

Ispitivanje djelotvornosti i podno{ljivosti vaginalne primjene probiotika *Lactobacillus acidophilus* u `ena sa simptomima kolpitis

Vi{nja [KERK¹], prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Arjana TAMBI]-ANDRA[EVI]¹),
doc. dr. sc., dr. med., specijalist mikrobiolog
Rosa FERIN^EVI²), kemi-ar
Gordana TOMAC¹), dr. med.
Vedrana [KERK³], cand. med.
Davorin [KALKO¹], mr. sc., dr. med.,
primarijus, specijalist ginekologije i
opstetricije
Marta PEROVI¹), dr. med.,
specijalizant infektologije
Antea TOPI¹), mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Ninoslava VICKOVI¹), mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Sa{a ANDRA[EVI]¹), mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Velimir MILO[EVI]¹), dr. med.,
specijalist infektolog
Josip BEGOVAC¹), prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog

¹) Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi}«, Zagreb

²) MarinaLab, Zagreb

³) Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Zagrebu

Klju-ne rije-i

probiotici
Lactobacillus acidophilus
klini-ka primjena
kolpitis

Key words

probiotics
Lactobacillus acidophilus
clinical use
colpitis

Primljeno: 2007-04-03

Received: 2007-04-03

Prihva}eno: 2007-06-21

Accepted: 2007-06-21

Znanstveni -lanak

Probiotici su `ivi mikroorganizmi koji primijenjeni u dostatnoj koli-ini mijenja-ju sastav i metaboli-ku aktivnost mikroflore ili utje-u na imunolo{ki sustav {to djeluje povoljno na zdravlje -ovjeka. *Lactobacillus acidophilus* je najbolje prou-ena acidofilna bakterija koju prirodno nalazimo u jogurtu i acidofilnom mlijeku.

Cilj ovog ispitivanja je bio istra`iti djelotvornost i podno{ljivost vaginalne primjene probiotika *Lactobacillus acidophilus* u bolesnica sa simptomima kolpitis.

U ovom prospektivnom ispitivanju djelotvornosti i podno{ljivosti sedmo-dnevne primjene *Lactobacillus acidophilus* solucije za vaginalnu primjenu u `ena s kolpitisom - probiotik *Lactobacillus acidophilus* se pokazao djelotvoran s obzirom da je 42 od ukupno 50 lije-enih `ena bilo klini-ki izlije-eno. Klini-ki uspjeh bio je -e{i u `ena iznad 50 godina starosti, te u `ena koje su imale simptome iritacije i svrbe`a.

Lactobacillus acidophilus solucija za vaginalnu primjenu se pokazala izrazito podno{ljiva s obzirom da niti jedna od 50 lije-enih `ena nije imala nuspojave lije-enja.

Research on the effectiveness and tolerability of vaginal administration of probiotic *Lactobacillus acidophilus* in women with symptoms of colpitis

Scientific paper

Probiotics are live microorganisms which, when administered in adequate amounts, change the structure and metabolic activity of human microflora or affect the immune system in a way beneficial for human health. *Lactobacillus acidophilus* is the most studied acidophilus bacteria that is naturally found in yogurt and acidophilus milk.

The aim of this research was to investigate the effectiveness and tolerability of vaginal administration of probiotic *Lactobacillus acidophilus* in patients with symptoms of colpitis.

In this prospective research on the efficacy and tolerability of *Lactobacillus acidophilus* vaginal solution used for 7 days in women with colpitis - probiotic *Lactobacillus acidophilus* has proved effective in 42 out of 50 treated women. Clinical success was more common in women over 50 years of age and in women with symptoms of irritation and pruritis.

Lactobacillus acidophilus vaginal solution has proved especially tolerable since not one among 50 treated women experienced treatment side effects.

