

ЗНАЧАЈ МИКРОБИОЛОШКОГ ИСПИТИВАЊА ВАГИНАЛНОГ СЕКРЕТА У РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДУ

Валентина АРСИЋ-АРСЕНИЈЕВИЋ, Ивана РАДОЊИЋ, Вера МИЈАЧ, Ивана ЂИРКОВИЋ

Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Вагиналне инфекције у репродуктивном периоду жена су честе и, мада не угрожавају живот, значајно могу да утичу на њихово нормално функционисање. Такође, могу да утичу и на фертилност жена, као и на ток и исход трудноће због могућности инфекције новорођенчета током проласка кроз порођајни канал инфициране мајке. Бактеријска вагиноза се статистички значајно чешће налази код пацијенткиња са преинвазивним променама на грлићу материце или са карциномом цервикса, у поређењу са женама са непромењеним грлићем, а може да узрокује и знатно чешћу појаву постоперационог пелвичног целулитиса након хистеректомије. С друге стране, присуство *S. agalactiae* у вагиналном секрету може бити значајан узрочник веома озбиљних и по живот опасних инфекција новорођенчета, као што су менингитис, пнеумонија и сепса. За протозоу *T. vaginalis* доказано је да може да утиче на смањење плодности, а у току трудноће може да оштети овојнице плода, доведе до њиховог превременог прскања и узрокује превремени порођај, а постоји и повећан ризик од настанка карцинома грлића материце. У репродуктивном периоду жена, а нарочито уколико постоје одређени фактори ризика као што су хормонска терапија, дијабетес мелитус тип 1 и употреба антибиотика широког спектра, честе су гљивичне инфекције узроковане гљивама рода *Candida*. Оне, осим што доводе до негодности као што су појачан свраб и секрет, често представљају дијагностички и терапијски проблем. Због тога се препоручује редовна микробиолошка контрола жена у репродуктивном периоду на присуство бактерија, узрочника бактеријске вагинозе, гљива и трихомонаса. Тек уколико су ови налази негативни, спроводе се даља микробиолошка испитивања, која су компликованија, дуже трају и знатно су скупла, као што су испитивања на хламидије, микоплазме и неке вирусе који могу узроковати вагиналне инфекције код жена у репродуктивном периоду.

Кључне речи: репродуктивни период, бактеријска вагиноза, *Candida*, *Trichomonas vaginalis*, лабораторијска дијагноза.

Код жена у репродуктивном периоду честе су вагиналне инфекције, а већина њих се карактерише обилним вагиналним секретом непријатног мириса. Значај ових инфекција је утолико већи што оне могу да утичу на фертилност, као и на ток и исход трудноће, у којој постоји могућност инфекције новорођенчета током проласка кроз порођајни канал инфициране мајке. Одређен вид заштите жене у овом периоду пружа нормална вагинална флора (НВФ). Она је у репродуктивном периоду обично веома хетерогена. НВФ чине бројни аеробни и факултативно анаеробни микроорганизми, као и више врста стриктно анаеробних бактерија. У НВФ већине жена доминирају Грам позитивни факултативно анаеробни лактобацили. Такође су присутни: дифтероиди, коагулаза негативни стафилокок, алфа хемолитичке стрептококе, *Gardnerella vaginalis*, гениталне микоплазме, гљиве, а пролазно се могу изоловати и ентерококе, *E. coli*, као и друге бактерије цревне флоре. Од анаеробних врста бактерија налазе се: *Peptostreptococcus sp.*, *Peptococcus sp.*, *Prevotella sp.*, *Porphyromonas sp.*, *Veillonella sp.*, *Bacteroides sp.*, а ређе *Fusobacterium sp.*, *Bifidobacterium sp.* и *Clostridium sp.* У саставу нормалне флоре однос анаеробних и аеробних микроорганизама је 10:1 [1-3].

