



Pogostnost in vzroki okužb in bolezenskih sprememb nožnice pri ženskah v Sloveniji: pomen celovitih laboratorijskih preiskav

Prevalence and causes of vaginal complaints in women in Slovenia: importance of comprehensive laboratory testing

Petra Vovko,¹ Vesna Fabjan Vodusek,² Barbara Sodec,¹ Matjaž Retelj,³ Martina Bučar,⁴ Jasna Kostanjšek,⁴ Marijana Klarič Kamin,⁴ Veronika Testen,⁴ Nataša Tul Mandić²

Izvleček

Izhodišča: Pri ženskah se pogosto pojavijo spremenjen izcedek iz nožnice in drugi simptomi v nožnici, ki so posledica motenj v nožnični mikrobioti (disbioze), vaginitisa ali spolno prenosljivih okužb. Želeli smo ugotoviti pogostnost vzrokov za te težave. Preverili smo tudi ujemanje klinične diagnoze z rezultati laboratorijskih preiskav.

Metode: Izvedli smo raziskavo primerov s kontrolno skupino. V skupino bolnic smo vključili ženske, ki so obiskale izbrano ginekologinjo na primarni ravni zdravstva zaradi težav v predelu spolovila, in ustrezno kontrolno skupino preiskovank. Opravili smo klinični pregled in mikrobiološke preiskave za bakterijsko vaginozo (BV), aerobni vaginitis (AV), kandidni vulvovaginitis (CV) in spolno prenosljivo okužbo (SPO).

Rezultati: V študiji je sodelovalo 74 bolnic in 64 preiskovank kontrolne skupine. Najpogostejši simptomi bolnic so bili ne-normalen izcedek, srbenje, neprijeten vonj in pekoč občutek. Najpogostejši vzrok je bil CV (39,2 %), sledila je BV (31,1 %). Petina bolnic je imela eno SPO. AV je bil redek. Pri približno 17 % bolnic smo odkrili več sočasnih vzrokov vaginalnih težav (kombinacije BV, CV ali SPO). Klinična diagnoza in laboratorijski izvid sta se ujemale pri 26 % bolnic.

¹ Oddelek za medicinsko mikrobiologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Novo mesto, Slovenija

² Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Oddelek za mikrobiološke analize živil, vod in drugih vzorcev okolja, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Novo mesto, Slovenija

⁴ Zdravstveni dom Novo mesto, Novo mesto, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Petra Vovko, e: petra.vovko@nlzoh.si

Ključne besede: izcedek iz nožnice; bakterijska vaginoza; aerobni vaginitis; kandida; spolno prenosljive okužbe

Key words: vaginal discharge; bacterial vaginosis; aerobic vaginitis; candida; sexually transmitted infections

Prispelo / Received: 5. 9. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 1. 2. 2024

Citirajte kot/Cite as: Vovko P, Fabjan Vodusek V, Sodec B, Retelj M, Bučar M, Kostanjšek J, et al. Pogostnost in vzroki okužb in bolezenskih sprememb nožnice pri ženskah v Sloveniji: pomen celovitih laboratorijskih preiskav. Zdrav Vestn. 2024;93(5–6):149–59. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravWestn.3450>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Zaključek: Rezultati izpostavljajo pomen celovitega (t.i. sindromskega tipa) laboratorijskega diagnosticiranja pri ženskah z ginekološkimi težavami. Ozko usmerjena laboratorijska diagnostika ne daje koristnih rezultatov zaradi pogostih kombinacij BV, AV, CV in SPO, poleg tega pa so klinični znaki pri različnih vzrokih vaginalnih težav podobni. To otežuje izbiro ustreznega zdravljenja ter vodi do ponovitev bolezni. Glede na rezultate bi bilo potrebno uporabiti več modernejših laboratorijskih preiskav.

Abstract

Background: Women often experience abnormal vaginal discharge and other genital symptoms, which are due to disruptions in the vaginal microbiota (dysbiosis), vaginitis, and sexually transmitted infections. We wanted to determine the frequency of causes for these problems. We also examined the correlation between clinical diagnosis and laboratory test results.

Methods: A case-control study was conducted. Women who visited a primary care gynecologist for genital problems and corresponding control patients were included in the study. We performed clinical examinations and microbiological tests for bacterial vaginosis (BV), aerobic vaginitis (AV), candidal vulvovaginitis (CV), and sexually transmitted infections (STI).

Results: The study included 74 patients and 64 control subjects. The most common symptoms of patients were abnormal discharge, itching, unpleasant odour, and burning sensation. The most common cause was CV (39.2%), followed by BV (31.1%). One-fifth of the patients had at least one STI. AV was rare. Approximately 17% of patients had multiple concurrent causes of vaginal issues. Clinical diagnosis and laboratory findings matched in 26% of patients.

Conclusion: The results highlight the importance of comprehensive (syndromic) laboratory diagnosis in women with gynecological complaints. Narrowly focused laboratory diagnostics do not provide useful results due to the frequent concurrent presence of BV, AV, CV and STIs and the overlapping clinical signs of various causes of vaginal problems, which complicates the selection of appropriate treatment and leads to disease recurrence. In light of the results, more modern laboratory tests should be used.

1 Uvod

Ženske pogosto obiščejo ginekologa zaradi spremene izcedka in drugih simptomov v nožnici. Najpogostejši vzroki za te težave so bolezenske spremembe v nožnični mikrobioti (disbioza), mikrobiološki vaginitisi in različne okužbe nožnice. Spremenjen izcedek iz nožnice je lahko tudi posledica mehanskih, kemičnih, alergičnih ali drugih nevnetnih vzrokov. Pri teh različnih vzrokih za bolezenske spremembe se klinični znaki prekrivajo, kar otežuje diagnosticiranje in izbiro zdravljenja.

Po literaturi je najpogostejši vzrok težav v nožnici, zaradi katerih ženske v rodni dobi poiščejo pomoč ginekologa, porušenje normalne nožnične mikrobiote (disbioza), ki ji pravimo bakterijska vaginoza (BV). Pojavi se pri 8–23 % žensk v tem starostnem obdobju. V Sloveniji sta Prosen in Novak ugotovili 11,9-odstotno pogostnost pri ženskah, ki so obiskale ginekologa zaradi drugih vzrokov (1).