Uvod

Probiotici su `ivi mikroorganizmi koji primijenjeni u dostatnoj koli-
ini mijenjaju sastav i metaboli-ku aktivnost mikroflora ili utje-
u na imunolo{ki sustav {to djeluje povoljno na zdravlje -ovjeka [1-3]. *Lactobacillus acidophilus* je najbolje prou-
ena acidofilna bakterija koju prirodno nalazimo u jogurtu i acidofilnom mlijeku. Ispi-
tivanja su pokazala da *L. acidophilus* mo`e inhibirati rast *Candide albicans* u ustima, jednaku i rodnici [4-7], zatim bakterije *Campylobacter pylori* u `elucu [8] te da se mo`e uspje{no primijeniti u profilaksi rekurentnih infekcija mokra}nog sustava u `ene [9, 10]. Oralna primjena jogurta koji sadr`i `ive laktobacile pokazala se djelotvorna u redukciji asimptomatske vaginalne kolonizacije i simptomatske vaginalne infekcije s *Candida* spp. [7].

Acidosalus je probiotik jer sadr`i $\geq 10^{11}$ bakterija *Lactobacillus acidophilus* po 1 mL.

Cilj ovog ispitivanja je bio istra`iti djelotvornost i podno{ljivost *Lactobacillus acidophilus* solucije za vaginalnu primjenu u bolesnica sa simptomima kolpitisa.

Bolesnice i metode

Ovo prospektivno ispitivanje je ra|eno od srpnja 2004. do prosinca 2006. godine u Ambulanti za urogenitalne infekcije u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi}« u Zagrebu.

Bolesnice sa simptomima infekcije urogenitalnog trakta su u Ambulantu bile upu}ene od nadle`nog lije-nika primarne zdravstvene za{tite na pregled i za uzimanje mikrobiolo{kih pretraga urina, obriska rodnice, uretre i endocerviksa.

Kod prvog pregleda bolesnicama je uzeta anamneza i pretrage: obrisak rodnice za bakteriolo{ku obradu i posebno za izolaciju vaginalnog trihomonasa, obrisak uretre i/ili endocerviksa za dokaz ureaplazme urealitikum i mikoplazme hominis te obrisak endocerviksa za test DNK/RNK hibridizacije za dokaz klamidije trahomatis. Bolesnicama koje su imale simptome kolpitis - vaginalni iscjedak, vaginalni svrbe` i iritaciju predlo`eno je sedmodnevno uzimanje Acidosalus® solucije za vaginalnu primjenu. Objajnen im je sastav solucije, uloga probiotika i posebno uloga bakterije *Lactobacillus acidophilus*. Ve}ina tih `ena ve} je uzimala Acidosalus® soluciju za vaginalnu i/ili oralnu primjenu. Bolesnice su se obvezale da }e se javiti 7 dana nakon zavr{etka uzimanja Acidosalus® solucije za vaginalnu primjenu radi uvida u njihove simptome i radi rezultata uzetih pretraga.

Rezultati

Rezultati ispitivanja prikazani su tabelarno (tablice 1-7).

Nije bilo nuspojava lije-enja.

Najvi{e bolesnica bilo je u dobi od 20-29 godina i u dobi od 50-59 godina. Najmla|oj je bilo 22 godine, a najstarijoj 79 godina (Tablica 1).

Bolesnice su se naj-e{e `alile na vaginalnu iritaciju i svrbe` istovremeno, a naj-e{i pojedina-ni simptom je bila iritacija u rodnici (Tablica 2).

