

Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta
 Klinička bolnica »Braća dr Sobol«, Rijeka
 predstojnik Klinike prof. dr D. Jakac

Dom zdravlja Opatija
 Zubna služba
 direktor Doma dr A. Klarić

Liječenje kroničnih recidivirajućih (habitualnih) afta Laktobacilom bifidusom

N. MOHAR i I. DAPČIĆ

Recidivirajuće ili habitualne afte su dosta česta bolest. Javljaju se nastankom aftoznih eflorescencija na sluznici usne šupljine. Klinička slika i simptomatologija od početka bolesti do potpunog razvitka lezija pa do njihovog nestanka dobro je poznata svakom liječniku. Intenzivna bol dominira kliničkom slikom. Uzimanje hrane pa i tekućine ponekad je veoma otežano. Neka hrana pogoršava već postojeće stanje. Bolesnik je psihički napet. Diferencijalna dijagnostika je katkada otežana zbog sličnih pojava na vidljivim sluznicama (gingivostomatitis herpeticus, herpes simplex recidivans, erythema multiforme, Steven-Johnson sindrom, M. Behcet, M. Reiter, stomatitis protetica), općih simptoma, povećane temperature, otoka regionalnih limfnih čvorova, općeg lošeg osjećanja itd. Upotreba sinonima i različito shvaćanje etiologije, razlog je, da se u literaturi dosta često susreću nazivi koji ne odgovaraju.

U lokalnoj terapiji aftoznih promjena (herpetični i aftozni stomatitis) još se uvijek prepisuju adstringentne tinkture, koje sadrže dosta tanina. Preporučuju se ispiranja 1 postotnom otopinom hidrogena, 2 postotnom sol. acidi borici, tuširanje lapisom, 5 postotnom otopinom kokaina, 5 postotnom kromovom otopinom, otopinom kamfor-fenola itd. Ova sredstva imaju samo palijativni učinak, dok se antihistaminicima (Kutschera i sur.¹) gama globulinom (Ramfjord²), kortikosteroidima (Smith³) i tetraciklinima (Graykowski i Stanley⁴), može smanjiti bol i produžiti intervale između recidiva. Uz medikamentozne mjere preporuča se veća higijena usne šupljine, sanacija zubala, dezinfekcija zubnih proteza, eliminacija psihičkih stresova, liječenje alergijskih stanja i digestivnih poremećaja.

Kragen⁵ je 1954. godine objavio uspjeh liječenja nekih upalnih promjena na sluznici usne šupljine pripravcima mliječne kiseline (Nekrosept). Weekes^{6,7}, Abbott⁸, Rapoport i Levine⁹ i James¹⁰ izvještavaju o veoma dobrim rezultatima liječenja herpesa simpleksa, herpetičkog i

aftoznog kroničnog recidivirajućeg stomatitisa čistim i miješanim kulturama laktobacilusa acidofilusa i bulgarikusa (Lactinex).

Cilj našeg rada je bio da ispitamo djelovanje jednog drugog specijesa laktobacila koji do sada nije bio upotrijebljen u liječenju habitualnih afta.

MATERIJAL, METODA I REZULTATI

U svom ispitivanju smo upotrijebili liofiliziranu kulturu laktobacilusa bifidusa, nepatogenog soja rezistentnog na antibiotike («L i o b i f» — Lactobacillus bifidus liofilisatum, T o r l a k — Institut za imunobiologiju i virusologiju, Beograd). Jedna ampula sadrži oko 300 milijuna živih bacila.*

Sadržaj jedne ampule rastvorili smo u 2 ml. destilirane vode, promiješali, napravili suspenziju te pohranili u hladnjaku, na temperaturi od +4 do +10°C. U prvom satu nakapali smo više puta otopinu na aftozne promjene. Bolesnik je nastavio terapijom, pokušavajući da čim dulje zadrži otopinu u usnoj šupljini. U većine ispitanika primijetili smo već poslije nekoliko minuta smanjenje boli. Nastavkom terapije promjene se čiste, smanjuju i epiteliziraju (5—10 dana).