BV ne uvrščamo med prave vaginitise ali okužbe. Gre za ekološko motnjo nožnične mikrobiote, pri kateri normalno prevladujočo populacijo laktobacilov nadomestijo anaerobne bakterije (zlasti *Gardnerella vaginalis* in *Atopobium vaginiae*), ki so lahko normalno prisotne v manjših količinah. Ko ravni laktobacilov upadejo in

se ravni anaerobnih bakterij zvišajo za 100–1000-krat, govorimo o BV (2-4). Ta sprememba mikrobiote se s simptomi izrazi pri približno 60 % žensk. Najpogostejši simptom je redek, sivkast, negnojen izcedek, ki ima neprijeten vonj po ribah. Izcedek se lepi na stene nožnice. Nožnica ni pordela ali vneta. Značilno je, da ženske nimajo bolečin, disporevnije in pekočega občutka. BV je pogosto pridruženo tudi zvišanje vrednosti pH nožnice nad vrednostjo 4,5 (5). Pomembna je tudi asimptomatska BV, saj je morda pri nosečnicah povezana z večjim tveganjem spontanega splava in prezgodnjega poroda (3,4,6).

Drugačna motnja v nožnični mikrobioti, ki ima za posledico spremenjen izcedek, je aerobni vaginitis (AV). Pri AV se zmanjša populacija bakterije vrste *Lactobacillus crispatus*, ki je v zdravi nožnici najpogostejša bakterijska vrsta in ima najpomembnejšo vlogo pri ohranjanju zdrave nožnice. Povečajo se količine drugih fakultativno anaerobnih bakterij (streptokoki, enterokoki, stafilokoki ali enterobakterije). Za razliko od BV se pri AV poleg spremembe razmerij med bakterijami v nožnični mikrobioti pojavijo tudi znaki vnetja. Pri več kot polovici žensk se pojavlja zelenkasto rumen, redek, obilen izcedek, ki po vonju spominja na gnitje.

Opazimo povečano prisotnost levkocitov v nožničnem izločku, nožnica pa je pordela. Ženske ne navajajo srbenja, ampak pekoče občutke in disparevnijo. Pri AV je vrednost pH v nožnici $>4,5$ in lahko doseže vrednosti od 6 do 8. Ugotovljeno je, da je AV prisoten pri 5–24 % žensk, ki navajajo težave v nožnici in pri 8–11 % nosečnic (7–10).

Izcedek iz nožnice se spremeni tudi pri kandidnem vulvovaginitisu (CV) in okužbi s trihomonomasom, lahko pa tudi pri okužbi s klamidijo, gonokokom in herpesvirusom (11).

Diagnostiko BV, AV in CV dodatno zaplete dejstvo, da so lahko povzročitelji ali zanje značilne bakterijske vrste v majhnih količinah prisotne v zdravi, normalni mikrobioti. To pomeni, da moramo pri laboratorijskih preiskavah upoštevati tudi količine odkritih mikroorganizmov.

V naši raziskavi smo želeli ugotoviti pogostnost različnih bolezenskih sprememb v nožnični mikrobioti in okužb pri ženskah, ki obiščejo ginekološko ambulantno na primarni ravni zdravstva zaradi težav v predelu spolovila. Preverili smo tudi ujemanje med klinično postavljeno diagnozo in rezultati laboratorijskih preiskav.

2 Metode

Izvedli smo raziskavo primerov s kontrolno skupino. V skupino bolnic smo vključili ženske, ki so obiskale izbrano ginekologinjo na primarni ravni zdravstva zaradi težav v predelu spolovila v obdobju od oktobra 2015 do februarja 2016. V raziskavi je sodelovalo 6 ginekologinj Zdravstvenega doma Novo mesto in Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Vsako preiskovanko je obravnavala njena izbrana ginekologinja. Vključili smo ženske, ki so imele enega ali več naslednjih simptomov: nenormalen izcedek (po subjektivni oceni ženske), neprijeten vonj, pekoč občutek, srbenje ali disparevnijo. V skupino kontrolnih preiskovank smo vključili ženske, ki so v istem obdobju obiskale izbrano ginekološko ambulantno zaradi rednega ginekološkega pregleda in niso navedle težav v predelu spolovila. V obe skupini smo povabili samo preiskovanke, ki niso bile noseče, so imele reden in normalen menstrualni cikel (vendar v času jemanja vzorcev niso imele menstruacije), so bile stare med 18 in 45 let, v 4 tednih pred pregledom niso uporabile sistemskega ali lokalnega antibiotika, v 24 urah pred pregledom pa katerega koli intravaginalnega izdelka.

Od preiskovank smo pridobili demografske in klinične podatke. Pregled smo izvedli z vstavitvijo neovlažene-ga spekulum, evidentiranjem kliničnega stanja spolovila in odvzemom 2 brisov z zgornje tretjine lateralne stene

nožnice in zadnjega forniksa. Poliuretanski bris smo vstavili v 1 mL tekočega gojišča Amies za mikroskopski pregled in gojitev, najlonski bris z napršenimi vlakni pa v 1 mL transportnega gojišča z mukolitikom za molekularne preiskave. Brisa smo do izvedbe laboratorijskih postopkov hranili v hladilniku največ 24 ur.

Klinično diagnozo je ginekologinja opredelila na osnovi kliničnega pregleda in preiskav v ambulantni. Izcedek smo ocenili po Amslovih merilih, kar je obsegalo vrednotenje barve in konsistence izcedka, merjenje vrednosti pH nožnice z lističem (Macherey Nagel), izvedbo testa s KOH in mikroskopski pregled brisa nožnice za prisotnost celic clue. Diagnozo BV na podlagi Amslovih meril smo postavili, če so bili pozitivni vsaj trije od štirih testov v sklopu.

Bris nožnice smo v Nacionalnem laboratoriju za zdravje, okolje in hrano (Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Novo mesto) ocenili po Nugentovi lestvici, ki je referenčna metoda za diagnosticiranje BV (12) po evropskih in ameriških smernicah (11,13). Z avtomatskim sistemom smo 50 μ L brisa na predmetniku pobarvali po Gramu. V razmazu smo ocenili število specifičnih bakterijskih morfotipov in vzorec ovrednotili po Nugentovi lestvici: ocene 0–3 skladne z normalno mikrobioto, ocene 4–6 vmesni rezultat, ocene 7–10 skladne z BV.

AV smo določali z ocenjevanjem razmaza brisa nožnice po lestvici Hay-Ison (14).