Tablica 1. Dob bolesnica s kolpitisom

Table 1. Age of patients with colpitis

Dob (godine)/Age (years)	Bolesnice/Patients	
	Broj/Number	%
20 - 29	10	20
30 - 39	6	12
40 - 49	6	12
50 - 59	11	22
60 - 69	9	18
70 - 79	8	16
80	0	
Ukupno/Total	50	

Tablica 2. Prisutnost simptoma kolpitis na prvom pregledu

Table 2. The presence of coplitis symptoms during first examination

Simptomi / Symptoms	Bolesnice/Patients	
	Broj/Number	%
vaginalni iscjedak + iritacija + svrbe`/vaginal discharge + irritation + pruritis	4	8
vaginalni iscjedak + iritacija/vaginal discharge + irritation	2	4
vaginalni iscjedak + svrbe`/vaginal discharge + pruritis	0	0
iritacija + svrbe`/irritation + pruritis	20	40
vaginalni iscjedak/vaginal discharge	4	8
iritacija/irritation	13	26
svrbe`/pruritis	7	14
Ukupno/Total	50	

Radi relativno malog broja bolesnica i shodno tome malog broja pozitivnih mikrobiolo{kih nalaza iz ove se tablice nemo`e izvesti relevantan zaklju-ak. ^ak 28 od 50 bolesnica imale su normalne - negativne nalaze mikrobiolo{kih pretraga (Tablica 3).

Radi relativno malog broja bolesnica i shodno tome malog broja pozitivnih mikrobiolo{kih nalaza iz ove se tablice na mo`e izvesti relevantan zaklju-ak (Tablica 4).

Ukupno su klini-ki izlije-ene 42 bolesnice, a 8 je bilo neizlije-eno. U svim dobnim grupama bilo je znanto vi{e

Tablica 3. Povezanost simptoma s rezultatima mikrobioloških pretraga u-injenih na prvom pregledu**Table 3.** The relation between symptoms and microbiology test results during first examination

Dokazani mikroorganizmi/ Detected microorganisms	vaginalni iscjedak/ vaginal discharge + iritacija/ irritation + svrbež/ pruritis	vaginalni iscjedak/ vaginal discharge + iritacija/ irritation	iritacija/ irritation + svrbež/ pruritis	vaginalni iscjedak/ vaginal discharge	iritacija/ irritation	svrbež/ pruritis	Ukupno/ Total
<i>U. urealyticum</i> *	2	1	1	–	1	1	6
BHS»B« iz rodnice/from vagina	–	–	3	1	–	–	4
<i>E. coli</i> iz rodnice/from vagina	–	–	1	–	1	–	2
<i>Candida albicans</i> **	–	–	1	–	–	–	1
<i>E. coli</i> iz urinokulture/from urine culture	–	–	3	–	1	–	4
<i>Enterococcus</i> iz urinokulture/ from urine culture	–	–	–	–	–	1	1
<i>E. coli</i> + <i>M. morgagnii</i> iz urinokulture/ from urine culture	–	–	1	–	–	–	1
<i>Trichomonas vaginalis</i> ** + <i>U. urealyticum</i> *	–	1	–	–	–	–	1
<i>Trichomonas vaginalis</i> ** + <i>Candida albicans</i> ** + <i>U. urealyticum</i> *	1	–	–	–	–	–	1
<i>Gardnerella vaginalis</i> ** + <i>U. urealyticum</i> *	1	–	–	–	–	–	1
Ništa nije dokazano/Nothing was detected	0	0	10	3	10	5	28
Ukupno/Total	4	2	20	4	13	7	50

* u uretri i/ili endocerviksu/in urethra and/or endocervix

** u vagini/in vagina

Tablica 4. Povezanost dobi s rezultatima mikrobioloških pretraga u-injenih na prvom pregledu**Table 4.** The relation between the patients age and microbiology test results during first examination

