

Probiotici i disbioza vaginalne flore

Pomoć kod bakterijskih i virusnih vaginalnih infekcija,
te kod nuspojava različitih lijekova



Institut
AllergoSan

STRUČNE
INFORMACIJE



Vaginalna flora: Zaštitna barijera u intimnom području

U zdravom mikrobiomu rodnice dominiraju bakterije roda *Lactobacillus* koje imaju značajnu ulogu u regulaciji imunog odgovora i zaštiti od vaginalnih infekcija. U spolno zrelih žena, spolni hormon estrogen modulira vaginalnu kolonizaciju laktobacilima, koji metabolizacijom glikogena, proizvode mliječnu kiselinu [1]. Ovaj proces je važan za održavanje kisele pH-vrijednosti rodnice od 3,8-4,4, čime se sprečava rast patogenih mikroorganizama. Takvo kiselo okruženje omogućuje stvaranje dušikovog monoksida (NO), koji ima baktericidno i virucidno djelovanje, budući da uništava stanične membrane patogenih bakterija kao i proteinske ovojnice virusa. Povrh toga, vodikov peroksid koji proizvode određeni laktobacili, također drži patogene mikroorganizme pod kontrolom. U vaginalnom području žena s dijagnozom bakterijske vaginoze (BV) prisutan je znatno manji broj sojeva laktobacila koji inhibiraju patogene.

Ovisno o etničkom porijeklu, u vaginalnoj flori žena dominiraju različiti sojevi laktobacila, pri čemu je kolonizacija jedinkama sojeva *Lactobacillus crispatus* i *Lactobacillus jensenii* povezana sa smanjenom pojavom bakterijskih vaginoza [2]. U znanstvenom istraživanju provedenom na trudnicama pokazalo se da je u žena sa zdravom vaginalnom florom prisutan veći broj vrsta *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri* i *L. jensenii* [3].

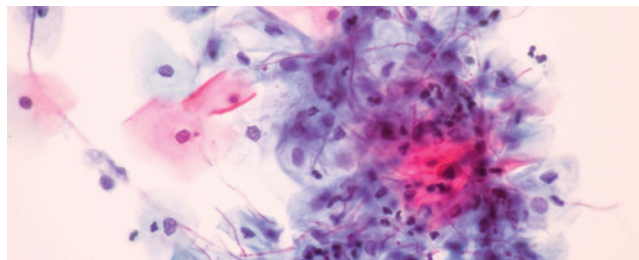
Disbioza vaginalne flore = plodno tlo za infekcije

Čim dođe do mikrobiološkog poremećaja u vaginalnom području odrasle žene – odnosno, do disbioze – stvara se okruženje koje pogoduje nastanku infekcija abdomena, zdjelične upalne bolesti = „Pelvic Inflammatory Disease“ (cervicitis, endometritis, miometritis, salpingitis, adneksitis, peritonitis) [4].

Komplikacije nastaju uslijed sekundarnih infekcija, prije svega humanim papilloma virusom (HPV), Herpes simplex virusom (HSV) ili raznim vrstama gljivica (npr. *Candida*). Različite vaginalne infekcije posebno su problematične tijekom trudnoće

kada ugrožavaju majku i dijete: zbog ascendirajuće infekcije, bakterijska vaginoza (BV) u trudnoći povećava rizik od prijevremenog pucanja vodenjaka, preuranjenih trudova, a time i prijevremenog porođaja [5][6]. Osim toga, nakon porođaja se javlja povećana opasnost od upale sluznice maternice (endometritis) ili od infekcije rana, čemu su posebno sklone žene nakon carskog reza [7]. Također, vulvovaginalna kandidijaza često izaziva kontrakcije, odnosno preuranjene trudove, a čini se da postoji i veća smrtnost roditelja [8].

Novije publikacije ukazuju da je izmijenjena vaginalna flora odgovorna i za recidivirajuće infekcije urinarnog trakta [9]. Ako nema dovoljno laktobacila koji proizvode H₂O₂ ili ako ne mogu stvarati antibakterijske zaštitne tvari, ekosustav rodnice – ali i mokraćnog mjehura – postaje neuravnotežen i patogeni mikroorganizmi uzrokuju kolpitis, cistitis, te salpingitis (upala jajovoda). Istraživački tim *Morrow i sur.* dokazao je da je vaginalna disbioza povezana s povećanim rizikom za razvoj prekursora raka vrata maternice, jer je povećana osjetljivost na onkogeni humani papilloma virus (HPV), a koji je uključen u patogenezu intraepitelnog i invazivnog karcinoma vrata maternice [10].



Ilustracija: infekcija s *Candida albicans* (Abstrich)

Dijagnoza bakterijske vaginoze

Za postavljanje kliničke dijagnoze po Amselu moraju biti ispunjena 3 od sljedeća 4 kriterija (Amsel, 1983):

- homogen, rijedak vaginalni iscjedak
- prisutnost „clue cells“ u mikroskopskom preparatu vaginalnog iscjetka
- vaginalna pH-vrijednost > 4,5
- miris vaginalnog iscjetka po ribi (pogotovo nakon alkalizacije 10%-tnim kalijevim hidroksidom)

Alternativno, dijagnoza bakterijske vaginoze može se postaviti bojanjem vaginalne tekućine po Gramu:

Pomoću Nugent score-a procjenjuje se vjerojatnost postojanja bakterijske vaginoze, ljestvicom od 1 do 10. Provjerava se prisutnost, odnosno smanjenje ili povećanje broja sljedećih mikroorganizama (Nugent, 1991):

