

Značenje, učestalost i liječenje bakterijske vaginoze u trudnoći

Zlatko TOPALović, dr. med.
specijalist ginekologije i opstetricije

Dom zdravlja Zagreb-Centar

Ključne riječi

bakterijska vaginoza
učestalost
dijagnostički kriteriji
liječenje
prevencija
prijevremeni porod

Key words

bacterial vaginosis
incidence
diagnostic criteria
treatment
prevention
preterm delivery

Primljeno: 2010-06-07

Received: 2010-06-07

Prihvaćeno: 2010-09-30

Accepted: 2010-09-30

Uvod

Dobra perinatalna skrb podrazumijeva pravovremeno dijagnosticiranje i liječenje bilo kojeg patološkog stanja trudnice koje može ugroziti tijek trudnoće, odnosno majku ili njeno dijete ili oboje. Najbolji pokazatelj dobre ili loše perinatalne skrbi je stupanj perinatalnog mortaliteta. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj za 2008. je nizak, iznosi 4,6 ‰ [1] i niži je nego u većini zemalja regije, a i od nekih članica EU i ima stalni trend smanjivanja

Znanstveni rad

Cilj ovog rada je podsjetiti na bakterijsku vaginozu (BV) kao jedan od mogućih uzroka prijevremenog prsnuća plodovih ovoja i prijevremenog poroda, te njeno liječenje u svrhu poboljšanja ukupnog perinatalnog ishoda, odnosno daljeg snižavanja perinatalnog mortaliteta koji je u Republici Hrvatskoj za 2008. god. iznosio 4,6 ‰ i ima stalni trend snižavanja od 2001. godine. BV je najčešći uzročnik pojačanog iscjetka bez drugih simptoma upale kao što su peckanje, žarenje i svrbež i ne uzrokuje dizurične tegobe. Dijagnosticira se tijekom pregleda u zrcalu prema Amselovim kriterijima, a lijek izbora u liječenju je metronidazol u drugom i trećem trimestru trudnoće. U radu je prikazana epidemiološka studija provedena u ginekološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Centar na 123 trudnice u kojih je nađena ukupna učestalost BV od 21,14 ‰ (26 ispitanica) od čega simptomatskih BV kod 17 ispitanica (13,82 ‰) i asimptomatskih kod 9 ispitanica (7,31 ‰). Prema CDC smjernicama trudnice sa simptomatskom BV su u drugom i trećem trimestru trudnoće liječene metronidazolom, a asimptomatske nisu pripadale skupini visokorizičnih trudnica za prijevremeni porod i kod njih nije uključena terapija.

Importance, incidence and treatment of bacterial vaginosis during pregnancy

Scientific paper

The paper aims to examine bacterial vaginosis (BV) as one of the possible causes of premature rupture of membranes and preterm delivery in order to improve the overall perinatal outcome by further reducing the perinatal mortality rate. In the Republic of Croatia this rate equalled 4.6 ‰ in 2008 and has been on a downward trend ever since 2001. BV is the most frequent cause of increased discharge that is not accompanied by other inflammation symptoms, such as burning and itching, and it causes no urinary problems. The diagnosis is made through speculum examination according to Amsel's criteria, and metronidazole is the drug of choice for treatment in the second and third trimester of pregnancy. This paper presents an epidemiological study conducted on 123 pregnant women at the gynaecology department of the Health Centre Zagreb. The study showed that the overall incidence of BV was 21.14 ‰ (26 subjects), of whom 17 subjects (13.82 ‰) had symptomatic BV and 9 subjects (7.31 ‰) had asymptomatic BV. According to the CDC guidelines, pregnant women with symptomatic BV were treated with metronidazole in the second and third trimester of pregnancy, while asymptomatic patients who were not at high risk for preterm delivery were therefore not treated.

od 2001. godine. Smanjivanju perinatalnog mortaliteta najviše pridonose mjere za prevenciju prijevremenog poroda. Najčešći uzrok prijevremenog poroda je infekcija pa je dijagnostika i pravovremeno liječenje perinatalnih infekcija od prvorazrednog značaja. Među infekcijama koje mogu potaknuti prijevremeni porod je i infekcija gardnerelom vaginalis koja uzrokuje tzv. bakterijsku vaginozu.