У репродуктивном периоду највећи значај у колонизацији вагине лактобацилима и гљивама имају естрогени. У пубертету они доводе до пролиферације епитела и повећања количине гликогена у епителним ћелијама, што представља извор глукозе за лактобациле и гљиве присутне у вагини. Естрогени узрокују повећање вагиналне колонизације и другим бактеријама, као што су микоплазме, *Prevotella sp.* и др. Варијације у саставу вагиналне флоре под

дејством хормона присутне су и током менструалног циклуса. Поред полних хормона, и други фактори утичу на састав вагиналне флоре: сексуална активност, врста контрацепције, вагинално испирање, терапија антибиотикима или другим лековима, као и имунски статус жене [1, 2].

Поремећаји састава вагиналне флоре у репродуктивном периоду су чести и манифестују се као бактеријска вагиноза, кандидоза и трихомонијаза [3].

Бактеријска вагиноза (БВ) представља поремећај у саставу НВФ у смислу смањења броја лактобацила а преминације анаеробних бактерија *G. vaginalis* и *Mobiluncus spp.* БВ се не сматра озбиљним обољењем. Не сматра се ни класичном инфекцијом због одсуства знакова инфламације. Још постоје контроверзе око тога да ли је треба означити као измењено вагинално стање или можда као вагинални синдром [4, 5].

Оно у чему се слаже већина истраживача јесте да БВ представља промену микроеккологије доњег гениталног тракта жене, тако да микроорганизми који су у репродуктивном периоду присутни у малом броју у вагини постају преобладајући у односу на лактобациле. Прва карактеристика која се уочава јесте да се у вагиналном секрету са БВ налази знатно повећан број како аеробних, тако и анаеробних бактерија. Код жена са нормалном вагиналном флором налази се углавном мање од 10⁷ бактерија по граму секрета. Код жена са БВ, по правилу, изолује се више од 1.011 бактерија по граму секрета, а уочава се 1.000 пута већа концентрација анаероба и 100 пута већа концентрација *G. vaginalis* [5]. Бактеријске врсте које се налазе у секрету код жена са БВ укључују анаеробне коке, различите врсте *Bacteroides* и *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.* и *Mycoplasma hominis* [6].

БВ може да протиче потпуно асимптоматски (код око 30% жена) или могу постојати симптоми у доњем гениталном тракту [7]. Најчешћи симптом је појачан вагинални секрет непријатног мириса. Секрет типичан за БВ је редак, хомоген, оскудне, осредње или обилне количине. Секрет показује тенденцију да адхерише за вагинални зид, углавном је обилан у поређењу са нормалним вагиналним секретом, али нешто мањи у односу на секрет који се јавља код трихомонијазе. Вредност *pH* вагиналног секрета је најчешће повећана (обично од 4,5 до 6,0) у односу на секрет код жена са НВФ [8]. Мирис вагиналног секрета код жена са БВ се описује као мирис који личи на мирис покварене рибе и последица је присуства различитих амина у њему (пре свега путресцина и кадаверина) [9]. Хиперемја и иритација вагиналне слузокоже присутне су код великог броја пацијенткиња, а већина симптома се појачава након сексуалног односа [10].

Бактеријска вагиноза је дуго третирана као бенigno стање. Међутим, откада су се у последњих десетак година интензивирала истраживања везана за БВ, овај синдром је почео да се доводи у везу са неколико озбиљних секвела. Најчешћа последица је физичка нелагодност, која је последица повећане количине вагиналног секрета [11]. Међутим, свака промена у екологији вагине одражава се и на стање грлића материце. Промењена микросредина вагине, која постоји код жена са БВ, олакшава усходно ширење бактерија и инфекцију грлића материце [12]. Са грлића материце бактерије се преко материчне шупљине могу проширити и на тубе и јавити као узрочници инфекције у горњем гениталном тракту. Ешенбах (*Eschenbach*) и сарадници [4] су документовали да постоји девет пута већи ризик за настанак запаљенске болести пелвичног региона код жена са БВ у односу на оне које је немају. Такође, неколико студија је указало на то да се БВ налази статистички значајно чешће код пацијенткиња са преканцерозним променама на грлићу материце или са карциномом цервикса, у поређењу са женама са непромењеним грлићем [13]. И постоперациони пелвични целулитис, после хистеректомије, почиње асцендентним ширењем бактерија из вагине и грлића. Тако је показано да су анаеробне бактерије чести узрочници пелвичног целулитиса и формирања апсцеса после хистеректомије и изоловане су код више од 95% ових пацијенткиња.

