

ЦИТОЛОШКИ НАЛАЗИ ПРЕ И ПОСЛЕ УПОТРЕБЕ ПРОБИОТИКА (LACTOGYN)

Перишић Ж.¹, Вукићевић Д.², Перишић Н.¹, Јанковић Ражнатовић С.¹,
Тасић Л.¹, Димитријевић Лесендрић Љ.¹, Перишић М.³

¹Гинеколошко акушерска клиника "Народни фронт", Медицински факултет Београд

²Институт за патолошку анатомију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Медицински факултет Београд

CYTOLOGICAL FINDINGS BEFORE AND AFTER PROBIOTICS (LACTOGYN)

Перишић Ж.¹, Вукићевић Д.², Перишић Н.¹, Јанковић Ражнатовић С.¹,
Тасић Л.¹, Димитријевић Лесендрић Љ.¹, Перишић М.³

¹OB/GYN Clinic "Narodni front", Medical faculty Belgrade

²Institute of Pathology, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

³Medical faculty Belgrade

SUMMARY

Probiotics help to provide optimum balance in the intestines probiotics species competitive blocks toxic substances and growth of unwanted species in their struggle for space and food. Lactogyn is the first oral probiotics which protects vaginal flora. The most researched probiotic is the *Lactobacillus rhamnosus*. The goal of this study is to examine influence of probiotics to cytological smear test including: reliability for easier detection of atypical cells; false positive and false negative test; faster cytodiagnostics; incidence of invasive diagnostic procedures and incidence of intraepithelial and invasive changes of the lower genital tract. This study involved two groups of patient: the first one included 50 patients who has been taken specific probiotic therapy after taking cytological cervical smear test. The second one included 50 patients who has taken specific probiotic therapy before taking cytological cervical smear test. In the second group we discovered: statistically lower number of invasive diagnostic and therapeutic methods and statistically higher number of patients without invasive methods. It was statistical higher incidence of cytological smears with inflammations and ASCUS (atypical squamous cells undetermined significance) in the second group of patients. Lactogyn treatment with other medicament therapy provides: faster and better cytological diagnostic, decreases the number of cytological tests and invasive diagnostics methods per women, decreases the number of false positive and false negative tests and the percent of unsatisfactory tests and borderline satisfactory tests.

Key words: Cytology, Probiotic, Lactogyn

САЖЕТАК

Пробиотици помажу у успостављању равнотеже у цревима. Пробиотичке врсте конкурентно инхибишу стварање токсичних супстанци и раст мање пожељних врста борећи се за простор и храну. **Lactogyn** је први орални пробиотик за заштиту здравља вагиналне флоре. Најистраженији пробиотик је *Lactobacillus rhamnosus*. Циљ рада је испитивање утицаја пробиотика на цитолошке препарате на малигнитет - Папаниколау и то на: Поузданост у смислу лакше детекције атипичних ћелијских промена, лажно негативне и лажно позитивне налазе, незадовољавајуће налазе, бржу цитодијагностику, понављање цитолошких налаза, проценат инвазивних дијагностичких метода, инциденцу премалигнуа и малигнуа промена на доњем гениталном тракту. У студију је укључено: 50 жена код којих је започета примена специфичне терапије и пробиотика по узимању цитолошких налаза и 50 жена код којих је прво спроведено лечење, а затим је узет цитолошки брис на малигнитет. У групи жена код којих је прво спроведена медикаментозна терапија, а затим узет цитолошки брис било је: статистички значајно мање примењених инвазивних дијагностичких и терапијских метода и значајно више жена је праћено цитолошки и колпоскопски, без примене инвазивних метода. Такође је утврђена значајно већа учесталост цитолошких размаза инфламаторног типа и атипичних сквамозних ћелија неодређеног значаја (ASCUS) у групи жена код којих је прво узет цитолошки брис на малигнитет, а тек потом спроведена терапија у коју су били укључени пробиотици (**Lactogyn**). Примена **Lactogyna** уз другу специфичну медикаментозну терапију, између осталог омогућава: бржу и поузданију цитолошку дијагностику, смањује број цитолошких тестова по једној жени, број инвазивних дијагностичких метода, проценат лажно негативних и лажно позитивних налаза и проценат незадовољавајућих и гранично задовољавајућих налаза.

