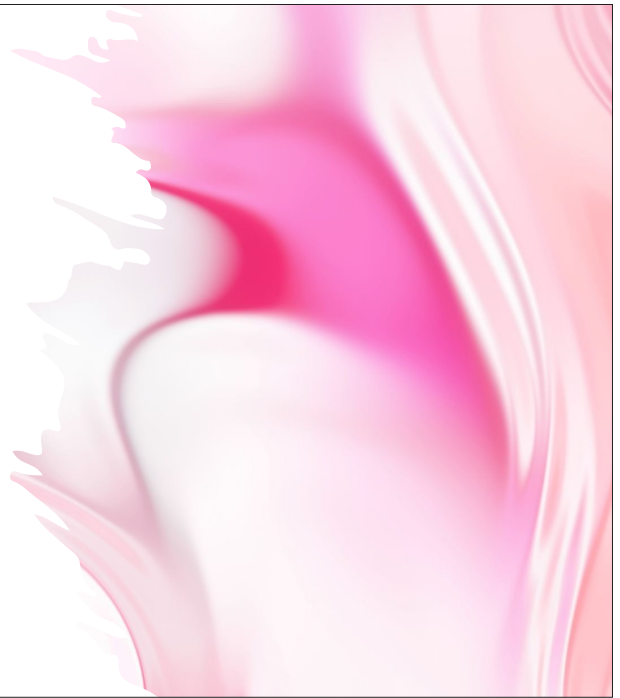


Mikrobiom vagine kliničke implikacije vaginalne disbioze

Ulla Marton



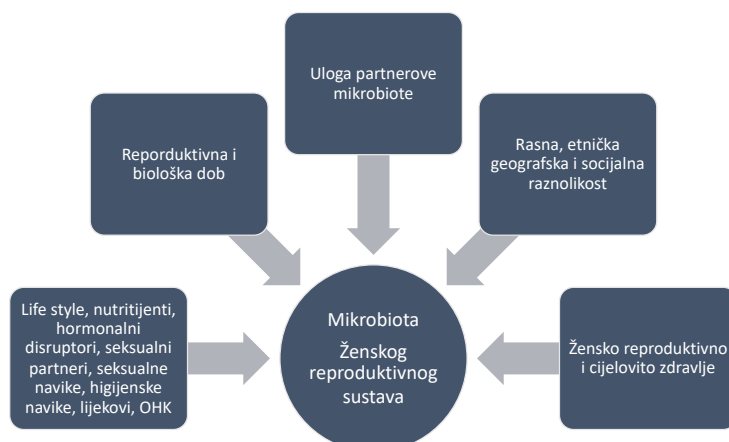
Vagina

The vagina connects the uterus to the outside world ...
The vagina receives the penis during sexual intercourse and also serves as a conduit for menstrual flow from the uterus, ... birth canal ... [Webmed.2020](#)

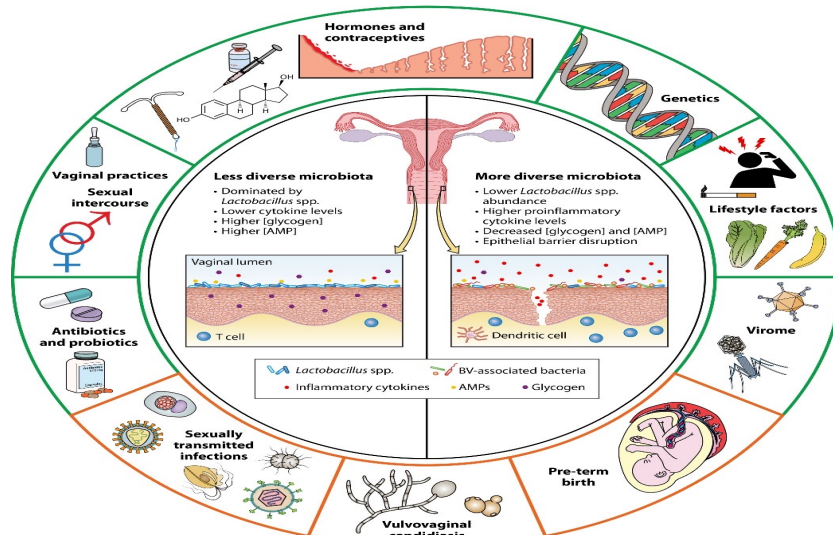
- Tobolac – korice maža
- Poveznica vanjskog svijeta s unutranjim reproduktivnim organima
- Svestran organ s iznimnim dinamičkim promjenama, s izravnim reproduktivnim posljedicama na mogućnost zanošenja, iznošenja trudnoće, sa zdravstvenim implikacijama na zdravlje ploda-novorodenčeta, reproduktivno i cjelovito žene
- SPB (infertilitet, gubitak trudnoća, prijevremeni porod, ginekološki rak)
- Spolno zdravlje - zdravstvene karktokočne i dugorične zdravstvene implikacije Sekvele – emocionalne, zdravstvene s odrazom na socioekonomsku društvenu dinamiku, javno zdravstvene implikacije
- Vagina je dinamični ekosistem, u izravnoj korelaciji sa životnom dobi, odnosno hormonskim statusom aktivnošću E2/P4 izravni utjecaj E2 na vaginalni okoliš – vaginalnu mikrobiotu