Прецизна дијагноза бактеријске вагинозе може да се постави Нугентовом (*Nugent*) методом [14], која подразумева директно микроскопско посматрање размаза вагиналног секрета обојеног по Граму. Резултати се изражавају коришћењем нумеричког система (од 1 до 10) за интерпретацију добијеног налаза.

У лечењу жена са БВ користи се метронидазол и, алтернативно, клиндамицин. Ефикасност метронидазола у терапији БВ последица је активности његових хидроксиметаболита према анаеробима и *G. vaginalis*. Међутим, и даље постоје контроверзе око дозе и дужине терапије. Углавном се користе метронидазол таблете од 400 *mg* два пута дневно током пет дана (у Енглеској) или 500 *mg* два пута дневно током пет до седам дана (у САД). Нажалост, БВ се

често поново јави и након свих видова лечења, без обзира на побољшање до кога долази одмах после примене антибиотика. Ефикасност терапије износи свега 70% [15].

Вагиналне инфекције могу да узрокују и неке друге бактерије. У репродуктивном периоду често је присутна инфекција изазвана бактеријом *Streptococcus agalactiae*, која припада групи Б стрептокока (ГБС). То је врста из рода *Streptococcus* и први пут је откривена као узрочник маститиса крва. Дуго се сматрало да ова бактерија није патогена за људе, већ да се само као сапрофит може наћи на њиховим мукозним мембранама. Међутим, тридесетих година 20. века ГБС је изолован као једини узрочник неколико случајева пуерпералне сепсе [16], чиме је потврђен његов патогени потенцијал за људе. Данас је познато да ГБС може колонизовати урогенитални тракт жена у репродуктивном периоду, а може се наћи и у усној дупљи и дигестивном тракту код оба пола.

Најзначајнији фактор вируленције ГБС је полисахаридна капсула, која је уједно и носилац типске специфичности. Поред антифагоцитне улоге, капсула омогућава и адхеренцију ове бактеријске врсте за циљне ћелије домаћина. Улогу адхезина има и липотеихоинска киселина, као и површни протеини *S. agalactiae* [17]. ГБС се преко ових структура везује за компоненте везивног ткива – фибронектин чврсте фазе, ламинин, као и цитокератин [18]. Ова врста стрептокока показује тропизам за епителне ћелије вагине, ректума, фаринкса и плућа, синтетичке хемолизин – цитолизин, којим директно оштећује епителне ћелије, првенствено плућног паренхима [19], продукује ензиме – хијалуронан лијазу, колагеназу, неураминидазу, што му омогућава разградњу везивног ткива и ширење [18], а има и способност инвазије епителних и ендотелних ћелија, у којима може перзистирати у вакуолама и цитоплазми [19].

ГБС се првенствено повезује са патолошким стањима у трудноћи, компликацијама приликом порођаја и тешким обољењима новорођенчади.

Према подацима из литературе [22], ГБС колонизује вагиналну слузницу код 5-25% негравидних жена. Као етиолошки узрочник вагинитиса јавља се у 5,4% до 26,3% случајева. Најчешће се изолује као самостални патогени агенс и његово присуство је углавном удружено са постојањем инфламаторног одговора и појавом вагиналног секрета. Изолује се ређе од *Candida spp.* и *G. vaginalis*, а чешће од *T. vaginalis* [22], и сматра се једним од могућих узрочника новог клиничког ентитета – аеробног вагинитиса [23]. Овај тип вагинитиса се карактерише појавом инфламације, жутог секрета и симптомима вагиналне диспареуније. Сматра се поремећајем вагиналне флоре који се, као и БВ, одликује одсуством лактобацила и ниском концентрацијом лактата у вагиналном секрету. Микроскопски се у препарату вагиналног бриса, код аеробног вагинитиса, уочавају и вагинални леукоцити, као и коке и крупни бацили, што га јасно разликује од БВ. Такође, у вагиналном секрету нема повећања сукцината, као код БВ. Поред ГБС, узрочницима аеробног вагинитиса сматрају се и бактерије *E. coli* и *S. aureus*, као и протозоа *T. vaginalis*

[23]. Фактори ризика који доприносе вагиналној колонизацији негравидних жена ГБС су: интраутеру-сна спирала, промискуитет, први део менструалног циклуса и старосна доба до 20. године [22].

