

Nonspesifik Vajinitislerin Tedavisinde Lokal Estriol ve Laktobasillus Asidofilusun Etkinliđi

EFFECTIVENESS OF ESTRIOL AND LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS IN THE TREATMENT OF NONSPECIFIC VAGINITIS

M Zekî TANER, Erol BAYRAKTAR, Nedim SULTAN*,
M Bülent TIRAŞ, Akgün YILDIZ, Haldun GÜNER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, 'Klinik Mikrobiyoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Amaç: Nonspesifik vajinitislerin tedavisinde lokal estriol ve laktobasillus asidofilusun etkinliğini araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara.

Materyal ve Metod: Jinekoloji polikliniğine lökore yakınması ile başvuran direk mikroskopik ve mikrobiyolojik incelemelerde spesifik vajinitis etkeni bulunmayan üretkenlik yaş grubundaki 55 hastanın 34'ü çalışma grubu, 21'i kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tedavi öncesi ve dört hafta sonra hastaların vajinitis semptomları, vagen pH'sı, ıslak preparatta lökosit, kandida hifi, clue cell, kültürde üreyen laktobasil koloni sayısı ve lugol solüsyonu damlatılan ayrı bir preparatta glikojenden zengin epitel hücrelerinin toplam hücrelere oranı araştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunda klinik yakınmalarda kaybolma veya azalma, vagen pH'sında asidik yöne kayma, glikojenden zengin hücre oranında ve kültürde üreyen laktobasil koloni sayısında artış, direk mikroskopide enfeksiyon bulgularında düzelme gözlenirken kontrol grubunda bu parametrelerde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Sonuç: Lokal laktobasillus asidofilus ve estriol tedavisi nonspesifik vajinitislerin tedavisinde etkili bulunmuştur.

Anahtar Klımelere: Vajinitis, Lactobacillus asidofilus, Estriol

T Klin Jinekoloj Obst 1995, 5:286-289

Lökore, jinekoloji polikliniklerine başvurma nedenleri arasında %7-10 oranında yer alan vajinitisin en sık semptomudur. Muayene ve tetkik sonucu belli bir ajan saptanan olguların tedavisi ajana yönelik olarak spesifik ilaçlarla yapılmaktadır. Ancak çoğu zaman belli bir ajan bulunamamaktadır. Vajen zengin bir floraya sahip olduğundan vajinal akıntı materyalinden yapılan kültür-

Gelis Tarihi: 28.3.1995

Yazışma Adresi: Dr.M.Zeki TANER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,
ANKARA

SUMMARY

Objective: The purpose of this study is to assess the efficacy of vaginal estriol and lactobacillus acidophilus in the treatment of nonspecific vaginitis.

Institution: G.U. Faculty of Medicine.

Material and Methods: Fifty five patients complaining of leukorrhea were divided into two groups; 34 patients as a study group and 21 patients as a control group. Prior to the commencement of treatment and four weeks after termination of treatment the patients were evaluated in respect of clinical complaints, vaginal pH; leucocytes hyphae of *Candida albicans* and clue cell in wet slides microscopy and growing lactobacillus colony number, culture, and ratio of glycogen rich vaginal epithelial cell.

Results: While in the study group clinical complaints were disappear or decreased, vaginal pH were changed to acid, and increasing in glycogen rich epithelial cell, and growing lactobacillus colony number in culture medium and microscopic findings of infection were disappear or decreased, in the control group any change was not observed.

Conclusion: Vaginal lactobacillus acidophilus and estriol were found as an effective in the treatment of nonspecific vaginitis.

Key Words: Vaginitis, Lactobacillus acidophilus and estriol

T Klin J Gynecol Obst 1995, 5:286-289

lerde çoğu zaman floradaki mikroorganizmalar üremekte ve tanı ve tedaviyi yönlendirmede yardımcı olmamaktadır (1). Floradaki mikroorganizmalar arasında biyolojik bir denge vardır. Bu dengenin sağlanmasında ve patojen ajanların artmasını kontrolde en önemli rolü vajen epitelindeki glikojeni laktik aside dönüştürerek asit ortam oluşturan ve hidrojen peroksit üreten laktobasiller oynamaktadır (2). Floradaki denge laktobasiller aleyhine bozulduğunda düzeltilmesi için eksojen müdahale gerektirebilmektedir.

