

## Sc. *boulevardii*- milles peitub tema tugevus

Merli Špitsmeister

Biokeemia ja biotehnoloogia MSc

Soolestiku mikrobioota (mikrofloora) on mitmekülgne ja kompleksne ökosüsteem (Czerucka et al., 2007), mis mängib kesksel rollil inimese tervises, mõjutades nii füsioloogiat, metabolismi, toitumist kui ka immuunsust (Guinane and Cotter, 2013). Mikrobioota tasakaalu häirimisega seostatakse mitmeid seedetrakti haiguseid ning aina rohkem on jõutud veendumusele, et soole mikrobioota on peamine immuunsuse regulaator ka soolest väljaspool. Mikrobioota tasakaalutuse puhul võib saada abi elus mikroorganismide (probiotikumide) manustamisest. Lisaks bakteritele on oma efektiivsust probiotikumina tõestanud ka üks pärmiline - *Saccharomyces boulevardii*. (Czerucka et al., 2007) *S.boulevardii* on ainuke kliinilise toimega pärm ja pärmipreparaat, mille probiootilist efektiivsust on tõestatud topelt-pime uuringutega (Moslehi-Jenabian et al., 2010).

*S.boulevardii* isoleeriti esmalt litši viljast 1920-ndatel prantsuse mikrobioloog Henri Boulevard'i poolt. Henri Boulevard viibis Indo-Hiinas koolera puhangu ajal ning *S.boulevardii* avastamisele viis tähelepanek, et osad inimesed, kes haigeks ei jäänud, jõid litši koorest valmistatud teed. (McFarland, 2010)

*S.boulevardii*d on kasutatud probiotikumina juba üle 60 aasta. *S.boulevardii* tõhusus probiotikumina sõltub paljudest asjaoludest, sh pärmiloomupärased omadused, farmakokineetika, toodete vaheline varieeruvus, kasutatud pärmiloomu arv preparaadis, kasutatud probiotikumi doos. Kommertsiaalselt on saadaval palju erinevaid *S.boulevardii* preparaate ning kõrgekvaliteedilise toote valik on määrava tähtsusega probiootilise efektiivsuse tagamisel. (Kelesidis and Pothoulakis, 2012) Kuna paljudel kommertsiaalsetel toodetel puuduvad reguleeritud kvaliteedi kontrolli programmid, on *S.boulevardii* kvaliteet sõltuvalt allikast väga varieeruv. Näiteks on enamikel toodetel küll kirjas, et need sisaldavad vähemalt  $10^9$  *S.boulevardii*/mg, kuid sõltumatud uuringud on näidanud, et 50 % nendest sisaldab tegelikkuses vähem. (McFarland, 2010)

### ***S.boulevardii* toimemehhanismid**

*S.boulevardii* kasulik toime probiotikumina hõlmab mitmeid erinevaid mehhanisme: aitab reguleerida soolestiku mikroobset tasakaalu; takistab patogeenidel soole limaskestale kleepumist; stabiliseerib soole barjääri funktsiooni (Kelesidis and Pothoulakis, 2012); toodab faktoreid, mis neutraliseerivad bakteriaalseid toksine (Moslehi-Jenabian et al., 2010); indutseerib ensüümide aktiivsust, mis soodustavad toitainete imendumist; mõjutab immuunvastuseid (Kelesidis and Pothoulakis, 2012) ja moduleerib raku signaaliderada, mis on seotud põletikuga (Moslehi-Jenabian et al., 2010).

- **Antimikroobne aktiivsus**

*S.boulevardii*<sup>1</sup> on antagonistlik efekt mitmete patogeenide kasvule (*Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Shigella* tüved, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ja *Vibrio cholerae*) ning enterotoksilise *E.coli* ja *Clostridium difficile* tsütotoksiinide toimele (Vandenplas, 1999). *S.boulevardii* takistab patogeenide kleepumist soolestiku rakkudele (Czerucka et al., 2000, Tasteyre et al., 2002, Wu et al., 2008) ning tema rakukest on võimeline siduma enteropatoogene nagu enterohemoraagiline *E.coli* (EHEC) ja *Salmonella enterica* alamtüüp *Typhimurium*. Viimased kaks on peamised seedetrakti infektsioonide põhjustajad, kuid ei allu hästi ravimitele, mistõttu on *S.boulevardii* suurepärase alternatiiv antibiootikumidele. (Gedek, 1999) *S.boulevardii* suudab tekitada *Helicobacter pylori* rakkudes morfoloogilisi muutusi, mis kahjustavad rakke (Vandenplas et al., 2009).

*S.boulevardii* soodustab soole epiteeli rakkude võimet taastada TJ<sup>1</sup> kompleks ja barjääri terviklikkus (Mummy et al., 2008, Wu et al., 2008, Moslehi-Jenabian et al., 2010). Bakteriaalsete infektsioonide korral fosforüleeritakse MLC (myosin light chain) valk ja TJ kompleks kistakse lahti. On leitud, et EHEC nakkuse korral hoiab *S.boulevardii* ära MLC fosforüleerumise ja aitab seeläbi säilitada soole barjääri funktsiooni. (Dahan et al., 2003) Inimese kooloni T84 rakkudel on näidatud *S.boulevardii* võimet säilitada soole barjääri funktsioon ja rakkude elujõulisus enteropatoogeense *E.coli* (EPEC) infektsiooni korral (Czerucka et al., 2000).