Bakterijska vaginoza označava stanje poremećenosti normalne bakterijske flore rodnice sa smanjenjem lakto-

bacila, a porastom anaerobnih bakterija, prvenstveno *Gardnerella vaginalis*, ali i drugih anaeroba kao *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium* [2, 3, 4].

Uzrok bakterijske vaginoze (BV) nije dovoljno razjašnjen. Predisponirajući čimbenici su:

- novi seksualni partner i veći broj seksualnih partnera
- vaginalna ispiranja
- smanjena razina estrogena
- antibiotska terapija
- intrauterini uložak

Simptomi i znaci BV

Vodeći simptom BV je pojačani vodenasti sivkasto mliječni iscjedak neugodnog mirisa po ribi koji se obično pojačava nakon odnosa. Drugi simptomi vaginalne infekcije kao što su žarenje, peckanje i svrbež najčešće izostaju, a ako se pojave obično su znak pridružene gljivične, trichomonasne ili drugih infekcija. BV je najčešći uzročnik pojačanog iscjetka neugodnog mirisa, iako, više od 50 % žena s BV nema nikakvih simptoma [5].

Dijagnoza BV

Dijagnoza BV se postavlja na osnovu kliničkih kriterija ili laboratorijskih nalaza, nakon bojanja po Gramu. Klinički, tzv. Amselovi kriteriji, tijekom pregleda u zrcalima, podrazumijevaju prisutnost sljedećih znakova ili simptoma [5, 6]:

- pojačani vodenasti mliječno-sivkasti iscjedak po dnu i stjenkama rodnice (Slika 1.)



Slika 1. Pojačani vodenasti mliječno-sivkasti iscjedak u dnu rodnice

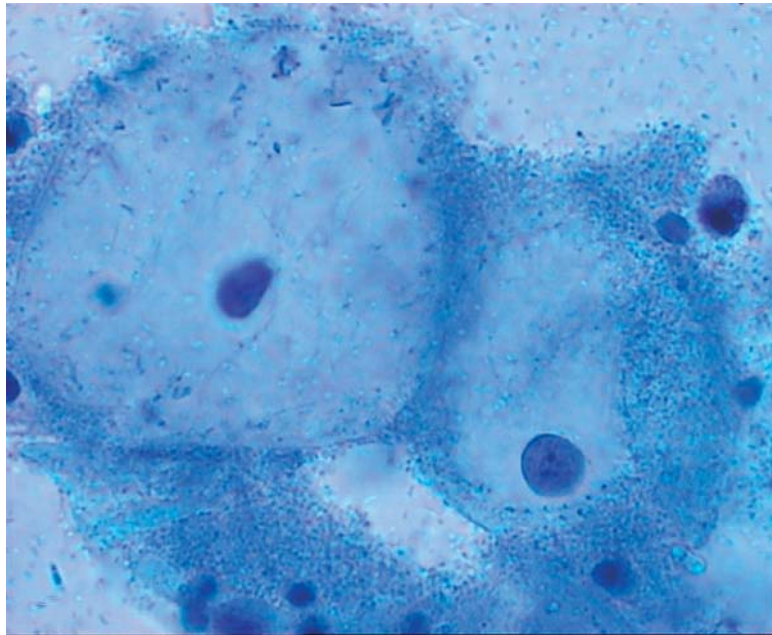
Figure 1. Profuse watery greyish white discharge at the bottom of the vagina

- prisutnost tzv. "clue cells", stanica poput klupka u mokrom ili nativnom preparatu (Slika 2.)
- pH rodnice iznad 4,5
- vaginalni iscjedak neugodnog mirisa po ribi koji se pojačava nakon dodatka 10 % kalijeve lužine ("whiff" ili "sniff" test)