Liječili smo 36 bolesnika (10 muškaraca i 26 žena), sa izraženim aftoznim promjenama. Njihovi su se anamnestički podaci naročito isticali trajanjem bolesti, raširenošću promjena i intenzitetom boli. Dvadeset i jedan bolesnik je počeo i dovršio liječenje pod stalnim liječničkim nadzorom. U kontrolnom razdoblju od 3—6—12 mjeseci došlo je do potpunog izlječenja. Devet bolesnika je bilo samo nekoliko puta na pregledu i to u početku liječenja, a kasnije se nisu javljali niti odazvali na kontrolne preglede. U svih ovih bolesnika je nastupilo poboljšanje s nestankom boli, već u početku liječenja. Pretpostavljamo da je i u njih došlo do izlječenja. U šestorice bolesnika nastupilo je neznatno poboljšanje, s ponovnom pojavom recidiva. Ovi su bolesnici samovoljno odustali od daljnjeg liječenja, vjerovatno zbog toga što su izgubili nadu u uspjeh terapije, jer ni jedno dosadašnje liječenje nije dovelo do izlječenja.

Kontrolna skupina od 10 bolesnika sa aftama bila je u početku podvrgnuta placebo terapiji fiziološkim rastvorom u pet dana. U toj skupini nije bilo znakova bilo kakvog poboljšanja, a izostao je i psihoterapijski efekt.

RAZMATRANJE

Virus herpes simpleksa koji su Rogers i sur.¹¹ i Blank i sur.¹² našli u recidivirajućim aftoznim lezijama ne smatra se uzročnikom. Drugim istraživačima nije uspjelo izolirati virus, nisu primijetili porast titra antitijela protiv virusa i nisu našli intranuklearne inkluzije. Hereditet (Farmer i Desmond, cit. po Dobreniću¹³) i konstitucija (Ship, cit. po Dobreniću¹³) mogli bi imati neku određenu sekundarnu ulogu. Interesantna je i novija autoimunološka teorija (Brody i Silverman¹⁴), koja se osni-

* Pri kraju ovih ispitivanja obaviješteni smo da se preparat «L i o b i f» proizvodi u obliku tableta, sa istom terapijskom dozom.

va na pozitivnoj imunofluorescenciji imunoglobulina A i na promjenama u serumglobulinskoj frakciji. Barile i sur.¹⁵ su 1963. god. uspjeli izolirati pleomorfni prelazni L oblik (Lister-institute, London) alfa-hemolitičkog streptokoka (*Streptococcus sanguis*) u čistoj kulturi iz lezija i krvi u 20 bolesnika s recidivirajućim habitualnim aftama. U usnoj šupljini streptokoki se nalaze u stabilnom obliku, tj. u stanju mirovanja. Narušavanjem ravnoteže, bilo mehaničkim bilo kemijskim djelovanjem, stresovima ili nekim drugim faktorima, dolazi do prijelaza u L patogene oblike, koji tada uzrokuju afte. Streptokok je osjetljiv na tetracikline, ali oni do sada ipak nisu mogli dovesti do potpunog izlječenja.

Poznavajući antibakterijsko, inhibitorno i antibiotičko djelovanje genusa laktobacila, pokušalo ih se upotrijebiti u liječenju afta. Rezultati liječenja, prema dosadašnjim podacima, veoma su dobri i pokazuju visoke postotke poboljšanja i izlječenja od oko 70% (Abbott⁸, 80% Weekes⁷ i 95% Rapoport i Levine⁹).

Prihvatajući teoriju američkih autora, da se u habitualnih afta radi o streptokoknoj infekciji, veoma rezistentnoj na dosadašnje terapijske metode, kao i činjenicu da su ih već neki autori liječili čistim i miješanim kulturama laktobacila, odlučili smo klinički ispitati jedan dosad neispitani specijes laktobacila.

Za laktobacile je karakteristično da stvaraju mliječnu kiselinu iz ugljikohidrata i da mogu ostati u kiselom mlijeku čak i uz pH 3—4,5. Zbog toga se većina laktobacila upotrebljava u mliječnoj industriji (*L. caucasicus* — kefir, *L. bulgaricus* — jogurt, *L. acidophilus* — acidofilno mlijeko za prehranu dojenčadi). White i Hill (cit. po Tomić-Karović¹⁶) su 1949. godine primijetili antibakterijsko djelovanje bujonske kulture *L. acidophilus*a. Polonskaja (cit. po Tomić-Karović¹⁶) je 1952. godine to potvrdila, a Tomić-Karović i sur.¹⁷ iste godine ispituju njegovo antibiotičko djelovanje na različite bakterije. Vincent, Veomet i Rella¹⁸ su 1959. god. izolirali antibiotički princip i nazvali ga laktocidin. Tomić-Karović¹⁹ je utvrdila još u vrijeme kad nije bila izolirana antibiotička tvar, da *Bacillus acidophilus* ima in vitro izrazito inhibitorno djelovanje na *V. cholerae*, *C. diptheriae*, *Staphylococcus pyogenes*, *Streptococcus haemolyticus*, *E. coli*, neke spojeve proteusa, *Pyococcus*, *Aerobacter aerogenes* i mnoge druge. Laktobacili fermentiraju laktozu u mliječnu kiselinu, a uz antibiotičku tvar u produktima metabolizma stvara se i vitamin B₁₂ (cyanocobalamin). Smatra se da antibiotičke supstancije acidofilnog mlijeka djeluju antagonistički na neke patogene mikrobe u intestinalnom traktu, ali da mogu iz lumena crijeva proći u limfu i krv te biti preneseni do mjesta upale.