- **Anti-toksiin efektid**

*S.boulevardii* toodab kahte valku (54 kDa ja 120 kDa), mis vastutavad bakteriaalsete toksiinide lagundamise ja neutraliseerimise eest. 54 kDa seriin proteaas suudab lagundada *C.difficile* toksine ja retseptorkohti enterotsütide pinnal (Pothoulakis et al., 1993, Castagliuolo et al., 1996, Castagliuolo et al., 1999) ning 120 kDa valgu abil võib *S.boulevardii* vähendada koolera toksiooni efekte (Czerucka and Rampal, 1999). *S.boulevardii* toodab ka proteiin fosfaasi, mis defosforüleerib endotoksiine nagu *E.coli* lipopolüsahhariid. On leitud, et lipopolüsahhariidi defosforüleerumine viib toksiooni rohkem kui 60 %-lise inaktiveerumiseni. (Buts et al., 2006)

- **Cross-talk soole mikrobiotaga**

Soolestiku mikrobiota, mis mängib inimese tervises juhtivat rolli, sisaldab üle 40 000 erineva bakteritüve (Frank and Pace, 2008). Antibiootikumide tarbimine on peamine põhjus, mis mikrobiota tasakaalust välja viib ja antibiootikumide tarbimisega kaasnevad sagedased komplikatsioonid on kõhulahtisus ja *C.difficile* infektsioon (Barc et al., 2008). Uuringud on näidanud, et *S.boulevardii* aitab kiiresti taastada normaalse soolestiku mikrobiota (Barc et al., 2008, Swidsinski et al., 2008).

- **Troofilised (toitumisega seotud) efektid soolestikule**

*S.boulevardii* avaldab troofilisi efekte peensoole limaskestale, mis on vahendatud ensüümide, põletikuvastaste ainete ning polüamiinide vabastamisega soolde. Arvatakse, et need ained

---

<sup>1</sup> Soole epiteeli rakud on omavahel ühendatud transmembraansete TJ (tight junction) valkudega, see on soole esmane barjäär patogeenide ja toksiinide vastu

vabanevad pärmirakkudest pigem nende soolesisese katabolismi käigus, mitte ei ole sekreteeritud elus rakkude poolt, kuna maksimumefektid leiavad aset niude- ja käärsooles. (Buts and Keyser, 2006) Pärmirakud sisaldavad suurtes kogustes polüamiine (678 nmol/100mg), peamiselt spermidiin ja spermiin, mis peensoolde vabastatuna stimuleerivad ensüümide ekspressiooni, valgu sünteesi ja DNA replikatsiooni (Buts et al., 1994). Spermiin ja spermidiin aitavad kaasa soole enterotsüütide<sup>2</sup> küpsemisele (Buts et al., 1993, Jahn et al., 1996) ja ensüümide aktiivuse suurenemisele enterotsüütide hatulises pinnas („brush border“) (Jahn et al., 1996). On leitud, et *S.boulardii* tarbimine võib võimendada selliste „brush border“ ensüümide tööd nagu sukraas-isomaltas, laktaas, maltaas-glükoamülaas,  $\alpha$ -glüokosidaas ja aluseline fosfataas, millel on positiivne mõju toitainete degradeerimisele ja imendumisele (Moslehi-Jenabian et al., 2010).

Ebatäielikult lagundatud valkude ja antigeenide imendumine läbi suurenenud läbilaskvusega limaskestast (nt imikutel) on toidu valgu talumatuse üks fundamentaalsest mehhanismidest. Seetõttu on vastsündinutel ja imikutel endoluminaalne proteolüüs (valgu lagundamine) väga olulise tähtsusega. (Moslehi-Jenabian et al., 2010) Buts et al on leidnud, et *S.boulardii* vabastab ensüümi leutsiin aminopeptidaas, mis aitab kaasa oligopeptiidide N-terminaalsele hüdrolüüsile endoluminaalses vedelikus ja soole limaskestas. See *S.boulardii* funktsioon võib aidata vältida reaktsioone toidu antigeenidele, kui soole läbilaskvus on suurenenud. (Buts et al., 2002)

- **Immuunvastused**

Mitmed uuringud on näidanud, et *S.boulardii* stimuleerib nii kaasasündinud kui omandatud (adaptiivset) immuunsust (Moslehi-Jenabian et al., 2010). Kaasasündinud immuunsuse stimulatsioonile viitab asjaolu, et *S.boulardii* tarbimine tervete isendite poolt aktiveerib makrofaagisüsteemi<sup>3</sup> (vananenud termin retikuloendoteliaalsüsteem) ja komplementisüsteemi<sup>4</sup> (Caetano et al., 1986).

Adaptiivse immuunsuse stimulatsioon toimub läbi immuunfaktorite sekretsiooni (Moslehi-Jenabian et al., 2010). Buts et al poolt läbiviidud uuring rottidel näitas, et *S.boulardii* kõrgete dooside korral tõusis sIgA tase kaksteistsõrmiksoole vedelikus 57 % ja immunoglobuliinide sekretoorsete komponentide tase tõusis hatu rakkudes 69 % ning krüpti rakkudes 80 % (Buts et al., 1990). *S.boulardii* võimet tõsta sIgA taset on leitud ka hiirtes (Rodrigues et al., 2000, Generoso et al., 2011) ning *C.difficile* toksiin A-ga nakatatud hiirtel läbiviidud uuringus tõstis *S.boulardii* manustamine IgA taset 1,8 korda ja spetsiifilise antitoksiin A taset 4,4 korda (Qamar et al., 2001). sIgA on võtmelement soolestiku ja hingamisteede kaitses patogeene eest (Mantis and Forbes, 2010, Suva, 2016).