CV smo določali s semikvantitativno osamitvijo kandid na gojiščih, ki je referenčna metoda po evropskih smernicah (11). Na gojišče Candida Chrom agar (bioMerieux) smo nacepili 50 μ L brisa. Po inkubaciji smo ovrednotili prisotne vrste kandid in njihovo ocenjeno količino (rast 0+, 1+, 2+, 3+) ter jih prepoznavali s sistemom Vitek 2 (bioMerieux). Z gojitvijo smo diagnozo kandidnega vulvovaginitisa potrdili preiskovankam, pri katerih smo zabeležili obsežno (2+) ali zelo obsežno (3+) rast kandid.

Brise nožnice preiskovank smo preiskali tudi na prisotnost povzročiteljev izbranih spolno prenosljivih bolezni. V brisu nožnice smo določali *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* s PCR-testoma Amplisens Multiprime-FRT (Centralni raziskovalni inštitut za epidemiologijo, Rusija) in AnyplexII STI-7 (Seegene). Testa imata oznako CE IVD in sta že bila klinično validirana (15–19).

Za primerjavo obeh skupin preiskovank smo uporabili opisno statistiko. Frekvence spremenljivk smo izračunali z aplikacijo JASP 0.16.3 (Univerza v Amsterdamu). Primerjavo izhodiščnih značilnosti skupin preiskovank, kot so pogostnost osnovnih bolezni, alergije,

Tabela 1: Primerjava skupine bolnic in preiskovank kontrolne skupine v raziskavi po starosti in po podatkih iz anamneze.

		Bolnice N=74	Kontrolna skupina N=64	Vrednost p za razliko
Starost , mediana (kvartilni razmik)		30,0 (24,0–35,0)	32,5 (27,0–37,3)	0,1*
Podatki iz anamneze , N (%)				
Osnovne bolezni	da	6 (8,0)	6 (9,4)	0,8**
	ne	68 (91,9)	58 (90,6)	
Alergije	da	13 (17,3)	8 (12,5)	0,4**
	ne	62 (82,7)	56 (87,5)	
Dolgotrajno jemanje zdravil	da	6 (8,1)	6 (9,4)	0,8**
	ne	68 (91,9)	58 (90,6)	
Vrsta kontracepcije	brez kontracepcije	46 (62,1)	39 (60,9)	0,5**
	kondom	5 (6,8)	6 (9,4)	
	maternični vložek	5 (6,8)	7 (12,5)	
	peroralna hormonska kontracepcija	18 (24,3)	11 (17,2)	

Legenda: N – število; * Studentov t-test; ** test hi-kvadrat.

dolgotrajno jemanje zdravil in vrsta uporabljene kontracepcije, smo izvedli z analizo kontingenčnih tabel in z izračunom hi-kvadratnega testa. Starost preiskovank v obeh skupinah smo primerjali s Studentovim t-testom. Za mejo statistične značilnosti smo določili vrednost $p \leq 0,05$. Grafe smo izdelali z aplikacijo Prism 10.1 for Windows (GraphPad Software LLC).

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. 0120-232/2015-2 KME 107/08/15, dne 5. 9. 2015).

3 Rezultati

V skupino bolnic smo vključili 74 žensk in v skupino kontrolnih preiskovank 64 žensk. Skupini preiskovank se nista razlikovali po starosti, pogostnosti osnovnih bolezni, alergijah, dolgotrajnem jemanju zdravil in vrsti uporabljene kontracepcije (Tabela 1).

Simptoma, ki sta ju bolnice najpogosteje navedle kot vzrok obiska ginekologinje, sta bila spremenjen izcedek in spremenjen izcedek v kombinaciji z neprijetnim vonjem, srbenjem ali bolečimi občutki (Tabela 2). Spremembe na spolovilu, opažene pri kliničnem pregledu bolnic, so bile največkrat pordelost vulve, nožnice in cerviksa, spremenjen izcedek, v nekaj primerih tudi sor. Kontrolne preiskovanke niso imele znakov vnetja.

Vrednost pH v nožnici 4,4 ali več je imelo 75 % bolnic, medtem ko je imelo 75 % preiskovank v kontrolni skupini vrednost pH 4,4 ali manj (Tabela 3, Slika 1).

Klinično postavljena diagnoza je bila BV pri 11 (14,9 %) bolnicah, AV pri 8 (10,8 %) bolnicah, CV pri 28 (37,8 %) bolnicah, kombinacija BV in CV pa pri 1 (1,4 %) bolnici. Pri ostalih 26 (35,1 %) bolnicah se ginekologinja glede diagnoze ni mogla opredeliti.

Tabela 2: Pogostnosti simptomov, ki so jih bolnice navedle kot vzrok obiska.

Simptomi, navedeni kot vzrok obiska, N (%)	Bolnice N=74
spremenjen izcedek	22 (29,7)
srbenje	1 (1,4)
disparevnija	2 (2,7)
pekoč/boleč občutek	4 (5,4)
spremenjen izcedek + vonj	11 (14,9)
spremenjen izcedek + srbenje	9 (12,2)
spremenjen izcedek + pekoč/boleč občutek	11 (14,9)
spremenjen izcedek + druge kombinacije	14 (18,9)

Legenda: N – število.

Tabela 3: Primerjava skupine bolnic in preiskovank kontrolne skupine po rezultatih kliničnega pregleda, ki je obsegal pregled spolovila in izcedka nožnice ter meritev pH nožnice.

		Bolnice N=74	Kontrolna skupina N=64
Znaki na spolovilu pri kliničnem pregledu, N (%)			
Vulva	normalno	52 (70,3)	64 (100,0)
	spremenjeno	22 (29,7)	0 (0,0)
Nožnica	normalno	11 (14,9)	53 (82,8)
	spremenjeno	63 (85,1)	11 (17,2)
Maternični vrat	normalno	62 (83,8)	63 (98,4)
	spremenjeno	12 (16,2)	1 (1,6)
Rezultati kliničnega pregleda izcedka bolnic, N (%)			
Barva	bel	32 (43,2)	–
	sivobel	15 (20,3)	–
	rumen	25 (33,8)	–
	zelen	2 (2,7)	–
Količina	normalen	19 (25,7)	–
	povečan	55 (74,3)	–
Konsistenca	grudast	24 (32,4)	–
	homogen	47 (63,5)	–
	penast	3 (4,1)	–
Vonj	brez vonja	61 (82,4)	–
	po kvasu	1 (1,4)	–
	neprijeten vonj	7 (9,5)	–
	neprijeten vonj po ribah	5 (6,8)	–
pH nožnice, mediana (kvartilni razmik)		4,7 (4,4–5,2)	4,1 (3,6–4,4)

Legenda: N – število.