Кључне речи: Цитологија, Пробиотик, Lactogyn

УВОД

Према дефиницији Светске здравствене организације (WHO), пробиотици су живи микроорганизми и њихови делови, који примењени у адекватним количинама пружају здравствену корист. Прва истраживања пробиотика провео је Мечникоф 1905. који је у производњу ферментисаног млека увео сој *Lactobacillus bulgaricus*. Интерес за пробиотикима расте великом брзином. Последњих година у свету је објављено преко 3000 студија. Спроведена су бројна научна истраживања њиховог дејства на гастроинтестинални тракт и урогенитално здравље жене, а у току су и провере других корисних учинака пробиотика на здравље људи и животиња.

Најистраженији пробиотик је *Lactobacillus rhamnosus GG*. Њега су изоловали микробиолози Goldin и Gorbach 1985. године из људског дигестивног тракта и назвали га према својим иницијалима (LGG).

Пробиотици помажу у успостављању равнотеже (између тзв. "добрих и лоших" бактерија) у нашим превима, јер микрофлора може постати поремећена услед болести, стреса, старења, узимања антибиотика или других лекова, излагања токсинима, прекомерне конзумације алкохола, па чак и код коришћења антибактеријских сапуна. Пробиотичке врсте компетитивно инхибишу стварање токсичних супстанци и раст мање пожељних врста борећи се за простор и храну.

Lactogyn је први орални пробиотик за заштиту здравља вагиналне флоре. Пецкање, свраб у интимном подручју и вагинални исцедак су проблеми познати већини жена. Често су повезани с нарушеном равнотежом вагиналне микрофлоре, природне заштите против насељавања штетних бактерија и гљивица (1,2,3). **Lactogyn** враћа равнотежу вагиналне флоре и стога на природан начин помаже успостављању и одржавању урогениталног здравља (4-7).

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је испитивање утицаја пробиотика на цитолошке препарате на малигнитет - Папаниколау и то на:

- Поузданост у смислу лакше детекције атипичних ћелијских промена,
- Смањење процента лажно негативних и лажно позитивних налаза,
- Смањење процента незадовољавајућих и гранично задовољавајућих налаза,
- Бржу цитодијагностику,
- Ређе понављање цитолошких налаза,
- Смањење процента инвазивних дијагностичких метода (биопсија и дијагностичких конизација),
- Мању инциденцу премалигну и малигну промена на доњем гениталном тракту,
- Финансијски ефекат применом рационалнијег приступа у скринингу, дијагностици и лечењу.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

У студију је укључено:

- 50 жена код којих је започета примена специфичне терапије и пробиотика по узимању цитолошких налаза и

- 50 жена код којих је прво спроведено лечење, а затим је узет цитолошки брис на малигнитет.

У раду је коришћена метода цервикалне екзофолијативне цитологије на малигнитет. Препарати су бојени стандардном Папаниколау методом (хематоксилин, метилоранж и полихром). Налази су интерпретирани паралелно на два начина: класичном Папаниколау класификацијом (подела на пет група према степену атипичности) и Bethesda класификацијом (1991/2001).

РЕЗУЛТАТИ РАДА

У обе групе испитиваних жена анализирани су исти параметри: старост испитиваних жена (подељено у пет старосних група), примењен третман дијагностикованих промена (биопсија, конизација, вапоризација, праћење), хистопатолошки налази (према степену лезија, добијени биопсијом или конизацијом грлића материце), упоредна анализа цитолошких налаза у обе испитиване групе, као и упоредна анализа цитолошких налаза пре и после употребе пробиотика (**Lactogyn**) у првој групи.

Табела 1. - Старост испитиваних жена.

	до 29 г.	29-39 г.	40-49 г.	>50
Цитологија пре терапије	20	24	4	2
Цитологија после терапије	17	19	8	6

Просечна старост износила је у:

- I групи 31 годину,
- II групи 35 година.

Табела 2. - Третман дијагностикованих промена.

	биопсија	конизација	вапоризација	праћење	укупно
Цитологија пре терапије	12 24%	6 12%	21 42%	11 21%	50 100%
Цитологија после терапије	7 14%	4 8%	18 36%	21 42%	50 100%

У групи жена код којих је прво спроведена медикаментозна терапија, а затим узет цитолошки брис било је:

- статистички значајно мање примењених инвазивних дијагностичких и терапијских метода
- значајно више жена је праћено цитолошки и колпоскопски, без примене инвазивних метода.

