

Ispitivanje djelotvornosti profilaktičke primjene probiotika Acidosalus® u žena s rekurentnim cistitisom

**Višnja ŠKERK¹⁾, dr. med., prof. dr. sc.,
specijalist infektolog**
Rosa FERINČEVIĆ²⁾, dipl. ing.
**Alemka MARKOTIĆ¹⁾, dr. med., prof. dr. sc.,
specijalist infektolog**
**Saša ANDRAŠEVIĆ¹⁾, dr. med., mr. sc.,
specijalist infektolog**
**Velimir MILOŠEVIĆ¹⁾, dr. med.,
specijalist infektolog**
**Martina VARGOVIĆ¹⁾, dr. med.,
znanstveni novak**
Miram PASINI¹⁾, dr. med., znanstveni novak
Petra TURČIĆ³⁾, mag. pharm.
**Josip BEGOVAC¹⁾, dr. med., prof. dr. sc.,
specijalist infektolog**

- ¹⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb
²⁾Marina Lab d.o.o., Zagreb
³⁾Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

rekurentne uroinfekcije
probiotici
Lactobacillus

Key words

recurrent urinary tract infections
probiotics
Lactobacillus

Primljeno: 2010-02-17

Received: 2010-02-17

Prihvaćeno: 2010-03-31

Accepted: 2010-03-31

Stručni članak

Cilj ovog prospektivnog ispitivanja bio je ispitati djelotvornost profilaktičke primjene probiotika Acidosalus® u žena s rekurentnim cistitisom. Acidosalus® je jedinstvena kombinacija *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* i bifidobakterija u visokim terapijskim koncentracijama živih bakterija spremnih za razmnožavanje. Sadrži nadalje vitamine B skupine, folnu kiselinu, lako topive laktate, kalij, željezo, fosfor, te ima mogućnost stvaranja antimikrobnih supstanci – mliječne i octene kiseline, diacetila, laktocidina, acidofilucina, acidocina i acidofilina. Ispitivanje je provedeno u Ambulanti za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u razdoblju od 01.01.2006. do 31.12.2009. godine. Ispitivano je 117 bolesnica u dobi od 18 do 65 godina s dijagnozom rekurentnog cistitisa – s više od dvije epizode cistitisa u posljednjih 6, odnosno više od 3 epizode u posljednjih 12 mjeseci. Uvjeti za uključivanje su bili: prisutnost simptoma infekcije donjeg urotrakta (dizurija, polakizurija, urgencija), identičan mikrobiološki nalaz obriska rodnice i urinokulture, leukociturija, te ultrazvukom isključena abnormalnost mokraćnog sustava. Sve su bolesnice kroz 7 dana liječene adekvatnom antimikrobnom terapijom, a zatim su nasumce podijeljene u dvije skupine. U jednih je odmah po prestanku antimikrobne terapije primijenjena profilaksa s probiotikom Acidosalus® te su kroz najmanje tri mjeseca kontinuirano uzimale peroralno Acidosalus® uz istovremenu vaginalnu primjenu Acidosalus® vaginaleta kroz najmanje 7 dana. Planirana primjena profilakse bila je 3 mjeseca. Na kontroli 1–2 tjedna nakon završene sedmodnevne antimikrobne terapije, sve su bolesnice bile klinički i bakteriološki izliječene. Do kontrole 3 mjeseca nakon završene sedmodnevne antimikrobne terapije u skupini od ukupno 56 žena koje su primale profilaksu probiotikom rekurentne epizode cistitisa imalo je njih 3 (5,4%), a u skupini od ukupno 61 žene koje nisu primale profilaksu broj rekurentnih epizoda bio je 11 (18,3%). Tri mjeseca nakon završene 7-dnevne antimikrobne terapije uropatogene bakterije su dokazane češće u rodnici žena koje nisu primale profilaksu probiotikom (u 44 od ukupno praćenih 50 bolesnica – 88%) nego u žena koje su primale profilaksu probiotikom (u 18 od ukupno 53 bolesnica – 34%). Rezultati ove studije pokazuju da je profilaktička primjena mješovite kulture probiotika sadržane u medicinskom proizvodu Acidosalus® u žena s rekurentnim uroinfekcijama djelotvorna i sigurna. Ističemo važnost istovremene oralne i vaginalne primjene, čime se uspostavlja obnavljanje i poboljšanje funkcije autohtone mikroflore crijeva i rodnice, smanjuje rezervoar uropatogenih bakterija u crijevu i jača imunitet općenito.

