

VAGINA – EN EKOLOGISK ENHET

I vagina möter yttervärlden kroppens sterila inre. Här finns en unik miljö som tål stora påfrestningar i form av bakteriella angrepp och ständiga hormonella förändringar.

För att den ekologiska balansen skall kunna upprätthållas bör antibiotika i möjligaste mån undvikas.

Vaginas ekologi uppvisar många likheter med munhålan. Båda är slemhinneklädda hålrum, där yttervärlden möter kroppens sterila inre och i bådas miljö har skydd utvecklats åt den inre världen.

Tre saker måste man ta hänsyn till när man talar om ekologi och infektionsförsvar i vagina, nämligen bakteriefloran, de i vaginalsekretet lösta substanserna och vaginallepitelet.

BAKTERIEFLORAN

Brown publicerade 1989 en studie, efter att ha odlat från vagina hos 54 kvinnor under tre olika menstruationscykler, sammanlagt nio gånger per kvinna [1]. Han fick fram 4 997 isolat, varav 1 495 inte gick att karaktärisera. Detta visar med enfass på den oerhörda komplexiteten i den vaginala bakteriefloran och man förstår att uttrycket »the bacteriologist's nightmare», om en allmän odling från vagina, inte tillkommit av en slump.

Döderlein, som verkade under 1800-talets sista decennium, ansåg att det var en renkultur av (aeroba) laktobaciller i vagina. Först på 1930-talet fann man att det också fanns anaeroba bakterier, och 1973 visade Gorbach att de anaeroba bakterierna var en tiopotens fler än de aeroba [2]. I den aeroba bakteriegruppen finner man flera vanliga urinvägs-

patogener som stafylokocker, streptokocker och ibland coli. Bland anaeroberna finns bl a bakterier som växer till i antal vid bakteriell vaginos, som peptokocker, peptostreptokocker, Bacteroides; i båda grupperna dominerar laktobaciller. Det finns också s k fakultativt anaeroba laktobaciller som kan tillhöra båda grupperna [3].

Flera mekanismer genom vilka de olika bakteriearterna underlättar livet för varandra är kända. Den enes slutprodukt kan vara den andres substrat, och aeroba bakterier underlättar för anaeroba genom att konsumera syrgas. Vidare är väl känt att betalaktamasproduktion underlättar för bakterier som ej producerar detta ämne att skydda sig mot antibiotika, liksom att vissa bakteriers bildande av immunglobulin A-proteas skyddar andra mot immunglobulin A [4].

Ny syn på den sura miljön

Av tradition har vi fått lära oss att laktobaciller åstadkommer den sura miljön i vagina genom nedbrytning av epitelcellers glykogen till mjölksyra, ett synsätt som börjat ifrågasättas. Onekligen är det så att laktobaciller trivs i ett surt pH och säkert bidrar till den sura miljön, men man har iakttagit att nyfödda flickor har surt pH i vagina utan att ha blivit koloniserade med laktobaciller. Surt pH kan också finnas hos kvinnor hos vilka man inte kan odla fram ena laktobacillen. Fettsyror bidrar säkerligen också minst lika mycket till den sura miljön [1, 5]. Det förefaller inte heller särskilt troligt att kvinnor primärt skulle vara beroende av en enda bakterieart för att etablera ett lågt pH-värde.

Man måste samtidigt tillerkänna laktobacillen en viss betydelse för infektionsförsvaret. Laktobaciller bildar bakteriociner och kan därmed hindra tillväxten av bl a gonokocker [6]. Man har också dragit slutsatsen att väteperoxid, bildad av laktobaciller, är av betydelse eftersom de laktobaciller som finns kvar vid den uttalade störning av ekologin som bakteriell vaginos innebär inte har förmåga att bilda detta ämne [7]. Experimentellt är visat att laktobaciller med respektive utan väteperoxid

har olika förmåga att påverka patogena bakterier [7]. För att en patogen skall kunna få fäste i vagina måste den kunna adherera till epitelcellerna, och där kan laktobacillerna ställa sig i vägen – i engelsk litteratur talar man om steric hindrance.

Terapifunderingar

Eftersom laktobaciller har bedömts ha en sådan central roll i vaginas ekologi är det inte konstigt att terapifunderingar rörande behandling med laktobaciller har uppkommit. Detta har inte minst lett till en vildvuxen flora av olika hälsokostpreparat och att kvinnor provar självbehandling med fil och yoghurt [8, 9].

Problemet är att varje kvinna har mellan noll och fyra olika laktobacillstammar och att den ena kvinnans laktobacillstam inte är den andras lik [1]. Eftersom epiteladherens är en förutsättning för att en laktobacillstam på något sätt ska kunna påverka miljön kan man alltså egentligen bara använda kvinnans egna laktobacillarter. Detta begränsar följaktligen användningen och dessutom finns det flera skäl att direkt avråda från sådant experimenterande eftersom de tillförda laktobacillerna kan lura bakteriefloran att angripa de egna laktobacillerna [1, 4].