Табела 3. - Хистопатолошки налази.

	Инфлам. промене	Condyl. acumin.	CIN I	CIN II Con. plana	CIN III Con. plana
Цитологија пре терапије	1	5	1	3	2
Цитологија после терапије	0	2	1	1	3

Упоредном анализом хистопатолошких налаза (према степену лезија, добијених биопсијом или конизацијом грлића материце), није утврђена статистички значајна разлика у појави цервикалних интраепителијалних лезија у обе испитиване групе.

Табела 4. - Упоредна анализа цитолошких налаза пре и после употребе пробиотика (Lactogyn).

	РА II	РА II инфлам.	РА II хиперхр.	РА III	Укупно
Цитологија пре терапије	33	7	1	3	2
Цитологија после терапије	43	1	1	1	3

	Норм. налаз	инфламација	ASCUS	LSIL	HSIL	Укупно
Цитологија пре терапије	33	3	7	2	5	50
Цитологија после терапије	43	1	0	2	4	50

Упоредном анализом цитолошких налаза утврђена је значајно већа учесталост цитолошких размаза инфламаторног типа и атипичних сквамозних ћелија неодређеног значаја (ASCUS) у групи жена код којих је прво узет цитолошки брис на малигнитет, а тек потом спроведена терапија у коју су били укључени пробиотици (Lactogyn).

Табела 5. - Упоредна анализа цитолошких налаза пре и после употребе пробиотика (Lactogyn) у првој групи.

	РА II	РА II инфлам.	РА II хиперхр.	РА III	Укупно
Цитологија пре терапије	33	7	5	5	50
Цитологија после терапије	47	2	1	0	50

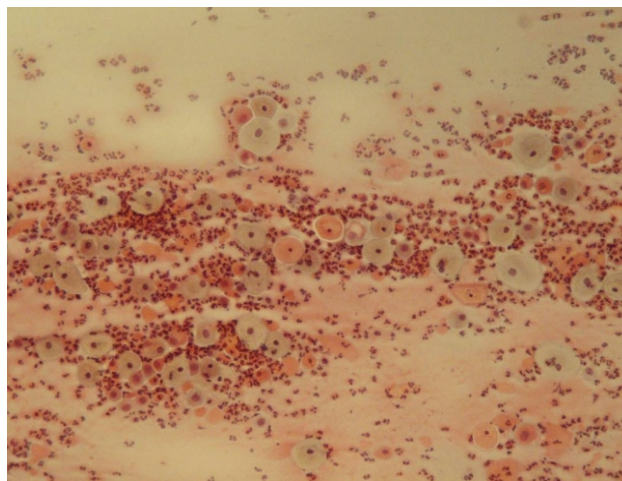
	Норм. налаз	инфламација	ASCUS	LSIL	HSIL	Укупно
Цитологија пре терапије	33	3	7	2	5	50
Цитологија после терапије	47	2	1	0	0	50

Као и код упоредне анализе цитолошких налаза две испитиване групе жена, тако је и у самој групи жена код којих је прво узет цитолошки брис на малигнитет, а тек потом спроведена терапија, утврђена значајно већа учесталост цитолошких размаза инфламаторног типа и атипичних сквамозних ћелија неодређеног значаја (ASCUS), пре започете терапије у коју су били укључени пробиотици (Lactogyn), него после спроведеног лечења.

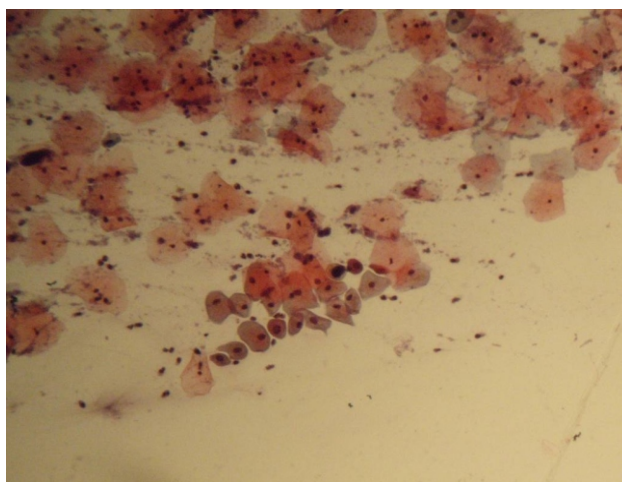
ДИСКУСИЈА

Познат је антиканцерогени učinak бактерија млечне киселине, смањујући активност ензима бета - глукуронидазе, а ин витро је доказана инхибиција раста неких тумора, као и инхибиција бактерија које претварају прекарциногене у карциногене (чиме је доказан позитиван утицај пробиотика на превенцију карцинома колоне).(8)

