

Μικροβιακές και Μυκητσιακές Κολπίτιδες

Διαμαντής Ι. Κελλαρτζής

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Α.Π.Θ.

Αλληλογραφία: Δ.Ι.Κελλαρτζής
E-mail: john_kellar@hotmail.com

Περίληψη

Η Μικροβιακή και Μυκητσιακή κολπίτιδα είναι από τις πιο συχνές λοιμώξεις των γυναικών, προβληματίζοντας τους γιατρούς μετά την αποτυχία της θεραπείας λόγω της αρχικής επιπόλαιης και λανθασμένης διάγνωσης. Αποτελεί αναγκαιότητα στο να εξευρεθούν αποτελεσματικότερες και απλούστερες διαγνωστικές εξετάσεις, για ακριβέστερες διαγνώσεις. Αν και τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα έχουν καλά αποτελέσματα, οι υποτροπιάζουσες και ανθιστάμενες μορφές κολπίτιδας συνεχίζουν να προβληματίζουν τις γυναίκες. Βελτιώνοντας τις γνώσεις της παθοφυσιολογίας αυτών των δύο συχνών μορφών κολπίτιδας, ευελπιστούμε να ευρεθούν αποτελεσματικότερες θεραπείες στο μέλλον για τις χρόνιες πάσχουσες ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: κολπίτιδα, μικρόβια, μύκητες, θεραπεία

Εισαγωγή

Το κύριο σύμπτωμα της κολπίτιδας είναι η κολπική έκκριση, που αποτελεί το συχνότερο πρόβλημα των γυναικών και το συχνότερο λόγο επισκέψεως στο γυναικολογικά ιατρείο (Anonymous, 1974; Lipsky et al., 2000).

Η κολπίτιδα δεν συγκαταλέγεται στις επικίνδυνες παθήσεις του γεννητικού συστήματος της γυναίκας, αλλά παρουσιάζει δυσκολίες στη θεραπευτική αντιμετώπιση, με υψηλό ποσοστό θεραπευτικής αποτυχίας. Με αποτέλεσμα πολλές γυναίκες συνεχίζουν να παραπονούνται για τα ίδια συμπτώματα, που είχαν και πριν τη θεραπεία. Πολλοί είναι οι λόγοι που δεν επιτυγχάνεται ανακούφιση των

γυναικών από τα συμπτώματα. Στα συχνότερα αίτια αποτυχίας της θεραπείας περιλαμβάνονται τα διαγνωστικά λάθη, η εσφαλμένη θεραπευτική επιλογή και η εκ νέου μόλυνση μετά από σεξουαλική επαφή (Allen-Davis et al., 2002). Σπανιότερα αίτια είναι η αντοχή των μικροβίων στα φάρμακα, η μειωμένη ανοσοβιολογική κατάσταση του οργανισμού, αλλά και άλλες οργανικές παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Η θεραπευτική αποτυχία εκτός των άλλων προκαλεί σημαντική οικονομική επιβάρυνση στους ιδιώτες ασθενείς και στα ασφαλιστικά ταμεία. Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι το 2003 δαπανήθηκαν περίπου 275 εκατομμύρια δο-

λάρια για αντιμυκητιασικά φάρμακα.

Οι γυναικολόγοι θα πρέπει να διαθέτουν επαρκείς γνώσεις για τη διάγνωση και θεραπεία της παθολογικής κολπικής έκκρισης. Οι κολπίτιδες συνήθως θεραπεύονται εύκολα, όταν από την αρχή τεθεί η σωστή διάγνωση. Αυτό απαιτεί αφενός την καλή γνώση της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας της παθολογικής κολπικής έκκρισης και αφετέρου να τηρηθεί η σωστή σειρά των διαγνωστικών εξετάσεων.

Η φυσιολογική σύσταση της κολπικής έκκρισης

Η φυσιολογική κολπική έκκριση απαρτίζεται από πολλά οργανικά στοιχεία όπως, από ύδωρ, ηλεκτρολύτες, επιθηλιακά κύτταρα, μικροοργανισμούς, οργανικά λιπαρά οξέα, πρωτεΐνες και υδατάνθρακες (Huggins et al., 1981). Η μεγαλύτερη ποσότητα των υγρών προέρχεται από την διαπίδυση του ορού διά μέσου των τριχοειδών αγγείων του κολπικού τοιχώματος και μια μικρότερη από τους Βαρθολίνειους αδένες, τον τράχηλο, το ενδομήτριο και από τις σάλπιγγες. Η πλειονότητα των κυττάρων προέρχεται από το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο του κόλπου και ολίγα από το κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτράχηλου.

Στο κολπικό υγρό ανευρίσκεται μεγάλος αριθμός μικροβίων. Η πυκνότητα των μικροβίων κυμαίνεται από σπάνιο αριθμό αποικιών μέχρι υψηλό, που μετρώνται σε μικροοργανισμούς ανά κυβικό χιλιοστό υγρού (Levison et al., 1979). Ο αριθμός των αποικιών των αναερόβιων είναι συνήθως 5πλάσιος των αερόβιων. Οι επικρατούντες μικροοργανισμοί είναι οι γαλακτοβάκιλλοι, τα κορυνοβακτηρίδια, οι στρεπτόκοκκοι, ο σταφυλόκοκκος ο επιδερμικός και η *Gardnerella vaginalis* (Gorbach et al., 1973 Larson et al., 1980). Οι οργανισμοί που καλλιεργούνται και συχνά απαντώνται στον κόλπο του 40-80% των γυναικών αναγράφονται στον πίνακα 1.

Οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ποιοι είναι οι συνηθέστεροι οργανισμοί που είναι εγκατεστημένοι στον κόλπο. Η καλλιέργεια του κολπικού εκκρίματος, αν και βοηθά στον εντοπισμό ενός εξειδικευμένου μικροοργανισμού, δεν προσφέρει σημαντικά στην καθημερινή κλινική διαγνωστική πράξη. Είναι γνωστό ότι στον κόλπο πολλών ασυμπτωματικών γυναικών ανευρίσκονται δυνητικά παθογόνοι οργανισμοί, όπως η ομάδα του Β-στρεπτόκοκκου σε ποσοστό άνω του 30%, η *G.vaginalis* στο 40%, η *E. Coli* στο 20%, καθώς και άλλα είδη εντεροβακτηριδίων σε ποσοστό 10-20%,

χωρίς οι ξενιστές να έχουν κανένα σύμπτωμα (Vontver et al., 1981). Επομένως, επειδή μεγάλος αριθμός ασυμπτωματικών γυναικών φιλοξενούν στον κόλπο αυτούς τους μικροοργανισμούς, πολλές φορές είναι πολύ δύσκολο να διαπιστωθεί ποιος μικροοργανισμός είναι ο υπεύθυνος για την κολπίτιδα.

Τα συχνότερα ανευρισκόμενα αναερόβια μικρόβια στον κόλπο φυσιολογικών γυναικών είναι ο *Peptostreptococcus* spp., ο *Peptococcus* spp, ο *Eubacterium* spp., *Bacteroides*, σε ποσοστό 20-60% την γυναικών (Gorbach et al., 1973; Levison et al., 1979; Larson et al., 1980). Επίσης η *c. albicans*, που είναι ο πιο συχνός μύκητας και ανευρίσκεται σε ποσοστό 5-15%, το *mycoplasma hominis* σε 20-50% και το *ureoplasma urealyticum* σε ποσοστό 50-70% των σεξουαλικά δραστήριων γυναικών (Mc Cormack et al., 1973).