Det finns vidare risk för att de tillförda bacillerna kan ha med sig ärftlig belastning av samma slag som t ex gener kodande för bildning av betalaktamas och slutligen finns en risk att bakteriella föroreningar kommer med [9].

Laktobacillerna konkurrerar med jästsvamp om bindningsställena på skivepitelet och av det följer att om laktobacillerna slås ut av antibiotika, vilket de lätt gör, kan det i stället bli en överväxt av jästsvamp [10].

Stabil miljö

Trots allt måste den vaginala mikrofloran sägas vara en mycket stabil miljö. I en studie av Shubair fick 20 friska kvinnor spola vagina varje dag under en vecka med samma klorhexidinlösning som används vid steriltvätt inför operation. Man odlade från vagina, dels före behandlingen, dels en vecka och en månad efter, och konkluderade att floran

Författare

INGA SJÖBERG

överläkare, kvinnokliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

förblev väsentligen oförändrad av denna behandling. Dock uppkom en liten förändring – och den var kanske inte helt betydelselös. Som en konsekvens av behandlingen blev fyra av kvinnorna koloniserade med coli och tre med Klebsiella, mikrober som ju inte är helt oskyldiga [11].

För drygt tio år sedan fann man i en studie från Uppsala att det inte var någon skillnad i infektionsfrekvensen efter vakuumaspiration vare sig man gjorde vaginaltvätt före eller inte [12]. Med tanke på den tidigare nämnda studien kanske man rent av gör mer skada än nytta genom att tvätta!

Men, märk väl, detta gäller friska kvinnor. Om kvinnan har en bakteriell vaginos är det en ökad risk för postoperativ infektion om inte vaginosen behandlas preoperativt [13].

Ny stabilitet vid störd flora

Om floran däremot har störts på något sätt tycks det uppkomma en ny stabilitet. När kvinnor med bakteriell vaginos följdes upp efter behandling med metronidazol eller klindamycin var visserligen större delen besvärsfria direkt efter behandlingen, men tre månader senare var endast några få procent asymtomatiska [14]. Samma situation tycks föreligga hos kvinnor med återkommande jästsvampsinfektioner. Trots återkommande behandling fortsatte kvinnorna att vara koloniserade med samma jästsvampstyp under lång tid [15].

Ospecifik vaginit – vad är det?

I läroböcker kan man läsa att specifik vaginit står för hälften av all vaginit. Nu när Trichomonasinfektion nästan försvunnit bör emellertid denna siffra ha stigit påtagligt. I en uppsats från Holland kunde man visa att kvinnor med symtom i form av flytning och vaginal irritation ofta var koloniserade med streptokocker, stafylokocker och andra patogena bakterier medan symtomfria kvinnor saknade dessa [16]. I dessa fall kan man kanske trots allt ha hjälp av en allmän odling från vagina om man har en tydlig frågeställning på remissen (patologisk vaginalflora? växt av dominant patogen?) och en intresserad bakteriolog.

DE LÖSTA SUBSTANSERNA

I vaginalröret samlas sekret från tubor, endometrium och cervix. Det mesta av sekretet utgörs emellertid av ett transsudat genom epitelet. Med detta följer näringsämnen som proteiner och polysackarider men också t ex antibiotika [17]. Mängden sekret varierar beroende på hormonellt status, dels under menstruationscykeln, dels pre- och

postmenopausalt. En vaginit leder i allmänhet till att mängden ökar.

Ämnen med föga känd funktion

I vaginalsekretet finner man en rad ämnen vilkas funktion är föga känd, bl a albumin, fria aminosyror, enzymer och immunglobuliner [17]. Många tjänar som nutrition eller viktiga spårämnen för bakterier [18]. Exempelvis har det visat sig att många patogena bakterier är beroende av järn för sin tillväxt [19], sannolikt är det därför djupare genitala infektioner lättast får fäste i anslutning till menstruation och att det lätt blir bakterieväxt i hematomet. Det fria järnet tas i blodet hand om av transferrin, och i sekret finns ett liknande ämne, laktoferrin.

I en studie av Cohen visades att laktoferrinmängden varierade under menstruationscykeln på så sätt att den ökade fram emot menstruationen [20]. En intressant sidoakttagelse var att kvinnor som använde peroral antikonception hade genomgående låga nivåer av laktoferrin, vilket innebar att mer järn fanns tillgängligt i vaginalsekretet.