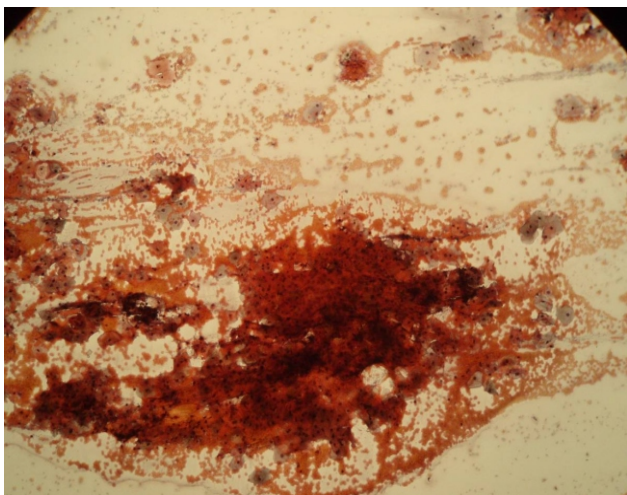
У гастроинтестиналном и урогениталном тракту честе су гљивичне инфекције (9). Најчешћи узрочник гљивичне инфекције је *Candida albicans* (90 -95%), гљивица која се природно налази између цревних ресица и набора цревне слузнице, на кожи, у устима и вагини али у врло малим количинама. Различити утицаји доводе до неприродног размножавања *Candida albicans*, а последица бујања гљивица је локална инфекција вагине, цревне гљивичне инфекције али и улазак многих штетних материја и алергена из хране, које иначе никад не би прошле слузницу црева јер би у потпуности биле елиминисане.



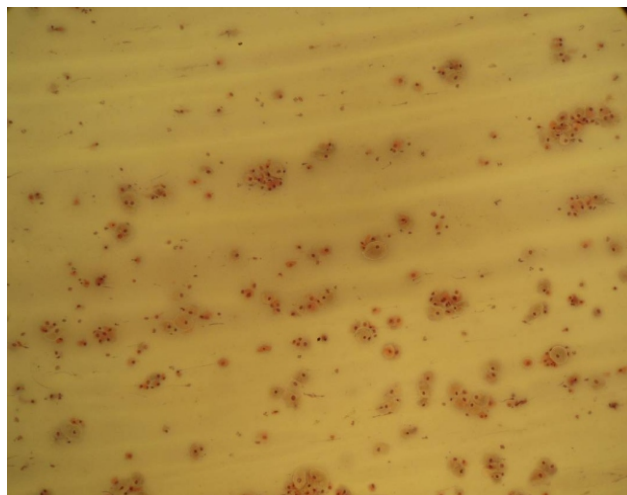
Слика 1. Инфламација, колоцитоза.



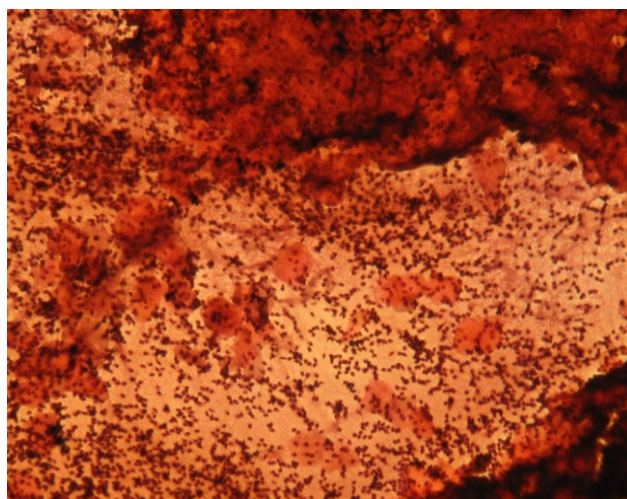
Слика 2. Хиперхромазија, дискариоза.