- laktobacila (uobičajeno dugi gram-pozitivni štapići) – smanjenje fakultativno anaerobne bakterijske flore u korist:
- *Gardnerella vaginalis* (male gram-varijabilne bakterije, moguće i „clue cells“)
- *Mobiluncus spp.* (zakrivljeni gram-negativni ili gram-varijabilni štapići)
- peptostreptokoki i *Prevotella spp.*

Česte infekcije vaginalnog trakta

Bakterijska vaginoza (BV)

Bakterijska vaginoza (BV) je najčešći mikrobiološki poremećaj vaginalnog područja u žena reproduktivne dobi [11]. Ovaj klinički sindrom nastaje uslijed gubitka sojeva laktobacila koji proizvode H_2O_2 u rodnici, odnosno zbog pretjeranog rasta bakterija *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* ili drugih anaerobnih patogenih bakterija u vaginalnoj flori. Prevalencija u Europi je oko 5% (u žena koje idu na preventivne liječničke preglede), u trudnoći se učestalost drastično povećava na 7-22%.

Simptomi i terapijske mogućnosti

Karakteristični simptomi bakterijske vaginoze koji se javljaju u oko 50% oboljelih uključuju pojačani homogeni vaginalni iscjedak kod kojeg se, pogotovo nakon alkalizacije (s kalijevim hidroksidom, vidi kriterije po Amselu [12]) uočava miris na ribu. Povrh toga, ispoljavaju se simptomi poput svrbeži, bolova u vaginalnom području i donjem dijelu abdomena, kao i nelagodna tijekom spolnog odnosa.

Liječenje BV-a provodi se prvenstveno oralno ili lokalno primijenjenim antibioticima (metronidazol, klindamicin). Međutim, ova terapija se ne preporučuje u prvom tromjesečju trudnoće. Budući da upravo u trudnoći postoji povećani rizik od BV, pojavljuje se potreba za prikladnom zamjenskom terapijom. Kod bakterijske vaginoze se na vaginalnom epitelu često stvara polimikrobni biofilm – tipično za kronične infekcije. Ovaj biofilm ne uklanja niti jedna do sada primijenjivana terapija, zbog čega je BV vrlo često kronično recidivirajuća: nakon 3 mjeseca samo 60-70% oboljelih nema simptome, a nakon pola godine broj izliječenih je daleko manji. Prema najnovijim saznanjima primjena određenih sojeva laktobacila daje mogućnost značajnog smanjenja recidiva BV-a nakon prethodne terapije antibioticima ili mliječnom kiselinom, koja se primijenjuje kako bi se snizila vaginalna pH-vrijednost :

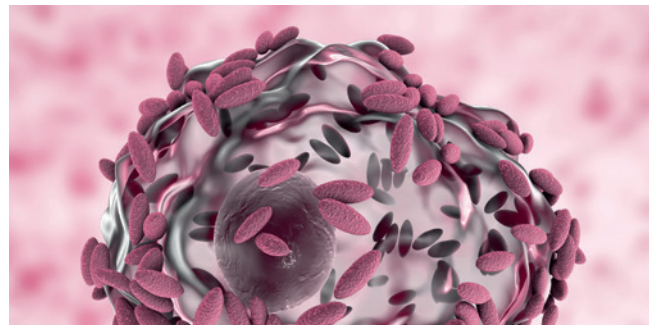
Korištenjem probiotika stopa recidiva BV-a može se prepoloviti (AWMF, 07/2013). Suvremeni oblik primjene probiotika je oralna primjena odabranih sojeva laktobacila. To odgovara prirodnom načinu na koji probiotičke bakterije još od rođenja naseljavaju vaginalni trakt. Studije pokazuju da rektum, odnosno debelo crijevo, ima važnu ulogu rezervoara za laktobacile, koji koloniziraju vaginalni trakt[13]. Oralnom primjenom može se izbjeći dodatna iritacija već iziritirane vaginalne sluznice kemijskim dodacima iz kapsula i vaginaleta. Zahvaljujući metaboličkim produktima laktobacila, prirodno vlaženje vagine postiže se u roku nekoliko dana.

Vulvovaginalna kandidijaza

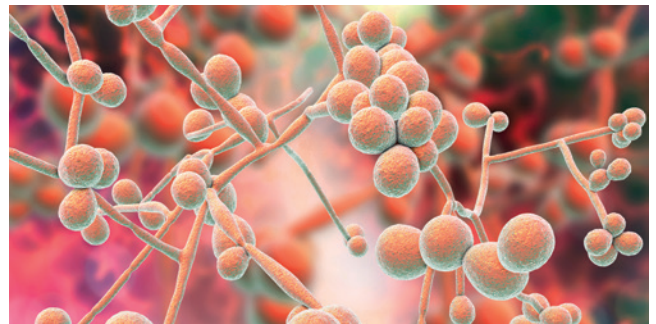
Vulvovaginalna kandidijaza također je jedna od najčešćih infekcija ženskog genitalnog područja: tijekom života barem jednom zahvati 70-75% žena, a više od 50% žena pati od često ponavljajućih infekcija. Najčešći uzročnik vulvovaginalne kandidijaze je *Candida albicans* (85-90%), ali simptome mogu također uzrokovati *C. glabrata* i druge vrste gljivica. Dijagnoza se temelji na kombinaciji anamneze, kliničkih simptoma i mikroskopskog nalaza gljivica u vaginalnoj tekućini.