Reproduktivni mikrobiom

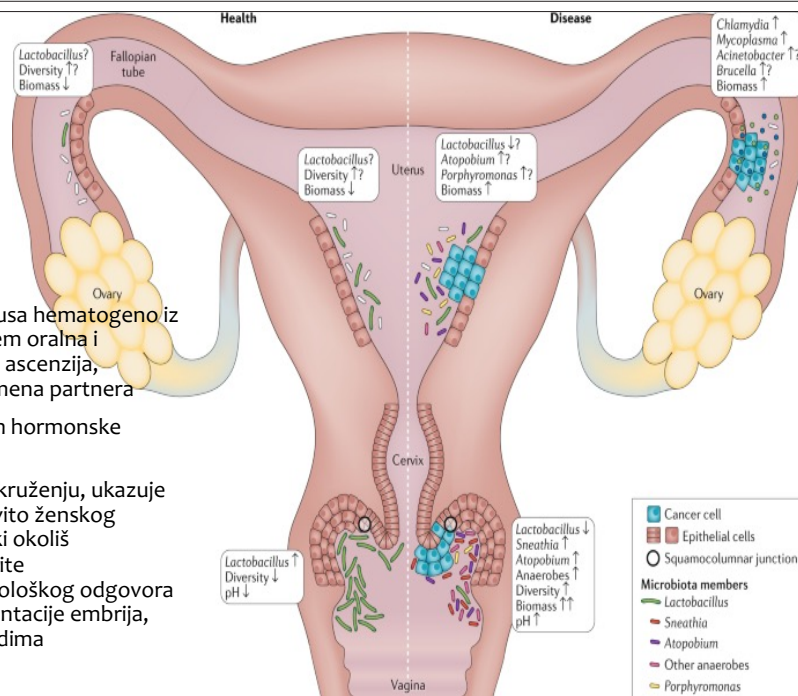


Utjecaj pojedinih čimbenika na stanje reproduktivnog mikrobioma



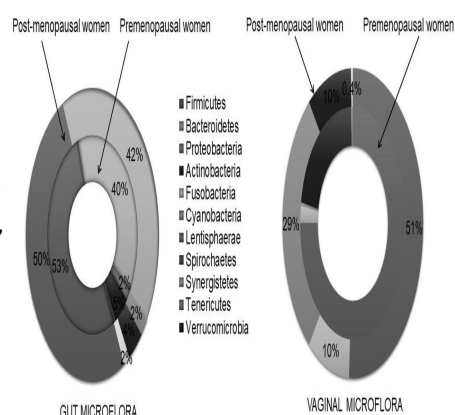
Ženski reproduktivni sustav

- Vagina
- Uterus – endometrij
- Put širenja / kolonizacije kavuma uterusa hematogeno iz crijeva, oralno iz usta, perkutinitatem oralna i perianlane mukoze jedinke, vaginalna ascenzija, seksualna aktivnost mikrobiota iz sjemena partnera
- Endometrijski mikrobiom pod utjecam hormonske aktivnosti
- Hipoteza o kavum kao ne sterilnom okruženju, ukazuje na značaj uterine mikrobiote na cjelovito ženskog zdravlje, održavanje i ishod imunološki okoliš endometrija služi za odgovor za različite mikroorganizme uz modeliranje imunološkog odgovora što moramogledati u kontekstu implantacije embrija, IVF postupcima i reproduktivnim ishodima
- Jajovodi



Vaginalni ekosistem odraz dramatičnih hormonskih promjena kroz životne cikluse žena

- Vaginalna mikrobiota slika životnih ciklusa u žena, djetinjstvo, adolescencija, reproduktivno razdoblje, trudnoća, menopauza i senij, fluktuirajuća razina hormona koja regulira MC s izravnim utjecajem na promjenu pH vagine
- U ranoj neonatalnoj dobi, vaginalni epitel sadrži visoke razine glikogena kao posljedice ekspozicije visokim razina posteljiničnog estrogena (estriol), stvarajući okoliš koji omogućuje stvaranje mliječne kiseline
- Nakon 6. postpartalnog tjedna gubi se razina laktobacila time se mijenja i razina pH, vaginalni pH tijekom djetinjstva je neutralan, blago alkaličan kao posljedica gubitka E2 maternalnog porijekla uz izostanka adrenalne i gonadalne aktivnosti, uz posljedični gubitak laktobacila koji stvaraju mliječnu kiselinu (u neonatusa)
- Porast vršne vrijednosti E2 unutar MC-a za posljedicu ima porast vaginalnog glikogena kao posljedica porasta razine laktobacila u vaginalnoj mikrobioti s posljedičnom promjenom pH 4,5-5,0
- Ulaskom u II hormonsku tranziciju kao posljedica pada E2, dolazi do posljedičnog pada glikogena time i razine laktobacila odnosno produkcije mliječne kiseline s posljedičnom promjenom pH gubitak kiselosti i porasta lakaličnom mljeja
- Istraživanja vaginalnog mikrobioma žene fertile dobi