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν το είδος και τον αριθμό των μικροοργανισμών της φυσιολογικής χλωρίδας του κόλπου. Το pH του κόλπου, η ποσότητα του γλυκογόνου και της γλυκόζης επηρεάζει την ανάπτυξη των μικροοργανισμών. Το όξινο pH του κόλπου, που θεωρείται ότι προστατεύει από τις λοιμώξεις οφείλεται στο γαλακτικό οξύ. Το γαλακτικό οξύ δεν παράγεται μόνο από τους γαλακτοβάκιλλους, που χρησιμοποιούν τη γλυκόζη ως υπόστρωμα, αλλά επίσης και από το μεταβολισμό άλλων βακτηριδίων, που χρησιμοποιούν το γλυκογόνο, καθώς και από το μεταβολισμό των επιθηλιακών κυττάρων του κόλπου. Εν συνεχεία, το όξινο pH του κόλπου βοηθά στην ανάπτυξη οξεόφιλων μικροοργανισμών, όπως είναι οι γαλακτοβάκιλλοι, οι οποίοι με τη σειρά τους αναστέλλουν την ανάπτυξη άλλων βακτηριδίων (Tashjian et al., 1976), διατηρώντας το pH του κόλπου όξινο μέσω της παραγωγής γαλακτικού οξέος, και ίσως με την παραγωγή υπεροξειδάσης. Οι γαλακτοβάκιλλοι μαζί και με άλλους μικροοργανισμούς της φυσιολογικής χλωρίδας του κόλπου, διατηρούν ένα πολύπλοκο και ελάχιστα γνωστό σε μας μηχανισμό αλληλεπίδρασης, που αποτρέπουν τις περισσότερες φορές την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών. Σε περίπτωση διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ των μικροοργανισμών της χλωρίδας προκαλείται σημαντική αύξηση της συγκεντρώσεως ενός μικροοργανισμού με αποτέλεσμα την εμφάνιση των παθολογικών συμπτωμάτων. Τα αίτια τα οποία προκαλούν τις μεταβολές της ισορροπίας μεταξύ των οργανισμών δεν έχουν ακόμη απολύτως διευκρινισθεί. Η μεταβολή της κολπικής μικροβιακής χλωρίδας μπορεί να προκληθεί και από μη σεξουαλικά

Πίνακας 1: Η χλωρίδα του κόλπου σε ασυμπτωματικές γυναίκες (Bartlett et al., 1977; Ohm et al., 1975)

Καλλιεργούμενοι μικροοργανισμοί	Ποσοστό ανευρέσεως%
Αερόβιοι	
<i>Gram</i> θετικά βακτηρίδια	
Lactobacilli	50-70
Dipterous	40
<i>Gram</i> θετικοί κόκκοι	
Staphylococcus epidermidis	40-55
Staphylococcus aureus	0-5
B- haemolytic streptococci	20
Ομάδα D streptococci	25-35
Άλλοι streptococci	5-55
<i>Gram</i> αρνητικοί μικροοργανισμοί	
Escherichia coli	10-30

μεταδιδόμενους οργανισμούς. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων προκαλείται από τη φλεγμονώδη αντίδραση του κολπικού επιθηλίου έναντι του ταχέως αναπτυσσόμενου οργανισμού.

Οι συχνότερες κολπίτιδες, που απασχολούν τον γυναικολόγο στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η Μικροβιακή κολπίτιδα (Μικρ.Κ.) και η Μυκητιασική κολπίτιδα (Μ.Κ.), με συχνότητα εμφανίσεως 22-50% και 17-39% αντιστοίχως (Anderson et al., 2004).

ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΚΟΛΠΙΤΙΔΑ (Μικρ.Κ)

Η Μικρ.Κ. είναι η πιο συχνή κολπίτιδα και υπολογίζεται ότι προσβάλλει περίπου το 30% των γυναικών (Allsworth et al., 2007). Ο κατεξοχήν παράγοντας που ευνοεί τη μετάδοση της κολπίτιδας είναι η σεξουαλική σχέση. Αυτό συμβαίνει πιο συχνά σε άτομα μικρής ηλικίας με πρώιμη έναρξη σεξουαλικών επαφών και με πολλαπλούς συντρόφους, αλλά και σε όλες τις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Παρόλο που η μετάδοση της Μικρ.Κ. συνδέεται με τις σεξουαλικές επαφές, δεν θεωρείται αποκλειστικά σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2006).

Τα τελευταία 20 χρόνια, επειδή η Μικρ.Κ. πολλές φορές συνυπάρχει με αριθμό άλλων λοιμώξεων που προκαλούν νοσηρότητα στις γυναίκες έτυχε

της δέουσας σημασίας και μελέτης. Η Μικρ.Κ. είναι δυνατόν να προκαλέσει λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος και του ουροποιητικού, συνήθως μετά από γυναικολογικές επεμβάσεις. Επίσης μπορεί να συνυπάρξει με τον γονόκοκκο, τα χλαμύδα, τις τριχομονάδες, τον έρπη των γεννητικών οργάνων, με ιούς HPV αλλά και με HIV (Koumans et al., 2001; Beigi et al., 2004; Torok et al., 2007; Schwebke et al., 2007; Martinez et al., 2009). Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης η Μικρ.Κ. ενοχοποιείται για αυτόματες εκτρώσεις, πρόωρους τοκετούς και για ενδομητρίτιδα της λοχείας (Landers et al., 2004).

Συμπτώματα και κλινική διάγνωση της Μικρ.Κ.

Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα των ασθενών με Μικρ.Κ. είναι η δύσοσμη κολπική υπερέκκριση, με οσμή “ψαριού” σε υψηλό ποσοστό, αν και περίπου το 50% των γυναικών με Μικρ.Κ. δεν έχει δύσοσμη κολπική υπερέκκριση. Κατά την επισκόπηση του αιδοίου σπάνια παρατηρείται ερύθημα και ορισμένες φορές χαρακτηριστικό εύρημα είναι μια λεπτόρρευστη γκριζωπή έκκριση, που επαλείφει τα μικρά χείλη.

Η διάγνωση της Μικρ.Κ. τίθεται με την ανεύρεση των 3 από τα 4 κριτήρια του Amsel που είναι 1) η παθολογική κολπική υπερέκκριση, 2) το pH του κόλπου να είναι μεγαλύτερο του 4,5 (>4,5), 3) η

Πίνακας 2: Η θεραπεία της Μικρ.Κ.

Από του στόματος					
Μετρονιδαζόλη	500mg	x	2 HM	x	7 HM
Τινιδαζόλη	1g	x	1 HM	x	5 HM
	2g	x	1 HM	x	2 HM
Κλινταμυκίνη	300 mg	x	2 HM	x	7 HM
Τοπικά (Κολπικά)					
Κλινταμυκίνη	2% κρέμα 5 g	x	HM	x	7 HM
	2% « 5 «	x	HM	x	1 HM
	100 mg υπόθετα	x	HM	x	3 HM
Μετρονιδαζόλη	0, 75% γέλη, 5 g	x	1HM	x	5 HM

HM=ημερησίως

δοκιμασία αμίνης (Whiff test) να είναι θετική και 4) η ανεύρεση πάνω από 20% των επιθηλιακών κυττάρων συνδεδεμένα με βακτηρίδια, υπό μορφή clue cells. Η καλλιέργεια δεν έχει σημαντική αξία στη διάγνωση αυτής της κατάστασης, αλλά η χρώση του κολπικού εκκρίματος κατά gram και η βαθμολογία κατά Nuget αποτελούν ιδεώδη συνδυασμό για τη διάγνωση και πρόγνωση της πάθησης (Nugget et al., 1991). Το μεγαλύτερο άθροισμα της βαθμολογίας κατά Nuget είναι το 10, που προκύπτει α) 4 βαθμοί από την παντελή έλλειψη βακτηριδίων gram θετικών (γαλακτοβακίλλων), β) 4 βαθμοί από την ύπαρξη gram αρνητικών ή ποικίλων άλλων βακτηριδίων (η *G.vaginalis* και διάφορα είδη αερόβιων), και γ) 2 βαθμοί, από την παρατήρηση πολλών κεκαμμένων gram βακτηριδίων (*Mobiluncus*). Άθροισμα βαθμολογίας 7 και πάνω συνηγορεί για Μικρ. Κ. Η σύγκριση της βαθμολογίας του Nuget μαζί με τη χρώση κατά gram, σε σχέση με τα κριτήρια του Amsel έχει αξιοπιστία 92% (Landers et al., 2004).