Merila za oceno prisotnosti BV po Amslu so bila izpolnjena pri manjšem delu bolnic (Tabela 4). Referenčna metoda za oceno prisotnosti BV je ocena mikroskopskih razmazov po lestvici Nugent. Normalne rezultate je imelo 36 (48,9 %) bolnic in 51 (79,7 %) kontrolnih preiskovank. Prisotnost BV je bila določena pri 23 (31,1 %) bolnicah. Asimptomatsko BV smo dokazali pri 7 (10,9 %) kontrolnih preiskovankah (Tabela 4 in Slika 2). Ostale preiskovanke so imele vmesne rezultate 4–6, kar se ne šteje kot BV.

Merila po Amslu za BV so bila v primerjavi z lestvico Nugent slabo natančna, saj so bili rezultati pozitivni samo pri 13 bolnicah od 23, ki so imele BV po Nugentu.

Rezultati ocenjevanja razmazov za AV po lestvici Hay-Ison so bili na voljo za 45 bolnic in 46 kontrolnih preiskovank (Tabela 4). Pri teh smo največkrat ugotovili stanje, ki po lestvici Hay-Ison ustreza normalnemu

stanju (stopnja 1). Pri 3 bolnicah in 2 preiskovankah kontrolne skupine smo našli značilnosti AV (stopnja 4). Ujemanja med diagnozami AV, ki so bile postavljene pri kliničnem pregledu, in AV, potrjenim z laboratorijskimi preiskavo, ni bilo (Tabela 5).

CV smo z gojitvijo kandid dokazali pri 29 (39,2 %) bolnicah. Pri 11 (17,2 %) preiskovankah kontrolne skupine smo tudi ugotovili povišane ravni kandid, kar kaže na asimptomatsko CV (Tabela 4). Od 29 bolnic z laboratorijsko potrjenim CV je bila pri kliničnem pregledu postavljena diagnoza CV samo pri 18 (62,1 %) (Tabela 5).

SPO smo približno dvakrat pogosteje odkrili pri bolnicah kot pri preiskovankah kontrolne skupine: pogostnost pri bolnicah je bila približno 20 %, pri ženskah brez simptomov pa približno 8 %. Najpogostejši SPO sta bili okužba z *Mycoplasma hominis* in klamidioza (Tabela 4).

Tabela 4: Primerjava skupine bolnic in preiskovank kontrolne skupine po rezultatih preiskav za prisotnost bakterijske vaginoze (BV), aerobnega vaginitisa (AV), kandidnega vulvovaginitisa (CV) in spolno prenosljivih okužb (SPO).

		Bolnice N=74	Kontrolna skupina N=64
Merila za BV po Amslu, N (%)			
	niso izpolnjeni	60 (81,1)	64 (100,0)
	so izpolnjeni	14 (18,9)	0 (0,0)
Ocena BV po lestvici Nugent, N (%)			
	0–3 (normalno stanje)	36 (48,6)	51 (79,7)
	4–6 (vmesna mikrobiota)	15 (20,3)	6 (9,4)
	7–10 (stanje BV)	23 (31,1)	7 (10,9)
Ocena AV po lestvici Hay-Ison, N (%)			
	0 (uporaba antibiotikov)	0 (0,0)	0 (0,0)
	1 (normalno stanje)	26 (35,1)	37 (57,8)
	2 (vmesno stanje)	0 (0,0)	0 (0,0)
	3 (stanje BV)	16 (21,6)	7 (10,9)
	4 (stanje AV)	3 (4,1)	2 (3,1)
	ni opravljeno	29 (39,2)	18 (28,1)
Količina kolonij kandid na gojiščih, N (%)			
	ni najdeno	41 (55,4)	49 (76,6)
	rast 1+	4 (5,4)	4 (6,3)
	rast 2+	13 (17,6)	5 (7,8)
	rast 3+	16 (21,6)	6 (9,4)
	rast 2+ ali 3+	29 (39,2)	11 (17,2)
Odkrite spolno prenosljive okužbe, N (%)			
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	5 (6,8)	1 (1,6)
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	2 (2,7)	0 (0,0)
	<i>Mycoplasma hominis</i>	8 (10,8)	4 (6,3)
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
	nič od naštetega	59 (79,7)	59 (92,2)

Legenda: N – število; BV – bakterijska vaginoza; AV – aerobni vaginitis.

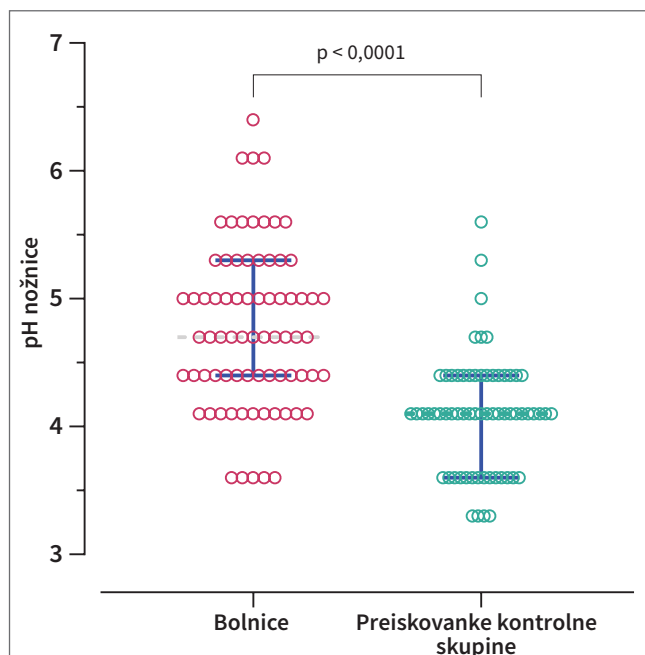
Pogostnost diagnoz, kot so bile potrjene z laboratorijskimi preiskavami v skupini bolnic, je prikazana v [Tabeli 5](#) ter na [Slikah 3](#) in [4](#). Vsaj eno bolezensko stanje (BV, AV, CV ali SPO) smo dokazali pri 48 (64,9 %) bolnicah. Skoraj vse bolnice z več dokazanimi bolezenskimi stanji so imele BV s pridruženim CV ali SPO ali z obojim.

4 Razprava

V raziskavi smo želeli ugotoviti pogostnosti okužb in bolezenskih sprememb nožnice, ki se kažejo s spremenjenim izcedkom. Večina žensk je obiskala ginekološko

ambulanto zaradi nenormalnega izcedka (30 %), kateremu je bil pridružen neprijeten vonj (15 %), srbenje (12 %) ali pekoč oz. boleč občutek (15 %).