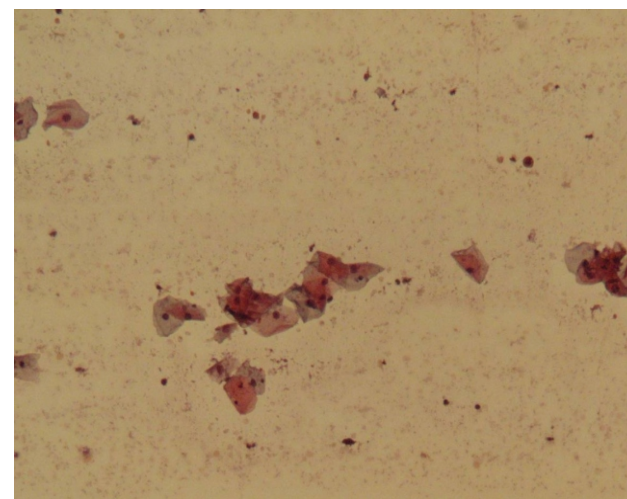
Слика 3. Незадовољавајућ налаз - маса еритроциита.



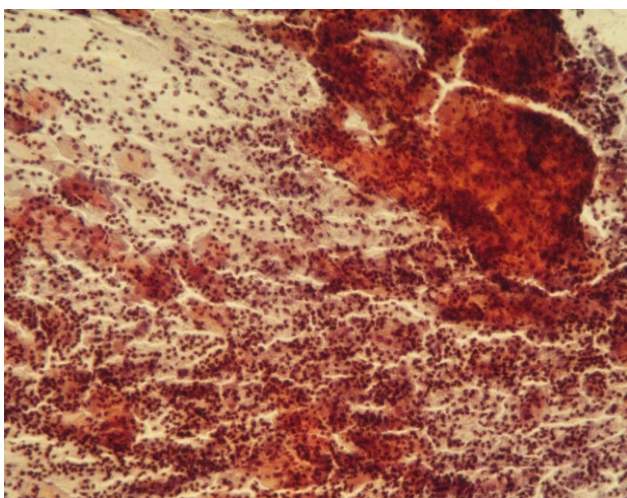
Слика 4. Атрофија.



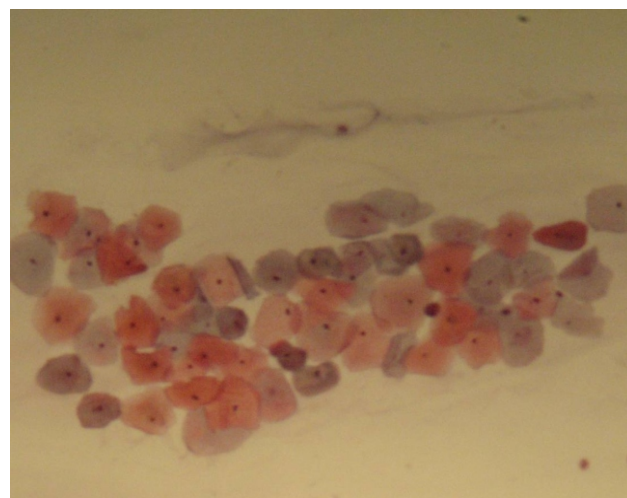
Слика 5. Незадовољавајућ налаз - инфламација.



Слика 6. Цитолошки налаз после терапије.



Слика 6. Незадовољавајућ налаз - инфламација.



Слика 8. Цитолошки налаз после терапије.

Промена начина исхране није довољна у превенцији кандидијазе. Препоручује се узимање пробиотичких дијететских производа с терапијском вредношћу. Лактобацили и бифидобактерије су добре пробиотичке бактерије које природно насељавају дигестивни тракт, а лактобацили у вагини стварају млечну киселину која осигурава низак рН.

Пробиотици чине прву обрамбену линију од различитих инфекција (10,11). Приликом сузбијана раста кандиде, пробиотичке бактерије поново насељавају цревну микрофлору и урогенитални тракт и не дозвољавају да се више размножи и изазове многа обољења.