---

2 **Enterotsüüdid** – rakud, mille kaudu imenduvad seedetraktist vesi ja toitained

3 **Makrofaagisüsteem** on osa immuunsüsteemist, mis koosseeb fagotsüütilistest rakkudest (peamiselt monotsüüdid ja makrofaagid), mis akumulerevad lümfisõlmedes ja põrnas.

4 **Komplementisüsteem** on üks olulisemaid osi [kaasasündinud immuunkaitsetes](#), olles [vereplasma](#) valkude kogum, mille komponendid omavahelises koostoimes ründavad rakuväliseid [patogeene](#)

---

*E.coli*'ga veenisiseselt nakatatud hiirtel suurendas *S.boulardii* hiirte võimet vabaneda võõrast mikroorganismist vereringes. See oli vastavuses ka varasema IFN- $\gamma$  ja IL-12 tootmisega. (Rodrigues et al., 2000) IFN- $\gamma$  kaitseb erinevate nakkushaiguste eest, sh viirusinfektsioonid, stimuleerides makrofaagide ja naturaalseid killerrakkude produktsiooni (Suva et al., 2016) ning IL-12 on funktsionaalseks sillaks varajase mittespetsiifilise kaasasündinud immuunsuse ja järgneva antigeenspetsiifilise adaptiivse immuunsuse vahel (Trinchieri, 1995).

On leitud, et *S.boulardii* vähendab C-reaktiivse valguga taset ja suurendab seerumi IgA ja CD8 lümfotsüütide taset ägeda kõhulahtisusega lastel (Ozkan et al., 2007).

Lisaks immuunsuse stimuleerimisele vähendab *S.boulardii* ka põletikku tekitavaid vastuseid (McFarland, 2010) ja soole limaskesta põletikku (Sezer et al., 2009). *S.boulardii* omab põletikuvastast efekti tootes madalmolekulaarset faktorit, mis blokeerib põletikku tekitava tsütokiini IL-8 ekspressiooni soole epiteeli rakkudes ja monotsüütides (Dahan et al., 2003, Sougioultzis et al., 2006, Mumy et al., 2008). *S.boulardii* ja *S.boulardii* poolt toodetud valgud inhibeerivad põletikku tekitavate tsütokiinide tootmist, moduleerides mitogeen-aktiveeritud proteiin kinaaside ERK1/2 ja p38 aktiivsust. *S.boulardii* aktiveerib PPAR- $\gamma$  („peroxisome proliferator-activated receptor-gamma“) ekspressiooni, mis kaitseb soolt põletiku ja põletikulise soolehaiguse (IBD) eest. Hiljutised uuringud näitavad, et *S.boulardii* võib mõjutada IBD patogeneesi hoides T-lümfotsüüdid mesenteerilistes lümfisõlmedes. (Pothoulakis, 2009) *S.boulardii* tõstab ka põletikuvastase tsütokiini IL-10 taset (Generoso et al., 2011). Põletikuvastase toime esinemiseks peab manustatav *S.boulardii* kogus olema piisavalt kõrge - kui pärmirakkude kontsentratsioon soolestikus langeb alla 5 pärmi/epiteeli raku kohta, siis põletikuvastast toimet tõenäoliselt ei esine (Mumy et al., 2008).

### ***S.boulardii* kliiniline efektiivsus**

*S.boulardii*'l on kliiniliselt tõestatud efektiivsus erinevate akuutsete ja krooniliste haiguste puhul:

- **Antibiootikumidega seotud kõhulahtisus (AAD):** *S.boulardii* efektiivsust vältimaks AAD-d on näidanud paljudes uuringutes (Surawicz et al., 1989, Can et al., 2006, Szajewska et al., 2006, Bravo et al., 2008), sh lastel (Kotowska et al., 2005, Johnston et al., 2006).
- ***Clostridium difficile* infektsioon (CDI):** Üle kahe aastakümne on CDI peamine haiglas saadud seedetrakti haiguste põhjustaja. CDI raviks on vaid kaks standardset antibiootikumi (Vancomycin ja Metronidazole), kuid Metronidazole'i efektiivsus on langemas ning antibiootikumide tarbimine ei hoiä ära CDI taasteket. *S.boulardii* poolt toodetav proteaas lagundab *C.difficile* toksine ja hävitab *C.difficile* käärsoole retseptorkohad. Lisaks suurendab *S.boulardii* immuunvastust *C.difficile* toksiinidele. *S.boulardii* kombineerimine standardsete antibiootikumidega vähendab oluliselt CDI korduvat esinemist. (McFarland, 2010) McFarland et al poolt läbiviidud uuringust ilmnes, et *S.boulardii*'d antibiootikumidega kombineerides esines CDI taasteket 34,6 % -l, platseebo puhul aga 64,7 %-l patsientidest (McFarland et al., 1994). Hilisemas

uuringus leiti, et *S.boulardii*'d koos Vancomycin'i kõrgete doosidega manustades esines CDI taasteket 16,7 %-l patsientidest, Vancomycin'i ja platseebo puhul oli selleks määraks 50 % (Surawicz et al., 2000).