Dokazani mikroorganizmi/ Detected microorganisms	Dob bolesnica (godine)/Age of patients (years)						Ukupno/ Total
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	
<i>U. urealyticum</i> *	2	1	1	–	1	1	6
BHS»B«	–	–	1	2	1	–	4
<i>E. coli</i>	–	–	1	1	–	–	2
<i>Candida albicans</i> **	–	–	–	1	–	–	1
<i>E. coli</i> iz urinokulture/from urine culture	–	1	1	1	–	1	4
<i>Enterococcus</i> iz urinokulture/ from urine culture	–	–	–	–	1	–	1
<i>E. coli</i> + <i>M. morgagnii</i> iz urinokulture from urine culture	–	–	–	–	–	1	1
<i>Trichomonas vaginalis</i> ** + <i>U. urealyticum</i> *	1	–	–	–	–	–	1
<i>Trichomonas vaginalis</i> ** + <i>Candida albicans</i> ** + <i>U. urealyticum</i> *	–	–	1	–	–	–	1
<i>Gardnerella vaginalis</i> ** + <i>U. urealyticum</i> *	–	–	–	1	–	–	1
Ništa nije dokazano/Nothing was detected	7	4	1	5	6	5	28
Ukupno/Total	10	6	6	11	9	8	50

* u uretri i/ili endocerviksu/in urethra and/or endocervix

** u vagini/in vagina

izlijevaenih nego neizlijevaenih bolesnica, a to se posebno odnosi na one starije od 50 godina (Tablica 5).

^etiri bolesnice u kojih je dominirao vaginalni iscjedak nisu bile klinički izlijevaene, kao niti 3 od 4 lijevaene bolesnice sa trijasom simptoma: vaginalni iscjedak + iritacija + svrbež. Svih 20 bolesnica sa istovremeno prisutnim svrbežom i iritacijom, svih 7 bolesnica sa svrbežom i

12 od 13 lijevaenih bolesnica s vaginalnom iritacijom bile su izlijevaene (Tablica 6).

Klinički je izlijevaeno 25/28 bolesnica u kojih mikrobiološki nalazi nisu pokazali eventualnog uzročnika tegoba i 17/22 bolesnice u kojih su dokazani uzročnici koji bi se eventualno mogli povezati s njihovim inicijalnim tegobama (Tablica 7).

Tablica 5. Povezanost izlje~enja i dobi bolesnica**Table 5.** The relation between cure and age of patients

Dob (godine)/ Age (years)	Bolesnice/Patients		
	Izlije~ene/ Cured	Neizlije~ene/ Not cured	Ukupno/ Total
20 – 29	7	3	10
30 – 39	4	2	6
40 – 49	5	1	6
50 – 59	10	1	11
60 – 69	8	1	9
70 – 79	8	0	8
Ukupno/Total	42	8	50

Tablica 6. Povezanost izlje~enja sa simptomima**Table 6.** The relation between cure and symptoms

Simptomi/ Symptoms	Bolesnice/Patients		
	Izlije~ene/ Cured	Neizlije~ene/ Not cured	Ukupno/ Total
vaginalni iscjedak + + iritacija + svrbe` / vaginal discharge + + irritation + pruritis	1	3	4
vaginalni iscjedak + + iritacija/vaginal discharge + irritation	2	0	2
vaginalni iscjedak + + svrbe` /vaginal discharge + pruritis	0	0	0
iritacija + svrbe` / irritation + pruritis	20	0	20
vaginalni iscjedak/ vaginal discharge	0	4	4
iritacija/irritation	12	1	13
svrbe` /pruritis	7	0	7
Ukupno/Total	42	8	50

Tablica 7. Povezanost izlje~enja s rezultatima mikrobiolo{kih pretraga u~injenih na prvom pregledu**Table 7.** The relation between cure and microbiology test results during first examination

Dokazani mikroorganizmi/ Detected microorganisms	Bolesnice / Patients		
	Izlije~ene / Cured	Neizlije~ene / Not cured	Ukupno/Total
<i>U. urealyticum</i> *	3	3	6
BHS»B« iz rodnice	3	1	4
<i>E. coli</i> iz rodnice	2	–	2
<i>Candida albicans</i> ** iz rodnice	1	–	1
<i>E. coli</i> iz urinokulture	4	–	4
<i>Enterococcus</i> iz urinokulture	1	–	1
<i>E. coli</i> + <i>M. morgagnii</i> iz urinokulture	1	–	1
<i>Trichomonas vaginalis</i> ** + <i>U. urealyticum</i> *	1	–	–
<i>Trichomonas vaginalis</i> ** + <i>Candida albicans</i> ** + <i>U. urealyticum</i> *	–	1	1
<i>Gardnerella vaginalis</i> ** + <i>U. urealyticum</i> *	1	–	1
Ni{ta nije dokazano/Nothing was detected	25	3	28
Ukupno/Total	42	8	50

