

# Bakterijske vaginoze

---

**Colosetti, Paula**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:487057>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2023-10-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Paula Colosetti**

# **Bakterijske vaginoze**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Vite Starčevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini

2020./2021.

## POPIS KRATICA

BV – eng. *bacterial vaginosis*, hrv. bakterijske vaginoze

OHK – oralna hormonska kontracepcija

IUD – eng. *intrauterine device*, hrv. intrauterini uložak, „spirala“

KOH – kalijev hidroksid

PID – eng. *pelvic inflammatory disease*, hrv. zdjelična upalna bolest

NO – dušikov(II) oksid

cGMP – eng. *cyclic guanosine monophosphate*, hrv. ciklički gvanozin monofosfat

CST – eng. *community state type*, hrv. skupina bakterija sa sličnim mikrobiološkim svojstvima

HIV – eng. *human immunodeficiency virus*, hrv. virus humane imunodeficijencije

IFN- $\gamma$  – interferon gama

PIP – eng. *proline iminopeptidase*, hrv. prolin iminopeptidaza

PCR – eng. *polymerase chain reaction*, hrv. lančana reakcija polimeraze

HSV 2 - eng. *herpes simplex virus type 2*, hrv. herpes simpleks virus tip 2

IVF – eng. *in vitro fertilisation*, hrv. in vitro oplodnja

HPV – humani papiloma virus

CDC – eng. *Centers for Disease Control and Prevention*, hrv. centar za kontrolu i prevenciju bolesti

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1. ŽENSKI SPOLNI SUSTAV .....	1
1.2. ANATOMIJA, HISTOLOGIJA I FIZIOLOGIJA RODNICE .....	2
1.3. VAGINALNA MIKROFLORA I OBRAMBENI SUSTAV RODNICE.....	4
2. BAKTERIJSKE VAGINOZE.....	5
2.1. ETIOLOGIJA.....	5
2.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	6
2.3. PATOFIZIOLOGIJA .....	7
2.4. KLINIČKA SLIKA.....	9
2.5. DIJAGNOZA .....	9
2.6. TERAPIJA .....	11
3. BAKTERIJSKA VAGINOZA U TRUDNOĆI .....	13
4. KOMPLIKACIJE BAKTERIJSKE VAGINOZE.....	15
4.1. BAKTERIJSKA VAGINOZA I FERTILITET .....	16
5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA INFEKCIJA RODNICE.....	18
5.1. CANDIDIASIS .....	19
5.2. TRICHOMONIASIS.....	19
6. ZAKLJUČAK .....	22
7. ZAHVALE .....	23
8. LITERATURA.....	24
9. ŽIVOTOPIS .....	39

## SAŽETAK

BAKTERIJSKE VAGINOZE ; Paula Colosetti

Bakterijska vaginoza (BV) vrlo je čest problem s kojim se žene javljaju u ginekološku ambulantu. Ona je uz gljivičnu infekciju rodnice, najčešći uzrok pojačanog vaginalnog iscjetka i najčešća upala rodnice u žena reproduktivne dobi. U normalnim uvjetima, u rodnici prevladavaju laktobacili koji pomažu održati pH rodnice između 3,5 i 4,5. Međutim kada se smanji njihov broj, gubi se zaštitni pH uslijed čega poraste broj anaerobnih bakterija, prvenstveno *Gardnerella vaginalis*. Brojni su predisponirajući čimbenici koji doprinose ovom stanju poput uzimanja OHK ili antibiotika, korištenje intrauterinog uložka, česta ispiranja rodnice ili veći broj seksualnih partnera i dr. Razdoblja u kojima je veća učestalost bakterijske vaginoze su pretpubertet, trudnoća i postmenopauza zbog hipoestrogenizma. Karakteristični simptomi uključuju već spomenuti vodenasti sivkasto bijeli iscjedak koji ima karakterističan neugodan miris po ribi. Simptomi poput svrbeža, dizurije i dispareunije obično se ne uklapaju u kliničku sliku bakterijske vaginoze već mogu upućivati na pridruženu gljivičnu, trihomonasnu ili drugu infekciju. Međutim, čak polovica žena nema nikakve simptome. Dijagnoza se najčešće postavlja korištenjem Amselovih kriterija koji uključuju: 1) pojačani vodenasti iscjedak bijele do mliječnosive boje po stjenkama i dnu rodnice; 2) pH rodnice > 4,5; 3) nalaz tzv. clue cells koji je patognomoničan za infekciju *Gardnerell-om vaginalis*; 4) pozitivan "whiff" / "sniff" test - dodatkom 10% KOH na iscjedak dolazi do intenzifikacije neugodnog karakterističnog mirisa na pokvarenu ribu. Pri čemu je potrebno istodobno postojanje 3 od 4 nabrojanih kriterija za definitivnu dijagnozu. Iako u većini slučajeva bakterijska vaginoza u trudnoći ne izaziva komplikacije, njena prisutnost može povećati rizik od spontanog pobačaja, infekcije plodovih ovoja i prijevremenog poroda. Terapija bakterijske vaginoze uključuje metronidazol i/ili klindamicin lokalno u obliku vaginaleta ili krema ili sistemski u obliku tableta, obično u trajanju od sedam dana. Ovo stanje ženama može umanjiti kvalitetu života jer se ponekad teško liječi i izaziva neugodne simptome. S obzirom da su vrlo česti recidivi ove infekcije, važno je održavati pravilnu intimnu higijenu, odlaziti redovito na ginekološke preglede uključujući papatest, koristiti pamučno i prozračno donje rublje te uz terapiju antibiotikom preventivno koristiti probiotike.