Употреба лекова, хемотерапије и првенствено антибиотика погодује абнормалном расту кандиде. Коришћењем антибиотика повећава се раст гљивица тако што се елиминишу штетне бактерије, али и добре пробиотичке бактерије које у нормалним условима обезбеђују да се кандида не развије пребрзо (12). Уништењем нормалне цревне микрофлоре оставља се могућност кандиди, која уопште није погођена антибиотикима, да слободно колонизује прева а касније и остатак тела (вагину, кожу и слузокожу) у којима нема природне заштите. Антибиотски синдром није само кандида, већ и остале гљивице и више типова штетних бактерија укључујући *E.coli* која постаје узročник инфекција када се налази у танком цреву и у великом броју (13).

Због утицаја хормона сметње су најчешће појачане у предменструалној фази и у трудноћи. Долази до промене киселости вагине, што погодује настанку гљивичне инфекције али и цревне гљивичне инфекције. Током трудноће гљивична инфекција је честа због високог нивоа естрогена који води до повећаног нивоа шећера, што је гљивицама главна храна. Употреба хормонске контрацепције такође повећава могућност кандидијазе.

Lactogyn капсуле садрже два патентирана и клинички подржана пробиотичка соја, *Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14*, за које је научно доказано да позитивно делују на урогенитално здравље жене. Ови јединствени у свету пробиотици резултат су 20-годишњег истраживања канадских научника, Dr Andrew W Brucea i Dr Gregora Reida. **Lactogyn** враћа равнотежу вагиналне флоре и стога на природан начин помаже успостављању и одржавању урогениталног здравља.

Самим тим што враћа равнотежу вагиналне флоре **Lactogyn** уз другу специфичну медикаментозну терапију омогућава: бржу, једноставнију и поузданију цитолошку дијагностику, што директно смањује број цитолошких тестова по једној жени, број инвазивних дијагностичких метода, проценат лажно негативних и лажно позитивних налаза. Последица свега наведеног је смањење процента незадовољавајућих и гранично задовољавајућих цитолошких налаза. Све то може имати велики утицај на ефикаснију дијагностику и лечење, што директно утиче на побољшање здравља жена, а самим тим и на смањење материјалних трошкова у здравственом систему. Постигнуте финансијске уштеде требало би усмерити на програм организованог скрининга карцинома грлића материце.

ЗАКЉУЧЦИ

Примена **Lactogyna** уз другу специфичну медикаментозну терапију, између осталог омогућава:

- Бржу, једноставнију и поузданију цитолошку дијагностику.
- Смањује број цитолошких тестова по једној жени,
- Смањује број инвазивних дијагностичких метода,
- Смањује проценат лажно негативних и лажно позитивних налаза,
- Смањује проценат незадовољавајућих и гранично задовољавајућих налаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spiegel CA. Bacterial vaginosis. Clin Microbiol Rev. 1991; 4(4):485-502.
2. Myziuk L, Romanowski B, Johnson SC. BVBlue test for diagnosis of bacterial vaginosis. J. Clin. Microbiol 41:2003; 1925-1928.
3. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, Nansel TR, Yu KF, Andrews WW. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2004;104(2):267-72.
4. Morelli L, Zonenenschain D, Del Piano M, Cognain P. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics. Clin Gastroenterol. 2004;38 (6 Suppl): S107-10.
5. Reid G, Beuerman D, Heinemann C, Bruce AW. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. FEMS Immunol Med Microbiol. 2001; 32(1): 37-41.
6. Ness RB, Hillier S, Richter HE, Soper DE, Stamm C, Bass DC, Sweet RL, Rice P. Can known risk factors explain racial differences in the occurrence of bacterial vaginosis? J Natl Med Assoc. 2003;95(3):201-12.
7. Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, Bruce AW. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003;35(2):131-4.
8. Burton JP, Cadieux PA, Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. Appl Environ Microbiol. 2003;69(1): 97-101.
9. Reid, G. 2005. The extra intestinal effects of probiotics. In, Interventions for improving human health, Gibson GR (Ed), Wiley and Sons, Ltd., London, UK.
10. Andreeva PM, Omar HA. Effectiveness of current therapy of bacterial vaginosis. Int J Adolesc Med Health. 2002;14(2): 145-8.
11. Huang M, Wang JH. Gram stain as a relapse predictor of bacterial vaginosis after metronidazole treatment. J Microbiol Immunol Infect. 2005;38(2):137-40.
12. Paavonen J, Mangioni C, Martin MA, Wajszczyk CP. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. Obstet Gynecol. 2000;96(2):256-60.
13. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(4):1124-9.