Çalışmamızın amacı spesifik bir ajan saptanmayan vajinal akıntı olgularında 10 milyon laktobasillus asidofilus ve 0.03 mg estriol içeren preparatın lokal kullanımındaki etkinliğini değerlendirmektir.

MATERYEL VE METOD

2 Ocak 1995-28 Şubat 1995 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji polikliniğine vajinal akıntı şikayeti ile başvuran yaşları 24-46 arasında değişen reproduktif yaş grubundaki 55 hasta çalışmaya alındı. Diabetes mellitus, gonere şüphesi olanlar, tnmomonas vaginalis tanısı alanlar, kontrasepsiyon amacı ile vajinal spermid, oral kontraseptif kullanan, son on beş gün içinde antibiyotik veya vajinal suppozituar kullanma, vajinal lavaj yapma anamnezi olan, laktasyon amenoresinde veya gebe olan, son üç gün içinde koitte bulunan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Vajinal akıntı kaşıntı ve dispareni semptomlarından bir, iki veya üçünün bulunması durumunda hastanın yakınmaları; yok, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere dört dereceye ayrıldı.

Jinekolojik masada hastalara steril spekulum takıldıktan sonra iki ayrı eküvyonla materyal alınarak hemen laboratuvara gönderildi. Turnosol kağıdı (Merck) ile vajen pH'sı ölçüldü. Islak preparatın direk mikroskopik incelemesi ile lökosit, kandida hifi, clue celi, ve tnmomonas vaginalis araştırıldı. Mikrobiyoloji laboratuvarında bir eküvyon materyali kanlı ve çokolata ağara tek koloni ekim yöntemi ile ekildi. 37°C'de 48 saat desikatörde enkübe edildikten sonra laktobasil koloni morfolojisi ile uyumlu kolonilerden gram boyaması yapılarak laktobasil oldukları teyid edildi. Kültür plağında üreyen koloni sayıları sayılıp üreme yok. 50'den az, 50-100 arası ve 100 koloniden, fazla üreme olarak kaydedildi, ikinci eküvyon sürüntüsü lama yayıldıktan sonra bir tanesine direk lugol boyası damlatılarak hücrelerin glikojen miktarları ıslak preparatta 10xlik objektifle incelendi. Stoplazması koyu kahverengi-mor renk alan epitel hücrelerinin toplam epitel hücrelerine oranı kaydedildi. Aynı parametreler 34 olguluk çalışma ve 21 olguluk kontrol gruplarında 4 hafta sonra tekrar değerlendirildi. Çalışma grubundaki hastalara 6 gün süre ile yatarken vajen derinine yerleştirilmek üzere 10 milyon laktobasillus asidofilus ve 0.03 mg estriol içeren tabletler verildi. Kontrol grubuna herhangi bir tedavi verilmedi. Tedaviden sonra şikayetinde değişme olmayan veya artan olgular kontrole çağırıldı.

İstatistiksel değerlendirme t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol grupları ortalama yaş, gravida, parite, abortus, D&C ve yaşayan çocuk sayısı bakımından farksızdı.

Çalışma grubundan bir hasta tedavinin 3. gününde semptomlarının şiddetlenmesi üzerine tedavi protokolünden çıkarıldı, ilacın tolerabilitesi iyi idi, herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

Klinik değerlendirme yönünden çalışma ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası şikayet skorları Tablo 1'de görülmektedir. Kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrası arasında bir fark yok iken çalışma grubunda tedaviden sonra %64.7'si asemptomatik hale gelirken, %11.76'sı hafif ve şiddetli, %23.52'sinde şikayetleri hafif şiddette kaldı.

Yine kontrol grubunda çalışmanın başında ve sonunda vaginal pH'sı aynı kalırken tedavi grubunda 6.89'dan 4.44'e düşmüştür. Çalışma grubu vajen pH'sındaki bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 2) (p<0.01).

Direk mikroskopide enfeksiyonun belirtisi olan bol lökosit görülmesi 7 olgudan 2 olguya, kandida hifi 4 olgudan 1 olguya düşmüş, gardnerella vaginalis bulgusu clue celi 1 olguda var iken tedavi ile kaybolmuştur. Kontrol grubunda bu parametreler değişmemiştir (Tablo 2).