Učestalost BV

BV je najčešći uzročnik pojačanog iscjetka iz rodnice [3]. Procjenjuje se da svake godine u SAD-u žene obave oko 10 milijuna posjeta ginekologu zbog pojačanog iscjetka [7]. CDC izvješćuje da 16 % trudnica u SAD-u ima BV. Gravett i suradnici u trudnica s BV nalaze 9 % slučajeva sindroma intraamnijske infekcije u porodu [8]. Dr. Mirko Tomljanović se kod nas najviše bavio istraživanjima učestalosti BV. U istraživanju iz 1992. godine Tomljanović i sur. učestalost BV povezuju s spolnim ponašanjem jer kod ispitanica s jednim spolnim partnerom nalaze učestalost od 16,9 %, a u onih s tri ili više partnera 29,3 %. Istovremeno, ukoliko je u papa testu utvrđena cervikalna intraepitelna neoplazija učestalost iznosi 48,8 % dok u onih bez cervikalne atipije 21,9 % [9]. Hans Verstraelen i sur., istražujući učestalost BV ovisno o spolnom ponašanju, pronalaze veću učestalost kod žena s čestim odnosima i s čestim promjenama partnera, ali zaključuju da se ne radi o spolno prenosivoj infekciji nego da je veća učestalost povezana s većim brojem odnosa iz 2 razloga:

1. Alkalno sjeme, u kondomom nezaštićenom odnosu, mijenja mikrofloru s dominantnim laktobacilima prema mikroflori s dominantnim anaerobima.
2. U kondomom zaštićenom ili nezaštićenom odnosu, prenosi se mehanički perinealne crijevne bakterije u rodnicu. [10].



Slika 2. "Clue cells", nakupine velikog broja bakterija na rubovima stanica
Figure 2. "Clue cells", the presence of a large number of bacteria on the edges of the cells

Komplikacije BV

BV povećava rizik za pojavu endometritisa, salpingitisa, adneksitisa, odnosno zdjelične upalne bolesti (ZUB, eng. *pelvic inflammatory disease*, PID), naročito nakon intrauterinih dijagnostičkih ili terapijskih zahvata ili ginekoloških operacija.

Žena s BV je u većem riziku da se inficira virusom HIV-a ukoliko je u spolnom kontaktu s HIV inficiranom osobom [3].

Ukoliko je žena inficirana HIV virusom i ima BV povećan je rizik za HIV infekciju njenog spolnog partnera [3].

BV povećava rizik da se žena u kontaktu s inficiranom osobom lakše zarazi i drugim spolno prenosivim infekcijama kao što su: HSV, klamidija trahomatis i gonoreja. [3]

U trudnoći BV povećava rizik za prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (eng. *premature rupture of membranes*, PROM) [11], prijevremeni porod i sindrom intraamnijske infekcije [3].

Kod trudnica s BV nakon poroda povećan je rizik postpartalnog endometritisa [3].

Liječenje BV

Oko liječenja BV postoji nekoliko kontroverznih stajališta:

1. Treba li liječiti sve ili samo simptomatske slučajeve BV?

2. Treba li liječiti spolnog/spolne partnere?
3. Liječenje u trudnoći?

Potvrđene koristi liječenja BV su [3]:

1. Smanjivanje vaginalnog iscjeka kao najizrazitijeg simptoma.
2. Smanjivanje rizika zdjelične upalne bolesti nakon abortusa i histerektomije.
3. Smanjivanje rizika drugih, prvenstveno spolno prenosivih infekcija (HIV, *Chlamydia trachomatis*, HSV i dr).
4. Smanjivanje rizika prijevremenog prsnuća plodovih ovoja i prijevremenog poroda kod trudnica s povećanim rizikom, odnosno kod trudnica koje su ranije imale prijevremeni porod.

Stoga je jedinstveni zaključak da sve pacijentice, uključujući trudnice, sa simptomatskom BV treba liječiti.

