulardii* Reflor ve Florastor adı verilen ticari ürün olarak satılmaktadır. Çok yönlü yapılan klinik çalışmalar *Saccharomyces boulardii* nin lehine sonuçlanmıştır. Ülkemizde bu ürün ithal edilen ürünler arasındadır. Birçok ilaç firmasının bulunduğu Türkiyede böyle bir ürünün üretilmesi için uygun alt yapıların olduğu muhakkaktır.

## 6. Kaynaklar

- [1] Metchnikoff, E. The Prolongation of Life. London, UK: Heinemann. 1907.
- [2] Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials. *Lancet Inf Dis* 2006; 6: 374–82.
- [3] Berg R.D. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996; 430: 435.
- [4] Giuliano M, Barza M, Jacobus N.V. Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on composition of intestinal microflora of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 202–6.
- [5] Salyers A.A, Gupta A, Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol* 2004; 12: 412–6.
- [6] Mathur S, Singh R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria: a review. *Int J Food Microbiol* 2005; 105: 281–95.
- [7] Hamann L, El-Samalouti V, Ulmer A.J . Components of gut bacteria as immunomodulators. *Int J Food Microbiol* 1998; 41: 141–54.
- [8] Cid V.J, Duran A, Del Rey F. Molecular basis of cell integrity and morphogenesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Rev* 1995; 59: 345–86.
- [9] Janeway C.A, Medzhitov ,R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 197–216. [10] McFarland L.V. *Saccharomyces boulardii* is not *Saccharomyces cerevisiae*. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 200–1.
- [11] Martini Cardinali G, Martini ,A. Electrophoretic karyotypes of authentic strains of the sensu stricto group of the genus *Saccharomyces*. *Int J Syst Bacteriol* 1994; 44: 791–7.
- [12] Fietto JLR, Araujo RS, Valadao F.N. Molecular and physiological comparisons between *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces boulardii*. *Can J Microbiol* 2004; 50: 615–21.
- [13] Hennequin C, Thierry A, Richard GF . Microsatellite typing as a new tool for identification of *Saccharomyces cerevisiae* strains. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 551–9.
- [14] Ble' haut H, Massot J, Elmer G.W. Disposition kinetics of *Saccharomyces boulardii* in man and rat. *Biopharm Drug Dispos* 1989; 10: 353–64.
- [15] Elmer G.W, McFarland L.V, Surawicz C.M. Behaviour of *Saccharomyces boulardii* in recurrent *Clostridium difficile* disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1663–8.
- [16] McFarland L. Meta analysis of probiotics fort he prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*; 2007; 5: 97-105.
- [17], Kurugol Z, Koturoglu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhea. *Acta Pediatr* 2005; 94: 44–7.
- [18] Saint-Marc T, Rosello-Prats L, Touraine J.L. Efficacite' de *Saccharomyces boulardii* dans le traitement du SIDA. *Ann Med Int* 1991; 142: 64–5.
- [19] Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002; 4: 733–9.
- [20] Pothoulakis C, Kelly C.P, Joshi M.A. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology* 1993; 104: 1108–15.
- [21] Castagliuolo I, Lamont JT, Nikulasson S.T. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 1996; 64: 5225–32.
- [22] Buts J.P, Dekeyser N, Stilmant C. *Saccharomyces boulardii* produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits *Escherichia coli* endotoxin by dephosphorylation. *Pediatric Res* 2006; 60: 24–9.