Микробиолошка дијагноза инфекција изазваних ГБС поставља се култивисањем одговарајућег болесничког материјала (код аеробног вагинитиса – вагинални брис) на обогаћеним хранљивим подлогама. У циљу прецизније изолације и идентификације могу се користити и селективне подлоге, на којима се, међутим, не може проценити степен заступљености ГБС у односу на друге бактерије.

Осим метода стандардне култивације, развијени су и брзи тестови за директну идентификацију антигена ГБС у вагиналном брису. Ови тестови, међутим, не показују довољно висок степен осетљивости у односу на културу, те се не препоручују за рутински скрининг код негравидних жена. Као недовољно специфичан и осетљив за идентификацију ГБС у вагиналном брису, такође се одбацује и размаз цервикално-вагиналног бриса бојеног методом по Граму.

Одлуку о антибиотском третману негравидних жена у чијем се вагиналном брису изолује ГБС треба донети на основу клиничког налаза, субјективних тегоба пацијенткиње, као и микробиолошког налаза (степен колонизације вагине *S. agalactiae*). Лек избора је пеницилин, као и његови деривати (ампицилин, амоксицилин). Код особа алергичних на пеницилин препоручује се употреба еритромицина и клиндамицина, али се, због развоја резистенције, треба руководити резултатима антибиограма.

У репродуктивном периоду жена честа инфекција је и трихомонијаза, коју изазива протозоа *Trichomonas vaginalis*. Трихомонијаза је космополитска сексуално преносива болест са широким распоном симптома – од асимптоматских инфекција до озбиљних запаљења гениталног тракта са обилном секрецијом [24]. Подаци Светске здравствене организације показују да се годишње забележи више од 170 милиона случајева трихомонијазе широм света [25].

Трофозоити *T. vaginalis* су величине 10-20 μm , крушкастог облика, а након адхеренције за вагиналне епителне ћелије попримају амебоидни облик. Како се ова флагелата појављује само у вегетативном облику, најчешћи начин преноса је директан, полним контактом, мада и тоалетна даска, интимно рубље, гинеколошки инструменти, купање у базенима и друго могу бити пут инфекције. Ово је могуће с обзиром на то да вегетативни облик може да преживи у капљицама вагиналног секрета на собној температури око 30 минута [26]. Површина паразита представља мозаик различитих адхезина и рецептора који омогућавају везивање за вагиналне епителне ћелије, као што су цистеин протеиназе (CPs), које су значајне у разградњи секреторних антитела присутних у вагиналном секрету [27], затим ламинин-везујућих протеина, као и рецептора за фибронектин, који се налази у базалној мембрани епитела и у серуму [28]. *T. vaginalis* инфицира сквамозни епител гениталног тракта. Време инкубације је од четири до 28 дана, а инфекција може да буде акутна, хронична или асимптоматска. Клиничку слику акутне трихомонијазе код жена карактерише кол-

питис са типичним пенушавим жуто-зеленим секретом непријатног мириса. Секреција и непријатан мирис се појачавају пре менструалног циклуса. Клиничку слику хроничне трихомонијазе карактеришу благи симптоми: могућ је пруритус и диспареунија, док је вагинални секрет оскудан и помешан са слузи. Према различитим истраживањима, од 25% до 50% инфицираних жена су асимптоматски носиоци [29].