Po literaturi je BV najbolj razširjena bolezenska sprememba nožnice pri ženskah v rodni dobi in najpogostejši vzrok simptomov v nožnici, zaradi katerih ženske poiščejo pomoč. V naši raziskavi se je kot najpogostejši izkazal CV, ki smo ga diagnosticirali pri 39 % žensk s simptomi. BV je bila drugo najpogostejše bolezensko stanje in smo jo potrdili pri 31 % žensk s simptomi. BV se je pojavljala kot edini vzrok težav (pri 15 % žensk s simptomi) ali v kombinaciji z drugimi povzročitelji,

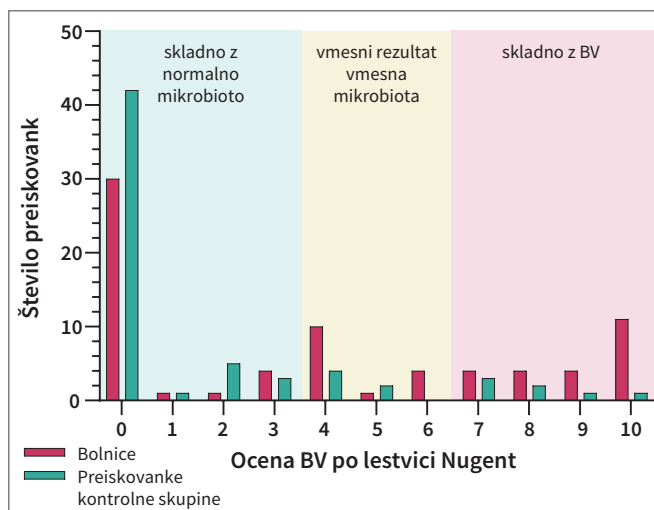


Slika 1: Porazdelitev vrednosti pH nožnice pri bolnicah (rdeči krožci) in preiskovankah kontrolne skupine (zeleni krožci), izmerjene pri kliničnem pregledu (vsak krožec predstavlja eno preiskovanko). Modra ročaja predstavljata interkvartilni razmik oz. razpon polovice izmerjenih vrednosti).

Slika prikazuje, da merjenje vrednosti pH ni uporabno presejalno orodje. Vrednost pH nožnice pri zdravih ženskah je $<4,5$, kar je tudi najpogostejši rezultat v kontrolni skupini. Pri večini bolnic smo ugotovili zvišane vrednosti ($\text{pH} \geq 4,5$), ki so značilne za bakterijsko vaginozo, aerobni vaginitis in trihomonozo. Vendar je veliko bolnic imelo tudi normalno vrednost pH, kar se sklada s kandidnim vulvovaginitisom.

predvsem s kandido (pri 20 % žensk s simptomi). Rezultati so v skladu s podatki iz drugih držav, npr. na Nizozemskem so BV pri bolnicah s spremenjenim izcedkom ugotovili v 35 % primerov (20).

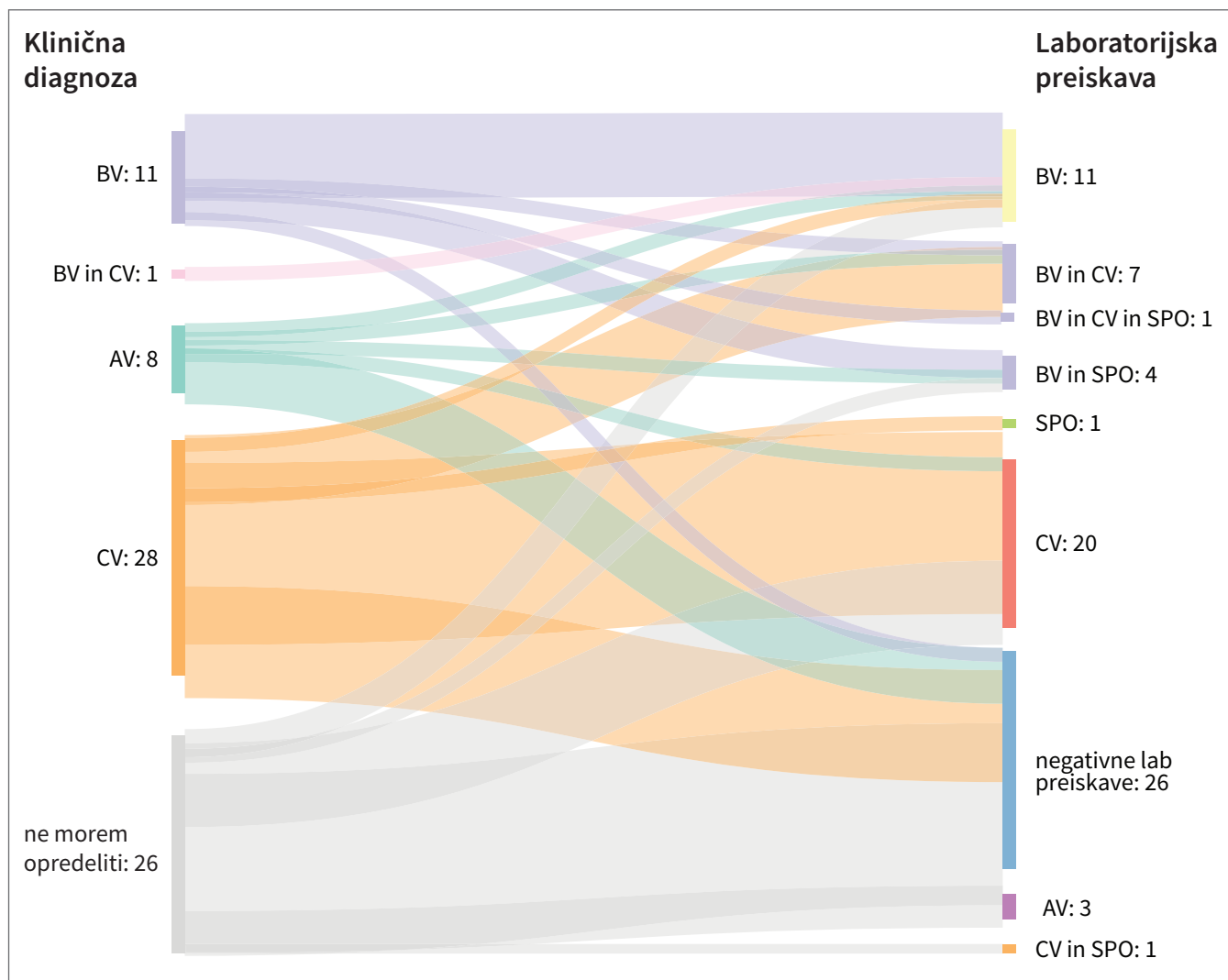
V študiji smo uporabili oceno razmaza po Gramu po Nugentovi lestvici, ki je zlati standard za dokaz BV, vendar je glavna slabost te metode, da velik delež vzorcev opredeli kot vmesna mikrobiota (tj. niti normalno niti BV). V študijah ugotavljajo, da lahko delež takšnih rezultatov presega 20 %. Vzrok za vmesni rezultat po lestvici Nugent so lahko znižane ravni laktobacilov kot posledica drugega bolezenskega stanja. Vsa druga bolezenskega stanja, ki se izrazijo s spremenjenim izcedkom, lahko namreč dajo vmesni rezultat po lestvici Nugent. V naši študiji je vmesni rezultat po lestvici Nugent imela petina (tj. 15) bolnic. Izkazalo se je, da jih je 6 imelo CV, 1 je imela CV in SPO, pri 2 smo diagnosticirali AV. Pri preostalih 6 bolnicah z vmesnim rezultatom za BV