- **Äge ja püsiv kõhulahtisus:** *S.boulardii* on efektiivne erineva põhjusega kõhulahtisuse ravis (Hochter et al., 1990), muuhulgas reisijate kõhulahtisus (Kollaritsch et al., 1993) ja sondiga toitmisega kaasnev kõhulahtisus (Schlotterer et al., 1987, Bleichner et al., 1997). Uuringud on näidanud, et *S.boulardii* aitab ägeda kõhulahtisuse puhul, lühendades selle kestust (Kurugöl and Koturoğlu, 2005, Szajewska et al., 2006, Dinleyici et al., 2012, Riaz et al., 2012) ja haiglaravi aega (Kurugöl and Koturoğlu, 2005, Dinleyici et al., 2012). Viie erineva kliinilise uuringu (619 osalejat) andmete põhjal tehtud meta-analüüs tõendab, et *S.boulardii* vähendab oluliselt akuutse kõhulahtisuse kestust lastel (Kelesidis and Pothoulakis, 2012). *S.boulardii* on osutunud efektiivseks ka laste püsiva kõhulahtisuse korral (Castaneda et al., 1995, Gaon et al., 2003).
- ***Helicobacter pylori* infektsioon:** *H.pylori* nakkust kannab 50-80 % rahvastikust. Enamik on asümptomaatilised kandjad, kuid mõnel inimesel võib see põhjustada mao- ja kaksteistsõrmiksoole haigusi. *H.pylori* kandmine on riskifaktoriks ka mao lümfoomi ja adenokartsinoomi tekkeks (McFarland, 2010). On leitud, et *S.boulardii* parandab *H.pylori* vastase standardse kolmikravi taluvust (Duman et al., 2005, Cindoruk et al., 2007, McFarland, 2010), vähendades kõrvalmõjusid nagu kõhulahtisus (Duman et al., 2005), ülakõhu ebamugavustunne ja ravijärgne düspepsia (Cindoruk et al., 2007). *H.pylori*'ga nakatunud lastel läbiviidud uuringus vähendas *S.boulardii* tarbimine *H.pylori* kolonisatsiooni 12% (Gotteland et al., 2005).
- **Crohn'i tõbi:** *S.boulardii* on kasulik Crohni tõve säilitusravis. On leitud, et lisaks kõhulahtisuse leevendamisele mõjub *S.boulardii* hästi ka sellistele kliinilistele parameetritele nagu alakõhuvalu, üldine heaolu, hematokriti tase jms. Itaalias läbiviidud uuring näitas, et *S.boulardii* tarbimine koos Mesalamine'ga vähendab oluliselt tagasilangust Crohn'i tõve puhul (6.25 % vs 37.5 %). (Guslandi et al., 2000) Crohn'i tõve puhul on soole limaskesta barjääri terviklikkus langenud, võimaldades antigeenide sissepääsu soole kudedesse. On leitud, et *S.boulardii* lisamine baasravile parandab soole limaskesta läbilaskevõimet (Garcia et al., 2008).
- **Ärritunud soole sündroom (IBS):** Itaalias läbiviidud uuringus ilmses, et *S.boulardii* tarbimine lisaks Mebeverine'le võib parandada IBS ravi tulemusi (Guslandi et al., 2011). Jaapanlased see-eest leidsid, et *S.boulardii* parandab küll IBS puhul elukvaliteeti, kuid ei mõjuta soolestiku sümptomeid (Choi et al., 2011). Aastakümneid tagasi tehtud uuringus mõjus *S.boulardii* tarbimine kõhulahtisusega IBS patsientidele positiivselt, vähendades väljaheidete arvu ja parandades selle konsistentsi (Maupas et al., 1983). Kuna uuringute arv antud valdkonnas on veel piiratud, ei saa põhjapanevaid järeldusi *S.boulardii* kasutamisest antud haiguse puhul teha (Kelesidis ja Pothoulakis, 2012).

- Parasitaarsed infektsioonid nagu ***Giardia lamblia***: *S.boulardii* võib olla efektiivne ka *Giardia lamblia* infektsiooni puhul koos tavaravimi Metronidazole'ga tarbituna. *Giardia* infektsioonile on iseloomulik pikalt kestav kerge või tugev kõhulahtisus, kaalulangus, alakõhuvalu ja nõrkus. Esinemissagedus on kõrgem arengumaades nagu Kolumbia. Besirbelliogl et al poolt läbiviidud uuringus 65 täiskasvanuga anti osadele patsientidele *S.boulardii*'d ja Metronidazole'i ning osadele vaid Metronidazole'i. Mõlemas grupis kadus 2-nädalaga kõhulahtisus, kuid *S.boulardii*d saavad patsiendid olid vabad ka *Giardia* tsüstidest, teises grupis esines neid 17 %-l patsientidest. (Besirbelliogl et al., 2006)
- **HIV-ga seotud kõhulahtisus:** Kõhulahtisus esineb 50-60 %-l HIV patsientidest arenenud riikides ja peaaegu 100 %-l arengumaades. Prantsusmaal 4. staadiumi AIDS-i haigetel läbiviidud uuringus leiti, et 61 %-l patsientidest, kes said *S.boulardii*'d, lahenes kõhulahtisus, platseebot saavatel see-eest vaid 12 %-l. *S.boulardii* oli hästi talutud kõikide HIV patsientide poolt, isegi kõrgete dooside puhul (3g päevas). HIV patsiendid vajavad kõhulahtisuse raviks tavalisest kõrgemat *S.boulardii* doosi. (McFarland, 2010)

On tõendeid, et *S.boulardii*'st võib olla abi ka rasvumuse ja tüüp 2 diabeedi puhul. Rasvunud ja tüüp 2 diabeediga hiirtel läbiviidud uuringus vähendas *S.boulardii* tarbimine hiirte kehakaalu, rasva massi, maksa steatoosi ja põletikku. (Everard et al., 2014)

### ***S.boulardii* ja beebid**

Kliinilised uuringud on näidanud, et *S.boulardii* on efektiivne beebide akuutse kõhulahtisuse puhul (Billoo et al., 2006, Villarruel et al., 2007, Htwe et al., 2008, Corrêa et al., 2011, Riaz et al., 2012), sh rotaviirusest põhjustatud kõhulahtisus (Das et al., 2016).