Simptomi i terapijske mogućnosti

Najčešći simptom vaginalne kandidijaze je svrbež, a uz njega se pojavljuje promijenjeni iscjedak (rijedak do pahuljast), vaginalno crvenilo, osjećaj otečenosti, peckanje, bolovi tijekom spolnog odnosa, kao i prilikom mokrenja. Terapija se provodi lokalno ili oralno primijenjenim antimikoticima, pri čemu također postoje ograničenja primjene tijekom trudnoće. Uz to, *Candida glabrata* nije dovoljno osjetljiva na uobičajene doze niti jednog antimikotika odobrenog u ginekološke svrhe (AWMF, 12/2013). Upravo iz tog razloga, važnost probiotika raste: već su identificirani sojevi laktobacila, koji značajno smanjuju kolonizaciju rodnice patogenima, a mogu imati i zaštitnu ulogu kod vulvovaginalne kandidijaze.



Ilustracija: *Gardnerella vaginalis*



Ilustracija: *Candida albicans*

Znanstvene studije Instituta AllergoSan ukazuju na povoljan učinak višesojnog probiotika

Evaluacija i selekcija potencijalnih vaginalnih probiotika humanog porijekla

(Domig *et al.*, 2014) [14]

Infekcije ženskog urogenitalnog trakta, koje su često recesivne prirode, ne samo da umanjuju kvalitetu života pogođenih žena, već mogu dovesti i do komplikacija, poput povećanog rizika od zaraze spolno prenosivim bolestima kao i povećane vjerojatnosti za prijevremeni porod. Laktobacili imaju sposobnost istisnuti, odnosno detoksificirati patogene i modulirati imunosni odgovor, kao i upalnu kaskadu koja dovodi do prijevremenih porođaja. Već dugo postoje vaginalne kapsule i vaginálete s probiotičkim bakterijama i pokazale su se učinkovite u akutnim slučajevima, ali zasad nije uočena održivost, zbog čega je njihova primjena kod recidivirajućih vaginalnih infekcija bila neuspješna.

Stoga se istraživačka skupina sa Sveučilišta u Beču posvetila procesu razvoja probiotičke formulacije za ginekološku primjenu. Taj proces je krenuo od potrage za prikladnim bakterijskim sojevima i njihove mikro-, kao i molekularno biološke karakterizacije, do provjere njihovog trajnog učinka u kliničkim studijama. Kako bi se odabrali prikladni *Lactobacillus* sojevi, više prirodnoznanstvenih institucija Sveučilištu u Beču surađivalo je na istraživanju bitnih svojstava probiotičkih bakterija, poput njihove sposobnosti inhibicije patogena. Počevši od 127 *Lactobacillus* sojeva, koji su sastavni dio zdrave vaginalne

flore [3] i čija je sposobnost razmnožavanja dokazana na MRS podlozi, prva selekcija sojeva temeljila se na sličnosti RAPD (randomly amplified polymorphic DNA) sekvence. Drugi krug selekcije temeljio se na rezultatima individualnog intenziteta razmnožavanja, otpornosti na probavne kiseline, sposobnosti vanstanične proizvodnje vodikovog peroksida, te inhibiciji rasta patogenih mikroorganizama (*E. coli*, *G. vaginalis*, *C. krusei*, *C. albicans* i *C. glabrata* sojeva). U posljednjem koraku selekcije, na temelju stabilnosti u kiselinama, detaljnih profila osjetljivosti na antibiotike, te uzajamnog sinergijskog učinka, odabrana su 4 *Lactobacillus* soja, koji su posebno značajni za zdravlje ženskog urogenitalnog trakta.

Zaključak: U znanstveno utemeljenom, postupnom procesu selekcije identificirana su 4 *Lactobacillus* soja, koji uz najviši stupanj sigurnosti, posjeduju i sposobnost razmnožavanja i sposobnost učinkovite inhibicije patogenih mikroorganizama: kombinirani u djelotvornoj koncentraciji u višesojnom probiotiku. Učinkovitost kombinacije ova 4 bakterijska soja je zatim analizirana u različitim istraživačkim projektima i pokazala se superiornom u odnosu na sve do danas poznate preparate na tržištu, a koji se primjenjuju oralno. Ova spoznaja je u međuvremenu dovela do preispitivanja u području ginekološke terapije za bakterijsku vaginozu i kandidijazu na svjetskoj razini.



Ilustracija: Odabir prikladnih bakterijskih sojeva za probiotik prema svojstvima sigurnosti i učinkovitosti

Oralna primjena laktobacila za poboljšanje kvalitete vaginalne flore

(Kaufmann *et al.*, 2014) [15]

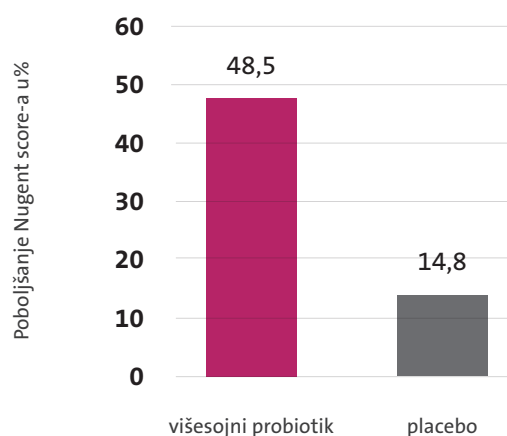
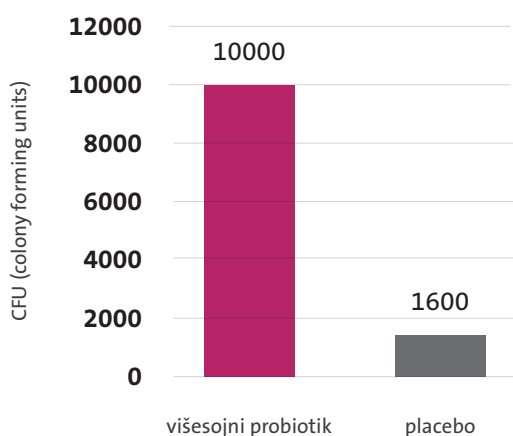
Crijeva su važan izvor mikroorganizama koji naseljavaju rodnicu, a nekoliko je studija već pokazalo, da putem oralne primjene sojevi *Lactobacillus* mogu uspješno kolonizirati vaginalni trakt. U placebo kontroliranoj, dvostruko slijepoj studiji provedenoj na Medicinskom fakultetu u Beču, istraženo je može li se oralnom primjenom laktobacila postići pozitivan učinak na neovaginalnu mikrofloru transseksualnih žena.