Η μικροβιολογία της Μικρ.Κ.

Η Μικρ.Κ. είναι μια πολυμικροβιακή λοίμωξη και οφείλεται σε διαταραχή της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας. Χαρακτηρίζεται από την αδυναμία παραγωγής της υπεροξειδάσης, που παράγουν οι γαλακτοβάκιλλοι, και από την υπέρμετρη ανάπτυξη κυρίως αναερόβιων μικροοργανισμών. Η ισορροπία της μικροβιακής κολπικής χλωρίδας, είναι μια διαρκώς μεταβαλλόμενη κατάσταση, η οποία παραμένει ακόμη και σήμερα ελάχιστα κατανοητή (Schwebke et al., 1999). Οι Schwebke και συν. μελέτησαν και κατέγραψαν με τη χρώση κατά

Gram τις παροδικές διακυμάνσεις της κολπικής χλωρίδας σε υγιείς γυναίκες, για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων. Παρατήρησαν σημαντικές, αλλά και παροδικές διακυμάνσεις στην κολπική χλωρίδα. Μόνον το 22% από τις 51 ασθενείς διατήρησαν σταθερή την κολπική χλωρίδα, κατά το χρονικό διάστημα της ερευνάς, άλλες είχαν ενδείξεις για Μικρ.Κ, που υποχώρησαν χωρίς θεραπεία. Η κολπική χλωρίδα επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως από την έμμηνου ρύση, τη σεξουαλική δραστηριότητα, τη χρήση σπερμοκτόνων αλοιφών και από τη χρήση προφυλακτικών.

Όταν ο Gardner και ο Dukes (1955) εξέδωσαν τη σπουδαία μελέτη τους για τη βακτηριακή κολπίτιδα, είχαν περιγράψει έναν καινούργιο μικροοργανισμό, ο οποίος τελικώς ονομάστηκε *Gardnerella vaginalis* και αποπειράθηκαν να αποδείξουν ότι ακολουθεί τα αξιώματα του Koch. Με την πάροδο των ετών με τη βελτίωση στις τεχνικές των καλλιεργειών, αυξήθηκαν οι γνώσεις μας για τη φύση της λοίμωξης. Στην αρχή θεωρήθηκε ως αποκλειστική αναερόβια λοίμωξη, στην οποία εκτός της *G. Vaginalis* και των μυκοπλάσματος των γεννητικών οργάνων συνυπάρχει μεγάλη ποικιλία βακτηριδίων όπως, το *Bactericides* spp, το *Peptostreptococcus* spp, το *Fusobacterium* spp, το *Prevotella* spp., και το *Mobiluncus* spp, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο (Ness et al., 2002).

Τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο της μοριακής βιολογίας, όπως με την τεχνική της PCR, διευρύνθηκαν οι γνώσεις περί της μικροβιολογικής συνθέσεως της Μικρ.Κ. και σήμερα είναι αποδεκτό ότι μια μεγάλη ποικιλία οργανισμών περιλαμβάνονται σε αυτή, όπως το *Atopobium vaginae*, BV-βακτηρί-

Πίνακας 3: Ταξινόμηση της Μυκητιασικής κολπίτιδας.**Απλή**

Σποραδικά ή αραιά επεισόδια ή
Ελαφράς ή μέτριας εντάσεως συμπτωματολογία ή ευρήματα ή
Υποψία λοιμώξεως από *C.albicans* ή
Χωρίς προδιαθετικούς παράγοντες

Σοβαρή

Περισσότερες από 4 προσβολές ετησίως ή
Έντονη συμπτωματολογία ή ευρήματα ή
Υποψία ή αποδεδειγμένη λοίμωξη από άλλους μύκητες (εκτός *Candida albicans*)
Προδιαθετικοί παράγοντες (σακχαρώδης διαβήτης, σοβαρή ασθένεια, φάρμακα ανοσοκαταστολής, εγκυμοσύνη ή κολπίτιδα άλλης αιτιολογίας)

δια (BVAB 1, BVAB2, BVAB 3) η *Megaspera* spp, η *Eggerthella* spp, και η *Leptotrichia* spp. (Fredericks et al., 2007, Karla et al., 2007)

Η εξέταση με την χρώση κατά Gram παραμένει ιδεώδης εξέταση για τη διάγνωση και έρευνα της Μικρ.Κ. διότι δίνει τη δυνατότητα αξιολόγησης και κατάταξης των γυναικών σε υποομάδες. Σε διάφορες μελέτες επισημαίνεται ότι όλες οι μορφές της Μικρ.Κ. δεν είναι ίδιες. Οι γυναίκες που παρουσιάζουν σοβαρές παρεκκλίσεις στην εξέταση με τη χρώση κατά gram έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να συνοδεύονται και από άλλες λοιμώξεις. Για παράδειγμα, στη μελέτη 6800 εγκύων γυναικών, από τους Hauth και συν. (2003), βρέθηκε ότι οι έγκυες με άθροισμα 9 ή 10 βαθμολογία κατά Nugent, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, σε σχέση με τις άλλες εγκύους που είχαν μικρότερη βαθμολογία κατά Nugent η δεν έπασχαν από Μικρ.Κ.

Η θεραπεία της Μικρ.Κ.

Τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα αναγράφονται στον πίνακα 2. Η θεραπεία μπορεί να γίνει τοπικά(κολπικά) ή από του στόματος. Η χορήγηση μετρονιδαζόλης από του στόματος είναι η πιο οικονομικά συμφέρουσα θεραπεία, με πιθανές παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα (Γ.Σ.) (Raavonen et al., 2000). Η τινιδαζόλη αποδείχθηκε τελευταία ότι προκαλεί μικρότερου βαθμού ναυτία και ανορεξία από ό,τι η μετρονιδαζόλη ,ειδικά με τη θεραπεία των 5 ημερών (Livengood et al., 2007). Με επιφύλαξη θα πρέπει να χορηγούνται τα παραπάνω φάρμακα σε γυναίκες που λαμβάνουν γουαρφαρίνη ή λίθιο. Με την τοπική θεραπεία

έχουμε το πλεονέκτημα ότι αποφεύγονται οι συστηματικές παρενέργειες από το Γ.Σ., όπως συμβαίνει με τη μετρονιδαζόλη. Οι αναγραφόμενες εναλλακτικές θεραπείες φαίνεται να έχουν τις ίδιες θεραπευτικές επιτυχίες και είναι ασφαλείς, αν και η χρήση της κλινταμυκίνης συνδέεται in vitro με φαρμακοαντοχή (Beigi et al., 2004; Centers for Disease Control and Prevention, 2006). Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται στις γυναίκες με Μικρ.Κ. και να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τυχόν πολλαπλοί κλινικοί παράγοντες. Σήμερα επικρατεί η άποψη ότι όλα τα θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της Μικρ.Κ. παρέχουν την ίδια θεραπευτική επιτυχία και διακρίνονται μεταξύ τους από το οικονομικό κόστος, τον τρόπο χορηγήσεως και από τις παρενέργειες. Υπάρχει σοβαρή ένδειξη ότι οι μεικτές μορφές της Μικρ.Κ. ανταποκρίνονται και σε διαφορετικά αντιβιοτικά. Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η λοίμωξη με Μικρ.Κ. προβληματίζει τους γιατρούς για δυο λόγους, αφενός ότι τα φάρμακα μπορεί να είναι τερατογόνα και αφετέρου εάν με τη θεραπεία της Μικρ.Κ. κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η θεραπεία, επηρεάζει ευνοϊκά το ποσοστό των πρόωρων τοκετών. Αντίθετα με προηγούμενες απόψεις, ούτε η μετρονιδαζόλη ούτε η κλινταμυκίνη φαίνεται να έχουν τερατογόνο δράση (Diav-Citrin et al., 2001). Η εμπειρία μας με την τινιδαζόλη δεν είναι επαρκής για τη χορήγησή της κατά την κύηση. Επίσης καλό είναι να αποφεύγεται η χορήγηση της κλινταμυκίνης στο δεύτερο μισό της κύησης, λόγω του αυξημένου κινδύνου γεννήσεως νεογνών με μικρό βάρος και εμφανίσε-

