

Bakteriyel Vajinozis Tedavisinde Topikal İntravaginal Yoğurt, Estriol+Lactobacillus Acidophilus ve Ornidazol'un Etkinliklerinin Kıyaslanması

THE COMPARISON OF THE EFFICACY OF TOPICAL INTRAVAGINAL YOGHURT, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS+ESTRIOL AND ORNIDAZOLE IN THE TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS

İzzet MARAL*, Enver VARDAR*

* Dr.SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İZMİR

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı bakteriyel vajinozis'te vaginal ornidazol, östriol+Lactobacillus acidophilus veya yoğurtun etkili/derini kıyaslamak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: SSK Ege Doğumevi Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmaya 145 olgu katıldı. Tüm bakteriyel vajinozis (BV) semptomları gösteren 50 olgulu bir gruba ornidazol, diğer bir 50 olgulu gruba östriol+LA ve 45 kişilik sonuca gruba da yoğurt tedavisi uygulandı. Tedavi öncesinde ve tedaviden 4 hafta sonra, olgularda klinik yakınmalar, vaginal akıntı pH'si, Papanicolaou boyanmış smearde "clue" hücreleri ve Whiff testi değerlendirildi.

Bulgular: Ornidazol, östriol+LA ve yoğurt grupları arasında etkinlik açısından fark yok idi. Amsel'in kriterleri ile boyalı smear değerlendirilmesi sonucunda, 4 hafta sonra ornidazol grubunda %82, östriol+LA grubunda %78 ve yoğurt grubunda %77.7 oranında başarı elde edildi. Ornidazol, östriol+LA ve yoğurt grupları arasında, BV tedavisi ile ilgili sonuçlar açısından benzer oranlar elde edildi. Bu üç grup arasında BV tedavisi etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Ornidazol ve östriol+LA yanısıra yoğurt da BV tedavisinde iyi sonuçlar sağlamaktadır.

Summary

Objective: The purpose of this study was to compare the efficacy of vaginal ornidazol, vaginal estriol + Lactobacillus acidophilus (LA) and vaginal yoghurt in the treatment of bacterial vaginosis.

Institution: S.S.K. Ege Maternity Hospital

Material and Methods: One hundred and forty five symptomatic women with clinical bacterial vaginosis (BV) were enrolled in this study. One group consisting of 50 patients, another group consisting of 50 patients and the last group consisting of 45 patients each with the diagnosis of symptomatic BV were treated with ornidazol, estriol+LA and yoghurt, respectively. Prior to the commencement of treatment and four weeks after termination of treatment the patients were evaluated in respect to clinical complaints, vaginal discharge pH, clue cells in PAP smears microscopy and Whiff test.

Results: There were no significant differences in efficacy among ornidazol, estriol + LA and yoghurt groups. Using Amsel's clinical parameters of BV and PAP smears results, the cure rate (defined as ≤ 1 of the 4 clinical criteria positive) four weeks after the start of therapy was 82% in the ornidazol group, 78%, in the estriol+LA group and finally 77.7% in the yoghurt group. Ornidazole, estriol+LA and yoghurt achieved nearly equivalent cure rates in the treatment of bacterial vaginosis. There were no statistically significant differences in efficacy rates among the three groups.

Conclusion: Besides ornidazol and estriol+LA groups, yoghurt had a good result in the treatment of BV as well.

Key Words: Bacterial vaginosis, Treatment, Yoghurt

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7:246-250

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel vajinozis, Tedavi, Yoğurt

T Klin Jinekoloj Obst 1997, 7:246-250

Geliş Tarihi: 28.04.1997

Yazışma Adresi: Dr. İzzet MARAL
SSK Ege Doğumevi ve
Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İZMİR

Kadın-Doğum polikliniklerinde, en sık rastlanan yakınma vaginal akıntıdır. Olağan vagina mukozasında gland yapısı bulunmaz. Vajinal florada mevcut mikroorganizmalar arasında normalde

biyolojik bir denge söz konusudur. Bu dengenin sürekliliğinde ve patojenlerin çoğalmasını kontrol etmede en önemli görev; vagina epitelindeki glikojeni laktik aside dönüştürüp asit ortam oluşturan, H2O2 üreten "Lactobacillus acidophilus"a (LA) düşmektedir (1). Böylece oluşan asit ortamda diğer mikroorganizmaların çoğalması baskılanır. Vaginal floradaki bu denge laktobasillerin aleyhine bozulduğunda, kadınlarda kaşıntı, yanma, vaginal akıntı ya da koku ile kendini belli eden klinik tablo oluşur. Bakteriyeel vaginosis (BV) LA'dan oluşan olağan vagina florasının yerine; kısa, çubuk şekilli, çoğunlukla anaerob, gram boyama özellikleri değişken olan Gardnerella Vaginalis, Bacteriodes, beta-streptococci ve Mobilincus-Falcivibrio grubu v.b mikroorganizmaların geçmesidir (1,2).