*S.boulardii* aitab tasakaalustada soole mikrobiootat. On leitud, et *S.boulardii* lähendab kunsttoitu saavate imikute väljaheite bakteriaalset mustrit rinnapiima saavate imikute väljaheitele, tõstes *Bifidobacterium*'ite ja *Staphylococci*'de taset ning langetades *E.coli* ja *Enterococci*'de taset. (Costalos et al., 2003)

*S.boulardii* kasulikul mõjul beebidele mängib suurt rolli *S.boulardii* võime toota polüamiine, mis soodustavad soolestiku küpsemist. Polüamiinid on essentsiaalsed rakkude kasvuks ja diferentseerumiseks (Serce et al., 2015) ning need omavad otseseid troofilisi efekte ebaküpsetele soolestiku rakkudele, võimendades ensüümide ekspressiooni, DNA sünteesi ning vähendades limaskestast läbitavust makromolekulidele (Costalos et al., 2003). Polüamiinide tootmise võime tõttu on *S.boulardii* efektiivsem kui teised probiootikumid näiteks hüperbilirubineemia puhul (Serce et al., 2015) ning on leitud, et *S.boulardii* tarbimine 250 mg päevas väga madala sünnikaaluga vastsündinutel vähendab valgusravi vajaduse kestust ja omab positiivset efekti toitumise talumatusele (Demirel et al., 2013).

*S.boulardii* on hinnatud imikutele ohutuks (Demirel et al., 2013, Das et al., 2016) ning kliinilised uuringud on tõendanud, et *S.boulardii* on isegi enneaegsete imikute poolt hästi

talutav (Costalos et al., 2003, Suganthi and Das, 2016) ega põhjusta kõrvalmõjusid (Costalos et al., 2003).

### ***S.boulardii* ohutus**

Hiirtel läbiviidud *S.boulardii* ohutusuuringus manustati neile 5 % *S.boulardii*'d joogivees 70 päeva järjest. *S.boulardii* translokatsiooni seedetrakti väljapoole ei ilmnunud: *S.boulardii*'d ei leitud ei organitest (maks, neerud, kopsud, süda) ega mesenteerilistest lümfisõlmedest. Alandatud immuunsusega hiirtel leiti *S.boulardii*'d vaid mesenteerilistest lümfisõlmedest väga madalas kontsentratsioonis. (McFarland and Bernasconi, 1993)

*S.boulardii* akuutse ja subakuutse toksilisuse testid on läbiviidud rottidel. Rottidele anti suukaudselt *S.boulardii* preparaati Unique 28 ( $5 \times 10^9$  cfu/g) 6500 mg/kg kehakaalu kohta akuutse toksilisuse uuringus ja 1300 mg/kg kehakaalu kohta subakuutse toksilisuse uuringus. Need doosid olid hästi talutud ja toksilisi kliinilisi sümptomeid ega surmajuhete ei esinenud ühelgi emas-ega isasloomal. Subakuutse toksilisuse uuring kestis 14 nädalat ja selle aja jooksul ei täheldatud mitte ühtegi soovimatut raviga seotud efekti. (Sudha, 2011)

*S.boulardii*'d on Euroopas probiootikumina kasutatud alates 1950-ndatest ja kliinilisi uuringuid *S.boulardii*'ga on teostatud arvukalt üle kogu maailma. Nende uuringute käigus kogutud ohutust puudutav info on loonud *S.boulardii*'le märkimisväärse ohutusprofiili. Mitmete *S.boulardii* kliiniliste uuringute ohutusandmete analüüsist, mis hõlmas 2963 erinevate haigustega täiskasvanud patsienti, ilmnas, et ainsad *S.boulardii*'ga seotud kõrvalmõjud olid janu (5-patsiendil) ja kõhukinnisus (8-l patsiendil). Ühtegi *S.boulardii* fungeemia juhtu ei ole nende mitmekülgsete kliiniliste uuringute raames raporteeritud. (McFarland, 2010)

Üksikuid *S.boulardii* põhjustatud fungeemia juhte on kirjanduses küll raporteeritud, kuid enamikel neist olid kas kaasuvad haigused või keskveeni kateeter. Kuigi fungeemia on väga harv nähtus, tasub tähelepanelikult jälgida *S.boulardii*'d saavaid patsiente, kes on raskelt haiged või kellel on keskveeni kateeter. Mõned uuringud soovivad riski vähendamiseks madala immuunsusega või keskveeni kateetriga inimestele *S.boulardii*'d mitte anda. (McFarland, 2010)

Mitmetes *S.boulardii* efektiivsuse uuringutes on muuhulgas välja toodud, et *S.boulardii* tarbimine ei ole tekitanud kõrvaltoimeid (McFarland et al., 1994, Guslandi et al., 2000, Surawicz et al., 2000, Billoo et al., 2006, Can et al., 2006, Htwe et al., 2008, Vandenplas et al., 2009, Dinleyici et al., 2012), isegi kuus kuud järjest tarbides (Guslandi et al., 2000). *S.boulardii*'d on antud ka AIDS-i haigetele ilma ühegi tõsise kõrvalmõjuta (Vandenplas et al., 1999).