Varierande resultat vid antibiotikabehandling

Antibiotika kan tjäna som ett ytterligare exempel på betydelsen av olika lösta substanser. Jag har tidigare visat att koncentrationen av penicillin V i vaginalsekretet långsamt steg efter att en engångsdos på 1 gram hade intagits, medan nivåerna i serum och saliv sjönk. Övåntat visade det sig att 15 timmar efter intaget var koncentrationen i vaginalsekretet mycket hög, nästan i nivå med de högsta serumnivåerna [21]. När studierna sedan fortsatte med de bakteriologiska förändringar som en tiodagarskur av penicillin V åstadkom blev det högst varierande resultat hos sex friska kvinnor, från ingen påverkan alls i undersökta parametrar till en dominant växt av gramnegativa tarmbakterier eller jästsvamp [22]. Och då ska man betänka att penicillin V ändå har ett tämligen smalt spektrum!

Jonsson har i ett nyligen utgivet arbete rörande STD-epidemiologi inom en kohort ungdomar i ett studentbostadsområde i Umeå visat att de kvinnor som uppgav att de besvärades av flytningar signifikant oftare hade behandlats för klamydia [23]. Trolig förklaring till detta är att antibiotikabehandlingen har stört ekologin med flytningsbesvär som följd.

Olika antal vita blodkroppar

Traditionellt har antalet vita blodkroppar i vaginalsekret sagts vara omvänt proportionellt till närvaron av en eventuell infektion. I en viktig, vardags-

nära studie har emellertid Larsson visat att antalet vita blodkroppar varierar under menstruationscykeln på ett icke förutsägbart sätt hos friska kvinnor [24]. För att diagnostisera en infektion krävs att antalet vita blodkroppar ska vara förhöjt men det omvända gäller således inte. Det kan finnas rikligt med vita blodkroppar hos en helt frisk kvinna.

Vid bakteriell vaginos, ett tillstånd som karaktäriseras av dålig lukt och ofta mycket riklig flytning, är det påfallande att det ofta är få vita blodkroppar, och en del tankekraft har använts till att försöka förklara detta. Amsel har visat att Gardnerella vaginalis bildar ett hemolysin och dragit slutsatsen att detta påverkar de vita blodkropparna i icke önskvärd riktning [25]. Vidare är känt att Bacteroides species, som också finns i riklig omfattning vid bakteriell vaginos, bildar ett succinat, som kan påverka vita blodkroppars kemotaxis så att antalet vita blodkroppar minskar [4].

VAGINALEPITELET

För alla gynekologer är väl känt att en senil kolpit behandlas med östrogen och inte med antibiotika trots att definitionsmässigt är en infektion. I samband med östrogenernas försvinnande vid menopaus undandras förutsätningarna för bl a laktobaciller och man kan då i stället få en dominant växt av tarmbakterier. En liknande situation kan flickor före menarche råka ut för. Det är då oftast bakterier från svalgfloran som råkat komma in i vagina med symtom som följd [26].

Vaginalepitelet genomgår cykliska förändringar under menstruationscykeln i likhet med endometriet [27]. Premenstruellt minskar östrogenreceptorhalten, de ytliga cellagrenen slits av och slemhinnan blir tunnare [28]. Min hypotes är att detta bidrar till att svampsinfektioner då har en tendens att blossa upp.

Det är ett kliniskt välkänt faktum att peroral antikonception gör skivepitelet tunnare, mera likt det premenstruella epitelet. I de kliniska studier som föregick introduktionen av den levonorgestrelfrisättande spiralen fann Lukkiaiinen att östrogenreceptorhalten i endometriet gick ned nästan till noll [Kerstin Andersson, Göteborg, pers medd, 1996].

I bröstet har man funnit samma menstruella variation i östrogenreceptormängden som i vaginalepitelet. När man också undersökte kvinnor med peroral antikonception fann man lägre nivåer utan någon menstruell variation [29].

Kvinnor med det svårförklarade tillståndet vulvavestibulit, som innebär en situation med mycket tunna slemhinnor i vestibulum vulvae, har börjat med per-

oral antikonception tidigare i livet än en kontrollgrupp [30]. Vi har i en egen studie funnit att denna patientgrupp har färre östrogenreceptorer än en kontrollgrupp [opubl data].

Jästsampsinfektioner i p-pillrens barndom

I p-pillrens barndom var det tydligt att dessa medförde en ökad risk för jästsampsinfektioner. Senare har hävdats att denna risk inte längre finns med moderna, lågdoserade piller. I en nyligen publicerad epidemiologisk studie fann man emellertid ett starkt samband mellan jästsampsinfektion och peroral antikonception [31]. Orsaken till detta skulle kunna vara densamma som till att jästsvamp lättare recidiverar premenstruellt – tunnare slemhinnor. Det är också känt att ett intensivt sexuellt liv medför fler jästsampsinfektioner – slemhinnan slits helt enkelt ned [32].