* u uretri i/ili endocerviksu/in urethra and/or endocervix

** u vagini/in vagina

Rasprava i zaklju~ak

Jo{ od 1960. godine su acidofilno mlijeko i njegovi u~inci bili ispitivani na poticaj prof. dr. sc. Krune Karovi} Tomi}. Prije 20-ak godina i lije~nici u Ambulanti za urogenitalne infekcije u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi}« u Zagrebu preporu~ivali su bolesnicama s rekurentnim urinarnim infekcijama i/ili s upornim simptomima kolpitis da u rodnicu stavljaju jogurt. Olak{anje za bolesnice i lije~nike bila je registracija Acidosalusa® za vaginalnu primjenu.

Djelotvornost i podno{ljivost Acidosalus® solucije za vaginalnu primjenu ispitali smo ve} unatrag 3 godine na nizu bolesnica s rekurentnim cistitisom i sa simptomima kolpitis [11, 12].

U ambulanti za urogenitalne infekcije u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljevi}« u Zagrebu tijekom 2005. i 2006. godine ispitane su 72 bolesnice u dobi od 18 do 65 godina. Sve su kroz 7 dana lije~ene peroralnom adekvatnom antimikrobnom terapijom prema nalazu urinokulture i bakteriolo{kog nalaza obriska rodnice i

lokalnom vaginalnom primjenom Acidosalusa. Izolirani uzročnici su bili: *E. coli*, *Enterococcus*, *P. mirabilis*, *Kl. pneumoniae* i *Str. agalactiae*. Od antibiotika su primjenjivani betalaktamski antibiotici: amoksisilin, cefaleksin, cefuroksim-aksetil, cefiksini i koamoksiklav. Zatim su bolesnice randomizacijom podijeljene u dvije skupine. U jednih je primijenjena vaginalna profilaksa s acidosalus vaginalnom otopinom svaku večer pred spavanje kroz 10 dana u mjesecu u kojoj naredna 3 mjeseca, a u drugih profilaksa nije primijenjena. Bolesnice su praćene kroz 6 mjeseci. Djelotvornost profilaktički primijenjene acidosalus vaginalne otopine otkrivala se u značajno nižem riziku nastanka recidiva u bolesnica koje su je primale nego u bolesnica koje profilaksu nisu primale. Nije bilo nuspojava liječenja [12].

Intravaginalna primjena bakterije *Lactobacillus acidophilus* pokazala se djelotvornom u prevenciji vaginalne kandidoze [13]. Iako prva ispitivanja o djelotvornosti vaginalne instilacije velikog broja bakterija *Lactobacillus acidophilus* nisu bila ohrabrujuća s obzirom da je samo jedna od 14 liječenih bolesnica bila izliječena, u najnovijim ispitivanjima na oko 300 bolesnica s bakterijskom vaginozom lokalno liječenje s *Lactobacillus acidophilus* je bilo uspješno [14–16].

Obećavajuća, ali još nedovoljno istraćena je potencijalna uloga *Lactobacillus acidophilus* u profilaksi urogenitalnih infekcija kao što su bakterijska vaginoza, kolpitis i infekcije mokraćnog sustava te intestinalnih infekcija [17, 18]. Uloga probiotika u prevenciji preranog poroda još se istraćuje i do sada nema relevantnog zaključka [19–21].

Acidosalus® otopina za vaginalnu primjenu se u našim dosadašnjim radovima s bolesnicama s urogenitalnim infekcijama pokazala djelotvornom u liječenju kolpitis, prevencije rekurentnih urinarnih infekcija i prevenciji kolpitis uzrokovanog kandidom.