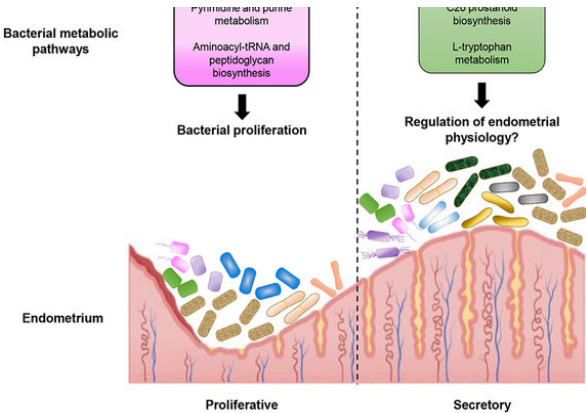


Estrogen i progesteron – reproduktivni mikorbiom

Estrogen E2	Progesteron P4
Proliferacija i diferencijacija epitelnih stanica vagine, gubitak međustaničnih veza	Različiti učinak na vaginalnog mikrobioma u odnosu na estrogen dominantan u sekretronoj fazi ciklusa u etrosnim ciklusima stanjenje epitela vagine, porast leukocita koji migriraju kroz viginalni epitel porast suceptibilnosti na SPB čibenike u II fazi ciklusa
Hormonalna aktivnost omogućuje razvoj barijerne aktivnosti putem, potiče se rast i razvoj laktobacila te glikogen iz epitelinih stanica pod utjecajem lactobacilla razvija mliječnu kiselinu kiseli pH 4,5-5,0 i onemogućuje rast patogena <i>G. vaginalis</i> and <i>N. Gonorrhoeae</i>	Nemaju svi gestageni jednak učinka na mikrobiom vagine, ovismo o učinku na estrogenske receptore
Nastaju biosurfaktanti, bakteriostatske molekule te NO, H ₂ O ₂	Razlučivanje učinka gestgena na različite ciljne organe reproduktivnog sustava, endometrijski odgovor na različite gestagene dolazi do pada raznolikosti laktobacila endometrijskog mikrobioma
Sinergističkim djelovanje lactobacilla i E2 stvara se žaštini ekosistem za ženski reproduktivni sustav. E2 dovodi do supresije u produkciji AMPs humani β defensin-2 (HBD-2), elafina ali dolazi do porast proinflatarnih citokina koji potiču antimikrobni odgovor tijekom proliferatavne faze ciklusa	Utjecaj P4 na endometrij – endometrijska receptivnost

ZDRAVLJE VAGINE

- Lactobacilli kao predominantnui bakterijski soj vagine, tkz. "dobre bakterije" mliječnog vrenja i održavanjem kiselosti vagine, Laktobacili proizvode mliječnu kiselinu ↑ kiselost rodnice, s predomiatnim sojevima *lactobacillus crispatus*, *rhamnosus*, *gasseri* i *jensenni*
 - kisela sredina, proizvonja NO i H₂O₂ rodnice prirodna je barijera za infekciju i iritaciju, jer potiskuje rast loših bakterija
 - mehanizmom kompetitivne inhibicije vežu se na ista aktivna mjesta receptora na koje se vežu i patogene bakterije što sprječava njihovo vezanje
 - Stabilitet vaginalne mukoze i sluzi
 - kliničke implikacije: sprečavanje rekurentnih vaginalnih infekcija, održavanje vaginalne homeostaze za sprečavanje kliničkih kratkoročnih i dugoročnih posljedica (infertilitet, sterilitet, PP, IUGR, dugoročne razvojne sekvle kod djece, socio ekonomski efekti)
 - Znanstveno dokazna veza suboptimalne prehrane i rizik od nepovoljne ravnoteže bakterija u rodnici, povišeni unos energije (šećera) ↑ rizik od bakterijske vaginoze za 40 %
 - Preporučeni način primjene probiotičkih pripravaka je peroralnim putem, Kolonizacija laktobacila unutar GI uz dodatne imunomodulatorne
- Škerk, V., Ferinčević, R., Markotić, A., Andrašević, S., Milošević, V., Vargović, M., Begovac, J. (2010). Research on the efficacy of prophylactic use of *Acidophilus*® probiotic in women with recurrent cystitis. *Infektološki glasnik*. 30 (1), 21-25. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/59787>