Vaginalna mikroflora u disbiozi, koja je karakteristična za bakterijsku vaginozu, slična je vaginalnoj mikroflori transseksualnih žena: u složenoj simbiozi aerobnih i anaerobnih vrsta prisutan je vrlo ograničen laktobacila. Transseksualne žene (pod hormonskom nadomjesnom terapijom) stoga su optimalan izbor za ispitivanje učinkovitosti koloniziranja vagine laktobacilima. U tu je svrhu 60 transseksualnih žena uzimalo posebno razvijen višesojni probiotik, oralno primjenjen, jednom dnevno u dozi od 5 milijardi CFU (što odgovara 1 vrećici od 2 g praha) tijekom razdoblja od 7 dana.

Rezultati: U probiotičkoj skupini (n = 33) je u 48,5% transseksualnih žena zabilježeno značajno poboljšanje Nugent score-a [16], dok su u placebo skupini (n = 27) pozitivne promjene zabilježene kod samo 14,8% ispitanica. Osim toga, analiza vaginalnih briseva (uzetih prije početka i nakon završetka oralne primjene višesojnog probiotika) jasno je pokazala, da je neovaginalna mikroflora nakon oralne suplementacije u probiotičkoj skupini znatno bogatija laktobacilima u usporedbi s placebo skupinom. U intervencijskoj skupini zabilježen je rast od 10.000 ± 600 CFU, dok je u placebo skupini zabilježen samo marginalni rast od 1.600 ± 100 CFU

Zaključak: Dokazano je da oralna primjena višesojnog probiotika pozitivno utječe na vaginalnu floru: pored značajnog poboljšanja Nugent score-a, dokumentirano je više od 6 puta jače naseljavanje rodnice s laktobacilima, nego u placebo skupini. Uzimanjem probiotika OMNi-BiOTiC® FLORA plus+ može se provesti oralna probiotička terapija vaginalne disbioze – bez neželjenih učinaka povezanih s lokalno primijenjivanom terapijom, kao što su pojačani iscjedak, iritacije od aplikatora, odnosno stranih tvari sadržanih u kapsulama i vaginaletama.

Značajno povećanje laktobacila i poboljšanje Nugent score-a primjenom višesojnog probiotika



Ilustracija: a) Značajan porast laktobacila u probiotičkoj skupini u usporedbi s placebo skupinom.
b) Značajno poboljšanje Nugent score-a kod 48,5 % ispitanica u probiotičkoj skupini nakon samo jednog tjedna intervencije.

Znanstvene studije Instituta AllergoSan ukazuju na povoljan učinak višesojnog probiotika

Pozitivan učinak višesojnog probiotika na bakterijsku vaginozu

(Laue *et al.*, 2017) [17]

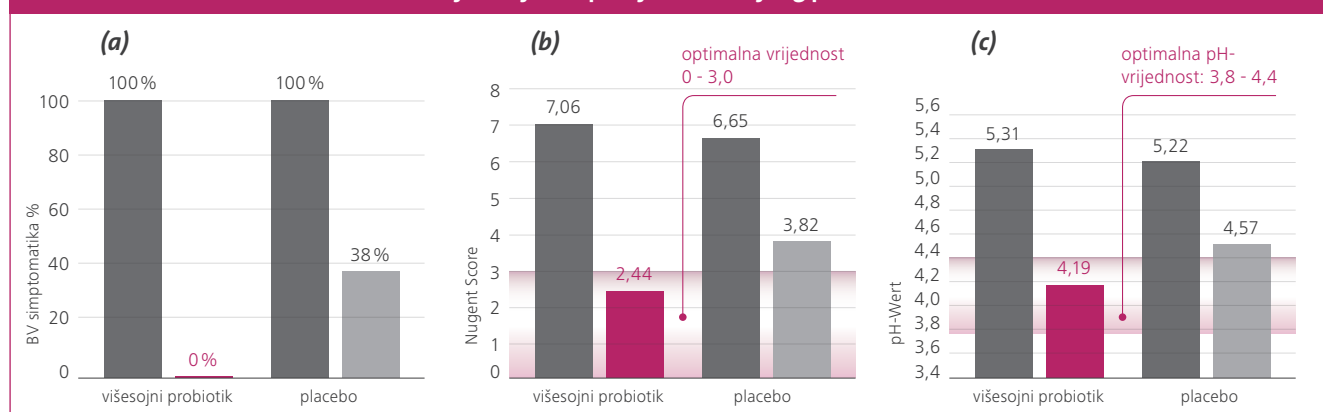
Zdravim mikrobiomom rodnice dominiraju bakterije roda *Lactobacillus* i imaju značajan utjecaj u regulaciji imunskog odgovora i zaštiti od vaginalnih infekcija. U spolno zrelih žena, spolni hormon estrogen modulira vaginalnu kolonizaciju laktobacilima, koji metabolizirajući glikogen, proizvode mliječnu kiselinu. Ovaj je proces važan za održavanje kisele pH-vrijednosti od 3,8-4,4, čime se sprečava rast patogena. Kod bakterijske vaginoze (BV), koju karakterizira manjak laktobacila i s tim povezan prekomjeran rast anaerobnih mikroorganizama (npr. *Gardnerella vaginalis*, *Clostridialis*, *Prevotella*), radi se o mikrobiološkom poremećaju vaginalne flore u odraslih žena. Ti patogeni mikroorganizmi dovode do akutnih, kao i kroničnih tegoba i pritom povećavaju rizik od spolno prenosivih bolesti, endometritisa, infekcija urinarnog trakta i komplikacija tijekom trudnoće. Posljednjih godina znanost se posvetila temi probiotika u ginekologiji i već su predstavljeni izvanredni rezultati. U ovoj dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji ispitivalo se ima li višesojni probiotik značajan utjecaj na poboljšanje dijagnosticirane bakterijske vaginoze, osobito kod istovremene antibiotske terapije.