Estriolün lokal etkisini gösteren glikojen içeren süperfisiyel hücre oranı kontrol grubunda aynı kalırken çalışma grubunda %2.91'den %19.23'e çıkmıştır. Vajinal akıntıda laktobasil oranı ise tedavisiz grupta artmazken ve hiç laktobasil bulunmayan olgu sayısı artarken tedavi grubunda başlangıçta laktobasil bulunmayan olguların %83.33'ünde laktobasil görüldü, laktobasil sayısı az olanların laktobasil sayısı artmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Kadın hayatının değişik dönemlerinde estrogen düzeyi, vajinal epitel glikojen muhtevası, vajen pH'sı, laktobasil muhtevası ve vajinal floradaki mikroorganizmalar değişmektedir. Prepubertal ve postmenopozal dönemde östrojen yokluğuna bağlı vajen epitel hücre tabakası ince, glikojenden fakir bazal ve parabazal hücrelerden oluşmaktadır. Menarştan menopoza kadarki dönemde ise hormonal yönden aktif olunan ve estrogen stimü-

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik yakınmalarının dağılımı

Table 1. Clinical complaining of study and control groups before and after treatment

Klinik yakınma	Kontrol Grubu				Çalışma Grubu			
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yok	—	—	—	—	—	—	22	64.7
Hafif	—	—	—	—	5	14.7	8	23
Orta	8	38.09	8	38.09	19	55.88	2	5.8
Şiddetli	13	61.90	13	61.90	10	29.41	2	5.8
Toplam	21	100	21	100	34		34	100

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası vaginal akıntı direk mikroskop! bulguları ve vajen pH değişiklikleri

Table 2. Vaginal pH change and microscopic findings of study and control groups before and four weeks after treatment

	Kontrol Grubu		Çalışma Grubu	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
	n	n	n	n
Mikroskop! bulguları				
Normal	16	16	22	31
Lökosit	2	2	7	2
Hif	3	3	4	1
Clue cell	—	—	1	—
Vajen pH'si	6.8	6.95	6.89	4,44 fp<0,01)

Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarında tedaviden önce ve sonra kültürde üreyen laktobasil koloni sayısı ve glikojenden zengin vajen epiteli hücre oranı

Table 3. Growing lactobacillus acidophilus coloni number in cultur media and glycogen rich epithelial cell ratio in study and control groups before and after treatment

	Kontrol Grubu		Çalışma Grubu	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
	n	n	n	n
Kültürde üreyen laktobasil koloni sayısı				
Üreme yok	2	5	24	4
50'den az	19	16	9	16
50-100 arası	—	—	0	8
100'den fazla	1	6	—	—
Glikojenden zengin hücre oranı	% 17.38	%16.90	%2.91	% 19,23

lasyonuna bağlı olarak vajen mukozası epitelinde çok katlı glikojenden zengin süperfisiye! hücrelerin hakim olduğu bir dönemdir. Bu dönemde pH asidiktir (3.5-4,5) (3). Vajen florasında laktobasillus asidofilus hakimiyeti vardır. Floranın diğer elemanlarının (çeşitli streptokok türleri, staphylococcus aureus ve epidermidis, gardnerella vaginalis, enterobakter türleri; E.coli, Klebsiella, proteus mirabilis, aneroblar; peptostreptokoklar, bacterioides fragilis grubu, fusiform bakteriler, mycoplasma hominis ve ureoplazma ureoliticum) invazyonlarını ve muhtemel patojenlerin üremelerini engeller (4). Ancak oral veya lokal antibiyotik kullanımı lavaj, kandida trikomonas tedavisi, vajeni dış etkenlere açık hale getiren perine deşirürü gibi durumlarda vajen florası bozulabilir. Gebeliğin vajen bakteri dağılımı üzerine etkisi azdır. Menstruel siklus sırasında da vajinal flora çok az değişir (4).