Firmicutes			
<i>Lactobacillus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Carnobacterium</i>
<i>E. coli</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Sphingobium</i>	<i>Burkholderia</i>
Actinobacteria		Bacteroidetes	
<i>Gardnerella</i>	<i>Propionibacterium</i>	<i>Atopobium</i>	<i>Prevotella</i>
			<i>Sneathia</i>

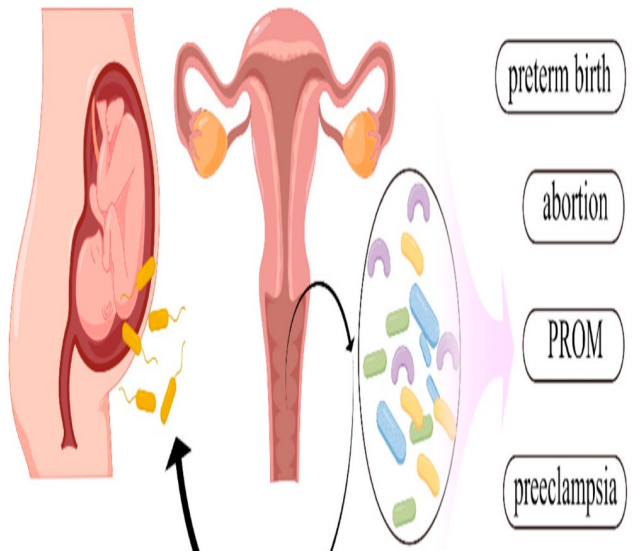
Utjecaj menstruacijskog ciklusa na uterini mikrobiom

- Proliferativna faza ciklusa pod direktnim utjecajem E2, ↑ rast endometralnog mikrobioma, ↑ *lactobacillus*,
- Sekretrorna faza ciklusa, ↓ *lactobacilla* ↔ dominantni tip bakterija,
- P4 zaustavlja mitozu i sintezu DNK i potiče vakuolizaciju, stvaranje glikogena i aktivnost mitohondrija. Sedam dana nakon ovulacije endometrij postiže receptivnost koja traje 4 dana (**implantacijski prozor**) i samo tada može doći do nidacije.
- Stanice strome pod utjecajem P4 i autokrinih (parakrinih) promjena stvaraju **deciduu**, koja je endometrij trudnoće. Visoka razina P4 oponira E, održava integritet leukocita i lizosoma. Potiče enzime konverzije estradiola, podržava hemostazu i stvaranje Pg F2ai aktivnost TGF-β. P4 je važan modulator prostaglandina i citokina.

5/4 & crijevni mikrobiom

- Crijeva mikrobiota – zaboravljeni organ prerasta br stanica ljudskog tijela 1.3:1 (ekološka zajednica simbiota, ekto/endokomenzala, patogenih mikroorganizama-bakterija, virusa, protista, gljiva, arachae)
- 1/3 mikrobiote istovjetna humanoj populaciji, 2/3 nosi osobnost pojedinca – finger print
- Dinamička promjena tijekom cijelog života zrcalna slika stila i načina života, prehrana, stres, infekcije, genetika domaćina, antibiotici, hormoni, starenje ↓ brojnost i raznolikost postaju proupalna
- „Drugi mozak” crijeva 🧠 **živčani sustav**, izravna povezanost hijerarhinskim slijedom enterički živčani sustav ENS, simpatičkih ganglija i vagusa
- Imunosni sustav (stečeni i prirođeni) i **neuroimunost**, epitel crijevnih sluznica sadrže enterocite, sekretrone stanice, kemosenzorne stanice, limfno tkivo koji su stimulirani preko antigena bakterija (peptoglikani, polisaharidi ...)
- Stimulacija endokrinih stanica putem bakterijskih produkata, glukagonu slični peptid GLP-q i peptid YY-PYY, neurotransmitera serotonina (5 HT hidroksitriptamin), kateholamini, GABA histamin, triptofan, kinurenin

- Studije potvrđuju intenzivne metaboličke endokrinološke, imunološke promjene tijela žene tijekom trudnoće promjene obuhvaćaju vaginalnog ekosistema koji se mijenja tijekom tromjesječja
- U trudnoći razina estrogena u formi **estriola**, raste tijekom trudnoće
- (razina E2 u urinu raste od 4 µg/24 u satu u prvom tromjesječju do razine od 50,000 µg/24 po satu u trećem tromjesječju)
- E2 potiče odlaganje glikogena u epitelnim stanicama vagine, dovodi do metaboliziranja glukoze unutar epitelnih stanica koji se konvertira u mliječnu kiselinu staničnim metabolizmom
- Tijekom trudnoće dolazi doveliki promjena u sastvu vaginalnog mikrobioma izuzev prisustva *Lactobacillus*, vagina aktivira posve novi mikrobn milje koji se sastoji (*Atopobium*, *Aerococcus*, *Gemella*, *Sneathia*, *Parvimonas*, *Gardnerella* *Megashaera*) niske razine u prvom tromjesječju u odnosu na drugo i treće tromjesječje
- Lactobacilli čine osnovnu strukturu mikrobiote vagine u II tromjesječju uz gubitak dominacije ulaskom u zadnje tromjesječje simulacija vaginalne disbioze