Postoji niz kontroverznih studija s različitim zaključcima i preporukama o potrebi skrininga i liječenja asimptomatskih pacijentica, naročito trudnica. Peggy Nygren i sur. sa Sveučilišta Oregon smatraju da nema potvrđene koristi u liječenju trudnica s niskim i srednjim rizikom za prijevremeni porod [12] dok CDC preporučuje da kliničar treba sam procijeniti korist primjene terapije u trudnice s asimptomatskom BV i visokim rizikom za prijevremeni porod [3]. Preporuka je i da se kod pacijentica prije ginekoloških intrauterinih dijagnostičkih ili terapijskih zahvata ili ginekoloških operacija učini skrining te u slučaju potvrde BV provede liječenje.

U starijoj literaturi se uglavnom preporuča da se spolni partner liječi, što je bilo u suglasju s tim da se BV

svrstavala u spolno prenosive infekcije (SPI), no većina autora danas BV ne svrstava u SPI [11] i novije studije nisu pokazale korist liječenja spolnog partnera u smanjivanju pojave rekurentne infekcije [13, 14, 15, 16].

Lijek izbora za liječenje BV je metronidazol [3, 17]. Preporučena primjena je oralno $2 \times$ dnevno 500 mg 7 dana. Alternativno liječenje je intravaginalna primjena metronidazola u obliku intravaginalnog 0,75 % gela aplikacijom jednom dnevno prije spavanja kroz 5 dana. Ovaj pripravak kod nas nije registriran, ali su registrirani pripravci u obliku vaginaleta od 500 i 1000 mg. Njemački autori, M. Brandt i sur. preporučuju intravaginalnu primjenu vaginaleta od 1000 mg kroz 2 večeri [17].

Drugi lijek izbora je klindamicin. Dozira se oralno $2 \times$ 300 mg dnevno kroz 7 dana ili u obliku intravaginalne 2 % kreme 7 dana uvečer prije spavanja.

Lijek izbora u trudnoći je metronidazol u drugom i trećem trimestru trudnoće u dozi $2 \times$ 500 mg na dan oralno kroz 7 dana. U prvom trimestru trudnoće metronidazol je kontraindiciran te se može propisati klindamicin oralno ili vaginalno. Lokalna primjena klindamicina u drugoj polovini trudnoće se ne preporuča jer može oštetiti plodne ovoje s posljedičnom prijevremenom rupturom [3].

Pacijentice kojima se propisuje metronidazol treba savjetovati da tijekom terapije i 24 h nakon terapije ne bi smjele konzumirati alkohol, a pacijentice kojima se propisuje lokalna klindamicinska krema treba upozoriti da krema tijekom terapije i do 5 dana nakon terapije može oštetiti latex kondom i dijafragmu [5].

Obzirom da se *Gardnerella vaginalis* i druge anaerobne bakterije umnažaju samo u uvjetima povišenog pH rodnicice iznad 4,5, u terapiju je svakako poželjno uključiti neki od oralnih ili lokalnih pripravaka laktobacila ili mliječne kiseline.

Ispitanice i metode

U razdoblju od prosinca 2009.g. do travnja 2010.g. u ginekološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Centar provedena je epidemiološka studija o učestalosti BV kod trudnica. U studiju su uključene 123 trudnice. Uključene trudnice su bile između 6. i 32. tjedna trudnoće. Razvrstane su u dvije skupine prema tome primjećuju li pojačani iscjedak ili ne. Ukupno 67 od 123 trudnica je odgovorilo pozitivno, a 56 negativno. Za dijagnozu BV su korišteni Amselovi kriteriji, 3 od 4 i to: tipični, vodenasti sivkasto mliječni iscjedak u dnu i stjenkama rodnicice, pozitivan *whiff* test i nalaz "*clue cells*" u mokrom preparatu. U prvoj skupini BV je, prema Amselovim kriterijima, dijagnosticirana kod 17 trudnica (13,82 %), a u drugoj skupini kod 9 (7,31 %) trudnica što ukupno iznosi 26 trudnica, odnosno 21,14 % od ukupnog broja ispitanih trudnica. Nijedna trudnica s asimptomatskom BV nije pripadala skupini vi-

sokorizičnih trudnica za prijevremeni porod te im, prema CDC smjernicama nije uključena terapija dok je trudnica sa simptomatskom BV u drugom i trećem trimestru trudnoće uključen metronidazol i to kod 10 trudnica u dozi $2 \times$ 500 mg na dan peroralno, a kod 7 trudnica metronidazol $1 \times$ 500 mg na dan vaginalno kroz 7 dana.