Laktobasil türleri laktobasillus familyasından klasiye edilen sporsuz gram (+), uzun ve silindir formlardan, kısa laktobasil formlarına kadar değişen çubuk şeklinde bazan kısa zincirler oluşturan bakterilerdir. Türler meydana getirdikleri metabolik ürünlerle tanımlanırlar ve çoğu hematofermantatiftir. Major fermentasyon ürünü olarak glukozdan laktik asit oluştururlar. Geniş bir şekilde tabiatta bulunurlar, insanda ağız, gastrointestinal sistem vajina ve diğer yerlerde bulunur (4),

insan sağlığı yönünden normal florada bulunmaları ve faydalı etkileri nedeni ile önem arzederler. Anerob asit ortamda 37°C sıcaklık üremeleri için iyi ortamdır. Glikojeni laktik aside metabolize etme özellikleri vardır. Glikojeni dökülen vajinal epitel hücrelerinden sağlarlar. Laktik asit üretimi ile vajen pH'sını asidik yöne kaydırırlar, bu da diğer patojen mikroorganizmaların üremeleri için uygunsuz bir ortamdır. Laktobasiller aralarında jinekolojide sık kullandığımız iodine dahil antiseptiklerin çoğu, birçok antibiyotik, antimikotik ve metranidazol gibi trikomonidlere duyarlıdır (5).

Doğal bir estrogen alan estriolün vajen epiteline selektif etkisi vardır. Lokal etkisi ile vajinal epitelde orta derecede hızlı proliferasyon olur, sonuçta dökülen süperfisiyel hücre sayısının artması ile döderlerin basillerinin fermentasyonu için glikojen kaynağı sağlanmış olur.

Vajen epitelinin fizyolojik özellikleri, estriol ve laktobasillus asidofilusun etkileri dikkate alınarak vajinitlerin tedavisinde kullanılan preparatları geliştirilmiştir. Bunlar sadece estriol içerenler, estriol+laktobasillus asidofilus içerenler, estriol+laktobasillus asidofilus+laktik asid içerenlerdir. Laktobasiller sadece nonspesifik vajinitlerde değil aynı zamanda kandida, mikoplazma, hatta trikomoniasis tedavisinde etkili oldukları belirtilmektedir (6,7). Bu etkinin sadece pH'yı düşürerek değil, bazı

metabolik ürünler aracılığı ile de olduğu gösterilmiştir (2). Bazı laktobasiler tarafından oluşturulan hidrojen peroksit anaeroblar gibi diğer mikroorganizmaları baskılayabilir (4). Laktobasilerin bakteriyel vajinosis tedavisinde olumlu etkileri laktobasilden zengin yoğurdun vajene direk uygulaması (8) ve tekrarlayan kandida enfeksiyonlarında sürekli yoğurt yiyerek kolonizasyonun engellenmesi ile de gösterilmiştir (9).

Estriol+laktobasillus asidofilusun vajen florasını düzenleyici ve vajinitlerdeki tedavi edici etkisi estrojenden dolayı ile glikojenden zengin süperflisyel epiteliden yoksun postmenopozal hasta grubunda daha barizdir (10). Ancak estrojen yoksunluğu olmayan premenopozal yaş grubunda da antibiyotik, antimikotik, trikomonosid, vajinal antiseptik ilaçların kullanımı, vajinal duş, koitus gibi nedenlerle de normal vajen florası bozulabilir ve patojen bakteriler, mantarlar, trikomonas, mikoplazma belki de klamidya ortama hakim olabilir ve patojenite kazanabilir. Bozulan doğal dengenin yeniden tesisi için eksojen yardım gerekebilir, işte bu durumlarda estriol+laktobasillus asidofilus tek başına veya etkene yönelik ajanla kombine olarak tedavide kullanımı tedavinin başarısını ve fizyolojiye yakınlığını sağlayacaktır.

Çalışmamızda tedavi verilmeyen grupta başlangıçta ve 4 hafta sonra incelenen parametrelerde değişim olmazken tedavi grubunda normal floranın sağlanmasında üzerinde en fazla durulan vajen pH'sındaki asidik yöne kayma, glikojen içeren hücre oranında artış ve laktobasil bulunanlarda miktarında artış bulunmayanlarda da yeni laktobasiler görülmeye başlanmıştır. Enfeksiyon belirtisi olan vajinal akıntı mikroskopisindeki bol lökosit bulunan olgu sayısı azalmış, hif bulunan olgu sayısı 4 ten 1'e inmiştir. Clue celi bulunan 1 olguda da clue celi kaybolmuştur. Direk mikroskopisi normal olan olgu sayısı 22'den 31'e çıkmıştır. Klinik olarak da hastaların şikayeti değerlendirildiğinde %64.7'si tamamen asemptomatik hale gelmiştir. Şikayeti devam eden hastalarda da vajinal akıntı, kaşıntı şikayetleri hafiflemiştir.