Utjecaj vaginalnog mikrobioma na tijek i ishod trudnoća, životnog tijeka

- Genetika, majčino zdravlje, prehrana, način i tijek trudnoće (komplikacije PIH, GD, PPI ...) način poroda i dojenja utječu na crijevnu mikrobiotu.
- Postizanje stabilizata crijevne mikrobiote do 3 god.
- Mikrobiom posteljice
- Postizanje imunostne ravnoteže th1 i th2 stanica, dominacija th2 stanica s ciljem izbjeglo odbacivanja fetusa
- Stabilitet vaginalne mukoze i sluzi
- kliničke implikacije: sprečavanje rekurentnih vaginalnih infekcija, održavanje vaginalne homeostaze za sprečavanje kliničkih kratkoročnih i dugoročnih posljedica (infertilitet, sterilitet, PP, IUGR, dugoročne razvojne sekvle kod djece, socio ekonomski efekti)

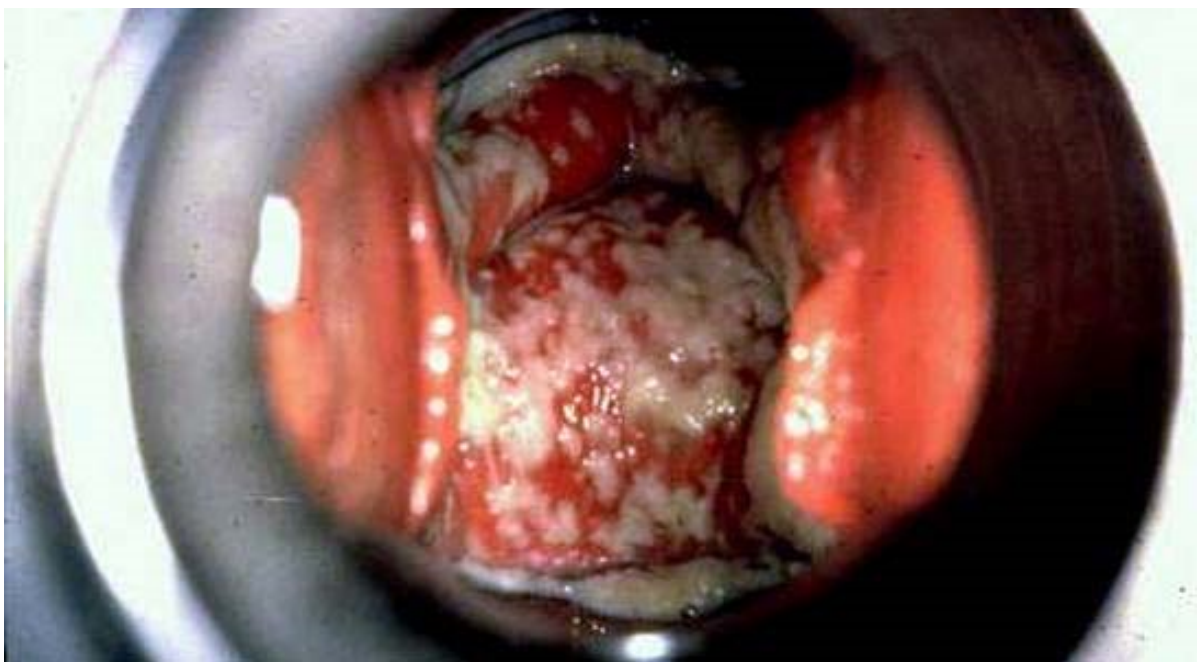


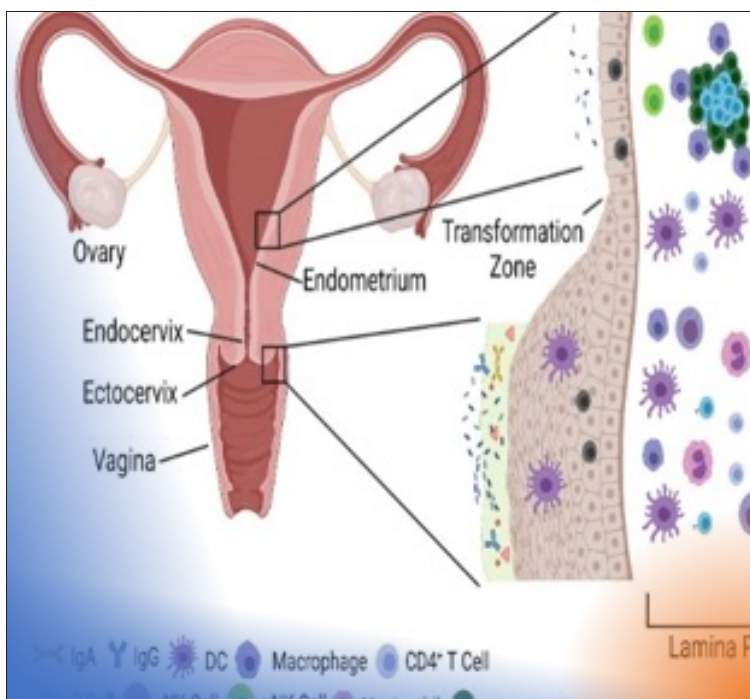
Djevojčice - adolescencija

- Alkalna sredina
- Individualna promjena vaginalne mikrobiote bilježi se tijekom perimenarhalnog razdoblja, neravnomjernost odnosa G+ i G – koka, ↑ lactobacila neposredno prije nastupa menarche stimulacija stvarnja mucina, ↔ lokalnog pH
- Vaginalni pH u menarchalnih djevojaka je nešto veći u komparaciji s pH vagina nakon nekoliko ginekoloških godina
- Dinamička i individualna promjena vaginalnog ekosistema
- Čimbenici rizika: urinarne infekcije, diabetes mellitus tip I, astma, autoimune bolesti, dulja ekspozicija farmakološkoj terapiji (kortikosteroidi, antibiotici), strano tijelo, seksualni abusus, seksualna aktivnost, prijevremeni pubertet, prepubertetsko krvarenje
- Etiologija: candida, trichomonas vaginalis, gardnarella vaginalis

Reproduktivno vršna dob