U prvoj skupini na pregledu nakon 4 tjedna BV je ponovo dijagnosticirana u dvije bolesnice (20 %), a u drugoj skupini također u dvije bolesnice (28 %) te je ovim trudnicama ponovljena terapija metronidazolom, ali u dozi $2 \times$ 500 mg na dan kroz 7 dana uz istovremeno liječenje partnera iako je dvojbena korist ovakvog pristupa.

Zaključak

Rezultati ove epidemiološke studije su, shodno podacima iz literature, pokazali da je BV najčešći uzrok pojačanog iscjetka kod trudnica. Dijagnosticirana je kod 26 trudnica (21,14 %). Istovremeno *Candida albicans* infekcija je dijagnosticirana kod 24 trudnica (19,51 %), a infekcija *trichomonas vaginalisom* kod 4 trudnice (3,25 %).

Prema podacima iz literature BV može potaknuti prijevremeno prsnuće plodovih ovoja i prijevremeni porod. Simptomatsku BV treba uvijek liječiti i to metronidazolom u dozi $2 \times$ 500 mg p.o. 7 dana u drugom i trećem trimestru trudnoće, a asimptomatsku samo ako trudnica pripada visokorizičnoj skupini za prijevremeni porod.

Rad je prezentiran na 2. hrvatskom kongresu o urogenitalnim i spolno prenosivim infekcijama, s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 14.–16.5.2010.

Literatura

- [1] Dražančić A, Rodin U, Kniewald H. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2008. godini. *Gynekol Perinatol* 2009; 18(4): 225–248.
- [2] Šimunić V. Upale donjeg dijela spolnog sustava žene. U: Šimunić V i sur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2001: 247–59.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR* 2006;55 (No RR-11) Preuzeto 11.03.2010. s <http://www.cdc.gov/std/BV/STDFact-Bacterial-Vaginosis.htm>
- [4] Verstraelen H, Verhelst R. Bacterial Vaginosis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7(9): 1109–1124.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. Diseases characterized by vaginal discharge. Sexually transmitted treatment guidelines. *MMWR Recom Rep* 2002 May 10;51(RR-6):42–8. Preuzeto 10.03.2010. s http://www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=9679

- [6] Topalović Z. Infekcije donjeg dijela spolnog sustava žene. *Medicus* 2006;15: 303–308.
- [7] Coughlin G, Secor M. Update on evidence-based care. *Adv Nurse Practitioner* 2010; 45:3270–76.
- [8] Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA i sur. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 229–37.
- [9] Tomljanović M, Krvavica N, Banić B, Ivanković D. Bakterijska vaginoza. *Gynaecol Perinatol* 1992;1:61–9.
- [10] Verstraelen H, Verhelst R, Vanechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behavior. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 11.
- [11] Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 173–7.
- [12] Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos Ch, Klebanhof M, Guise JM. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 148: 220–233.
- [13] Baxley EG, Cline MK. Vaginal discharge. U: Saultz JW. *Textbook of Family Medicine*. New York; McGraw-Hill: 2000: 385–96.
- [14] Moi H, Erkkola R, Jerve F, et al. Should male consorts of women with bacterial vaginosis be treated? *Genitourin Med* 1989; 263: 68.
- [15] Colli E, Landoni M, Parazzini F. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis; a double blind randomized trial. *Genitourin Med* 1997; 73: 267–70.
- [16] Vejtorp M, Bollerup AC, Vejtorp L, et al. Bacterial Vaginosis: a double blind randomized trial of the effect of treatment of the sexual partner. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 920–26.
- [17] Brandt M, Abels C, May T, Lohman K, Schmidts-Winkler I, Hoyme U.B. Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly side effects. *Eur J Obstet Gynecol* 2008; 10: 1016.