Πίνακας 4: Θεραπεία απλής μυκητιασικής κολπίτιδας

Φάρμακο	Είδος	Δόση	Διάρκεια	Συνταγογράφηση
Βουτοκοναζόλη	2% κρέμα	5g HM	1 HM	με συνταγή
	2% κρέμα	5g HM	3 HM	άνευ συνταγής
Κλοτριμαζόλη	1% κρέμα	5g HM	7 HM	άνευ συνταγής
	2% κρέμα	5g HM	3 HM	άνευ συνταγής
	100mg υπόθετα	100mg HM	7 HM	άνευ συνταγής
	200mg υπόθετα	200mg HM	3 HM	άνευ συνταγής
	500mg υπόθετα	500mg HM	1 HM	με συνταγή
Φλουκοναζόλη	150mg στόμα	150mg HM	1 HM	με συνταγή
Μικοναζόλη	2%mg κρέμα	5g HM	7 HM	άνευ συνταγής
	4%mg κρέμα	5g HM	3 HM	άνευ συνταγής
	100mg υπόθετα	100 mg HM	7 HM	άνευ συνταγής
	200 mg υπόθετα	200 mg HM	3 HM	άνευ συνταγής

ως νεογνικών λοιμώξεων (Centers for Disease Control and Prevention, 2006). Η Μικρ.Κ. συνδέεται με 2πλάσια η 3πλάσια αύξηση των προώρων γεννήσεων (Goldenberg et al., 2008; Ryckman et al., 2009). Ο μηχανισμός που προκαλεί τον πρόωρο τοκετό σχετίζεται με την ενδομήτρια λοίμωξη, παρόλα αυτά παραμένει αμφιλεγόμενη η θεραπεία της, κατά τη διάρκεια της κύησης. Γι αυτό είναι προτιμότερο να χορηγείται η θεραπεία πριν από την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης (Iams et al., 2008). Τα επικρατέστερα θεραπευτικά σχήματα εμφανίζονται στον πίνακα 2.

Οι υποτροπιάζουσες Μικρ.Κ.

Υποτροπή της λοίμωξης μετά από θεραπεία, παρατηρείται εντός 3 μηνών σε ποσοστό 30% (Wilson et al., 2004). Από διάφορες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι το ποσοστό υποτροπιών μέσα σε 1 χρόνο ήταν μεγαλύτερο όταν στην αρχική λοίμωξη συνυπήρχε η *G. vaginalis* με την *Atorobium vaginae*, σε σχέση εάν υπήρχε μόνον η *G.vaginalis* (83% έναντι 38%) (Bradshaw et al., 2006; Bradshaw et al., 2006). Επίσης παρατήρησαν ότι η χρήση των αντισηπτικών και των προφυλακτικών μείωσε το ποσοστό υποτροπής. Η υπότροπη της λοίμωξης μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της παραμονής των παθογόνων βακτηριδίων ή να οφείλεται σε επαναμόλυνση, είτε από εξωτερική πηγή, περιλαμβανομένων και των σεξουαλικών συντρόφων, είτε σε αυτομόλυνση.

Η υποτροπή στην τελευταία περίπτωση μπορεί να οφείλεται στην αδυναμία αποκατάστασης των γαλακτοβακκίλων της κολπικής χλωρίδας. Αυτές οι απόψεις περί των αιτιών επαναμόλυνσης ή υποτροπής της Μικρ.Κ. οδηγούν για μια μεγάλη ποικιλία θεραπειών για την πρόληψη των υποτροπιών. Σήμερα η ταυτόχρονη θεραπεία των σεξουαλικών συντρόφων και η χορήγηση συμπληρωματικά γαλακτοβακίλων δεν προσφέρουν κάποιο ιδιαίτερο αποτέλεσμα (Wilson et al., 2004). Σε μελέτη από το Περού, στην οποία έγινε σύγκριση μεταξύ της κολπικής γέλης, που περιείχε μόνο μετρονιδαζόλη και των υπόθετων που περιείχαν 500 mg μετρονιδαζόλης μαζί με νυστατίνη (100.000 units), παρατήρησαν μικρότερο ποσοστό υποτροπής εντός των πρώτων 3 μηνών με τα υπόθετα, μετρονιδαζόλης 52% έναντι 33% του συνδυασμού (Sanchez et al., 2004). Αν και στη μελέτη αυτή τα υπόθετα περιείχαν μεγαλύτερη δόση μετρονιδαζόλης για την εξάλειψη των επιμενονίων βακτηριδίων, το καλύτερο ποσοστό δράσης πιθανώς να οφείλεται στη συνέργεια με τη συνυπάρχουσα νυστατίνη. Η συνέχιση της θεραπείας με μετρονιδαζόλη με τη μορφή γέλης τοπικά, 2 X 2 ΕΒΔ (εβδομαδιαίως), μετά την αρχική θεραπεία των 10 ΗΜ, υπόσχεται ευνοϊκά αποτελέσματα στη θεραπεία των υποτροπιαζουσών Μικρ.Κ. καθώς παρατηρήθηκαν βελτιωμένα ποσοστά ίασης σε σχέση με την placebo θεραπεία (70% έναντι 29%) (Sbel et al., 2006). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον

έχει η μελέτη των μικροβιακών κολπικών λοιμώξεων σε σχέση με την εμφάνιση του HPV ιού (Martinez et al., 2009; Vetterramo et al., 2009). Η σχετικά υψηλή (27%) υποτροπή που εμφανίζεται εντός τριμήνου από τη διακοπή της θεραπείας και η υψηλή συχνότητα εμφάνισης της Μικρ.Κ. ως επιπλοκή της παρατεταμένης αντιβιοτικής θεραπείας, καθιστά αναγκαία την περαιτέρω έρευνα για την ανεύρεση δραστικότερων και αποτελεσματικότερων θεραπειών για τη Μικρ.Κ.

Η ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗ ΚΟΛΠΙΤΙΔΑ (Μ.Κ.)

Οι γυναίκες που φιλοξενούν στον κόλπο την *C.albicans* παρουσιάζουν ποικίλη κλινική εικόνα, από πλήρη ανυπαρξία συμπτωμάτων μέχρι εκδήλωση της λοιμώξεως με έντονα συμπτώματα (Sobel et al., 1998). Έχει διαπιστωθεί από καλλιέργειες, ότι σε ένα 30% των ασυμπτωματικών γυναικών ανευρίσκονται αποικίες μυκήτων (Beigi et al., 2004). Από τις πάσχουσες γυναίκες με συμπτωματολογία της Μ.Κ., άλλες εμφανίζουν σποραδικές προσβολές της λοίμωξης, ενώ άλλες έχουν συχνές και με έντονα συμπτώματα προσβολές. Στις περισσότερες γυναίκες η εντόπιση της ΜΚ αφορά τον κόλπο, όμως σε ορισμένες επεκτείνεται και στο αιδοίο, και έτσι ονομάζεται μυκητιασική αιδοιοκολπίτιδα. Τις γυναίκες με συμπτωματολογία Μ.Κ., μπορούν να ταξινομηθούν σε δυο κατηγορίες, σε απλές και σε σοβαρές (Centers for Disease Control and Prevention, 2006). Το 80%-90% των γυναικών με συμπτωματολογία της Μ.Κ. ταξινομούνται στην απλή μορφή. Η ταξινόμηση της μυκητιασικής κολπίτιδας εμφανίζεται στον πίνακα 3.