Rezultati: Kod 36 žena (verum = 18, placebo = 18) se na početku studije, kao i nakon 4 tjedna primjene višesojnog probiotika (2 x dnevno 2 g s ukupno 1×10^{10} CFU) procjenjivalo stanje vaginalne disbioze uključujući kriterije po Amselu[12], kao i Nugent score, te su se ti rezultati koristili za usporedbu verum i placebo skupine. Dodatna primjena probiotika tijekom 7-dnevnog uzimanja antibi-

otika metronidazola (2 x dnevno 500 mg), pokazala je impresivne rezultate. Nijedna od pacijentica nije pokazivala simptome bakterijske vaginoze nakon 4 tjedna promatranja, za razliku od placebo skupine u kojoj je 38 % ispitivanih žena i dalje patilo od simptoma bakterijske vaginoze. Treba posebno istaknuti da je primjena višesojnog probiotika smanjila Nugent score sa 7,06 na 2,44, čime je sveden u fiziološki zdrav raspon. Suprotno tome, u placebo skupini Nugent score se smanjio samo na vrijednost od 4,19. Tijekom 4 tjedna primjene probiotičke terapije, poboljšala se i vaginalna pH-vrijednost, koja je s 4,19 u poželjnom, kiselom području, a što je posljedica ponovnog naseljavanja laktobacila.

Zaključak: U prikazanoj studiji se uspješno pokazalo, da je oralna primjena višesojnog probiotika dovela do značajnog smanjenja simptoma bakterijske vaginoze u usporedbi s placebo skupinom. Dodatnim unosom višesojnog probiotika došlo je do povećanog naseljavanja laktobacila, što je rezultiralo 100 %-tnim poboljšanjem simptoma, procijenjeno prema kriterijima po Amselu i Nugent score-u. Studija dokazuje da oralna primjena odabranih probiotičkih bakterijskih sojeva može značajno poboljšati brzinu oporavka i simptome bakterijske vaginoze, a pritom se vrlo dobro podnosi.

Smanjenje simptoma bakterijske vaginoze i poboljšanje vaginalne flore uslijed 4 tjedna primjene višesojnog probiotika



Ilustracija: a) Potpuno smanjenje simptoma bakterijske vaginoze u probiotičkoj skupini u usporedbi s placebo skupinom. b) Nugent score sveden je u fiziološki raspon primjenom probiotika. c) Poboljšanje vaginalne pH-vrijednosti uzimanjem višesojnog probiotika.

Uloga vaginalnog mikrobioma u liječenju trudnica s Herpes simplex virusnim infekcijama

(Anoshina *et al.*, 2018) [18]

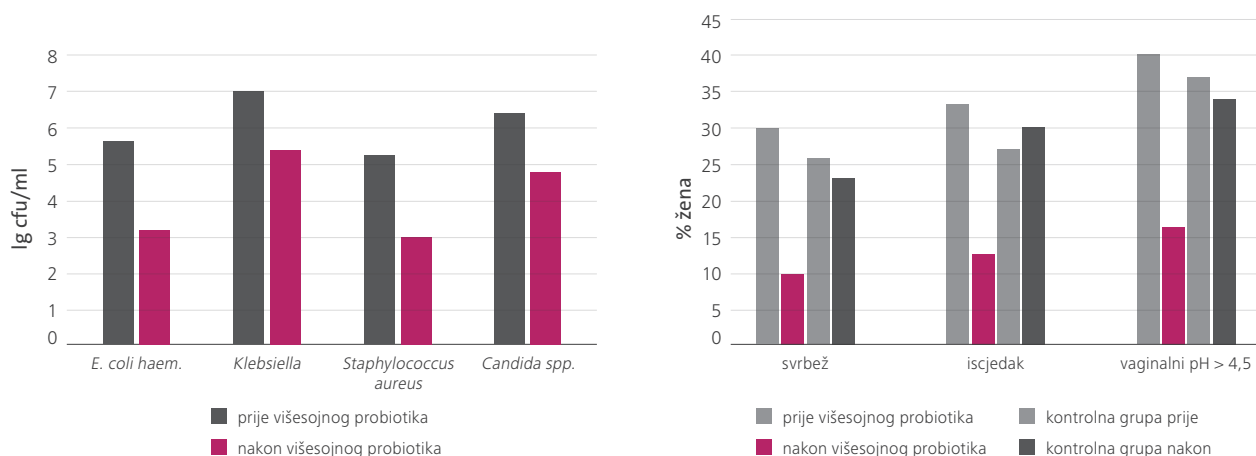
Crijevni i vaginalni mikrobiom roditelja glavni je izvor prve mikrobne kolonizacije njihove novorođenčadi – to podjednako uključuje komenzalne i patogene mikroorganizme. Pojava vaginalne disbioze kod žena reproduktivne dobi, uzrokovana raznim egzogenim i endogenim čimbenicima, neprestano se povećava. To je osobito važno za imunosuprimirane i/ili pacijentice s postojećom infekcijom Herpes simplex virusa, jer, kao što je pokazano u prethodnim studijama, takva neravnoteža može dovesti do komplikacija kao što su insuficijencija posteljice, prijevremeni porod, zastoj rasta i endometriozna nakon poroda. Kao što znamo, rektum ima ulogu rezervoara za laktobacile, koji koloniziraju vaginalni trakt. Anoshina i sur. proveli su studiju u kojoj je ispitivan pozitivan učinak probiotika koji sadrži sojeve *Lactobacillus crispatus* LBV88, *Lactobacillus rhamnosus* LBV96, *Lactobacillus gasseri* LBV150N i *Lactobacillus jensenii* LBV116, na crijevni i vaginalni mikrobiom kod 60 trudnica s herpes virusnom infekcijom.