## **Kasutatud kirjandus**

Barc, M. C., Charrin-Sarnel, C., Rochet, V., Bourlioux, F., Sandré, C., Boureau, H., ... & Collignon, A. (2008). Molecular analysis of the digestive microbiota in a gnotobiotic mouse model during antibiotic treatment: Influence of *Saccharomyces boulardii*. *Anaerobe*, *14*(4), 229-233.

Besirbellioglu, B. A., Ulcay, A., Can, M., Erdem, H., Tanyuksel, M., Avci, I. Y., ... & Pahsa, A. (2006). *Saccharomyces boulardii* and infection due to *Giardia lamblia*. *Scandinavian journal of infectious*

Billoo, A. G., Memon, M. A., Khaskheli, S. A., Murtaza, G., Iqbal, K., Shekhani, M. S., & Siddiqi, A. Q. (2006). Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World journal of gastroenterology: WJG*, *12*(28), 4557. *diseases*, *38*(6-7), 479-481.

Bleichner, G., Blehaut, H., Mentec, H., & Moyse, D. (1997). *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. *Intensive care medicine*, *23*(5), 517-523.

Bravo, M. V., Bunout, D., Leiva, L., de la Maza, M. P., Barrera, G., de la Maza, J., & Hirsch, S. (2008). Effect of probiotic *Saccharomyces boulardii* on prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult outpatients with amoxicillin treatment. *Revista medica de Chile*, *136*(8), 981-988.

Buts, J. P., Bernasconi, P., Vaerman, J. P., & Dive, C. (1990). Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii*. *Digestive diseases and sciences*, *35*(2), 251-256.

Buts, J. P., De Keyser, N., Kolanowski, J., Sokal, E., & Van Hoof, F. (1993). Maturation of villus and crypt cell functions in rat small intestine. *Digestive diseases and sciences*, *38*(6), 1091-1098.

Buts, J. P., De Keyser, N., & De Raedemaeker, L. (1994). *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatric research*, *36*(4), 522-527.

Buts, J. P., De Keyser, N., Stilmant, C., Sokal, E., & Marandi, S. (2002). *Saccharomyces boulardii* enhances N-terminal peptide hydrolysis in suckling rat small intestine by endoluminal release of a zinc-binding metalloprotease. *Pediatric research*, *51*(4), 528-534.

Buts, J. P., Dekeyser, N., Stilmant, C., Delem, E., Smets, F., & Sokal, E. (2006). *Saccharomyces boulardii* produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits *Escherichia coli* endotoxin by

---



dephosphorylation. *Pediatric research*, 60(1), 24-29.

Buts, J. P., & De Keyser, N. (2006). Effects of *Saccharomyces boulardii* on intestinal mucosa. *Digestive diseases and sciences*, 51(8), 1485-1492.

Caetano, J. M., Parames, M. T., Babo, M. J., Santos, A., Ferreira, A. B., Freitas, A. A., ... & Mateus, A. M. (1986). Immunopharmacological effects of *Saccharomyces boulardii* in healthy human volunteers. *International journal of immunopharmacology*, 8(3), 245-259.

Can, M., Avci, I. Y., Beker, C. M., & Pahsa, A. (2006). Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Medical science monitor*, 12(4), PI19-PI22.

Castagliuolo, I., LaMont, J. T., Nikulasson, S. T., & Pothoulakis, C. (1996). *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infection and immunity*, 64(12), 5225-5232.

Castagliuolo, I., Riegler, M. F., Valenick, L., LaMont, J. T., & Pothoulakis, C. (1999). *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infection and immunity*, 67(1), 302-307.

Castaneda, C., Garcia, E., Santa Cruz, M., Fernandez, M., & Monterrey, P. (1995). Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with chronic diarrhea, especially cases due to giardiasis. *Rev Mex Pueric Pediatr*, 2, 12-16.

Choi, C. H., Jo, S. Y., Park, H. J., Chang, S. K., Byeon, J. S., & Myung, S. J. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *Journal of clinical gastroenterology*, 45(8), 679-683.

Cindoruk, M., Erkan, G., Karakan, T., Dursun, A., & Unal, S. (2007). Efficacy and Safety of

*Saccharomyces boulardii* in the 14-day Triple Anti-*Helicobacter pylori* Therapy: A

Prospective Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Helicobacter*, 12(4), 309-

316

Corrêa, N. B., Penna, F. J., Lima, F. M., Nicoli, J. R., & Luciano Filho, A. P. (2011). Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 53(5), 497-501.