Η μικροβιολογία της Μ.Κ.

Το συχνότερο αίτιο της Μ.Κ. είναι η *C.albicans*, η οποία ευθύνεται για το 80% των λοιμώξεων και δεύτερο σε συχνότητα αίτιο είναι ο μύκητας *C.glabrata* (Sobel et al., 2001; Sobel et al., 2004). Επειδή στην αντιμετώπιση της απλής μορφής της Μ.Κ. δεν διενεργούνται καλλιέργειες υπό μορφή ρουτίνας, είναι δύσκολο να αξιολογηθεί με ακρίβεια η σειρά συχνότητας των άλλων μυκήτων. Σε ανασκοπική μελέτη για την απομόνωση μυκήτων στον κόλπο 1316 γυναικών στις ΗΠΑ, με τη μέθοδο της PCR (polymerase chain reaction), κατά την άποψη των ερευνητών η σειρά συχνότητας είναι, πρώτος ο *C. albicans* (80%), η *C.glabrata* (14%), η *C.parapsilosis*(6%), και τέλος η *C. Tropicalis* με 0,8.% (Trama et al., 2005). Άλλοι σπανιότεροι μύκη-

τες που προκαλούν φλεγμονή είναι η *C. krusei* (Singh et al., 2002), η *C. lusitaniae* και η *Saccharomyces cerevisiae* (Richter et al., 2005).

Παθογένεια και προδιαθεσικοί παράγοντες

Για την εμφάνιση των συμπτωμάτων της Μ.Κ., είτε της απλής είτε της επιβαρημένης μορφής, δυο είναι οι σημαντικότεροι λόγοι. Ο πρώτος είναι η ύπαρξη αποικιών της *C. albicans* στον κόλπο. Η μεταφορά και η ανάπτυξη των αποικιών της *C. albicans* στο κόλπο γίνεται με τα δάκτυλα από το περίνεο και το έντερο ή μέσω σεξουαλικής μεταδόσεως. Τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση των αποικιών (Hillier et al., 1997). Οι υποτροπές της λοίμωξης, οφείλονται είτε στην παραμονή επιμένουστος στελέχους της *C.albicans*, είτε στην είσοδο νέου στελέχους ή άλλων διαφορετικών μυκήτων (Vazquez et al., 1994; Jacobsen et al., 2008).

Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι σε φοιτήτριες ηλικίας 25 ετών, οι μισές είχαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο Μ.Κ., με την έναρξη των σεξουαλικών επαφών. Στο δεύτερο λόγο περιλαμβάνονται άλλα αίτια που συμβάλλουν στην υποτροπή της Μ.Κ., και είναι τα αντιβιοτικά και ο σακχαρώδης διαβήτης. Επίσης η χρήση οιστρογόνων των οποίων ο ρόλος παραμένει αμφιλεγόμενος. σε όλες τις επιδημιολογικές μελέτες (Reed et al., 2000) η ανοσοκαταστολή (το HIV), η χρήση κορτικοστεροειδών σε συστηματικές παθήσεις (Ohmit et al., 2003) και εξατομικευμένες σεξουαλικές συμπεριφορές, όπως η χρήση αντισυλληπτικών, σπερμιοκτόνων αλοιφών, τα ενδομήτρια σπειράματα, η συστηματική χρήση κολπικών πλύσεων. Οι διαβητικές ασθενείς έχουν μικρότερες πιθανότητες να ανταποκριθούν στη θεραπεία με αντιμυκητιασικά φάρμακα (Sobel et al., 2001), και είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη λοιμώξεων από τον μύκητα *C. glabrata* (De Leon et al., 2002).

Οι μισές περίπου γυναίκες που εμφανίζουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη Μ.Κ., δεν έχουν κανένα προδιαθεσικό παράγοντα, εκτός από αυξημένη συχνότητα υπάρξεως αποικιών στον κόλπο με την *C.albicans*.(Geraldo et al., 2000). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η εποίκηση του κόλπου με μύκητες μπορεί να ερμηνευθεί ως γενετική προδιάθεση, όπως η έλλειψη των κυττάρων που εκκρίνουν τα αντιγόνα του Lewis, τα οποία είναι γλυκοπρωτεΐνες που αναστέλλουν την σύνδεση της *Candida albicans* με το κολπικό τοίχωμα (Chain et al., 1997). Άλλοι ερευνητές αποδίδουν την εμφάνιση της ΜΚ, σαν αποτέλεσμα μιας αυξημένης ανώμαλης ευαισθησίας προς τους μύκητες (Barousse et al., 2001; Fidel et al., 2004).

Κλινική εκδήλωση και διάγνωση της Μ.Κ.

Τα κλινικά συμπτώματα της Μ.Κ. δεν είναι χαρακτηριστικά μόνο αυτής της λοιμώξεως, αλλά παρατηρούνται και από άλλες λοιμώξεις, που προκαλούν τα ίδια συμπτώματα. Τα πιο συχνά συμπτώματα της Μ.Κ. είναι ο αιδοιοκολπικός κνησμός, ο ερεθισμός του κόλπου, το άλγος, ο καύσος, η δυσουρία και η δυσπαρευνία. Κατά την επισκόπηση του αιδοίου, παρατηρείται ερυθρότητα, οίδημα, λύση της συνέχειας του δέρματος, ερύθημα ή και ύπαρξη παχύρρευστης εκκρίσεως μεταξύ των χειλέων του αιδοίου (Eckert et al., 1998).

Όλες οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται στις απλές και άμεσες εξετάσεις για τον έλεγχο του pH του κόλπου, της χαρακτηριστικής οσμής (αμίνης) με KOH 10% (Whiff test) και σε άμεση μικροσκοπική εξέταση των κολπικών υγρών σε μια σταγόνα φυσιολογικού ορού (NaCl). Συνήθως το pH του κόλπου δεν επηρεάζεται από τους μύκητες και παραμένει όξινο (< 4,5). Αυτό το γεγονός αποκλείει την Μικρ.Κ., την τριχομοναδική, την ατροφική και ορισμένες κολπίτιδες μεικτης αιτιολογίας. Κατά τη μικροσκόπηση με σταγόνα φυσιολογικού ορού, εξετάζεται η ύπαρξη μυκήτων, σπόρων ή μυκηλίων. Η χλωρίδα είναι συνήθως φυσιολογική ή ελαφρώς μειωμένη, με απουσία λευκοκυττάρων. Με την προσθήκη διαλύματος 10% KOH γίνεται ευκολότερη η παρατήρηση για την ύπαρξη μυκήτων.

Η μικροσκοπική εξέταση του άμεσου κολπικού εκκρίματος είναι η σημαντικότερη εξέταση για τη διάγνωση της Μ.Κ. Η αξιοπιστία της εξετάσεως ανέρχεται στο 50%, διότι διαφεύγει ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών που έχουν συμπτωματική Μ.Κ. (Bergman et al., 1984; Nyirjesy et al., 1995).

Η καλλιέργεια για μύκητες πρέπει να διενεργείται πάντοτε σε γυναίκες που έχουν τα συμπτώματα της ΜΚ. και στις οποίες οι άμεσες εξετάσεις απέβησαν αρνητικές, όπως και στις γυναίκες που κατατάσσονται στις επιβαρημένες μορφές λοίμωξης.

Η καλλιέργεια βοηθά αφενός για τον εντοπισμό του παθογόνου μικροοργανισμού και αφετέρου για την επιλογή του κατάλληλου αντιμυκητιασικού φαρμάκου.

Η θεραπεία της Μ.Κ.

Οι Μ.Κ. λοιμώξεις θα πρέπει να ταξινομούνται από την αρχή σε απλές ή σε σοβαρές (επιβαρυνμένες) μορφές με βάση τον πίνακα 3. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ασθενών με την απλή μορφή της Μ.Κ., παρατίθενται στον πίνακα 4.