Rezultati: Tijekom 7 dana uzimanja višesojnog probiotika (2 x dnevno 2 g s ukupno 1×10^{10} CFU) trebao bi se značajno smanjiti broj oportunističkih patogena u crijevima, a povećati količina laktobacila i bifidobakterija. Ovdje se dokazalo da je udio žena

sa simptomima crijevne disbioze smanjen sa 66,7% na 46,7%. Uz to, osobito su se poboljšali sljedeći ginekološki parametri: relativni broj bakterija laktobacila, koji su važni za zdravlje rodnice, trostruko se povećao, dok se broj patogena tipičnih za bakterijsku vaginozu, kao i oportunističkih patogena (*Staphylococcus aureus*, *Gardnerella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* i *Candida*), značajno smanjio. Učestalost tegoba vezanih za bakterijsku vaginozu poput svrbeža, otečenosti, neugodnog mirisa iscjетка i upale sluznice, smanjena je u prosjeku za faktor 2,5. Probiotička intervencija izrazito je poboljšala uvjete za uredno odvijanje trudnoće, što je vidljivo po zabilježenom smanjenju učestalosti insuficijencije posteljice, preeklampsije i fetalnog distresa.

Zaključak: U prikazanoj studiji uspješno se dokazalo da unos višesojnog probiotika pozitivno utječe na crijevni i vaginalni mikrobiom. Smanjio se broj patogenih mikroorganizama, a povećao broj važnih komenzala, poput laktobacila, uslijed čega su se smanjile i crijevne i vaginalne tegobe. Rezultati ove studije jasno pokazuju da primjena višesojnog probiotika može značajno smanjiti rizik od komplikacija tijekom trudnoće.

Značajno smanjenje patogenih mikroorganizama u intestinalnom traktu i simptoma povezanih s bakterijskom vaginozom primjenom višesojnog probiotika



Ilustracija: a) Smanjenje oportunističkih patogena u intestinalnom traktu uslijed 7-dnevne primjene višesojnog probiotika. b) Značajno smanjenje vaginalnih tegoba poput svrbeži, iscjетка, vaginalne pH-vrijednosti primjenom probiotika, u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Znanstvene studije Instituta AllergoSan ukazuju na povoljan učinak višesojnog probiotika

Utjecaj oralno primijenjenih probiotičkih sojeva laktobacila na vaginalni mikrobiom kod žena s karcinomom dojke tijekom kemoterapije.

(Marschalek *et al.*, 2017) [19]

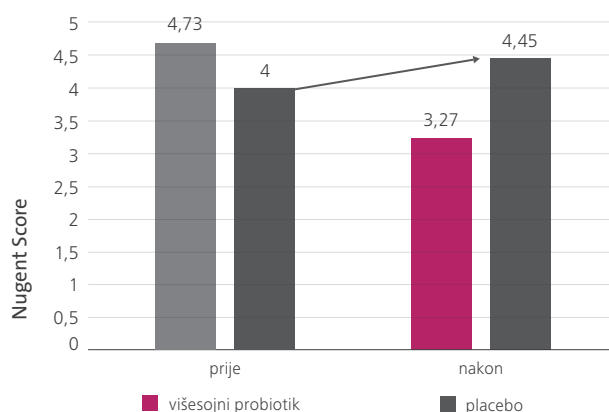
U liječenju ginekoloških tumora, kemoterapija i terapija antiestrogenom mogu dovesti do genitourinarnog sindroma, što je povezano s nedostatkom laktobacila. Kod pogođenih pacijentica to dovodi do simptomatske vaginalne atrofije, koja izaziva citološke promjene. Odabir optimalnog terapijskog pristupa u liječenju poremećene vaginalne flore ovisi o vrsti tumora. Iako bi vaginalna estrogena terapija spriječila kolonizaciju s *Escherichia coli* (klasificirana kao patogena) i povećala broj laktobacila, te smanjila rizik od infekcija urinarnog trakta, ova se terapija može koristiti kod pacijentica s karcinomom dojke samo u ograničenoj mjeri, iz razloga česte hormonske osjetljivosti tumorskog entiteta. Posljednjih godina je primjena probiotika u ginekološkoj kliničkoj praksi, kao i u onkološkoj terapiji postala sve važnija.