Slika 2: Rezultati ocenjevanja razmazov brisov nožnice za bakterijsko vaginozo (BV) po lestvici Nugent pri bolnicah (rdeči stolpci) in kontrolnih preiskovankah (zeleni stolpci). Ženske z rezultati na lestvici Nugent 0–3 nimajo BV. Ženske, ki imajo rezultat 7–10, so pozitivne za BV, medtem ko imajo ženske z rezultatom 4–6 t.i. vmesni rezultat. Pri kontrolnih preiskovankah je bila daleč najpogostejša ocena 0. Veliko bolnic je imelo oceno 10, kar je potrditev BV, vendar jih je še več imelo oceno 0, kar pomeni, da je treba diagnosticiranje usmeriti še v druga bolezenska stanja. Legenda: BV – bakterijska vaginoza.

nismo našli drugega infektivnega vzroka za težave, ki so jih bolnice navajale. V slednjih primerih je vmesni rezultat mogoče pripisati pomanjkljivosti Nugentove lestvice ali neinfektivnim vzrokom težav. Če so v razmazu prisotni tako laktobacili kot tudi anaerobni morfotipi, pri mikroskopiranju ne moremo določiti natančnega količinskega razmerja med njimi. Tak vzorec lahko analiziramo z naprednejšimi pristopi, kot so kvantitativne molekularne metode za natančno določitev količin posameznih bakterijskih skupin. Druga razlaga za negativne rezultate preiskav pa so neinfektivni vzroki, med katerimi strokovne smernice (11,21) izpostavljajo alergije, draženja, dermatitis ali duševne težave.

V skupini zdravih žensk je bilo 11 % žensk, ki niso imele mikrobiote s prevlado laktobacilov. Imele so rezultat 7–10 po lestvici Nugent, kar imenujemo asimptomatska BV. Ta pogostnost je v skladu s študijami v tujini, pri katerih so rezultat 7–10 po lestvici Nugent odkrili pri



Slika 3: Skladnost diagnoz pri bolnicah, ki so bile postavljene pri kliničnem pregledu, in diagnoz, potrjenih z laboratorijskimi preiskavami (Sankeyev diagram: na levi strani razvrščene diagnoze vseh bolnic, postavljene pri kliničnem pregledu, na desni strani pa diagnoze, ki so bile kasneje potrjene z laboratorijskimi testi).

Samo približna polovica kliničnih diagnoz BV in CV je bila kasneje potrjena laboratorijsko. Diagram prikazuje, kako težko je postaviti pravilno diagnozo in uvesti zdravljenje na polagi kliničnega pregleda, saj simptomi in znaki niso dovolj značilni, da bi zadostovali za ločevanje med bolezenskimi stanji nožnice s spremenjenim izcedkom.

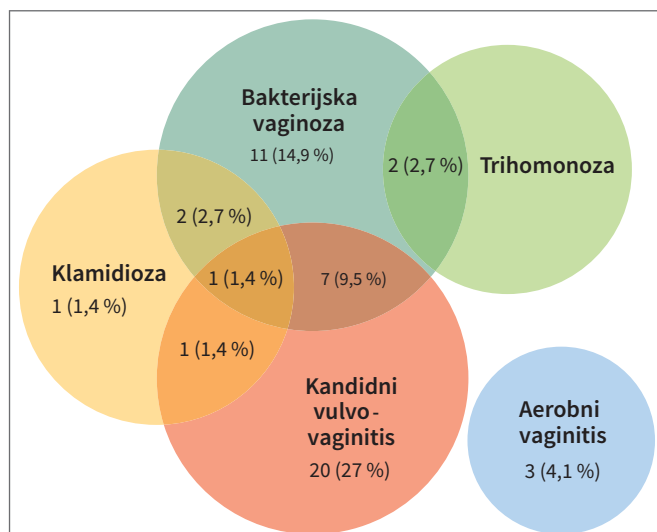
Legenda: BV – bakterijska vaginoza; AV – aerobni vaginitis; CV – kandidni vulvovaginitis; SPO – spolno prenosljiva okužba.

10 % belk ter 40 % črnk in hispank brez težav. Številne raziskave, ki trenutno potekajo, bodo morda odgovorile na vprašanje, ali imajo ženske z asimptomatsko BV večje tveganje za nastop BV s simptomi ali za zaplete v nosečnosti.

AV se je naši raziskavi od vseh bolezenskih stanj nožnice, ki se kažejo s spremenjenim izcedkom, pojavljal najredkeje, kar je v skladu z ugotovitvami drugih raziskovalcev, ki ugotavljajo pogostnost med 7 in 12 % (22).

Delež bolnic, ki so obiskale ginekologinjo zaradi kandidnega vulvovaginitisa, je bil 39 %. Kandidni vulvovaginitis je bil v naši raziskavi najpogostejši vzrok

težav v nožnici, zaradi katerih ženske poiščejo pomoč ginekologa. Pri dveh tretjinah primerov je šlo za samostojni vzrok težav, sicer pa je bil pridružen drugim bolezenskim stanjem nožnice. CV se je najpogosteje pojavljal v kombinaciji z BV. Primerjava z literaturo je težka, saj pogosto niso navedena uporabljena diagnostična merila za CV. Poleg tega CV določajo tudi samo z dokazom prisotnosti kandid v nožnici. Napačnost tega pristopa je že poudarjal Sobel (23), saj ne loči med CV in nosilstvom kandid v nožnici. Če se laboratorijsko dokazuje samo prisotnost kandid, ne moremo potrditi vzročne zveze med kandidami in klinično sliko



Slika 4: Pogostnosti posameznih bolezenskih stanj in njihovih kombinacij, kot so bile potrjene z laboratorijskimi testi v skupini bolnic (Vennov diagram: velikosti krogov niso sorazmerne s številom primerov). Primeri okužb z *Mycoplasma hominis* niso prikazani.