Η θεραπεία εκλογής είναι οι αζόλες, οι οποίες δρουν στην αναστολή του μεταβολισμού του τοιχώματος των μυκήτων. Οι αζόλες διατίθενται σε 2 μορφές είτε για τοπική χρήση (κρέμες ή υπόθετα) είτε από του στόματος (δισκία), με διάρκεια θεραπείας από 1- 7 ημέρες. Η τοπική θεραπεία, σε ένα ποσοστό 5-10% των ασθενών προκαλεί καύσο στον κόλπο.

Με τον όρο επιτυχία της θεραπείας, περιλαμβάνουμε: α) την κλινική ανακούφιση (εξαφάνιση των σημείων και των συμπτωμάτων) και β) την εξαφάνιση των μυκήτων (καλλιέργεια αρνητική για μύκητες). Στις απλές μορφές Μ.Κ., το ποσοστό θεραπευτικής επιτυχίας ανέρχεται στο 80-90%, με τα αναγραφόμενα θεραπευτικά σχήματα του πίνακα 4. Μετά την παρασκευή της κετοконаζόλης προ 20ετίας, έγινε δυνατή και η από του στόματος θεραπεία. Η ευρεία από του στόματος χρήση των αζολών επιτεύχθηκε με την παρασκευή της φλουκοναζόλης (Donders, 2008), η οποία έχει ασθενέστερες παρενέργειες από το Γ.Σ. και πονοκεφάλους και πολύ μικρότερη ηπατική τοξικότητα από την κετοконаζόλη. Οι γυναίκες που ανήκουν στην επιβαρημένη μορφή της Μ.Κ., ή έχουν άλλους προδιαθεσιακούς παράγοντες, το ποσοστό επιτυχημένης θεραπείας είναι μικρότερο με τις συνήθεις θεραπείες, για αυτό απαιτείται μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας θεραπεία, 7-14 ημερών (Sobel et al., 1995; Bravo et al., 2009).

Από 19 τυχαίοποιημένες μελέτες που έγιναν, βρέθηκε ότι δεν υπάρχει διαφορά της θεραπευτικής επιτυχίας μεταξύ της από του στόματος και της τοπικής θεραπείας (Nurbhai et al., 2007). Επίσης αναφέρεται ότι στην μακροχρόνια θεραπεία για την εξαφάνιση των μυκήτων είχαν καλύτερα αποτελέσματα με τη θεραπεία από του στόματος, αλλά χωρίς να επιβεβαιώνεται από όλους. Η από του στόματος θεραπεία, έχει ελαφρώς μικρότερο ποσοστό επιτυχίας στη βελτίωση των συμπτωμάτων (Seidman et al., 2005).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι περισσότεροι γυναικολόγοι χορηγούν τη θεραπεία τοπικά, για να περιορίσουν τις πιθανές παρενέργειες στο έμβryo από τα φάρμακα.

Οι υποτροπιάζουσες μυκητιάσεις

Ως υποτροπιάζουσα μυκητίαση χαρακτηρίζεται η εμφάνιση της λοίμωξης 4 ή και περισσότερες φορές μέσα σε ένα χρόνο, με τεκμηριωμένες καλλιέργειες (Centers for Disease Control and Prevention, 2006). Στις περισσότερες υποτροπιάζουσες Μ.Κ., οι καλλιέργειες είναι θετικές στην

C.albicans. Η πλέον επιτυχημένη θεραπευτική προσέγγιση, ειδικά για την *C.albicans*, είναι η παρατεταμένη αντιμυκητιασική θεραπεία, με την κετοконаζόλη (100 mg από το στόμα X HM) (Sobel,1986), την κλοτριμαζόλη (500 mg σε κολπικά υπόθετα X EBA) (Sobel,1978) και την φλουκοναζόλη (500 mg από το στόμα X EBA) (Sobel et al., 2004). Επειδή η κετοконаζόλη είναι ηπατοτοξική, για μακροχρόνια θεραπεία προτιμώνται τα δυο τελευταία φάρμακα και περισσότερο η φλουκοναζόλη. Η φλουκοναζόλη, αρχικά χορηγείται σε 3 δόσεις των 150 mg X 3 HM, και εν συνεχεία με 150 mg X EBA X 6 ή 12 μήνες. Στις γυναίκες που δεν μπορεί να χορηγηθεί η φλουκοναζόλη, χορηγούνται οι αζόλες τοπικά σε επαναλαμβανόμενες δόσεις μακροχρόνως, με εξίσου καλά αποτελέσματα. Ο σκοπός της μακροχρόνιας θεραπείας είναι να ελεγχθεί η λοίμωξη και να προληφθούν νέες προσβολές. Σε διενεργηθείσα μελέτη με τη χορήγηση φλουκοναζόλης τοπικά, προέκυψε ότι 57% των γυναικών εμφάνισαν εντός 6 μήνου εκ νέου λοίμωξη με *M.K.*, περιορίζοντας έτσι της αυξημένες θεραπευτικές ελπίδες της φλουκοναζόλης. Στις γυναίκες που εμφανίζουν συχνές υποτροπές, η θεραπεία πρέπει να διαρκεί πάνω από 1 χρόνο. Οι μέχρι σήμερα μελέτες έχουν αποτύχει να αποδείξουν τα πλεονεκτήματα από τη θεραπεία και του συντρόφου (Fong, 1992). Άλλες υποδεικνυόμενες βοηθητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η χορήγηση προγεστερόνης (Dennerstein et al., 1986), γιαούρτι (Hilton et al., 1992), θεραπεία με γαλακτοβάκιλλους (Pirrota et al., 2004), απευαισθητοποίηση από τα αντιγόνα της *Candida* και η διατροφή με μικρή περιεκτικότητα σε σάκχαρα, είναι αναπόδεικτες. Η πειραματική μελέτη της επίδρασης στο κολπικό επιθήλιο των φιλοξενουμένων στον κόλπο μικροοργανισμών υπόσχεται καλύτερο αποτέλεσμα με τη δημιουργία θεραπευτικών μοντέλων (Schaller and Weindl, 2009).

Μυκητιάσεις μη οφειλόμενες στην *Candida*

Οι κλινικές και *in vitro* μελέτες σπανίως εμφανίζουν αντίσταση στην *C.albicans*, καθώς είναι πολύ μικρή η πιθανότητα των λοιμώξεων με στελέχη μυκήτων που δεν ανήκουν στη *C.albicans*, να ανταποκριθούν στην αντιμυκητιασική δράση των αζολών (Sood et al., 2000; Sobel et al., 2001; Singh et al., 2002). Στο 70% των λοιμώξεων αυτών ανευρίσκεται η *C.glabrata* (Sobel et al.,2003), η χορήγηση βορικού οξέος (600 mg) υπό μορφή κολπικών κάψουλων X 1 HM X 14 HM., έχει πολύ καλά θεραπευτικά αποτέλεσμα. Το βορικό οξύ είναι καλά

ανεκτό φάρμακο, με μόνη παρενέργεια ορισμένες φορές, τον ερεθισμό του κόλπου.

Η τοπική χορήγηση υπό μορφή κρέμας, 15.5% φλουκίτοσίνης, σε δόση 5 g X HM X 14 HM, συνιστάται σε ανθεκτικές λοιμώξεις με *C.tropicalis* (Horowitz, 1986), η οποία δρα εξίσου αποτελεσματικά στην πλειονότητα των λοιμώξεων από *C.glabrata*, στις οποίες η θεραπεία με βορικό οξύ απέτυχε (Sobel et al., 2003). Μικρή είναι η εμπειρία με τη χορήγηση της αμφοτερεκίνης Β υπό μορφή κολπικών υπόθετων των 50 mg στην αντιμετώπιση λοιμώξεων με την *C.glabrata*. (Phillips, 2005) ή σε συνδυασμό με κρέμα φλουκίτοσίνης τοπικά για 1 X HM X 14 HM (White et al., 2001).