Research on the efficacy of prophylactic use of Acidosalus® probiotic in women with recurrent cystitis

Professional paper

The aim of this prospective research was to investigate the efficacy of prophylactic use of probiotic Acidosalus® in women with recurrent cystitis. Acidosalus® is a unique combination of *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* and bifidobacteria in high therapeutic concentrations of live bacteria ready for multiplication. It consists of group B vitamins, folic acid, highly soluble lactates, potassium, iron, phosphorus, and has the possibility to produce antimicrobial substances – lactic and acetic acid, diacetyl, lactocidine, acidophilucin, acidocin and acidophylin. The research was conducted at the Outpatient

Department for Urogenital Infections of the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb in the period between 01.01.2006. until 31.12.2009. We investigated 117 patients aged between 18 and 65 years with diagnosed recurrent cystitis – more than two episodes of cystitis in the past 6, i.e. more than three episodes in the past 12 months. The inclusion criteria were as follows: presence of symptoms of lower urinary tract infection (dysuria, polakisuria, urgency), identical microbiological finding of cervical swab and urinary culture, leukocyturia, ultrasound excluded urinary tract abnormality. All patients received adequate antimicrobial therapy for 7 days and then were randomly divided into two groups. One group received Acidosalus® probiotic as a prophylaxis immediately after the end of antimicrobial therapy – and at least three months continuously received Acidosalus® orally with simultaneous vaginal administration of Acidosalus® vaginalettes for at least 7 days. Planned duration of prophylaxis was three months. Follow up visit performed 1–2 weeks after completion of seven day course of antimicrobial therapy showed that all patients were clinically

and bacteriologically cured. Until the follow up visit three months after completed 7-day antimicrobial therapy, recurrent episodes of cystitis were recorded in 3 (5,4 %) out of a total of 56 women who received probiotic prophylaxis and in 11 (18,3 %) out of a total of 61 women who did not receive probiotic prophylaxis. Three months after completed 7-day course of antimicrobial therapy, uropathogen bacteria were more often detected in vagina of women who did not receive probiotic prophylaxis (in 44 out of a total of 50 monitored patients – 88 %) than in women who did not receive probiotic prophylaxis (in 18 out of a total of 53 patients – 34 %). The results of this study have shown that prophylactic use of mixed probiotic culture present in medicinal product Acidosalus® in women with recurrent urinary tract infections is efficient and safe. We would like to stress the importance of simultaneous oral and vaginal application, by which we achieve regeneration and improved function of autochthonous intestinal and vaginal microflora, reduce a reservoir of uropathogen bacteria in intestines and boost immunity in general.

Uvod

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije [1]. Oko 50 % žena najmanje jedanput u životu ima IMS. Nekomplikirane IMS javljaju se najčešće u mladih, inače zdravih žena s anatomske i funkcionalno normalnim urotraktom [2]. Rekurentne IMS su one koje se javljaju dva ili više puta u šest mjeseci, odnosno tri ili više puta u jednoj godini. Akutni nekomplikirani cistitis se javlja u 25–35 % žena dobi između 20–40 godina. Oko 20 % tih žena s inicijalnom epizodom cistitisa dobiva recidivirajući IMS. Polovica žena čija je IMS prošla spontano dobiva unutar godinu dana ponovni uroinfekt. Unutar šest mjeseci nakon inicijalne, antimikrobno liječene IMS, oko 30 % žena dobiva jedan, a oko 3 % žena dva uroinfekta [3]. Rekurentne IMS češće su reinfekcije, a rjeđe relapsi. Više od 95 % epizoda rekurentnog nekomplikiranog cistitisa žena su reinfekcije. U tih se žena vrlo često iz obriska rodnice izoliraju bakterije koje su uzročnici IMS. Većina reinfekcija nastaje nakon više od dva tjedna, a unutar 3 mjeseca nakon završene terapije inicijalne uroinfekcije. Rezervoar za reinfekciju je fekalna flora. Uzročnik IMS nakon što je terapijom eliminiran iz urotrakta, perzistira u fekalnoj flori, pa naknadno rekolonizira introitus, uretru i mokraćni mjehur. Rekurentne IMS žena uzrokovane reinfekcijom, najčešće su indikacija za primjenu antimikrobne profilakse koja se provodi kroz 6 i više mjeseci [4]. Posljedice primjene profilaktičkih doza tijekom tako dugih razdoblja su, ne samo, rezistencija uzročnika i preosjetljivost bolesnika na primijenjeni lijek, već i razvoj bakterijske antimikrobne rezistencije općenito što je značajnije i dalekosežnije.