---

- Costalos, C., Skouteri, V., Gounaris, A., Sevastiadou, S., Triandafilidou, A., Ekonomidou, C., ... & Petrochilou, V. (2003). Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early human development*, 74(2), 89-96.
- Czerucka, D., & Rampal, P. (1999). Effect of *Saccharomyces boulardii* on cAMP-and Ca<sup>2+</sup>-dependent Cl-secretion in T84 cells. *Digestive diseases and sciences*, 44(11), 2359-2368.
- Czerucka, D., Dahan, S., Mograbi, B., Rossi, B., & Rampal, P. (2000). *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells. *Infection and immunity*, 68(10), 5998-6004.
- Czerucka, D., Piche, T., & Rampal, P. (2007). Review article: yeast as probiotics—*Saccharomyces boulardii*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(6), 767-778.
- Das, S., Gupta, P. K., & Das, R. R. (2016). Efficacy and Safety of *Saccharomyces boulardii* in Acute Rotavirus Diarrhea: Double Blind Randomized Controlled Trial from a Developing Country. *Journal of tropical pediatrics*, fmw032.
- Everard, A., Matamoros, S., Geurts, L., Delzenne, N. M., & Cani, P. D. (2014). *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *MBio*, 5(3), e01011-14.
- Dahan, S., Dalmasso, G., Imbert, V., Peyron, J. F., Rampal, P., & Czerucka, D. (2003). *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infection and immunity*, 71(2), 766-773.
- Demirel, G., Celik, I. H., Erdeve, O., & Dilmen, U. (2013). Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(2), 215-218.
- Dinleyici, E. C., Eren, M., Ozen, M., Yargic, Z. A., & Vandenplas, Y. (2012). Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 12(4), 395-410.
- Duman, D. G., Bor, S., Özütemiz, Ö., Sahin, T., Oguz, D., Istan, F., ... & Soytürk, M. (2005). Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 17(12), 1357-1361..
- Frank, D. N., & Pace, N. R. (2008). Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Current opinion in gastroenterology*, 24(1), 4-10.
- Gaon, D., Garcia, H. U. G. O., Winter, L. U. I. S., Rodríguez, N. O. R. A., Quintas, R. I. C. A. R. D. O., Gonzalez, S. N., & Oliver, G. U. I. L. L. E. R. M. O. (2003). Effect of *Lactobacillus*
-

strains and *Saccharomyces boulardii* on persistent diarrhea in children. *Medicina (Buenos Aires)*, 63(4), 293-298.

Garcia Vilela, E., De Lourdes De Abreu Ferrari, M., Oswaldo Da Gama Torres, H., Guerra Pinto, A., Carolina Carneiro Aguirre, A., Paiva Martins, F., ... & Sales Da Cunha, A. (2008). Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 43(7), 842-848.

Gedek, B. R. (1999). Adherence of *Escherichia coli* serogroup O 157 and the *Salmonella* Typhimurium mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii* Adhärenz von *Escherichia coli* Serogruppe O 157 und von der *Salmonella* Typhimurium-Mutante DT 104 an der Oberfläche. *mycoses*, 42, 261-264.

Generoso, S. V., Viana, M. L., Santos, R. G., Arantes, R. M., Martins, F. S., Nicoli, J. R., ... & Cardoso, V. N. (2011). Protection against increased intestinal permeability and bacterial translocation induced by intestinal obstruction in mice treated with viable and heat-killed *Saccharomyces boulardii*. *European journal of nutrition*, 50(4), 261-269.

Gotteland, M., Poliak, L., Cruchet, S., & Brunser, O. (2005). Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatrica*, 94(12), 1747-1751.

Guinane, C. M., & Cotter, P. D. (2013). Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 6(4), 295-308.

Guslandi, M., Mezzi, G., Sorghi, M., & Testoni, P. A. (2000). *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*, 45(7), 1462-1464.

Guslandi, M. (2011). Treatment of irritable bowel syndrome with *Saccharomyces boulardii*. *Journal of clinical gastroenterology*, 45(8), 740-741.

Hochter W, Chase D, Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wschr* 1990; 132: 188-192

Htwe, K., Yee, K. S., Tin, M., & Vandenplas, Y. (2008). Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 78(2), 214-216.

Jahn, H. U., Ullrich, R., Schneider, T., Liehr, R. M., Schieferdecker, H. L., Holst, H., & Zeitz, M. (1996). Immunological and Troughical Effects of *Saccharomycesboulardii* on the Small Intestine in Healthy Human Volunteers. *Digestion*, 57(2), 95-104.

Johnston, B. C., Supina, A. L., & Vohra, S. (2006). Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, 175(4), 377-383.

- Kelesidis, T., & Pothoulakis, C. (2012). Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 5(2), 111-125.
- Kollaritsch, H., Holst, H., Grobara, P., & Wiedermann, G. (1993). Prevention of traveler's diarrhea with *Saccharomyces boulardii*. Results of a placebo controlled double-blind study. *Fortschritte der Medizin*, 111(9), 152-156.
- Kotowska, M.; Albrecht, P.; Szajewska, H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, 21, 583-590.
- Kurugöl, Z., & Koturoğlu, G. (2005). Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatrica*, 94(1), 44-47.
- Mantis, N. J., & Forbes, S. J. (2010). Secretory IgA: arresting microbial pathogens at epithelial borders. *Immunological investigations*, 39(4-5), 383-406
- Maupas, J. L., Champemont, P., & Delforge, M. (1983). Treatment of irritable bowel syndrome. Double blind trial of *Saccharomyces boulardii*. *Med Chir Dig*, 12(12), 77-79.
- McFarland, L. V., & Bernasconi, P. (1993). *Saccharomyces boulardii*. A Review of an Innovative Biotherapeutic Agent. *Microbial ecology in health and disease*, 6(4), 157-171.
- McFarland, L. V., Surawicz, C. M., Greenberg, R. N., Fekety, R., Elmer, G. W., Moyer, K. A., ... & Harrington, G. (1994). A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *Jama*, 271(24), 1913-1918.
- McFarland, L. V. (2010). Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*, 16(18), 2202-2222.
- Moslehi-Jenabian, S., Lindegaard, L., & Jespersen, L. (2010). Beneficial effects of probiotic and food borne yeasts on human health. *Nutrients*, 2(4), 449-473.
- Mumy, K. L., Chen, X., Kelly, C. P., & McCormick, B. A. (2008). *Saccharomyces boulardii* interferes with *Shigella* pathogenesis by postinvasion signaling events. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 294(3), G599-G609.
- Ozkan, T. B., Sahin, E., Erdemir, G., & Budak, F. (2007). Effect of *Saccharomyces boulardii* in children with acute gastroenteritis and its relationship to the immune response. *Journal of international medical research*, 35(2), 201-212.
- Pothoulakis, C., Kelly, C. P., Joshi, M. A., Gao, N., O'Keane, C. J., Castagliuolo, I., & Lamont, J. T. (1993). *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology*, 104(4), 1108-1115.
-