ΣΧΟΛΙΟ

Οι κολπικές λοιμώξεις συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο συνηθισμένων γυναικολογικών προβλημάτων, που δοκιμάζουν και πολλές φορές προβληματίζουν για τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση τους γυναικολόγους. Είναι δύσκολο για τους γιατρούς να είναι ενθουσιώδεις με τις ασθενείς για το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Παρά τα εμφανή και ενοχλητικά συμπτώματα, που παρουσιάζονται και έτσι να θεωρείται εύκολη η διάγνωση, η θεραπευτική αντιμετώπιση καθίσταται πολλές φορές προβληματική. Οι φλεγμονές αυτές συχνά υποτροπιάζουν και απαιτούν επίπονη και μακρά αποθεραπεία. Πολλοί είναι οι λόγοι όπως προαναφέραμε, που οδηγούν στην αποτυχία της θεραπείας. Ένας από τους σημαντικότερους λόγους είναι η αυτοδιάγνωση της κολπίτιδας που γίνεται από την ίδια την ασθενή και η απαίτησή της να λάβει θεραπεία από το τηλέφωνο. Άλλος επίσης σοβαρός λόγος είναι τα διαγνωστικά λάθη από μέρους των γιατρών. Τα ιατρικά λάθη οφείλονται είτε σε ελλιπείς γνώσεις των διαφορετικής αιτιολογίας λοιμώξεων του κόλπου, είτε σε ανεπαρκείς διαγνωστικές εξετάσεις που εφαρμόζονται από τους γυναικολόγους και μικροβιολόγους. Η σημαντικότερη αιτία στην αδυναμία ταυτοποίησης της κολπίτιδας είναι η παράβλεψη διενέργειας της άμεσης μικροσκοπησης των νωπών και ξηρών κολπικών παρασκευασμάτων και η χρώση αυτών κατά Gram. Η αξιοπιστία των παραπάνω εξετάσεων με βάση τα κλινικά κριτήρια κυμαίνεται από 62-100% και έχει καθιερωθεί διεθνώς Η καλλιέργεια των κολπικών δειγμάτων, που συνήθως εφαρμόζεται στη χώρα μας σε μεγάλο ποσοστό, έχει μικρή και περιορισμένη χρησιμότητα. Θα πρέπει επομένως να εφαρμοσθεί σε

μορφή ρουτίνας η εκτέλεση των απλών και ταχέων αυτών διαγνωστικών εξετάσεων, που προαναφέρθηκαν από τους γυναικολόγους ή τα μικροβιολογικά εργαστήρια, έτσι ώστε να γίνεται ορθολογικότερη η θεραπεία και να αποφεύγεται η άστοχη και πολλές φορές επικίνδυνη πολυφαρμακία με την αλόγιστη χορήγηση αντιβιοτικών.

Bacterial and candidiasis vaginitis

D. J. Kellartzis

1st Department of Obstetrics and Gynecology of Aristoteles University of Thessaloniki

Correspondence: D.J. Kellartzis

E-mail: john_kellar@hotmail.com

Summary

Bacterial and Candidiasis vaginitis represent common infections that frequently are trivialized and misdiagnosed. There remains a clear need for better diagnostic modalities not only in terms of office testing for patients who self-diagnose and treat but also for health care providers. Although treatment of uncomplicated cases is straightforward and associated with high cure rates, issues of recurrence and resistance continue to plague many women. As understanding of pathophysiology for both conditions continues to move forward for better approaches to therapy, hopefully will be available to more chronic patients in the near future.

Key words: vaginitis, bacterial, candidiasis, therapy

Βιβλιογραφία

- Allen-Davis, J.T., Beck, A., Parker, R., et al. (2002). Assessment of vulvovaginal complaints: accuracy of telephone triage and in-office diagnosis. *Obstet. Gynecol.* 99, 18-22.
- Allsworth, J.E. and Peipert, J.F. (2007) Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet. Gynecol.* 109,114-120.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2006) Vaginitis ACOG Practice Bulletin No.72. *Obstet. Gynecol.*107,1195-1206.
- Anderson, M.R., Klink, K. and Cohrssen, A. (2004). Evaluation of vaginal complaints. *JAMA*, 291,1368-1379.
- Anonymous (1974). National disease and therapeutic index. Ambler, Pa.: Inc.15-7 and secretions. *Clin.Obstet. Gynecol.* 24,355.
- Bartlett, J.G., Onderdonk, A.B. and Drude, E., (1977) Quantitative bacteriology of the vaginal flora. *J. Infect. Dis.*136,271.
- Barousse, M.M., Steele, C., Dunlap, K., et al. (2001) Growth inhibition of *C.albicans* by human vaginal epithelial cells. *J. Infect. Dis.* 184, 1489-1493.
- Beigi, R.H., Austin, M.N., Meyn, L.A., et al. (2004) Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191,1124-1129.
- Bergman, J.J., Berg, A.O., Schneeweis, R., et al.(1984). Clinical comparison of microscopic and culture techniques in the diagnosis of *Candida* vaginitis. *J. Fam. Pract.* 18, 549-552.
- Bravo, A.B., Miranda, L.S., Lima, O.F. et al. (2009) Validation of an immunologic diagnostic kit for infectious vaginitis by *trichomonas vaginalis*, *candida* spp., and *gardnerella vaginalis* *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 63,257-260.
- Bradshaw, C.S., Tabrizi, S.N., Fairley, C.K., et al. (2006). The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J. Infect. Dis.* 194, 828-836.
- Campos, A.C., Freitas-Junior, R., Ribeiro, et al. (2008) Prevalence of vulvovaginitis and bacterial vaginosis in patients with koilocytosis. *Sao Paulo Med. J.* 126,333-336.
- Centers for Disease Control and Prevention, Workowski, K.A., Berman, S.M. (2006). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm. Rep.* 55(RR-11),51-56.
- Chaim, W., Foxman, J.D., Sobel, J.D. et al. (1997). Association of recurrent vulvovaginal candidiasis and secretory ABO and Lewis phenotype. *J. Infect. Dis.*, 176,828-830.
- DeLeon, E.M., Jacober, S.J. and Sobel, J.D., (2002) Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *B.M.C. Infect. Dis.* 2: 1-11.
- Donders, G., Bellen, G., Byttebier, G. et al. (2008) Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 199,613-619.
- Dennerstein, G.J. (1986) Depo-Provera in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *J. Reprod. Med.* 31,801-803.
- Diav-Citrin, O., Shechtman, S., Gotteiner, T., et al., (2001) (Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology*, 63,186-192.
- Eckert, L.O., Hawes, S.E., Stevens, C.E., et al. (1998). Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet. Gynecol.* 92,757-765.
- Fidel, P.L.Jr., Barousse, M., Espinosa, T., et al.(2004) An intravaginal live *Candida* challenge in humans leads to new hypotheses for the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *Infect. Immun.*, 72,2939-2946.
- Fong, I.W. (1992). The value of treating the sexual partners of women with recurrent vulvovaginal candidiasis with ketoconazole. *Genitourin. Med.* 68,174-176.
- Fredericks, D.N., Fiedler, T.L., Thomas, K.K., et al. (2007). Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J. Clin. Microbiol.* 45,3270-3276.
- Gardner, H.L. and Dukes, C.D.(1955) *Haemophilus vaginalis*: a newly defined specific infection previously clas-