Probiotici su živi mikroorganizmi – bakterije – koji primijenjeni u dostatnoj količini mijenjaju sastav i metaboličku aktivnost mikroflora ili utječu na imunološki sus-

tav što djeluje povoljno na zdravlje čovjeka [5]. Neškodljivi su, a njihova je djelotvornost znanstveno dokazana u prevenciji i liječenju bolesti respiratornog, gastrointestinalnog i urogenitalnog sustava [6]. Od probiotika danas se najčešće upotrebljavaju laktobacili. Profilaktička i terapijska djelotvornost laktobacila u infekcijama urogenitalnog sustava osniva se na njihovom antagonističkom utjecaju na uropatogene bakterije – stvaraju biosurfaktant koji blokira vezanje bakterija za epitelne stanice, luče kiseline, bakteriocine i hidrogen-peroksid koji sprječavaju rast bakterija, formiraju koagregacijske molekule koje koče širenje bakterija u okolno tkivo [7].

Acidosalus® je jedinstvena kombinacija *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* i bifidobakterija u visokim terapijskim koncentracijama živih bakterija spremnih za razmnožavanje. Sadrži nadalje vitamine B skupine, folnu kiselinu, lako topive laktate, kalij, željezo, fosfor, te ima mogućnost stvaranja antimikrobnih supstanci – mliječne i octene kiseline, diacetila, laktocidina, acidofilucina, acidocina i acidofilina [8].

Cilj ovog prospektivnog ispitivanja bio je ispitati djelotvornost profilaktičke primjene probiotika Acidosalusa® u žena s rekurentnim cistitisom.

Bolesnice i metode

Mjesto ispitivanja: Ambulanta za urogenitalne infekcije u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu.

Vrijeme ispitivanja: 01.01.2006. do 31.12.2009. godine.

Bolesnice: Ispitivano je 117 bolesnica u dobi od 18 do 65 godina s dijagnozom rekurentnog cistitisa – s više od dvije epizode cistitisa u posljednjih 6, odnosno više od 3 epizode u posljednjih 12 mjeseci. Uvjeti za uključivanje su

bili: prisutnost simptoma infekcije donjeg urotrakta (dizurija, polakizurija, urgencija), identičan mikrobiološki nalaz obriska rodnice i urinokulture, leukociturija, te ultrazvukom isključena abnormalnost mokraćnog sustava. Urinokultura i bakteriološka obrada obriska rodnice rađeni su u mikrobiološkom laboratoriju, a biokemijska obrada mokraće u biokemijskom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu.

Sve su bolesnice kroz 7 dana liječene adekvatnom antimikrobnom terapijom, a zatim su nasumce podijeljene u dvije skupine. U jednih je odmah po prestanku antimikrobne terapije primijenjena profilaksa s probiotikom Acidosalus® te su kroz najmanje tri mjeseca kontinuirano uzimale peroralno Acidosalus® uz istovremenu vaginalnu primjenu Acidosalus® vaginaleta kroz najmanje 7 dana. Planirana primjena profilakse bila je 3 mjeseca.

Acidosalus® solucija za oralnu primjenu sadržava kombinaciju živih bakterija *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* i Bifidobacteria u koncentraciji $\geq 10^{11}$ /mL spremnih za razmnožavanje.

Acidosalus® vaginaleta sadržava kombinaciju živih bakterija *Lactobacillus acidophilus* i *Lactobacillus rhamnosus* u kombinaciji $\geq 10^9$ /mg spremnih za razmnožavanje.

Druga skupina bolesnica nije nakon završene antimikrobne terapije primala profilaktičku terapiju Acidosalusom®.