- Bakterijska vaginoza sinonim za disbiozu vaginalne flore (*Mobiluncus curtisii*, *M. Mulieris*, *Mycoplasma hominis*, i anaerobe bakterije *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *porphyromonas* spp.)
- BV rekurentnost u 80% populacije unutar 1-3-9 mj.
- BV sinonim za rekurentne vaginitise, cervicitise, prijevremeni pobačaje, prijevremeni porod, infertilitet, sekundarni sterilitet, onkološke konzekvence (HPV) ↔ operativni zahvati
- Zdravstvene implikacije ovisno o tijeku kliničke slike i o polimikrobnosti / koinfekciji s *chlamydom trachomatis*, HPV, HSV, HIV
- Antimikrobna terapija (metronidazol, klindamicin ili dequalinium klorid) kratkoročno poboljšanje zbog razvoja rezistencije GV subtitiova A/D
- Adekvatna kratko i dugoročna zdravstvena skrb, adekvatna antimikrobna terapija i uvođenjem profilaktičke terapije, otklanjanje predisponirajućih ko-čimbenika
- Uporba suplementacije rasta *Lactobacilla* / E2, borna kiselina, mliječna kiselina sniženje pH uporaba probiotika, transplantacija vaginalnog mikrobioma u pacijentica s rekurentnom bakterijskom vaginozom
- Zdravstvena edukacija adekvatna terapija i profilaksa i skrb





UZROK vulvovaginitisa

Infekcije

bakterije, virusi, gljivice, protozoi, virusi

Iritacija

Spermicidna sredstva, lubrikanti, cervikalne kape, spužvice, menstruane čašice

Detergenti, omekšivači, sapuni, dezodoransi, strana tijela u vagini, irigacija vagine, stintetičko rublje, stolica, rektovaginalna fistula

Tumori

Rak vulvae, vagine, cerviks, endometrija

Iradijacija

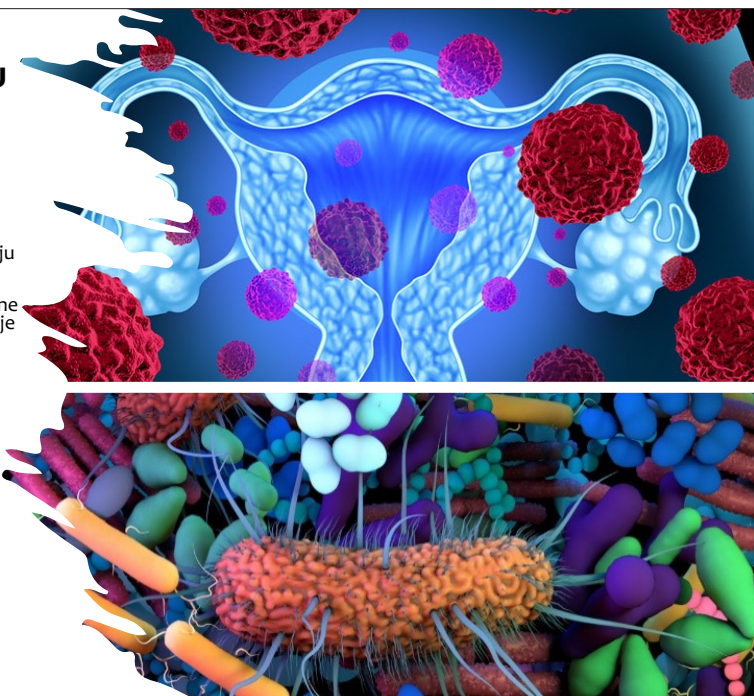
Farmakološka terapija (antibiotici)