Sunulan çalışmada morbidite ve mortalite açısından giderek önem kazanan BV'in tedavisinde kullanılmakta olan, metranidazol, laktobasillus as.+östriol, klindamisin, laktat jel, H2O2 gibi ticari ilaç formlarının yanısıra ekolojik olarak doğal madde olan yoğurtun tedavideki etkinliğinin araştırılması ve bahsedilen ilaçların bazıları ile kıyaslanması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

S.S.K. Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi jinekoloji polikliniğine, Temmuz-1996 ile Aralık-1996 tarihleri arasında, kötü kokulu vaginal akıntı, kaşıntı ve yanma yakınmaları ile başvuran, yaşları 18-50 arasında değişen toplam 235 olguya rutin jinekolojik muayene yapıldı, anamnez alındı. Kontrasepsiyon amacı ile oral kontraseptif, vaginal spermid kullananlar, son bir ayda herhangi bir nedenle antibiyotik ve vaginal supozituar kullananlar, post-koital vaginal lavaj yapanlar, gonore kuşkusu olan, diabetes mellitus'u olan, hazırlanan preparatta Trichomonas Vaginalis'in trofozoit formları veya Trichomonas'a özgü indirekt sitolojik bulguları mevcut olan, mikotik infeksiyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Söz konusu nedenlere sahip olması ve/veya kontrole gelmemeleri nedeniyle, toplam 90 olgu çalışmadan çıkarıldı.

Olguların, vagina yan duvarından aseptik temizleyici sıvılar kullanılmaksızın, kuru-steril spekulum eşliğinde vagina ve serviks inspeksiyonu yapıldı ve vaginal akıntı karakteri değerlendirildi.

Turnusol kağıdı (Merck) ile alınan bir miktar vaginal akıntıda PH saptandı. Uygun yöntemle alınan vaginal akıntı örneğinde %10'luk KOH ile amin testi uygulandı. Ayrıca vagina duvarından, fırça ile örnek alınarak iki preparata yayıldı. Birinde taze olarak ışık mikroskopik yöntemle, diğerinde ise uygun şekilde fiksasyon sonrası, klasik Papanicolaou boyası uygulandı. Zeminde ve skuamöz hücrelerin sitoplazmalarında ve membranları örter tarzda, Döderlein basillerinden daha kısa görünümde, çubuk şekilli mikroorganizmaların varlığı ile karakterli "Clue" hücrelerinin varlığı halinde; sitolojik bulgular BV lehine yorumlandı.

Olgular geliş sırasına göre üç gruba ayrılarak, ilk gruba ticari yoğurt, ikinci gruba LA +Östriol ve son gruba da ornidazol topikal intravaginal kullanıldı. İlk gruptaki olgulara 3 gün süre ile 1'er gece yatarken kez olmak üzere, pH'ı 4.3+-0.2 olan ve 1 gramında 108 adet LA bulunduran ticari yoğurt 5 ml'lik enjektör ile topikal intravaginal uygulandı. İkinci grupta 10 milyon LA + 0.03 mg Östriol içeren tablet, üçüncü grupta ise Omidazol vaginal övül 6 gün süre ile gece yatarken topikal intravaginal uygulandı. Tedavi sırasında ilişki olursa, kondom kullanılması önerildi. Uygulama bitiminden 1 ay sonra çağrılan olgularda tanımlanan 4 kriterin 2'si veya daha azın mevcut olduğu olgularda tedavi başarılı kabul edildi.

Olgulara BV tanısı konulmasında, aşağıda tanımlanan 4 kriterden 3'ünün varlığı koşulu arandı. 1. Vagina duvarına yapışık, kolayca alınabilen ince, homojen gri-beyaz akıntı. 2.Vaginal akıntı pH'ınının 4.5'un üzerinde olması. 3.Papanicolaou boyanmış vaginal smearde "Clue" hücrelerinin görülmesi. 4. Vaginal akıntıda %10'luk KOH damlatılması ile elde edilen hoş olmayan balık kokusuna benzer amin kokusu.