Lactobacillus bifidus (Tissie²⁰) pripada kao i ostali homofermentativni laktobacili u porodicu Lactobacteriaceae, pleme Lactobacillae, rod *Lactobacillus* Beijerinck. Ispitivanje njegovog inhibitornog i antagonističkog djelovanja na proteolitičke bakterije u crijevnom traktu, stvaranjem bifidus flore, dokazano je da sprečava njihov rast i razmnožavanje. U dosadašnjim ispitivanjima in vitro pokazalo se da je mehanizam isti kao i u drugih specijesa laktobacila i da se uglavnom odnosi na stvaranje kisele sredine (pH 4,4) u tijeku njegova metabolizma.

Ispitivanja su pokazala da mliječna kiselina pri istoj kiselosti neznatno smanjuje broj živih enterobakterija pa se na temelju toga zaključuje da postoji još neki inhibitorni faktor (Radulović^{21, 23}). Dokazano je, također in vitro i in vivo, da laktobacillus bifidus djeluje na bakterije i gljive iz skupine Escherichia, Aërobacter, Proteusa, Shigellae, Salmonellae i Monilia albicans. Dojenčadi (Tasovač²³) maloj djeci i odraslima se daje kultura laktobacila bifidusa za liječenje gastrointestinalnih poremećaja (kolitisa, enterokolitisa i enteropatija) ili poremećaja nastalih poslije primjene oralnih antibiotika radi uspostavljanja normalne crijevne flore. Njegove ostale biološke i bakteriološke karakteristike slične su onima ostalih laktobacila te skupine.

Mehanizam djelovanja laktobacila na afte nije još dovoljno poznat. Daljnja laboratorijska i klinička istraživanja treba da dadu odgovor na pitanje je li ta terapija zaista etiološka.

S a ž e t a k

Habitualne recidivirajuće afte se mogu liječiti oralnim davanjem suspenzije lactobacillus bifidusa.

U vrijeme liječenja, bol kao dominirajući simptom bolesti prestaje, a ulceracije brže epiteliziraju i afte izčežavaju. Liječenje treba nastaviti još najmanje 5—10 dana.

Visoki postotak (83%) izliječenih, slaže se s podacima drugih autora, koji su svoje rezultate postigli čistim i miješanim kulturama drugih laktobacila.

S u m m a r y

TREATMENT OF CHRONIC APHTOUS LAESIONS WITH LACTOBACILLUS BIFIDUS

More recent opinions about streptococcal infection in aphtous laesions, which show resistance to other treatment and the fact that some authors have achieved good results with lactobacilli culture (in vitro and in vivo) inhibiting the growth of certain kinds of bacteria and fungi motivated the authors to investigate clinically the yet not used kinds of lactobacilli (*L. bifidus*).

36 patients received treatment (10 male and 26 female) with marked aphtous laesions. Anamnestically they had a long duration and great symptoms of pain. 30 patients showed an improvement with disappearance of pains in the beginning of the treatment. 9 cases could not be controlled, but the remaining 21 had their treatment finished and was under medical control.

The pain as the main symptom disappeared has vanished, the ulcers showed fast covering with epithelium. The therapy has to be extended for 5 to 10 days.

The big percentage of success (83%) although upon a small number of cases is in accordance with results of other authors, when using cultures of other lactobacilli.