Prikazuje raznolikost in prepletenost bolezenskih stanj pri ženskah, ki so obiskale ginekološko ambulantno zaradi težav v predelu spolovila. Pomemben delež bolnic, pri katerih smo potrdili mikrobní vzrok težav, je imelo sočasno vsaj dva infektivna procesa. Tudi zaradi hkratne prisotnosti več bolezenskih stanj je sindromsko laboratorijsko testiranje žensk z ginekološkimi težavami potrebno.

pri bolnici. V naši skupini žensk brez simptomov smo prisotnost kandidate dokazali pri 23 %. V drugih študijah so nosilstvo kandidate v nožnici ugotovili pri 10–20 % žensk brez simptomov (24,25). V izogib čezmernemu številu diagnoz evropske in ameriške smernice določajo, da se pri postavljanju diagnoze CV poleg laboratorijskega izvida upoštevajo tudi klinični znaki (11,21). V naši raziskavi smo kandidate določali semikvantitativno. Asimptomatske nosilke smo izločili tako, da smo kot pomemben rezultat šteli samo rast 2+ in 3+.

V študiji smo določali tudi prisotnost SPO, saj se nekatere okužbe pokažejo s simptomi, ki so podobni ostalim preučevanim bolezenskim stanjem nožnice. Pri bolnicah smo najpogosteje dokazali okužbo z *M. hominis* (pri 11 %) in klamidiozo (pri 6,8 %). Klamidiozo smo odkrili tudi pri 1 od 64 žensk brez simptomov. Pri 2,7 % bolnic smo dokazali *T. vaginalis*. Ugotovljena pogostnost trihomonoze je v skladu s poročilom Kustersa in sod. (20), ki so na Nizozemskem v skupini žensk s povečanim izcedkom ugotovili 2-odstotno pogostnost trihomonasa, medtem ko je bila pogostnost okužbe s klamidijo precej nižja (0,7 %).

Pri ženskah, ki poiščejo pomoč zaradi spremenjenega izcedka in drugih simptomov v nožnici, se največkrat uvede empirično zdravljenje brez opravljenih laboratorijskih preiskav. Zato smo v študiji preverili, ali

Tabela 5: Diagnoze pri bolnicah, ki so bile postavljene pri kliničnem pregledu, in diagnoze, potrjene z laboratorijskimi preiskavami.

	Diagnoza, postavljena pri kliničnem pregledu, N				
	BV N=11	AV N=8	CV N=28	BV in CV N=1	ne morem opredeliti N=26
Diagnoza z laboratorijsko preiskavo					
BV	6	1	1	1	2
AV	0	0	0	0	3
CV	0	1	13	0	6
BV in CV	1	1	5	0	0
BV in CV in SPO	1	0	0	0	0
BV in SPO	2	1	0	0	1
CV in SPO	0	0	0	0	1
SPO	0	0	1	0	0
Negativne laboratorijske preiskave	1	4	8	0	13

Legenda: N – število; BV – bakterijska vaginoza; AV – aerobni vaginitis; CV – kandidni vulvovaginitis; SPO – spolno prenosljiva okužba.

z rezultati laboratorijskega testiranja izboljšamo samo diagnosticiranje. Ker se simptomi različnih bolezenskih stanj nožnice prekrivajo, pri klinični obravnavi težko določimo vzrok. Raziskave kažejo, da je napačnih kliničnih diagnoz več kot polovica (26,27). Tudi v naši študiji se je pokazalo, da je napačnih kliničnih diagnoz pri bolnicah veliko. To vodi do nepravilnega zdravljenja, ponavljanja težav in nezadovoljstva bolnic ter zviševanja stroškov obravnav, zato so laboratorijske preiskave stroškovno upravičene.

Ginekologinje so se na podlagi pregleda največkrat odločile za diagnozo CV, ki so jo postavile 28 bolnicam. Ugotavljamo, da so simptomi in znaki CV najbolj značilni in specifični, saj se odražajo v višji stopnji (46 %) skladnosti klinične diagnoze z laboratorijsko preiskavo. Diagnoza CV je bila pravilno postavljena pri 13 bolnicah. Od ostalih 15 bolnic s klinično diagnozo CV jih je 5 imelo hkrati dokazana CV in BV in po ena samo BV oz. SPO, medtem ko je 8 bolnic imelo negativne laboratorijske izvide. Na drugi strani pa je bil CV potrjen še pri 7 drugih bolnicah, pri katerih pri pregledu niso mogli opredeliti vzroka. Brez laboratorijske diagnostike bi se neustrezno zdravile.

Ujemanja med klinično diagnozo BV in laboratorijskim izvidom BV je bilo v naši študiji najvišje (55 %). Izmed 11 bolnic s klinično opredeljeno BV smo laboratorijsko potrdili BV pri 6, pri 4 smo poleg BV odkrili še eno ali več bolezenskih stanj, pri 1 pa so bile laboratorijske preiskave negativne. Ujemanja pa pri AV in SPO ni bilo.

V literaturi se pogosto navaja diagnosticiranje z merjenjem pH nožnice ali uporabo Amslovih meril. V splošni praksi se ti metodi zelo redko uporabljata, vendar ju na podlagi zbranih rezultatov tudi odsvetujemo.

Pri približno 17 % bolnic smo odkrili več sočasnih vzrokov vaginalnih težav (kombinacije BV, CV ali SPO). Bolnice s temi kombinacijami so imele zelo raznolike klinične slike, ki niso več tipične za nobenega od posameznih bolezenskih stanj.