У лабораторијској дијагностици трихомонијазе најчешће се користе клинички узорци као што су вагинални брис и испирак вагине. Паразитолошку дијагнозу трихомонијазе је могуће поставити различитим методама: прегледом директног нативног препарата, где се уочавају покретни трофозоити *T. vaginalis*, коришћењем различитих техника бојења, као што су бојење по Гимзу (*Gimsa*), бојење по методи Папаниколау (*Papanikolau*) [30], флуоресцентно акридин-оранж бојење, култивисањем у различитим хранљивим подлогама – јетрин бујон, Лефлерова (*Löffler*) подлога и Дајмондов (*Diamond*) медијум, који представља златни стандард за лабораторијску дијагнозу трихомонијазе [31]. Савремене методе се заснивају на коришћењу различитих серолошких реакција и техника молекуларне биологије, као што је реакција ланчаног умножавања (PCR) [32, 33].

Стандардна терапија трихомонијазе се спроводи орално са 250 mg метронидазола три пута дневно у току седам дана, или са 2 g метронидазола орално у једној дози. За лечење трихомонијазе се користи и тинидазол из групе бензимидазола. Неопходно је да се лече оба партнера без обзира на то да ли имају или немају симптоме. Терапија се понавља после првог следећег менструалног циклуса.

Љиве рода *Candida*, поред тога што су део нормалне микрофлоре коже и слузокожа, могу узроковати и обољења код здравих и предиспонираних особа. У репродуктивном периоду кандидоза је веома честа вагинална инфекција. Фактори који доприносе овоме су употреба контрацептива, употреба антибиотика широког спектра, нека патолошка стања и трудноћа. Једна од најчешћих клиничких форми инфекције је *Candida vaginitis* (КВ). На основу клиничких симптома, као и на основу ефекта антибиотика у лечењу ове болести, 1997. године је уведена нова подела КВ:

- некомплицована вулвовагинална кандидоза (ВВК), и
- компликована, тешка или рекурентна, узрокована углавном нон-албиканс врстама *Candida* (РВВК) [34]

ВВК се најчешће јавља код жена у репродуктивном периоду или у постменопаузи код којих постоје одређени фактори ризика: хормонска терапија, дијабетес мелитус тип 1, употреба антибиотика широког спектра, имunosупресивне терапије и сл. [34-39]. Мање од 5% жена које су имале примарну епизоду ВВК развија РВВК. Код ових особа обољење се понавља три-четири пута годишње а да не постоје утврђени претходни предиспонирајући фактори [40, 41].

Најчешћи узрочник ВВК је врста *C. albicans*. Показана је значајна повезаност између високог нивоа естрогена и инфекције, што се објашњава високим нивоом гликогена, супстанце која је значајна за раз-

вој ових гљива. С друге стране, вагиналне епителне ћелије у нормалним условима испољавају значајну фунгицидну активност. Због тога оне представљају важну линију неспецифичне одбране против гљива рода *Candida*. Тако је показано да су жене које су склонеле овој инфекцији имале значајно смањену одбрамбену активност ових ћелија [42-44]. Поред урођене, неспецифичне имуности, значајну улогу има и специфична имуност. Она је посредована Т лимфоцитима, који имају кључну улогу у превенцији мукокутаних инфекција. Цитокини неспецифичне имуности могу да модулирају специфичан ћелијски имунски одговор, а који ће се цитокини продуковати зависи од врсте кандиди, па је због тога и различита имунорегулаторна улога појединих врста ових гљива током инфекције.