Olgulara çalışma ve kullanılacak tedavi yöntemleri ile ilgili bilgi verilerek, onay alındı. Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi c2 analizi ile gerçekleştirildi..

Bulgular

Tüm olgularda ortalama yaş 31.74 olup yaşları 18-51 arasında idi. Ortalama yaş yoğurt, LA+östriol ve ornidazol uygulanan gmlarda sırası ile 31.98 (18-50 arası), 30.12 (19-50 arası) ve 33.14 (18-51

Tablo 1. Tüm olgularda gebe ikten korunma yöntemleri (p>0.05).

Korunma yöntemleri	Yoğurt		LA+Östriol		Omidazol	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
RIA	16	30.2	19	35.9	15	33.9
Kondom	7	33.3	6	28.6	8	38.1
O.K.	3	30	4	40	3	30
K.interruptus	8	32	8	32	9	36
Tüp ligasyonu	3	37.5	2	25	3	37.5
Yok	8	28.6	11	39.2	9	32.2

arası) olup, yaş grupları benzer idi. Gruplar arasında eğitim ve sosyoekonomik düzeyler arasında anlamlı farklılık yok idi.

Gebelik sayısı belirlenen 136 olguda ortalama gebelik sayısı 3.13, doğum sayısı belirlenen 130 olguda ortalama doğum sayısı 2.14 idi. Olguların uyguladıkları korunma yöntemleri Tablo 1'de olup, çiftler arasında korunma yöntemleri arasında farklılık yok idi (p>0.05). Olguların tümünde akıntı bulgusu mevcut olup, olguların yakınmaları Tablo 2'dedir.

Olgulara tedavi uygulandıktan bir ay sonra yakınmalarının düzeyini tanımlamaları istendiğinde 122 (%84) olgu iyi olduğunu, yakınmalarının olmadığını, gerilediğini; 23 olgu ise değişiklik olmadığını belirtmişlerdir.

Yoğurt grubunu oluşturan 45 olguda üç günlük topikal intravaginal yoğurt uygulanmasından bir ay sonra, Amsel'in kriterlerine göre pozitif kriter sayısının 2'den az olduğu 35 negatiflik sağlandı. LA+östriol grubunu oluşturan 50 olgunun 39'unda, ornidazol grubunu oluşturan 50 olgunun ise 41'inde negatiflik sağlandı. Üç tedavi grubunda olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası BV pozitifliklerine ilişkin değerler Tablo 3'de olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi (p>0.05).

Tartışma

BV üreme çağındaki kadınlarda vagina ekolojik sisteminin bozulması sonucu aneorobik ve aerobik mikroorganizmaların artması ile karakterli en sık vaginit nedenidir (2). Gardner ve Duker 1955 yılında nonspesifik vaginit etkeni olarak, ilk kez Haemophilus Vaginalis'i belirlediler (3). Amsel'in kriterleri yamsıra, gram boyama yöntemi ile BV tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerinin söz konusu olduğu bildirilmektedir (4,5).

Tablo 2. Tüm olgularda yakınmalar

YAKINMA	SAYI	%
Sarı-gri akıntı	114	78.62
Beyaz akıntı	25	17.24
Sarı-yeşil akıntı	6	4.14
Kaşıntı	126	86.9
Kötü koku	138	95.17
Post-koital koku	141	97.24

Tablo 3. Olgularda tedavi öncesi ve sonrası BV durumu (p>0.05) (p=0.9808).

ÇALIŞMA GRUBU	BV pozitif olgu (tedavi öncesi)	BV negatif olgu (tedavi sonrası)	%
	Sayı	Sayı	
Yoğurt	45	35	77.77
LA+östriol	50	39	78.0
Ornidazol	50	41	82.0

Kadınlarda menarştan menopoza dek olan dönemde aktif hormonal etki sonucunda vagina epiteli çok katlı yassı epitel karakteride olup, süperfisyel hücrelerin egemenliği söz konusudur. Olağan fizyolojik koşullarda vagina florasında Lactobacillus acidophilus hakim olup, 1 gr vagina salgısında yaklaşık 108 adet basil bulunur. Lactobacillus acidophilus süperfisyel hücreler üzerinde sitolitik etkiye sahiptir. Lactobacillus acidophilus insanda ağız, gastrointestinal sistemde ve vaginada doğal flora üyesi olarak bulunur. Bu bakteriler vagina epitelindeki süpersiyel hücrelerinde mevcut glikojeni laktik asite metabolize ederler. Bu laktik asit üretimi ile vagina pH'ı asidik özellik kazanır. Tanımlanan asit ortam ve üretilen H₂O₂ diğer mikroorganizmaların çoğunun üremesi için uygun değildir (1).