U svih su bolesnica klinička kontrola, urin biokemijski i urinokultura rađeni 1–2 tjedna nakon završene sedmodnevne antimikrobne terapije, te redovito dalje svaki mjesec kroz dalje najmanje 3 mjeseca. Bakteriološka obrada obriska rodnice i urinokultura rađena je 3 mjeseca nakon završene sedmodnevne antimikrobne terapije. Bolesnicama u kojih je tijekom razdoblja praćenja urinokulturom dokazana bakteriurija, ordinirana je adekvatna antimikrobna terapija, a one su bile isključene iz daljnjeg istraživanja.

Tablica 2. Uzročnici nekompliciranog cistitisa izolirani u urinokulturi i obrisku rodnice

Table 2. Pathogens of uncomplicated cystitis isolated from urinary culture and vaginal swab

Uzročnici/Pathogen	A n	B n	Sve/All n	%
<i>E. coli</i>	38	40	78	67
<i>Enterococcus</i>	7	7	14	12
<i>E. coli</i> + <i>Enterococcus</i>	6	9	15	13
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	3	2
<i>Kl. pneumoniae</i>	1	1	2	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	3	5	4
Ukupno/Total	56	61	117	100

A – bolesnice koje su primale profilaksu/patients who received prophylaxis

B – bolesnice koje nisu primale profilaksu/patients who did not receive prophylaxis

Rezultati

Dob bolesnica koje su primale profilaksu probiotikom i bolesnica koje profilaksu nisu primale bila je podjednaka $p=0,689$ (Mann Whitneyev test) (tablica 1).

Tablica 1. Dob bolesnica s rekurentnim cistitisom

Table 1. Age of patients with recurrent cystitis

Dob/godine Age/years	A n	B n	Sve/All n	%
18–29	1	2	3	3
30–39	8	8	16	14
40–49	16	19	35	30
50–59	16	18	34	29
60–65	15	14	29	24
Ukupno	56	61	117	100

A – bolesnice koje su primale profilaksu/patients who received prophylaxis

B – bolesnice koje nisu primale profilaksu/patients who did not receive prophylaxis

Sedmodnevna antimikrobna terapija primijenjena je prema nalazu *in vitro* ispitane osjetljivosti iz mokraće i iz obriska rodnice izoliranih bakterija prema pojedinim antimikrobnim sredstvima. Primjenjivani su: amoksicilin, koamoksiklav, cefaleksin, cefuroksim-aksetil, cefiksime, ceftibuten, kotrimoksazol i norfloksacin.

Učestalost *E. coli* i ostalih uzročnika nekompliciranog cistitisa u obje skupine bolesnica nije se statistički razlikovala $p=0,794$ (χ^2 kvadrat test) (tablica 2).

Na kontroli 1–2 tjedna nakon završene sedmodnevne antimikrobne terapije, sve su bolesnice bile klinički i bakteriološki izliječene.

Do kontrole 3 mjeseca nakon završene sedmodnevne antimikrobne terapije u skupini od ukupno 56 žena koje su

Tablica 3. Epizode rekurentnog cistitisa**Table 3.** Episodes of recurrent cystitis

Mjeseci nakon završene antimikrobne terapije/ Months after completion of antimicrobial therapy	Bolesnice/Broj epizoda Patients/Number of episodes	
	A n=56	B n=61
1	1	2
2	1	4
3	1	5
Ukupno/Total	3 (5,4 %)	11 (18,3 %)

A – bolesnice koje su primale profilaksu/patients who received prophylaxis

B – bolesnice koje nisu primale profilaksu/patients who did not receive prophylaxis

primale profilaksu probiotikom rekurentne epizode cistitisa imalo je njih 3 (5,4 %), a u skupini od ukupno 61 žene koje nisu primale profilaksu broj rekurentnih epizoda bio je 11 (18,3 %), razlika – 12,6 % (95 % interval pouzdanosti – 23,9 % do – 1,4; $p=0,035$) (tablica 3).