Z u s a m m e n f a s s u n g

DIE BEHANDLUNG VON CHRONISCHEN REZIDIVIERENDEN (HABITUELLEN) APHTEN MIT LACTOBACILLUS BIFIDUS

Nach neueren Auffassungen handle es sich bei chronisch rezidivierenden Aphten um eine Streptokokken-infektion, die sich resistent auf bisherige Behandlung gezeigt hat. Einige Autoren versuchten die Behandlung mit Kulturen von Lactobacilli, da gute Erfolge bezüglich der Inhibition (in vitro und in vivo) erzielt wurde.

Die Verfasser haben sich deshalb entschlossen klinische Untersuchungen zu unternehmen und es wurden 36 Kranke behandelt (10 Männer und 26 Frauen) wo ausgesprochen Aphten anamnestisch von längerer Dauer Grösse der Laesionen und grosser Schmerzen vorhanden war. Dreissig Kranke zeigten eine Besserung und ein Schwinden der Schmerzen schon am Anfang der Behandlung. 9 Kranke kamen nicht wieder in die Behandlung und 21 Kranke wurden behandelt und kontrolliert in Abständen von 3—6—12 Monaten. Nur 6 hatten kleine Besserung des Zustandes und wurden nicht weiter behandelt.

Der Schmerz als Hauptsymptom verschwindete bald, die Ulzerationen epithelisierten in Kürze und die Aphten verschwanden Die Behandlung soll fortgesetzt werden wenigstens 5 bis 10 Tage.

Der Grosse Prozentsatz der Erfolge (83⁰/₀) obwohl bei kleiner Zahl der Kranken ist im Einklang mit Erfolgen von anderer Autoren die gute Resultate mit reinen und gemischten Kulturen von Lactobacilli hatten.

LITERATURA

1. KUTSCHER, A. H., SILVERS, H., ZEGARELLI, E. V.: Oral Surg., Oral Med., Oral Path., 6:302, 1963
2. RAMFJORD, S. P.: Oral Surg., Oral Med., Oral Path., 13:165, 1960
3. SMITH, J. F.: Oral Surg., Oral Med., Oral Path., 16:150, 1963
4. GRAYKOWSKI, E. A., STANLEY, H. R.: Spectrum inter., Pfizer, 14:51, 1964
5. KRAGEN, H.: Zahnärztl. Welt, 9:306, 1954
6. WEEKES, D. J.: New York J. Med., 58:2672, 1958
7. WEEKES, D. J.: E. E. N. T. Digest, 25:74, 1963
8. ABBOTT, P. L.: J. Oral Surg., 19:310, 1961
9. RAPOPORT, L., LEVINE, W. I.: Oral Surg., Oral Med., Oral Path., 20:591, 1965
10. JAMES, A. P. R.: Common dermatologic disorders, CIBA corporation, Reprint from Clinical Symposia, 1967
11. ROGERS, A. M., CORIELL, L. L., BLANK, H., SCOTT, T. F. M.: New Engl. J. Med., 241:330, 1949
12. BLANK, H., BURGOON, C. F., CORIELL, L. L., SCOTT, T. F. M.: J. A. M. A., 142:125, 1950
13. DOBRENIĆ, M.: Oralne bolesti, Medicinska enciklopedija, dop. sv., Jugoslavenski leksikografski zavod, Zagreb, 1974
14. BRODY, H. A., SILVERMAN, S.: Oral Surg., Oral Med., Oral Path., 27:27, 1969
15. BARILE, M. F., GRAYKOWSKI, E. A., DRISCOLL, E. J., RIGGS, D. B.: Oral Surg., Oral Med., Oral Path., 16:1395, 1963
16. TOMIĆ-KAROVIC K.: Rad. Med. fak. Zagreb, 3:241, 1961
17. TOMIĆ-KAROVIC K., KRIVEC, O., KOVAČEVIĆ, M.: Acta Chir. Iug., 2:212, 1955
18. VINCENT, J. G., VEOMET, R. C., RELLAY, R. F.: J. Bacter., 78:477, 1959
19. TOMIĆ-KAROVIC K.: Laktobacili, Medicinska enciklopedija, sv. 6, Jugoslavenski leksikografski zavod, Zagreb, 1962
20. TISSIER, H.: Recherches sur la flore intestinale des nourrissons (état normal et pathologique), Thèse Méd., Paris, 1900
21. RADULOVIĆ, D.: Vojnosan. pregl., 29:72, 1972
22. RADULOVIĆ, D.: Pismo obavještenje, Institut za imunobiologiju i virusologiju Torlak, Beograd, 1975
23. TASOVAC, B.: Srp. arh., 98:1021, 1971