5 Zaključek

Poudariti želimo pomen predlaganega postopka diagnosticiranja. Naši rezultati jasno kažejo, da je sindromsko laboratorijsko testiranje žensk z nenormalnim izcedkom iz nožnice ali z drugimi vaginalnimi simptomi ključnega pomena. Ozko usmerjena diagnostika ne zagotavlja uporabnih rezultatov, saj klinična slika ni specifična in se pogosto pojavljajo sočasna bolezenska stanja. To vodi do napačnih diagnoz, neustreznega zdravljenja, ponavljajočih se težav, nezadovoljstva bolnic in povečanih zdravstvenih stroškov. Smiselno bi bilo, da vsak vzorec testiramo za AV, BV, CV in SPO, kar je danes s sodobno diagnostiko mogoče. Pomembno je opozoriti, da spremembe v nožnici niso nujno infektivnega izvora, ampak lahko nastanejo zaradi uporabe intravaginalnih izdelkov ali različnih higienskih praks.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Novak M, Prosen B. Pogostnost bakterijske vaginoze in povezava s prezgodnjim porodom. *Med Razgl.* 1998;37:483-96.
- van de Wijgert JH, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One.* 2014;9(8). DOI: [10.1371/journal.pone.0105998](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105998) PMID: [25148517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148517/)
- France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol.* 2022;7(3):367-78. DOI: [10.1038/s41564-022-01083-2](https://doi.org/10.1038/s41564-022-01083-2) PMID: [35246662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35246662/)
- Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2022;86(4). DOI: [10.1128/mmbr.00181-21](https://doi.org/10.1128/mmbr.00181-21) PMID: [36222685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36222685/)
- Marnach ML, Wygant JN, Casey PM. Evaluation and Management of Vaginitis. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(2):347-58. DOI: [10.1016/j.mayocp.2021.09.022](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.09.022) PMID: [35120697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35120697/)
- Novak Ž, Fabjan-Vodušek V, Steblovnik L, Kavšek G, Hrašovec A, Štucin-Gantar I, et al. Zelo prezgodnji porod: presejalni testi za napovedovanje tveganja. *Med Razgl.* 2008;47:367-78.
- Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG.* 2002;109(1):34-43. DOI: [10.1111/j.1471-0528.2002.00432.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.00432.x) PMID: [11845812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11845812/)
- Fan A, Yue Y, Geng N, Zhang H, Wang Y, Xue F. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(2):329-35. DOI: [10.1007/s00404-012-2571-4](https://doi.org/10.1007/s00404-012-2571-4) PMID: [23015152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23015152/)
- Vieira-Baptista P, Tavares S, Lima-Silva J, Beires J, Donders G. Prevalence and epidemiology of aerobic vaginitis and bacterial vaginosis in Portuguese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:e119-20. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2016.07.309](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.309)
- Wang C, Fan A, Li H, Yan Y, Qi W, Wang Y, et al. Vaginal bacterial profiles of aerobic vaginitis: a case-control study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;96(4). DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2019.114981](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114981) PMID: [31955954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955954/)
- Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS; European IUUSTI. European (IUUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *Int J STD AIDS.* 2011;22(8):421-9. DOI: [10.1258/ijsa.2011.011012](https://doi.org/10.1258/ijsa.2011.011012) PMID: [21795415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21795415/)

12. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):297-301. DOI: [10.1128/jcm.29.2.297-301.1991](#) PMID: [1706728](#)
13. Marrazzo JM, Martin DH, Watts DH, Schulte J, Sobel JD, Hillier SL, et al. Bacterial vaginosis: identifying research gaps proceedings of a workshop sponsored by DHHS/NIH/NIAD. *Sex Transm Dis.* 2010;37(12):732-44. DOI: [10.1097/OLQ.0b013e3181fbbc95](#) PMID: [21068695](#)
14. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 2002;78(6):413-5. DOI: [10.1136/sti.78.6.413](#) PMID: [12473800](#)
15. Romyantseva T, Golparian D, Nilsson CS, Johansson E, Falk M, Fredlund H, et al. Evaluation of the new AmpliSens multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, and *Trichomonas vaginalis*. *APMIS.* 2015;123(10):879-86. DOI: [10.1111/apm.12430](#) PMID: [26299582](#)
16. Choe HS, Lee DS, Lee SJ, Hong SH, Park DC, Lee MK, et al. Performance of Anyplex™ II multiplex real-time PCR for the diagnosis of seven sexually transmitted infections: comparison with currently available methods. *Int J Infect Dis.* 2013;17(12):e1134-40. DOI: [10.1016/j.ijid.2013.07.011](#) PMID: [24095619](#)
17. Berçot B, Amarsy R, Goubard A, Aparicio C, Loeung HU, Segouin C, et al. Assessment of co-infection of Sexually Transmitted pathogen microbes by performing the molecular kit Anyplex™ II STI-7. *J Clin Microbiology.* 2014;53(3):991-3. DOI: [10.1128/JCM.03370-14](#) PMID: [25540390](#)
18. Kim Y, Kim J, Lee KA. Prevalence of sexually transmitted infections among healthy Korean women: implications of multiplex PCR pathogen detection on antibiotic therapy. *J Infect Chemother.* 2014;20(1):74-6. DOI: [10.1016/j.jiac.2013.08.005](#) PMID: [24462432](#)
19. Fernández G, Martró E, González V, Saludes V, Bascuñana E, Marcó C, et al. Usefulness of a novel multiplex real-time PCR assay for the diagnosis of sexually-transmitted infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(8):471-6. DOI: [10.1016/j.eimc.2015.10.014](#) PMID: [26706392](#)
20. Kusters JG, Reuland EA, Bouter S, Koenig P, Dorigo-Zetsma JW. A multiplex real-time PCR assay for routine diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(9):1779-85. DOI: [10.1007/s10096-015-2412-z](#) PMID: [26143346](#)
21. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
22. Donders GG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):845-58. DOI: [10.1016/j.resmic.2017.04.004](#) PMID: [28502874](#)
23. Sobel JD, Akins RA. The Role of PCR in the Diagnosis of Candida Vulvovaginitis-a New Gold Standard? *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(6):488. DOI: [10.1007/s11908-015-0488-3](#) PMID: [26003471](#)
24. Lindner JG, Plantema FH, Hoogkamp-Korstanje JA. Quantitative studies of the vaginal flora of healthy women and of obstetric and gynaecological patients. *J Med Microbiol.* 1978;11(3):233-41. DOI: [10.1099/00222615-11-3-233](#) PMID: [682174](#)
25. Sobel JD. Pathogenesis and epidemiology of vulvovaginal candidiasis. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;544(1):547-57. DOI: [10.1111/j.1749-6632.1988.tb40450.x](#) PMID: [3063184](#)
26. Schwertz A, Taras D, Rusch K, Rusch V. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006;5(1):4. DOI: [10.1186/1476-0711-5-4](#) PMID: [16503990](#)
27. Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA.* 2004;291(11):1368-79. DOI: [10.1001/jama.291.11.1368](#) PMID: [15026404](#)