Tanımlanan bu bakterilerin metabolik aktivitesi sonucu vaginal pH'nin asiditeden alkaliye kayması ile BV'in vagına duvarında kızarıklık, kötü kokulu akıntı ve servikovaginal yaymalarda "Clue celi" varlığı ile karakterli klinikopatolojik tablosu oluşur (4).

BV'in hamile kadınlarda erken doğum eylemi, erken membran rüptürü, endometrite yol açtığı, ayrıca bazı araştırmacılarca olası karsinojenik etkilerinin olduğu, anormal vaginal sitoloji, servikte mozaik kolposkopik pateme yol açtığı bildirilmektedir (6-10).

BV tedavisinde H2O2, laktat jel, oral metronidazol, vaginal metranidazol jel, oral veya vaginal klindamisin, quinolon türevi antibiyotikler, klorheksidin gibi çok çeşitli ve sayıdaki yöntemler kullanılmaktadır (11-19). Oral metronidazol'un "Antabuse" tipi reaksiyona yol açabilmesi nedeniyle dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmektedir.

BV tedavisinde oral ve vaginal klindamisin kullanılan toplam 100 olguluk bir çalışmada, sonuçlar arasında farklılık olmadığı ve vaginal yolun daha az yan etki gösterme olasılığı nedeniyle tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (13). Çok merkezli ve plasebo kontrollü bir başka çalışmada LA+östriol kullanılan BV'li kadınlarda %88 oranında eradikasyonun varlığı gösterilmiştir (11). Bir seride BV'li olan 30 olguda bir kez %3'lük H2O2 topikal intravaginal olarak 3 dakika süre ile uygulandıktan sonra olguların %78'inde tamamen iyilik hali elde etmişlerdir (12).

Bakteriyel vaginosis tedavisinde son yıllarda topikal yöntem giderek ağırlık kazanmaktadır. Son zamanlarda BV'in, laktat jel veya yoğurt gibi, hem asidik, hem de lactobacillus kolonileri içeren fizyolojik veya doğal yöntemler ile tedavisinde gelişmeler ileri sürülmektedir (16). Yoğurt pH'ı asit olan ve 1 ml'de yaklaşık 108 adet lactobacillus doğal maddedir (16, 20). Bazı araştırmacılar oral yoldan belirli bir dozda (günlük 230 gr) yoğurt alınması ile rektum ve vaginada infeksiyon ve vaginada Candida kolonizasyonunun oranının üç kat azaldığını bildirmektedirler (20).

Topikal intravaginal yoğurt uygulaması ile literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Fredricksson ve ark. (18) yoğurt, asetik asit, "Dienoestrol" ve metranidazol'u topikal intravaginal olarak uygula-

lamışlardır. Bu araştırmacılar BV tedavisinde sadece metranidazol'un başarılı olduğunu belirtip; diğer yöntemlerin başarısız olmasının nedeninin ise LA ile vagina epiteli arasındaki yapışma mekanizmasının bozulmuş olabileceğini, bu nedenle BV'in asetik asit ve yoğurt gibi asidik karakterdeki maddelerin uygulanması ile değil, amin üreten anaerobların eradikasyonu ile sağaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir (18). Ancak literatürde yer alan, erişilebilen çalışmalarda ve sunulan seride yoğurtum BV tedavisinde etkili olduğu görünmektedir.

Chimura ve ark. (17) BV'in ekolojik tedavisinde yaşları 20-60 arasında değişen toplam 11 kadında 5'er ml topikal intravaginal yöntemle ticari yoğurt uygulamışlardır. Üç gün sonra ise vaginal akıntı ve bakteriyolojik durumu araştırmışlar. Sonuçta gerek klinik, gerekse de bakteriyolojik ortamda belirgin iyileşmenin sağlandığını, tedavinin etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Neri ve ark. (15) ise bir başka çalışmada, gebeliklerinin ilk trimestrlarında olan 32 kadında BV tedavisi için birer hafta süre, günde iki kez 10-15 ml yoğurdu topikal intravaginal olarak yoğurt kullanırken, 32 kadında asetik asit kullanmışlardır. Tüm tedavi gruplarında söz konusu uygulama bir hafta sonra yinelenmiştir. Yirmi olgu ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Sonuçta yoğurt uygulanan 32 olgudan 28'inde bir ve iki ay sonraki BV'in eradike edildiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada yoğurt ve kontrol grubu, yoğurt ve asetik asit arasında istatistiksel olarak ($p<0.0005$) anlamlı ilişki bulmuşlardır. Bir ay sonraki kontrolde asetik asit ile kontrol grubu arasında tedavi etkinliği açısından farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar asetik asitin sadece asit özelliği ile, yoğurtum ise asit özelliği yanısıra LA'dan zengin yapısı ile de ekosistemi etkilediğini düşünmektedirler. Sonuç olarak özellikle gebelik sırasında sistemde etkisi bulunmayan yoğurtun BV tedavisinde diğer tedavi şekillerine tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar.