Tri mjeseca nakon završene 7-dnevne antimikrobne terapije uropatogene bakterije su dokazane češće u rodnici žena koje nisu primale profilaksu probiotikom (u 44 od ukupno praćenih 50 bolesnica – 88 %) nego u žena koje su primale profilaksu probiotikom (u 18 od ukupno 53 bolesnica – 34 %) (tablica 4). Rezultati su prikazani frekvencijama pojedinih obilježja. Za usporedbu skupine koja je primala probiotik sa kontrolnom korišten je hi-kvadrat test ili Mann-Whitneyev test u slučaju stupnjevite skale. Također smo prikazali razliku uspješnosti liječenja postocima razlike i njihovim 95 % intervalima pouzdanosti. Na toj je kontroli urinkultura svih 103 žena (53+50) bila sterilna.

Tablica 4. Bolesnice s dokazanim uropatogenim bakterijama u rodnici**Table 4.** Patients with detected urinary tract pathogen in vagina

Ishod/Outcome	Profilaksa laktobacilusom/Lactobacillus prophylaxis Oni koji nisu došli na kontrolu = neuspjeh liječenja/ Follow-up "no-shows" = treatment failure			Profilaksa laktobacilusom/Lactobacillus prophylaxis Analiza onih koji su završili istraživanje/ Analysis of those who completed research		
	Da/Yes	Ne/No	razlika i 95 % IP/ difference and 95 % CI	Da/Yes	Ne/No	razlika i 95 % IP/ difference and 95 % CI
Nalaz uropatogenih bakterija 3 mjeseca nakon 7-dnevnog liječenja/ Finding of uropathogen bacteria 3 months after 7-day treatment	21/56	55/61	–53 % (–38 do –67) ^a	18/53	44/50	–54 % (–38 do –70) ^a

^a $P < 0,0001$; IP = interval pouzdanosti/confidence interval (CI)

Nije bilo nuspojava liječenja. No side effects of treatment were recorded.

Rasprava i zaključak

Normalnom florom čovjeka smatramo mikroorganizme koji nastanjuju kožu i sluznice zdravog čovjeka. Posebno važan dio te normalne flore su probiotici – dobre, korisne bakterije. One prirodno nastanjuju sluznice ljudskog probavnog i urogenitalnog trakta te imaju značajan utjecaj na ljudsko zdravlje i vitalnost općenito [9, 10]. Crijevo je najveći imunološki organ čija učinkovitost velikim dijelom ovisi o stanju crijevne flore [11].

Normalna flora ima važnu ulogu u životu čovjeka tako da zaštićuje makroorganizam od patogenih mikroorganizama kompeticijom za prehrambene tvari, kompeticijom za iste receptore na površini stanica, izlučivanjem bakteriocina, kontinuiranom stimulacijom imunog sustava i nastankom križnog imuniteta [12].

Do poremećaja crijevne mikroflore dolazi tijekom starenja te radi neuravnotežene prehrane, stresa, povišene tjelesne temperature te radi primjene različitih lijekova, posebno antibiotika i citostatika. To može dovesti do brojnih zdravstvenih smetnji, probavnih tegoba te smanjene funkcije imunološkog sustava.

U tih se osoba peroralnom primjenom probiotika – pojedinačne ili mješovite kulture živih bakterija – postiže obnavljanje i poboljšanje svojstva autohtone mikroflore probavnog sustava, jačanje općeg imuniteta, smanjenje tegoba uzrokovanih raznim bolestima te iskorištavanje hrane.

Crijevna se mikroflora kontinuirano obnavlja i može se potpuno oporaviti te probiotičke pripravke nije potrebno uzimati kontinuirano već povremeno.

Još od 1960. godine su acidofilno mlijeko i njegovi učinci bili ispitivani na poticaj prof. dr. sc. Krune Karović

Tomić [13]. Od 1990. godine su liječnici u Ambulatni za urogenitalne infekcije u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu preporučivali bolesnicama s rekurentnim uroinfekcijama i/ili s upornim simptomima kolpitisu da u rodnici stavljaju fermentirane mliječne proizvode – jogurt, kiselo mlijeko ili acidofil. Olakšanje za bolesnice i liječnike bila je registracija Acidosalusa® za vaginalnu primjenu – vaginalna solucija i vaginalete. Od 2004. godine kontinuirano pratimo djelotvornost i podnošljivost Acidosalus® medicinskih pripravaka za oralnu i vaginalnu upotrebu u žena s rekurentnim urogenitalnim infekcijama. Naše smo rezultate publicirali i prikazali na više stručno-znanstvenih skupova [14–16].