Vulvovaginitis

- vulvovaginitis +/- urogenitalna infekcija
- javlja se kod žena i djevojaka bilo kojeg životnog doba
- > ¼ žena reproduktivnom periodu života ima problem sa vaginalnim i/ili urinarnim infekcijama
- prema podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) iz 2017.god. najčešći uzrok vaginalnih infekcija je bakterijski vulvovaginitis i vaginalna kandidijaza
- Incidenција 50% Q tijekom života
- rekurentna IMS +/- genitalna manifestacija unutar 6. mj bilježi pojavnost od 30%, unutar 1. god 3% Q
- Većina reinfekcija nastaje unutar 2-12 tj. nakon inicijalne infekcije i provedene terapije

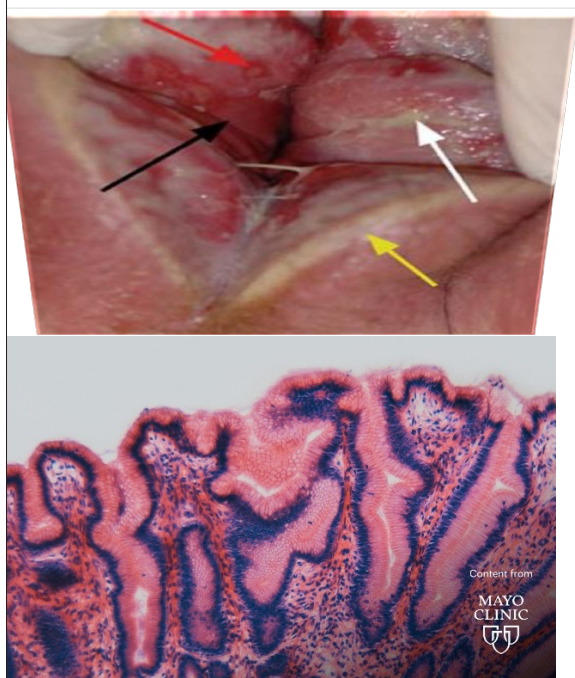
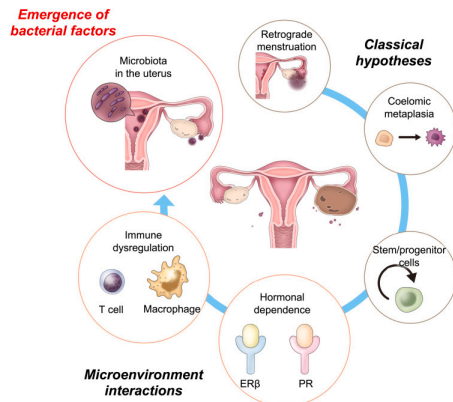
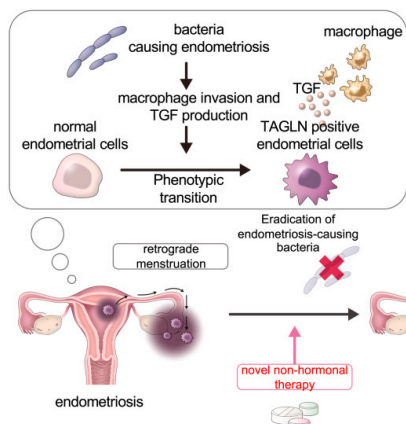
Estrobolon most između crijeva i hormonalne ravnoteže

- Estrobolom kolekcija crijevnih bakterija koje sudjeluje u modulanju i metabolizmu E2
- Crijevna disbioza koja dovodi pojačanom lučenju betaglucuronidase, enzima koji vraća estrogen nekonjugiranu aktivnu formu što dovodi do njegov vezanja putem receptora na ciljne organe
- Povišena vrijednost betaglucuronidase povezuje se sa :
- PMS
- Pretilosti
- Metabolički sindrom
- Estrogen ovisni karcinom (dojka, prostata)
- Endometrioza
- Infertilitet
- Promjena raspoloženja
- KVB Srčane bolesti
- Osteoporoza



Emerging bacterial factors for understanding pathogenesis of endometriosis

Ayako Muraoka,^{1,*} Akira Yokoi,^{1,2,3} and Hiroaki Kaiyama¹ iScience. 2024 Jan 19; 27(1): 108739. Published online 2023 Dec 15