Sunulan seride de yoğurtun topikal intravaginal uygulanması ile elde edilen sonuçlar ve diğer iki grupta topikal LA+östriol ve ornidazol uygulanması ile elde edilen sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok idi.

Sonuç olarak yoğurtun doğal bir madde olması yanısıra, ucuz ve yan etkilerinin az olması, bugün için geniş kullanımı bulunan diğer ilaçlar ile benz-

er oranlarda etkinliğe sahip olması, gebelerde kullanılabilmesi nedeniyle, BV tedavisinde topikal intravaginal yoğurt uygulamasının daha geniş yer bulması gerektiği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Klebanoff SJ, Hillier SL, Eschelbach DA, Waltersdorff AM. Control of the microbial flora at the vagina by H2O2 generating lactobacilli. *J Infect Dis* 1991; 164:94-100.
2. Thomason JL, Gelbart SM, Anderson RJ, Walt AK, Osypowski PJ, Broekhuizen FR. Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:155-60.
3. Gardner H, Dukes CD. Haemophilus Vaginalis, a newly defined specific infection previously classified " nonspecific vaginosis". *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69:962.
4. Priestley CJ, Kinghorn GR. Bacterial vaginosis. *Br J Clin Pract* 1996; 50:331-4.
5. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74 (1): 14-22.
6. Paavonen J, Heinonen PK, Aine R, Laine S, Gronroos P. Prevalence of nonspecific vaginitis and other cervicovaginal infections during the third trimester of pregnancy. *Sex Transm Dis* 1986; 13 (1):5-8.
7. Goncales-Falco J, Jurado M, Madambra AM, Oriol A. Gardnerella vaginalis and mosaic colposcopic pattern of the cervix: casual or causal association? *Gynecol Obstet Invest* 1986; 121:108-10.
8. Pavic N. Is there a local production of nitrosamines by the vaginal microflora in anaerobic vaginosis/trichomoniasis? *Med Hypotheses* 1984, 15 (4):433-6.
9. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1732-6.
10. Hillier SL et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995;333:1737-42.
11. Parent D, Bossens M, Bayot D, Kirkpatrick C, Graf F, Wilkinson FE, Kaiser RR. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied Lactobacilli acidophil! and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittelforschung* 1996; 46:68-73.
12. Wineslaus SJ, Calver G. Recurrent bacterial vaginosis—an old approach to a new problem. *Int J STD AIDS* 1996; 7:284-7.
13. Mikamo H, Kawazoe K, Izumi K, Watanabe K, Ueno K, Tamaya T. Comparative study on vaginal or oral treatment of bacterial vaginosis. *Chemotherapy* 1997; 43:60-8.
14. Kato N, Kato H, Tanaka-Bando K, Watanabe K, Ueno K. Comparison of in vitro activities of DU-6859a and other fluoroquinolones against Japanese isolates of anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis* 1996; 23:S31-S35.
15. Neri A, Sabah G, Samra Z. Bacterial vaginosis in pregnancy treated with yoghurt. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993, 72(1).T7-9.
16. Neri A, Rabinerson D, Kaplan B. Bacterial vaginosis: drugs versus alternative treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49(12):809-13.
17. Chimura T, Funayama T, Murayama K, Numazaki M. Ecological treatment of bacterial vaginosis. *Jpn J Antibiot* 1995; 48(3):432-6 (Abstract).
18. Fredricsson B, Englund K, Weintraub L, Olund A. Ecological treatment of bacterial vaginosis. *Lancet* 1987; 31:276.
19. Lossick JG. Treatment of sexually transmitted vaginosis/vaginitis. *Rev Infect Dis* 1990; 12:665.
20. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, France K, Borenstein MT. Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis. *Annals of Internal Medicine* 1992; 116:353-7.