Новија истраживања указују на пораст броја случајева код којих је вагинална инфекција изазвана врстама које нису *C. albicans*, као на пример *C. glabrata* и ређе *C. kruzei*. У овим случајевима проблем је антимикотска терапија, на коју су ове врсте гљива мање осетљиве у односу на *C. albicans*. Комплексност миколошких, имунолошких, клиничких и фармакотерапеутских проблема ВВК намеће потребу за новом стратегијом у дијагнози и лечењу ових инфекција. Она би морала да се заснива на егзактној дијагнози ВВК, што подразумева изолацију гљива, њихово квантификовање, идентификацију на нивоу врсте и *in vitro* испитивање осетљивости ових гљива на антимикотике [42, 43]. У терапији ВВК неопходан је индивидуални приступ. Већина жена са некомпликованом ВВК добро реагује на краткотрајну оралну терапију флуконазолом и није запажена значајна разлика између оралне и интравагиналне апликације. У неким случајевима трајање терапије може бити од великог значаја, пре свега због фунгистатског ефекта азол, због чега ова инфекција може да постане рекурентна, што код неких жена захтева профилактичку употребу антимикотика. Мало података указује на то да је РВВК последица резистенције на антимикотике. Међутим, пораст случајева изазваних нон-албиканс врстама кандиди може бити од значаја за резистенцију на азоле. Код таквих особа се препоручује локална апликација флуцитозина, амфотерицина Б и терконазол креме. Такође, у новије време се као немедикаментна алтернатива препоручује и имунотерапија. Издвајање и карактеризација имунодоминантних антигена гљива рода *Candida* од суштинског је значаја у развоју имунотерапије применом вакцине. С друге стране, могућа је и пасивна имунотерапија, која је посредована антителима.

ЗАКЉУЧАК

Вагиналне инфекције жена у репродуктивном периоду су честе и, мада не угрожавају живот, значајно могу да утичу на њихово нормално функционисање. Измена нормалне флоре вагине и доминација само одређених врста бактерија може значајно повећати ризик од настајања запаљенских болести пелвичног региона и представљати увод у преинвазивно стање.

Присуство инфекција вагине код жена у репродуктивном периоду од великог је значаја због могућих поремећаја у фертилизацији. С друге стране, код већ настале трудноће постоји значајан ризик инфекције новорођенчета, које може да се инфицира проласком кроз порођајни канал инфициране мајке. Тако, на пример, *S. agalactiae* може бити значајан узročник веома озбиљних и по живот опасних инфекција новорођенчета, као што су менингитис, пнеумонија и сепса.

За протозоу *T. vaginalis* показано је да може да утиче на способност фертилизације, а у току трудноће може да оштети овојнице плода, што доводи до њиховог превременог прскања и превременог порођаја [44]. Постоје и истраживања која су показала да код жена са трихомонијазом постоји повећани ризик од настанка карцинома грлића материце [45].

ВВК се често јавља код жена у репродуктивном периоду или у постменопаузи, а посебно уколико постоје одређени фактори ризика: хормонска терапија, дијабетес мелитус тип 1, употреба антибиотика широког спектра и сл. Ове гљиве, осим што доводе до нелагодности као што су појачан свраб и секрет, све чешће представљају дијагностички и терапијски проблем у репродуктивном периоду.

Због тога се препоручује редовна микробиолошка контрола жена у репродуктивном периоду на присуство бактерија, узročника БВ, гљива и трихомонаса. Тек уколико су ови налази негативни, спроводе се даља микробиолошка испитивања, која су компликованија, дуже трају и знатно су скупља, као што су испитивања на хламидије, микоплазме и неке вирусе који могу узроковати вагиналне инфекције код жена у репродуктивном периоду.

Лабораторијски доказану инфекцију жене треба лечити медикаментима, најбоље у складу са антибиограмом и антимикограмом, и то истовремено код оба сексуална партнера, како би се избегле „пинг-понг” инфекције. У случају рекурентних инфекција, препоручује се поновна микробиолошка контрола након паузе после завршене терапије.

ЛИТЕРАТУРА

- Hillier SL. Normal vaginal flora. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Weisner PJ, editors. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill;1990. p.515-46.
- Larsen B, Galask R. Vaginal microbial flora: Composition and influences of host physiology. *Ann Inter Med* 1982; 96(part II):926-30.
- Levison ME, Corman LC. Quantitative microflora of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127:80-5.
- Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:819-28.
- Finegold SM. Anaerobes: Problems and controversies in bacteriology, infections and susceptibility testing. *Rev Infect Dis* 1990; 12:223-30.
- Platz-Christensen JJ, Mattsby-Baltzer I. Endotoxin and interleukin-alfa in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993.
- Cook RL, Redondo-Lopez V, Schmitt C. Clinical, microbiological and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1992; 30(4):870-7.
- Spiegel CA. Bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4(4):485-502.
- Sonnex C. The amine test: a simple, rapid, inexpensive method for diagnosing bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102:160-1.