- Pothoulakis, C. (2009). Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 30(8), 826-833.
- Qamar, A., Aboudola, S., Warny, M., Michetti, P., Pothoulakis, C., LaMont, J. T., & Kelly, C. P. (2001). *Saccharomyces boulardii* Stimulates Intestinal Immunoglobulin A Immune Response to Clostridium difficile Toxin A in Mice. *Infection and immunity*, 69(4), 2762-2765.
- Riaz, M., Alam, S., Malik, A., & Ali, S. M. (2012). Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhea: a double blind randomised controlled trial. *The Indian Journal of Pediatrics*, 79(4), 478-482.
- Rodrigues, A. C. P., Cara, D. C., Fretez, S. H. G. G., Cunha, F. Q., Vieira, E. C., Nicoli, J. R., & Vieira, L. Q. (2000). *Saccharomyces boulardii* stimulates sIgA production and the phagocytic system of gnotobiotic mice. *Journal of applied microbiology*, 89(3), 404-414.
- Schlotterer, M., Bernasconi, P., Lebreton, F., & Wassermann, D. (1987). Value of *Saccharomyces boulardii* in the digestive acceptability of continuous-flow enteral nutrition in burnt patients. *Nutr Clin Metabol*, 1, 31-34.
- Serce, O., Gursoy, T., Ovali, F., & Karatekin, G. (2015). Effects of *Saccharomyces boulardii* on Neonatal Hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *American journal of perinatology*, 32(02), 137-142.
- Sezer, A., Usta, U., & Cicin, I. (2009). The effect of *Saccharomyces boulardii* on reducing irinotecan-induced intestinal mucositis and diarrhea. *Medical Oncology*, 26(3), 350-357.
- Sougioultzis, S., Simeonidis, S., Bhaskar, K. R., Chen, X., Anton, P. M., Keates, S., ... & Kelly, C. P. (2006). *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF- $\kappa$ B-mediated IL-8 gene expression. *Biochemical and biophysical research communications*, 343(1), 69-76.
- Szajewska, H., Ruszczyński, M., & Radzikowski, A. (2006). Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of pediatrics*, 149(3), 367-372.
- Sudha, M. R. (2011). Safety assessment studies of probiotic *Saccharomyces boulardii* strain Unique 28 in Sprague-Dawley rats. *Beneficial microbes*, 2(3), 221-227.
- Suganthi, V., & Das, A. G. (2016). Role of *Saccharomyces boulardii* in Reduction of Neonatal Hyperbilirubinemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(11), SC12.
-

Surawicz, C. M., Elmer, G. W., Speelman, P., McFarland, L. V., Chinn, J., & Van Belle, G. (1989). Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology*, *96*(4), 981-988.

Surawicz, C. M., McFarland, L. V., Greenberg, R. N., Rubin, M., Fekety, R., Mulligan, M. E., ... & Elmer, G. W. (2000). The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clinical infectious diseases*, *31*(4), 1012-1017.

Suva, M. A., Sureja, V. P., & Kheni, D. B. (2016). Novel insight on probiotic *Bacillus subtilis*: Mechanism of action and clinical applications. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*, *2*(2), 65.

Swidsinski, A., Loening-Baucke, V., Verstraelen, H., Osowska, S., & Doerffel, Y. (2008). Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology*, *135*(2), 568-579.

Tasteyre, A., Barc, M. C., Karjalainen, T., Bourlioux, P., & Collignon, A. (2002). Inhibition of in vitro cell adherence of *Clostridium difficile* by *Saccharomyces boulardii*. *Microbial pathogenesis*, *32*(5), 219-225.

Trinchieri, G. (1995). Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annual review of immunology*, *13*(1), 251-276.

Vandenplas, Y. (1999). Bacteria and yeasts in the treatment of acute and chronic infectious diarrhea. Part II: Yeasts. *Clinical microbiology and infection*, *5*(7), 389-395.

Vandenplas, Y., Brunser, O., & Szajewska, H. (2009). *Saccharomyces boulardii* in childhood. *European journal of pediatrics*, *168*(3), 253-265.

Villarruel, G., Rubio, D. M., Lopez, F., Cintoni, J., Gurevech, R., Romero, G., & Vandenplas, Y. (2007). *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized,

placebo-controlled study. *Acta Paediatrica*, *96*(4), 538-541.

Wu, X., Vallance, B. A., Boyer, L., Bergstrom, K. S., Walker, J., Madsen, K., ... & Jacobson, K. (2008). *Saccharomyces boulardii* ameliorates *Citrobacter rodentium*-induced colitis through actions on bacterial virulence factors. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *294*(1), G295-G306