Allt talar för att man för bibehållandet av vaginas ekologi skall undvika antibiotika så mycket som möjligt. Det finns dessutom indicier på att peroral antikonception kan påverka slemhinnor negativt.

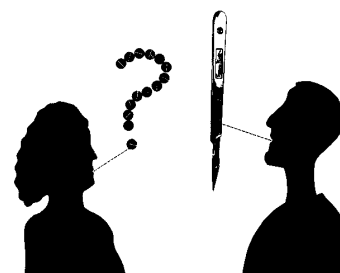
Referenser

- Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Inf Dis* 1990; 12: 856-72.
- Bartlett JG, Polk BF. Bacterial flora of the vagina: quantitative study. *Rev Inf Dis* 1984; 6 suppl 1: S67-72.
- Larsen B. Vaginal flora in health and disease. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 107-21.
- Klebanoff SJ, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorff AM. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating lactobacilli. *J Inf Dis* 1991; 164: 94-100.
- Hughes VL, Hillier SL. Microbiologic characteristics of *Lactobacillus* products used for colonization of the vagina. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 244-8.
- Sobel JD. Pathophysiology of vulvovaginal candidiasis. *J Reprod Med* 1989; 34: 572-80.
- Shubair M, Stanek R, White S, Larsen B. Effects of chlorhexidine gluconate douche on normal vaginal flora. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 229-33.
- Lundh C, Meirik O, Nygren KG. Vaginal cleansing at vacuum aspiration abortion does not reduce the risk of postoperative infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 275-77.
- Sobel JD, Schmitt C, Meriwether C. Long-term follow-up of patients with bacterial vaginosis treated with oral metronidazole and topical clindamycin. *J Inf Dis* 1993; 167: 783-4.
- Vazquez JA, Sobel JD, Demetriou R, Vaisampayan J, Lynch M, Zervos MJ. Karyotyping of *Candida albicans* isolates obtained longitudinally in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Inf Dis* 1994; 170: 1566-9.
- Dykhuizen RS, Harvey G, Gould IM. The high vaginal swab in general practice: clinical correlates of possible pathogens. *Fam Pract* 1995; 12: 155-8.
- Gaffney RA, Venegas MF, Kanerva C, Na-

vas EL, Anderson BE, Duncan JL et al. Effect of vaginal fluid on type 1 pilated *Escherichia coli* to epithelial cells. *J Inf Dis* 1995; 172: 1528-35.

- Morton DJ, Williams P. Siderophore-independent acquisition of transferrin-bound iron by *Haemophilus influenzae* type b. *J Gen Microbiol* 1990; 136: 927-33.
- Cohen MS, Britigan BE, French M, Bean K. Preliminary observations on lactoferrin secretion in human vaginal mucus: Variation during menstrual cycle, evidence of hormonal regulation, and implications for infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1122-5.
- Sjöberg I, Grahn E, Håkansson S, Holm S. Influence of phenoxymethylpenicillin on the vaginal ecosystem. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 33: 42-6.
- Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, Bodén E, Edlund K, Evander M et al. The silent suffering woman – a population based study on the association between reported symptoms and past and present infections of the lower genital tract. *Genitourin Med* 1995; 71: 158-62.
- Larsson PG, Platz-Christensen JJ. Bacterial vaginosis and the leucocyte/epithelial cell ratio in women attending an outpatient gynaecology clinic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 217-20.
- Sjöberg I, Rylander E, von Schoultz B. Menstrual variation of estrogen receptor content in vaginal tissue. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27: 48-51.
- Bazin S, Bouchard C, Brisson J, Morin C, Meisels A, Fortier M. Vulvar vestibulitis syndrome: An exploratory case-control study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 47-50.
- Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, Baltaro F, Ferrari A, Monaco A. The impact of oral contraception on vulvovaginal candidiasis. *Contraception* 1995; 51: 293-7.

Fullständig referensförteckning kan erhållas från författaren överläkare Inga Sjöberg, Kvinnokliniken, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå.



MEDICINENS SPRÅK

Särtryck ur Läkartidningen 1990-93

Läkartidningens språkspalt innehåller både stort och smått, både dagsländor och "eviga" sanningar – om nu sådana över huvud taget finns i språket och medicinen.

Ett urval mer översiktliga artiklar från fyra år har samlats i detta 32-sidiga särtryck, som togs fram i anslutning till arbetet med "Förslag till skrivregler för medicinska termer".

Pris 48 kr. Vid 11-50 ex 43 kr, vid högre upplagor 40 kr/ex.

Beställ här

..... ex Medicinens språk

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Sändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet "Medicinens språk".

Beställning per fax:
08-20 76 19