10. Thomasson JL. Bacterial vaginosis. In: Pastorek JG, Obstetric and gynecologic infectious disease. Raven Press New York 1994; p. 545-54.
11. Larsen B. Microbiology of the female genital tract. In: Pastorek JG (ed.), Obstetric and gynecologic infectious disease. Raven Press New York 1994; p. 11-26.
12. Peipert JF, Montagno AB: Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1184-7.
13. Hudson MMT, Tidy JA. When is bacterial vaginosis not bacterial vaginosis? – a case of cervical carcinoma presenting as recurrent vaginal anaerobic infection. *Genitourin Med* 1997; 73:306-7.
14. Nugent RP, Krohn MJ, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29:297-301.
15. Hay PE. Therapy of bacterial vaginosis. *J Antimicrob Chemoth* 1998; 41:6-9.
16. Hood M, Jannea A, Dameron G. Beta hemolytic Streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am J Obst Gynec* 1961; 82:809-818.
17. Navare WW, Schneewind O. Surface proteins of Gram positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microb Mol Biol Rev* 1999; 63:174-229.
18. Manning SD. Molecular epidemiology of Streptococcus agalactiae. *Front Biosc* 2003;8:s1-s18.
19. Doran KS, Charg JC, Benoit VM, Eckmann L, Nizet V. Group B streptococcal beta hemolysin/cytolysin promotes invasion of human lung epithelial cells and the release of interleukin-8. *J Inf Dis* 2002; 185:196-203.
20. Farley MM. Group B streptococcal disease in nonpregnant adults. *Clin Inf Dis* 2000; 33:556-561.
21. Person KM, Grabe M, Kristiansen P, Forsgren A. Significance of group B streptococci in urine cultures from males and non-pregnant females. *Scand J Inf Dis* 1988; 20:47-53.
22. Krivokapić Lj. Streptococcus beta hemolyticus grupe B u urogenitalnom traktu trudnica i nenonatalna kolonizacija. *Magistarski rad. Univerzitet u Nišu* 1999.
23. Donder GG, Vereecken A, Bosmans E, Deckersmaecker H. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosa: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002; 109:34-43.
24. Brown MT. Trichomoniasis. *Practitioner* 1972; 209:639-44.
25. World Health Organization. An overview of selected curable sexually transmitted diseases. In: Global program on AIDS. Geneva, Switzerland: 1995. p. 2-27.
26. Janković-Brmbolić A, Kranjčić-Zec I, Šćepan Lj, Sretenović M. Uticaj različitih voda na preživljavanje Trichomonas vaginalis. U: Karakašević B, urednik. XXV Naučni sastanak mikrobiologa i infektologa Jugoslavije i IX simpozijum Epidemiološki problemi u zaštiti i unapređenju čovekove sredine; 1983 Jun 13-18; Pula, Jugoslavija. 1983. str. 567-8.
27. Arroyo R, Engbring J, Alderete JF. Molecular basis of host epithelial cell recognition by Trichomonas vaginalis. *Mol Microbiol* 1992; 6:853-62.
28. Costa e Silva Filho F, de Souza W, Lopes JD. Presence of laminin-binding proteins in trichomonads and their role in adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:8042-6.
29. Spiegel CA. Microflora associated with Trichomonas vaginalis and vaccination against vaginal trichomoniasis. In: Honigberg BM, editor. Trichomonads parasitic in humans. New York: Springer-Verlag; 1990. p. 213-24.
30. Levett PN. A Comparison of Five Methods for the Detection of Trichomonas vaginalis in Clinical Specimens. *Med Lab Sci* 1980; 37:85-8.
31. Isenberg HD. Parasite Culture: Trichomonas vaginalis. In: Isenberg HD, editor. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington DC: ASM Press; 1994 (suppl 1). p. 7931-6.
32. Madico G, Quinn TC, Rompalo A, McKee KT, Gaydos CA. Diagnosis of Trichomonas vaginalis infection by PCR using vaginal swab samples. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3205-10.
33. Lawing LF, Hedges SR, Schwebke JR. Detection trichomonosis in vaginal and urine specimens from women by culture and PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3585-88.
34. Sobel JD, Faro S, Force RW. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:203-11.
35. Foxman B, Barlow R, d' Arcy H, et al. Candida vaginitis: estimated incidence and associated costs. *Sex Transm Dis* 2000; 27:230-5.
36. Geiger AM, Foxman B. Risk factors for vulvovaginal candidiasis: a case control study among university students. *Epidemiol* 1998; 7:182-7.
37. Reed BD. Risk factors for Candida vulvovaginitis. *Opstet Gynecol Surv* 1992; 47:551-60.
38. De Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonisation in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMJ Infect Dis* 2002; 2:1.
39. Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S. Species-specific prevalence of vaginal candidiasis among patient with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status. *J Infect* 2000; 41:162-6.
40. Hurley R. Recurrent Candida infection. *Clin Opstet Gynecol* 1981; 8: 209-213.
41. Sobel JD. Pathogenesis and epidemiology of vulvovaginal candidiasis. *Ann NY Acad Sci* 1988; 544:547-57.
42. Mitrović S, Kranjčić Zec I, Arsić V, Džamić A. Sposobnost adherencije gljiva roda Candida za humane epitelne ćelije in vitro s obzirom na stepen njihove patogenosti. *Acta Infectologica Yugoslavica*, 1997;2 1-7.
43. Magliani W, Conti S, Salati A. New strategies for treatment of candida vaginal infection. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:144-8.
44. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings MC, Clark WL, Pringle G, McCormack WM. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:965-72.
45. Gram I, Macaluso M, Churchill J, Stalsberg H. Trichomonas vaginalis (TV) and human papillomavirus (HPV) infection and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade III. *Cancer Causes Control* 1992; 3:231-6.