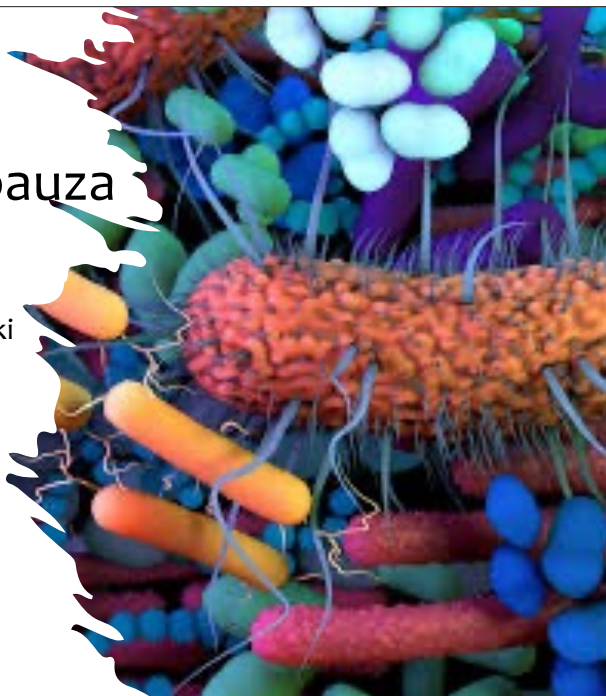


Perimenopauza - menopauza

- Dramatičan E2 ekspozicije vaginalnog epitela, stanjenje epitela vagine pad razine glikogena produkcije mliječne kiseline promjena pH vaginera ↔ patogenih bakterija posebice kolonizacija enteričkim bakterijama
- Slika vaginalnog okoliša u direktnoj korelaciji s duljinom izoženosti E2 deficitom
- Colpitis vetularum, deksamacijski vulvovaginitis & rekurentnim uroinfekcijama
- Vaginalni epitel, mehanički i kemijski promijenjen, neadekvatnost odgovora na kolonizaciju mikroorganizanama usljed ↓ E2, lakša adherencija mikroorganizama, ↓ u lokalnom imunološkom odgovoru
- VVA anatomske promjene introitusu vagine, promjena pozicije orifituma uretre – superficijalna infekcija
- Brza rekolonizacija, zbog slabijeg biološkog odgovara tijela, reinfekcija nakon spolnog odnosa – dob partnera
- Neadekvatno provođenje antimikrobne terapije – svi partneri !
- Samoliječnje, socijalna neugoda

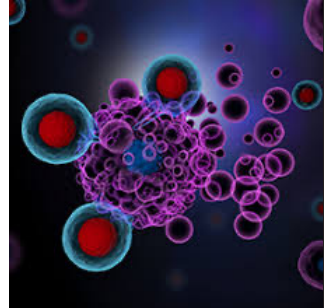
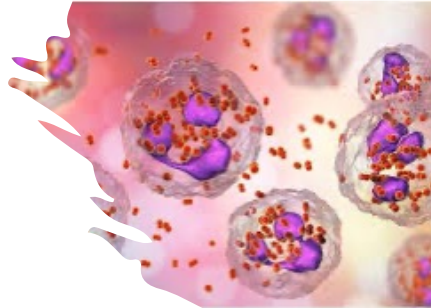
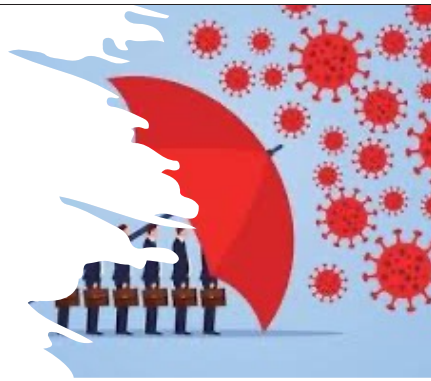
Perimenopauza - menopauza

- Razdoblje menopauzalne tranzicije P4 ↓ promjena dinamičnosti ciklusa, estrogenski deficit promjena pH ↔ vaginalnog mikrobioma
- Promjena crijevnog mikrobioma, starenje, prouplani mehanizam
- Nedostatak lactobacilla porast pH, neadekvatni odgovor sluznice na patogene čimbenike, porast infekcija



Terapijske mogućnosti

- Probiotici, prebiotci, postbiotici
- Oralna
- Vaginalna
- Oralna + vaginalna primjena
- Fekalna transplantacija mikrobiote FMT
- VMT  vaginalna transplatacije mikrobiote (prijenos vaginalne mikrobiote majke na lice i kožu djece rođene SC-om)
- Prehrana, unos nutrijenata, tjelesna aktivnost, promjena životnog stila



Sinonim feminosti

Vagina ... Rekla bih da cijeli svijet zaočinje u vagini ... vagina čarobno mjesto s nizom interakcija, dobro skrovito, dovoljno intrigantno, nedokučivo, mekano, zavodljivo, dinamički prilagodljivo ali i izdajničko kada su u pitanju hormonski statusi, emocionalni odnosi, psihofizički stres ...

Vaginu vrlo često pasificiraju često kao mjesto usluge za penis, a ona nije samo pasivno mjesto u kojem penis caruje već i mjesto koje omogućuje prokreaciju, rađanje, eliminaciju sekreta i krvi, mjesto koje omogućuje nastajanje života.

Uvidom u njezin svijet saznaziti ćete štošta o ženi i njezinom svijetu

Ulla Marton