- sified non-specific vaginitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 69,962-976.
- Giraldo, P., von Nowaskonski, A., Gomes, F.A., et al. (2000) Vaginal colonization by *Candida* in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstet. Gynecol.*, 95,413-416.
- Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Jams, J.D., et al. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 37,75-84.
- Gorbach, S.L., Menda, K.B. and Thadepalli, H. (1973). Anaerobic microflora of the cervix in healthy women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 117,1053.
- Hauth, J.C., MacPherson, C., Carey, C., et al. (2003) Early pregnancy threshold vaginal pH and gram stain scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188,831-835.
- Hillier, S.L. and Lau, R.J. (1997) Vaginal flora in postmenopausal women who have not received oestrogen replacement therapy. *Clin. Infect. Dis.* 25(Suppl2), S123-126.
- Hilton, E., Isenberg, H.D., Alpenstein, P., et al. (1992) Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann. Intern. Med.* 116, 353-357.
- Horowitz, B. (1986) Topical flu cytosine for chronic recurrent *Candida tropicalis* infections. *J. Reprod. Med.* 31,821-824.
- Huggins, G.R. and Peti, G. (1981) Vaginal odors and secretions. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 24,355.
- Iams, J.D., Romero, R., Culhane, J.F., et al. (2008) Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *371(9607)*, 164-175.
- Jacobsen, M.D., Duncan, A.D., Bain, J. et al. (2008) Mixed *Candida albicans* strain populations in colonized and infected mucosal tissues. *FEMS Yeast Res.* 8,1334-1338.
- Karla, A., Palcu, C.T., Sobel, J.D., et al. (2007) Bacterial vaginosis: culture -and PCR -based characterizations of a complex polymicrobial diseases pathophysiology. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 7: 9,485-500.
- Koumans, E.H. and Kendrick, J.S. (2001) Bacterial Vaginosis Working Group. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda. *Sex Transm. Dis.* 28, 292-297.
- Landers, D.V., Wiesenfeld, H.C., Heine, R.P., et al. (2004) Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J. Obstet. Gynecol.* 190, 1004-1010.
- Levison, M.E., Corman, L.C., Carrington, E.R., et al. (1979) Quantitative bacteriology of the vaginal flora in vaginitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133,139.
- Lipsky, M.S., Waters, T. and Sharp, L.K. (2000) Impact of vaginal antifungal products on Utilization of health care services: evidence from physicians visits. *J. Am. Board Fam. Pract.* 13, 178-182.
- Livengood, C. H., III, Ferris, D.G., Wiesenfeld, H.C., et al. (2007) Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet. Gynecol.* 110,302-309.
- Martinez, R.C., Franceschini, S.A., Patta, M.C. et al. (2009) Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can. J. Microbiol.* 55,133-138.
- McCormack, W.M., Rosner, B. and Lee, Y.-H. (1973) Colonization with genital mycoplasmas in women. *Am. J. Epidemiol.* 97,240.
- Ness, B., Hillier, S.L., Richter, H.E., et al. (2002) Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. *Obstet. Gynecol.* 100, 765-772.
- Nugent, R.P., Kronh, M.A. and Hillier, S.L. (1991) Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J. Clin. Microbiol.* 29,297-301.
- Nurbhai, M., Grimshaw, J., Watson, M., et al. (2007) Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *ok Cochrane Database Syst. Rev.* 2007 Oct. 17;CD002845.
- Nyirjesy, P., Seeney, S.M., et al. (1995) Chronic fungal vaginitis. The value of cultures. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 173,820-823.
- Ohmit, S.E., Sobel, J.D., Schuman, P., et al. (2003) A longitudinal study of mucosal *Candida* colonization and candidiasis among HIV-seropositive and at risk HIV-seronegative women. *J. Infect. Dis.* 188,118-127.
- Paavonen, J., Mangioni, C., Martin, M.A., et al. (2000) Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 96,256-260.
- Phillips, A.J. (2005). Treatment of non-albicans *Candida* vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 192,2009-1.
- Pirrota, M., Gunn, J., Chondros, P., et al. (2004) Effect of *Lactobacillus* in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial. *BMJ.* 329(7465),548.
- Reed, Bd., Gorenflo, D.W., Gillespie, B.W., et al. (2000) Sexual behaviours and other risk factors *Candida* vulvovaginitis. *J. Women's Health Gend. Based Med.* 9, 645-655.
- Richter, S.S., Galask, R.P., Messer, S.A., et al. (2005) Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J. Clin. Microbiol.* 43,2155-2162.
- Ryckman, K.K., Simhan, H.N., Krohn, M.A. and Williams, S.M. (2009) Cervical cytokine network patterns during pregnancy: the role of bacterial vaginosis and geographic ancestry. *J. Reprod. Immunol.* 2,174-182.
- Sanchez, S., Garcia, P.J., Thomas, K.K., et al. (2004) Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191,1898-1906.
- Sobel, J.D., Ferris, D., Schwebke, J., et al. (2006) Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 194,1283-1289.
- Schaller, M. and Weindl, G. (2009) Models of oral and vaginal candidiasis based on in vitro reconstituted human epithelia for the study of host-pathogen interactions. *Methods Mol. Biol.*, 470,327-345.
- Schwebke, J.R., Richey, C.M. and Weiss, H.L. (1999). Correlation of behaviours with microbiologic changes in vaginal flora. *J. Infect. Dis.* 180, 1632-1636.
- Schwebke, J.R. and Desmond, R. (2007) A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196,517.
- Seidman, L.S. and Skokos, C.K. (2005) An evaluation of butoconazole nitrate 2% site release vaginal cream (*Gynazole-1*) compared to fluconazole 150 mg tablets (*Di-*

- flucan)in the time to relief of symptoms in patients of vulvovaginal candidiasis. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 13,197-206.
- Singh, S., Sobel, J.D., Bhargava, P., et al. (2002) Vaginitis due to *Candida krusei*: Epidemiology, clinical, aspects, and therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 35,1066-1070.
- Sobel, J.D., Faro, S., et al. (1998).Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic diagnostic, and therapeutic consideration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178, 203-211.
- Sobel, J.D., Kapernic, P.S., Zervos, M., et al. (2001). Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185, 363-369.
- Sobel, J.D., Wiesenfeld, H.C., Martens, M., et al. (2004). Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N. Engl. J. Med.* 351,876-883.
- Sobel, J.D. and Mould, R.F.(1978) Recurrent genital candidiasis in women and the effect of intermittent prophylactic treatment. *Br. J. Vener. Dis.* 54,176-183.
- Sobel, J.D. (1986) Recurrent vulvovaginal candidiasis :a prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N. Engl. J. Med.* 315, 1455-1458.
- Sobel, J.D., Chaim, W., Naggapan, V., et al. (2003) Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*:use of topical boric acid and flucytosine. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189,1297-1300.
- Sood, G., Nyirjesy, P., Weitz, M.V., et al. (2000) Terconazole cream for non-*Candida albicans* fungal vaginitis: results of a retrospective analysis.*Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 8,240-243.
- Tashjian, J.H., Coulam, C.B. and Washington, J.A. (1976). Vaginal flora in asymptomatic women. *Mayo. Clin. Proc.* 51,557.
- Trama, J.P., Adelson, H.C., Raphaelli, I., et al. (2005). Detection of *Candida* species in vaginal samples in clinical laboratory setting. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 13, 63-67.
- Torok, M.R., Miller, W.C., Hobbs, M.M., et al. (2007) The association between *Trichomonas vaginalis* infection and level of vaginal lactobacilli, in nonpregnant women. *J. Infect. Dis.* 196, 1102-1107.
- Vazquez, J.A., Sobel, J.D., Demetriou, R., et al. (1994). Karyotyping of *Candida albicans* isolates obtained longitudinally in women with recurrent vulvovaginal candidiasis *J. Infect. Dis.* 170,1566-1569.
- Verteramo, R., Pierangeli, A., Mancini, E. et al. (2009) Human papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 200, 377-341.
- Vontver, L.A. and Eschenbach, D.A. (1981). The role of *G. vaginalis* in non-specific vaginitis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 24, 439.
- Wilson, J. (2004). Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm. Infect.* 80, 8-11.
- White, D.J., Habib, A.R., Vanthuyne, A., et al. (2001). Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal *Candida glabrata* infections. *Sex Transm. Infect.* 77,212-213.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 10/02/2009 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 11/03/2009