Lauritzen ve ark. 10⁷-10⁸ canlı laktobasillus asidofilus ve 0.03 mg estriol içeren vajinal tabletleri 7-14 günlük süre ile vajinal akıntı şikayeti olan 40 hastada kullanmışlar. Tedaviden 7 gün ve 1 ay sonra yaptıkları kontrollerde vajen epitelinde proliferasyon, vajinal akıntıda azalma, vajen pH'sında fizyolojik sınırlara dönüş saptamışlardır (5).

Felks ve ark. atrofik vajinitli 38 hastanın 18'inde 0.3 mg estriol+laktobasillus asidofilus 20'sinde de sadece 0.5 mg estriol vererek yaptıkları çalışmada vajen epiteli proliferasyon derecesi, vajinal akıntı pH'sı ve semptomatolojilerini değerlendirmelerinde her iki grupta parametrelerde düzelme olduğunu ancak laktobasil ilavesinin bir avantaj sağlamadığını bulmuşlardır. Ancak olgu sayıları azdır (11).

Karne ve ark. 238 vajinal enfeksiyonlu klmmakterik hastada estriol ve laktobasil kullanarak %80 başarı elde etmişlerdir (5). Jaques Jenny lokal estriol ve laktobasilerin vajen epiteli ve sekresyonlarına etkisini vajinal epitel proliferasyon oranı, döderlerin bakteri sayısı,

glikojen içeren hücre oranı ve vajen pH'sı parametreleri ile değerlendirmişler. Tüm parametrelerde anlamlı düzelme gözlenmiştir (10).

Gebelikte kullanımları ile ilgili bir çalışma olmakla beraber teorik olarak estriol ve laktobasillus asidofilus normalde de vücutta bulunmaları teratojen bir etkilerinin olmayacağını düşündürmektedir. Yine de kontrollü çalışma olmadığından gebelikte kullanımları önerilmemektedir. Laktasyon döneminde kullanımlarının bir sakıncası yoktur.

Sonuç olarak estriol+laktobasillus asidofilus içeren preparatlar yukarıda adı geçen çalışmalarda görüldüğü gibi estrojenden yoksun hasta grubunda etkili olduğu kadar olgu sayımız az olmakla beraber sonuçlarımızdan da anlaşılacağı üzere reproduktif yaş grubu vajinitlerinin tedavisinde de etkilidirler. Vajen florasını bozacak tedavilerden sonra profilaktik veya enfeksiyon gelişmişse tedavi amaçlı kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Meitzer RM, Marx P. Adult vulvovaginitis. In: Current problems in obstetrics, gynecology and fertility. Chicago: Year Book Medical Pub, 1985; p.49.
2. Kiebanoff SJ, Wilier SL, Eschelbach DA, Waltersdorff AM. Control of the microbial flora at the vagina by H₂O₂ generating lactobacilli. J Infect Dis 1991;164:94-100.
3. Larsen B, Galask RP, Vaginal microbial flora: Composition and influences of host physiology. Ann Intern Med 1982; 96(6-part2):926-30.
4. Mendell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious diseases, 4th ed. Churchill Livingstone, 1995:1074-93.
5. Lauritzen C, Graf F, Mucha M. Wiederherstellung des physiologischen vaginalmilieus mit Döderlein-Keimen und Östrol, Der Frauenarzt 1984; 4:41 -4.
6. Weissenbacher ER, Frank S, Penning W, Heyn R, Weismann I. Untersuchungen zum Mykoplasmenbefall des weiblichen urogenitaltraktes. Geburtshille-Frauenheild 1973; 33(10):786-9.
7. Levison ME, Gorman LC, Carrington ER, Kaye D. Quantitative microflora of the vagina. Am J Obstet Gynecol 1977; 127(1):80-5.
8. Netti A, Sabah G and Zamra Z. Bacterial vaginosis in pregnancy treated with yoghurt. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72:17-9.
9. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, France K and Borenstein MT. Ingestion of yogurt containing lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis. Annals of Internal Medicine 1992; 116:353-7.
10. Kanne B, Patz B, Wackerle L. Lokale behandlung vaginaler Infektionen mit döderlein-keimen und estriol im klimakterium und senium. Der Fraunartz 1986; 3:35-40.
11. Feiks A, Grünberg W. Therapie der atrophien kolpitis ist eine reduktion der östrogendosis bei lokaler anwendung möglich? Gynakol Rundsch 1991; (31 Suppi) 2:268-71.