U ovom retrospektivno/prospektivnom ispitivanju djelotvornosti i podno{ljivosti 7 dnevne primjene Acidosalus® otopine za vaginalnu primjenu u žena s kolpitisom – probiotik *Lactobacillus acidophilus* se pokazao djelotvornim s obzirom da je 42 od ukupno 50 liječenih žena bilo klinički izliječeno. Klinički uspjeh bio je veći u žena iznad 50 godina starosti, te u žena koje su imale simptome iritacije i svrbeža.

Acidosalus otopina za vaginalnu primjenu pokazala se izrazito podno{ljivom s obzirom da niti jedna od 50 liječenih žena imala nuspojava liječenja.

Literatura

[1] FAO/WHO: www.fao.org/es/ESN/Probio/probio.htm

[2] Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:501–6.

- [3] De Simone C, Vesely R, Bianchi SB i sur. The role of probiotics in modulation of the immune system in man and in animals. *Int J Ammunother* 1993;9:23–8.
- [4] Isenberg HD, Berkman JI, Carito SL. Factors leading to overt monilial disease II: retardation of growth of *Candida albicans* by metabolic products of intestinal bacteria. *Antimicrob Agents Ann* 1960;10:570–5.
- [5] Will TE. *Lactobacillus* overgrowth for treatment of monilial vulvovaginitis. *Lancet* 1979;2:482.
- [6] Sandler B. *Lactobacillus* for vulvovaginitis. *Lancet* 1979;2:791–2.
- [7] Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, France K, Borenstein MT. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med* 1992;116:353–7.
- [8] Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, Nair NG, Mehta AP. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro. *J Clin Microbiol* 1989;27:2328–30.
- [9] Reid G, Bruce AW, McGroarty JA, Cheng KJ, Costerton JW. Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections? *Clin Microbiol Rev* 1990;3:335–44.
- [10] Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001;73:437S–43.
- [11] Brleć M, [kerk V, Milošević V i sur. Iskustva u primjeni pripravka Acidosalus® – fermentiranog mlijeka-nog probiotika s *Lactobacillus acidophilus*. 8. simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama. Opatija; 2006, str. 16, No 9.
- [12] [kerk V, Tambić-Andrić A, Ferin-ević R i sur. Djelotvornost profilaktičke vaginalne primjene acidosalusa u žena s rekurentnim cistitisom. 9. simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama. Opatija; 2007, str. 11, No 6.
- [13] Williams AB, Yu C, Tashima K, Burgess J, Danvers K. Evaluation of two self-care treatments for prevention of vaginal candidiasis in women with HIV. *J Assoc Nurses AIDS* 2001;12:51–7.
- [14] Fredricsson B, Englund K, Weintraub L, Olund A, Nord CE. Bacterial vaginosis is not a simple ecological disorder. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28:156–60.
- [15] Marrazzo JM, Cook RL, Weisenfeld HC i sur. Women's satisfaction with an intravaginal *Lactobacillus* capsule for the treatment of bacterial vaginosis. *J WOMENS Health* 2006;15:1053–60.
- [16] Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Zucchetti E, Gismondo MR, Vicariotto F. Activity of a *Lactobacillus acidophilus*-based douche for the treatment of bacterial vaginosis. *J Altern Complement Med* 2007;13:435–8.
- [17] Barbes C, Boris S. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13:747–51.
- [18] Reid G, Bruce AW, McGroarty JA, Cheng KJ, Costerton JW. Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections? *Clin Microbiol Rev* 1990;3:335–44.
- [19] Hoyme UB, Saling E. Efficient prematurity prevention is possible by pH-self measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:148–53.
- [20] Hoyme UB, Saling E. Efficient prevention of prematurity – the Thuringian model. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2004;44:2–9.
- [21] Othman M, Neilson JP, Alfirevic Z. Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD005941.