U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji od Marschaleka *i sur.* analizirao se pozitivan učinak višesojnog probiotika na bakterijsku disbiozu kod 11 pacijentica s karcinomom dojke.

Rezultati: Ovom studijom pokazalo se da primjena višesojnog probiotika (2x dnevno $2,5 \times 10^9$ CFU), ima pozitivan utjecaj na vaginalni mikrobiom, te predstavlja sigurnu i učinkovitu opciju u terapiji bakterijske disbioze i infekcija urinarnog trakta kod pacijentica s karcinomom dojke i genitourinarnim sindromom. Primjena kombinacije četiri *Lactobacillus* sojeva (*Lactobacillus crispatus* LBV88, *Lactobacillus rhamnosus* LBV96, *Lactobacillus gasseri* LBV150N i *Lactobacillus jensenii* LBV116) tijekom kemoterapije, dovela je unutar dva tjedna do značajnog poboljšanja Nugent score-a, koji se koristi za dijagnosticiranje bakterijske vaginoze. Kod pacijentica koje su primale placebo, nakon dva tjedna došlo je do izraženog pogoršanja stanja.

Zaključak: Smanjena prisutnost laktobacila u vaginalnoj flori definira se kao patološko stanje. U provedenoj studiji pokazalo se da se genitourinarni sindrom i simptomatska vaginalna atrofija često pojavljuju kod pacijentica s karcinomom dojke tijekom kemoterapije. Iz dosadašnjih znanstvenih radova već je poznato da je oralna primjena probiotičkih sojeva laktobacila izrazito učinkovita kod vaginalne disbioze. U prikazanoj studiji potvrđeno je da je oralna primjena višesojnog probiotika poboljšala stanje disbioze vaginalnog mikrobioma postmenopausalnih pacijentica s karcinomom dojke, što je procijenjeno pomoću Nugent score-a. Ovaj terapijski pristup posebno pomaže pacijenticama s hormonskim osjetljivim tumorima u postizanju bolje kvalitete života, stabiliziranjem vaginalnog mikrobioma, čime se minimalizira rizik razvoja bakterijske vaginoze ili infekcija urinarnog trakta.

Primjena višesojnog probiotika predstavlja sigurnu i učinkovitu opciju u liječenju bakterijske disbioze



Ilustracija: Značajno poboljšanje Nugent score-a kod pacijentica s karcinomom dojke tijekom kemoterapije uz oralnu primjenu kombinacije četiri sojeva laktobacila.

Literatur

- [1] G. Reid, R. L. Cook, and A. W. Bruce, "Examination of strains of lactobacilli for properties that may influence bacterial interference in the urinary tract.," *J. Urol.*, vol. 138, no. 2, pp. 330–5, Aug. 1987.
- [2] M. A. D. Antonio, S. E. Hawes, and S. L. Hillier, "The Identification of Vaginal Lactobacillus Species and the Demographic and Microbiologic Characteristics of Women Colonized by These Species," *J. Infect. Dis.*, vol. 180, no. 6, pp. 1950–1956, Dec. 1999.
- [3] H. Kiss *et al.*, "Vaginal Lactobacillus microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 114, no. 11, pp. 1402–1407, 2007.
- [4] B. D. Taylor, T. Darville, and C. L. Haggerty, "Does Bacterial Vaginosis Cause Pelvic Inflammatory Disease?," *Sex. Transm. Dis.*, vol. 40, no. 2, pp. 117–122, Feb. 2013.
- [5] G. G. Donders, B. Van Bulck, J. Caudron, L. Londers, A. Vereecken, and B. Spitz, "Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 183, no. 2, pp. 431–437, Aug. 2000.
- [6] J. C. Hauth *et al.*, "Early pregnancy threshold vaginal pH and Gram stain scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 188, no. 3, pp. 831–5, Mar. 2003.
- [7] S. L. Hillier *et al.*, "Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 175, no. 2, pp. 435–41, Aug. 1996.
- [8] H. Kiss, L. Petricevic, and P. Husslein, "Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery," *BMJ*, vol. 329, no. 7462, p. 371, Aug. 2004.
- [9] H.-K. Kim, S.-Y. Kang, Y.-J. Chung, J.-H. Kim, and M.-R. Kim, "The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause," *J. Menopausal Med.*, vol. 21, no. 2, p. 65, 2015.
- [10] C. J. Piyathilake, N. J. Ollberding, R. Kumar, M. Macaluso, R. D. Alvarez, and C. D. Morrow, "Cervical Microbiota Associated with Higher Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with High-Risk Human Papillomaviruses.," *Cancer Prev. Res. (Phila.)*, vol. 9, no. 5, pp. 357–66, May 2016.
- [11] S. L. Hillier, M. A. Krohn, L. K. Rabe, S. J. Klebanoff, and D. A. Eschenbach, "The normal vaginal flora, H2O2-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 16 Suppl 4, pp. S273-81, Jun. 1993.
- [12] R. Amsel, P. A. Totten, C. A. Spiegel, K. C. S. Chen, D. Eschenbach, and K. K. Holmes, "Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations," *Am. J. Med.*, vol. 74, no. 1, pp. 14–22, Jan. 1983.
- [13] L. Petricevic *et al.*, "Characterisation of the oral, vaginal and rectal Lactobacillus flora in healthy pregnant and postmenopausal women," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 160, no. 1, pp. 93–99, Jan. 2012.
- [14] K. J. Domig, H. Kiss, L. Petricevic, H. VierNSTein, F. Unger, and W. Kneifel, "Strategies for the evaluation and selection of potential vaginal probiotics from human sources: an exemplary study," *Benef. Microbes*, vol. 5, no. 3, pp. 263–272, Sep. 2014.
- [15] U. Kaufmann *et al.*, "Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora in male to female transsexual women.," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 172, pp. 102–5, Jan. 2014.
- [16] R. P. Nugent, M. A. Krohn, and S. L. Hillier, "Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation.," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 29, no. 2, pp. 297–301, Feb. 1991.
- [17] C. Laue *et al.*, "Effect of a yoghurt drink containing Lactobacillus strains on bacterial vaginosis in women - a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial.," *Benef. Microbes*, vol. 9, no. 1, pp. 35–50, Jan. 2018.
- [18] T. M. Anoshina, "Role of microbiota correction in complex treatment of pregnant women with herpesvirus infection," vol. 4, no. 68, 2016.
- [19] J. Marschalek *et al.*, "Influence of Orally Administered Probiotic *Lactobacillus* Strains on Vaginal Microbiota in Women with Breast Cancer during Chemotherapy: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blinded Pilot Study," *Breast Care*, vol. 12, no. 5, pp. 335–339, 2017.