Ispitivanja su pokazala da *Lactobacillus acidophilus* može inhibirati rast *Candida albicans* u ustima, jednaku i rodnici, zatim bakterije *Helicobacter pylori* u želucu, te da se može uspješno primijeniti u profilaksi rekurentnih infekcija mokraćnog sustava u žena [17–22]. Dokazano je da *L. acidophilus* ima viricidalni efekt na prisutnost virusa humane imunodeficijencije u rodnici [23].

Posljednjih godina u sprječavanju i liječenju urogenitalnih infekcija daje se prednost probioticima *L. rhamnosus* GR-1 i *L. reuteri* RC-14 [24].

Rezultati ovog našeg prospektivnog komparativnog ispitivanja nedvojbeno su pokazali kliničku i mikrobiološku djelotvornost istovremene peroralne i vaginalne primjene kombinacije *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* i bifidobakterija.

S obzirom na naša ranija iskustva i na rezultate ove studije možemo zaključiti da je profilaktička primjena mješovite kulture probiotika sadržane u medicinskom proizvodu Acidosalus® u žena s rekurentnim uroinfekcijama djelotvorna i sigurna. Ističemo važnost istovremene oralne i vaginalne primjene, čime se uspostavlja obnavljanje i poboljšanje funkcije autohtone mikroflore crijeva i rodnice, smanjuje rezervoar uropatogenih bakterija u crijevu i jača imunitet općenito.

Literatura

- [1] Sobel JD, Kaye D., ur. Urinary tract infection. U: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone, 2010:957–85.
- [2] Škerk V, Škerk V, Jakšić J i sur. Research of urinary tract infections in family medicine physicians' offices-empiric antimicrobial therapy of urinary tract infections-Croatian experience. Coll Antropol 2009;33:625–31.
- [3] Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001;17:259–68.
- [4] Škerk V, Tambić-Andrašević A, Andrašević S i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 2009;131:105–18.
- [5] Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. Curr Opin Infect Dis 2002;15:501–6.
- [6] De Simone C, Vesely R, Bianchi SB, Jirillo E. The role of probiotics in modulation of the immune system in man and in animals. Int J Immunother 1993;9:23–8.
- [7] Vujić G. Peroralni probiotici u liječenju infekcija donjeg genitalnog trakta: dvostruko slijepi klinički pokus/preliminarna analiza. 1. hrvatski kongres o urogenitalnim i spolno prenosivim infekcijama. Opatija; 2009, str. 34–5, No. 23.
- [8] Uputa o medicinskom proizvodu Acidosalus®.
- [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] Mai V, Morris JG Jr. Colonic bacterial flora: changing understandings in the molecular age. J Nutr 2004;134:459–64.
- [12] Kalenić S. Normalna flora čovjeka. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E i sur. Medicinska bakteriologija i mikologija. Zagreb: Merkur A.B.D., 2001, str. 393–9.
- [13] Tomić Karović Kruna. *Lactobacillus acidophilus* i acidofilno mlijeko. Disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1966, 233 str.
- [14] Brlečić M, Škerk V, Milošević V i sur. Iskustva u primjeni pripravka Acidosalus® – fermentiranog mliječnog probiotika s *Lactobacillus acidophilus*. 8. simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama. Opatija; 2006, str. 16, No 9.
- [15] Škerk V, Tambić-Andrašević A, Ferinčević 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.
- [16] Škerk V, Tambić-Andrašević A, Ferinčević R i sur. Ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti vaginalne primjene probiotika *Lactobacillus acidophilus* u žena sa simptomima kolpitisu. Infektol Glasn 2007;27:81–5.
- [17] 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.
- [18] Will TE. *Lactobacillus* overgrowth for treatment of monilial vulvovaginitis. Lancet 1979;2:482.
- [19] Sandler B. *Lactobacillus* for vulvovaginitis. Lancet 1979;2:791–2.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L i sur. Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. Clin Microbiol Infect 2009;15:67–74.
- [23] Klebanoff SJ, Coombs RW. Viricidal effect of *Lactobacillus acidophilus* on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission. J Exp Med 1991;174:289–92.
- [24] Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. World J Urol 2006;24:28–32.