THE IMPORTANCE OF MICROBIOLOGICAL TESTS OF VAGINAL SECRETION DURING REPRODUCTIVE PERIOD

Valentina ARSIC-ARSENJEVIC, Ivana RADONJIC, Vera MIJAC, Ivana CIRKOVIC

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Beograd

ABSTRACT

Vaginal infections, during reproductive period are frequent and although not life treating, they can affect their normal functions. They can also affect women's fertility as well as the course of pregnancy. The outcome of pregnancy can be endangered due to the possibility of infection of newborn while passing through birth canal of the infected mother. As statistically shown, bacterial vaginosis is considerably more often found with the patients having precancerous changes on cervix, or diagnosed cancer of cervix, comparing with women with healthy cervix. It can also cause the appearance of postoperative pelvic cellulitis after hysterectomy. On the other side, the presence of *S. agalactiae* in vaginal secretion may cause very serious and lethal infections of the newborn such as meningitis, pneumonia and sepsis. As for protozoa *T. vaginalis* it has been shown that it could cause reduced fertility ability and that during pregnancy it could damage fetal membranes and bring to its premature rupture and premature birth. There is also increased risk of cervix cancer. During reproductive period of women especially if risk factors are existing such as hormone therapy, diabetes mellitus type 1 and applications of wide range antibiotics, vaginal fungal infections caused by *Candida* can frequently appear. These infection apart from the discomfort like itch and

affluent secretion they can also mean diagnostic and therapeutical problem. Regular microbiological test of women are highly recommended during reproductive period as standard for bacterial vaginosis, fungal and trichomonas infections. If those results appear negative, further microbiological tests are necessary. Such tests which are more elaborate, more timely and more expensive are referring to tests on chlamidia, micoplasma and some viruses that can also be the cause of vaginal secretion disbalance in women during reproductive period.

Key words: reproductive period, bacterial vaginosis, *Candida*, *Trichomonas vaginalis*, laboratory diagnosis.

Valentina ARSIC-ARSENJEVIC
Institut za mikrobiologiju i imunologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 685 584
E-mail: medparbg@eunet.yu