Kriteriji kvalitete

za medicinski relevantne probiotike i sinbiotike prema kriterijima WHO, WGO, FDA, kao i DePROM i OePROM

1. Sigurnost

Svi korišteni bakterijski sojevi moraju imati status GRAS (Generally Recognized As Safe), QPS status ili usporedive certifikate, koji jamče najvišu razinu sigurnosti za primjenu u ljudi i odsutnost nuspojava, čak i kod dugotrajne primjene.

2. Broj bakterija

Najmanje 10^9 CFU (jedinice koje tvore kolonije = 1 milijarda bakterija po gramu praha). To znači da se u organizam unosi relevantan broj održivih bakterija.

3. Aktivnost

Probiotičke bakterije najaktivnije su unutar 24 sata nakon što su rehidrirane, čime se ponovno postigla aktivnost. To se s jogurtima odvija još u mljekari, gdje proizvodnjom mliječne kiseline iz mlijeka nastaje jogurt, dok međutim s granulama u prahu, bakterije u ljudskom tijelu aktivno koriste svoje sposobnosti za nas.

4. Sposobnost razmnožavanja

Dokazano razmnožavanje probiotičkih bakterija, čak i nakon završetka terapije. Do sada je to dokazano za jako mali broj proizvoda, jer se mogu izmjeriti samo visoke vrijednosti razmnožavanja. Dokazi za proizvode npr. OMNi-BiOTiC® PANDA, OMNi-BiOTiC® 10 AAD i OMNi-BiOTiC® STRESS objavljeni su u znanstvenim časopisima.

5. Otpornost na želučane i žučne kiseline

Otpornost bakterija na jake kiseline je ključna. Vrlo učinkovitim se pokazalo oživljavanje suhosmrznutih bakterija izvan tijela u neutralnoj tekućini. Tamo bakterije mogu upiti prve hranjive tvari i ojačati prije višesatnog prolaska kroz želudac ispunjen želučanom kiselinom i kroz dvanaesnik gdje dolaze u kontakt sa žučnim kiselinama i sekretima gušterače

6. Stabilnost pri sobnoj temperaturi

Ne bi trebalo navoditi broj bakterija u vrijeme punjenja, već bi trebalo navesti njihov broj pri isteku roka trajanja proizvoda. Bakterije umiru nakon samo nekoliko dana, ukoliko im okoliš ne nudi optimalne životne uvjete. OMNi-BiOTiC® proizvodi kontinuirano se podvrgavaju analizama kvalitete, kako bi se pouzdano jamčila 24-mjesečna stabilnost pri sobnoj temperaturi.

7. Optimizacija sredine

Optimalna pH-vrijednost u tankom crijevu je 4,0-5,5. Pri toj se vrijednosti korisne bakterije optimalno razmnožavaju, a patogene ne. Iz tog razloga bi probiotik trebao sadržavati bakterije, koje snižuju pH-vrijednost pojačanim stvaranjem mliječne kiseline.

8. Formulacija raznovrsnih simbiotskih bakterijskih sojeva

Znanstvena otkrića sugeriraju da ciljana kombinacija nekoliko bakterijskih sojeva ima puno šire područje primjene u odnosu na primjenu jednog soja. Potencijal pojedinih sojeva može se još povećati smislenim kombinacijama raznovrsnih formulacija.

9. Sinergija bakterijskih sojeva

Ne slažu se dobro svi bakterijski sojevi, već može doći do međusobnog natjecanja (npr. za hranu), zbog čega se sinergija pomiješanih bakterijskih pripravaka mora dokazati metodom „cross streak“, odnosno njihovo se djelovanje mora dokazati znanstvenim istraživanjima.

10. Bez životinjskih proteina, glutena, kvasca i laktoze

Kako bi se izbjegle intolerancije.

11. Aktivacijska matrica

Kako bi se bakterijama povećala aktivnost i sposobnost razmnožavanja, dodaju se enzimi, vlakna i minerali. To povećava proizvodnju sluzi u crijevnoj sluznici i sposobnost adhezije uvedene bakterijske kombinacije.

12. Studije učinkovitosti

Probiotici bi trebali imati svoju dokazanu učinkovitost provođenjem znanstvenih studija na ljudima.