**Ključne riječi:** bakterijska vaginoza, *Gardnerella vaginalis*, Amselovi kriteriji, kvaliteta života

## SUMMARY

BACTERIAL VAGINOSIS ; Paula Colosetti

Bacterial vaginosis (BV) is one of the most common reasons women visit a gynecologist. In addition to vulvovaginal candidiasis, it is the most common cause of increased vaginal discharge and the most frequent cause of vaginitis in women of reproductive age. Under normal conditions, lactobacilli predominate in the vagina, helping to maintain the pH of the vagina between 3.5 and 4.5. However, when their number decreases, the protective pH is lost, resulting in an increase in the number of anaerobic bacteria, primarily *Gardnerella vaginalis*. There are many risk factors that contribute to this condition such as taking OHK or antibiotics, wearing an IUD, douching or having multiple sex partners, etc. Periods where bacterial vaginosis is more common are prepuberty, pregnancy and postmenopause due to hypoestrogenism. Characteristic symptoms include the already mentioned watery greyish-white discharge that has a strong fishy smell. Symptoms such as itching, dysuria, and dyspareunia do not usually fit the clinical picture of bacterial vaginosis but may indicate an associated fungal, trichomonas, or other infection. However, 50% of women with bacterial vaginosis do not have any symptoms. The diagnosis is most often made using Amsel's criteria, which include: 1) increased watery discharge of white to milky gray color on the walls and bottom of the vagina; 2) vaginal pH > 4.5; 3) the finding of the so-called clue cells that are pathognomonic for *Gardnerella vaginalis* infection; 4) positive "whiff" / "sniff" test - the addition of 10% KOH to the discharge intensifies the unpleasant characteristic odor on rotten fish. Where the coexistence of 3 of the 4 listed criteria for a definitive diagnosis is required. Although in most cases bacterial vaginosis in pregnancy does not cause complications, its presence can increase the risk of miscarriage, infection of the amniotic sac and premature birth. Treatment of bacterial vaginosis includes metronidazole and / or clindamycin topically in the form of a vaginalet or cream or systemically in the form of tablets, usually for seven days. This condition can reduce a woman's quality of life because it is sometimes difficult to treat and causes unpleasant symptoms. Since recurrences of this infection are very common, it is important to maintain proper intimate hygiene, go to gynecological examinations regularly including a Pap test, use cotton and breathable underwear and use probiotics preventively with antibiotic therapy.

**Key words:** bacterial vaginosis, *Gardnerella vaginalis*, Amsel criteria, quality of life

# 1. UVOD

„Iako je ženski spolni sustav anatomski i funkcionalno nedjeljiv, ipak ga radi lakše preglednosti dijelimo u gornji i donji dio. U gornji dio svrstavamo trup maternice, jajovode i jajnike, a u donji dio vrat maternice, rodnicu i stidnicu. Stoga i upale spolnog sustava žene dijelimo na upale gornjeg i upale donjeg dijela spolnog sustava. U upale gornjeg dijela spolnog sustava spadaju endometritis, salpingitis, ooforitis, parametritis i pelveoperitonitis. Rjeđe se javljaju izolirano, a češće kao upala svih struktura i tada ju označavamo kao zdjelična upalna bolest – pelvic inflammatory disease (PID). U upale donjeg dijela spolnog sustava spadaju cervicitis, vaginitis i vulvitis“ (1).

## 1.1. ŽENSKI SPOLNI SUSTAV

Ženski spolni sustav može se podijeliti na vanjske i unutarnje spolne organe. Vanjski spolni ograni zajednički se zovu vulva odnosno stidnica, a obuhvaćaju mons pubis, labia majora, labia minora, klitoris, vestibulum vulve, otvore Skeneovih i Bartolinijevih žlijezdi, otvor mokraćne cijevi i vanjski otvor rodnice, introitus (2, 3, 4). Unutarnji ženski spolni organi nalaze se unutar zdjelice, a uključuju rodnicu, cerviks, maternicu, jajovode i jajnike (5). S obzirom na temu diplomskog rada fokus će biti na građi vanjskih spolnih organa i ponajviše rodnice.

Mons pubis ili Venerin brežuljak je izbočina masnog tkiva koje se nalazi neposredno ispred pubične kosti. Obično je prekriven stidnim dlakama, a sadrži lojne žlijezde koje ispuštaju feromone.

Labia majora ili velike usne su parni kožni nabori koji čine lateralno omeđenje rascjepa vulve, tj. rime pudendi. To su nabori koji prekrivaju male usne, klitoris, predvorje vulve, vestibularne bulbuse, Bartolinijeve i Skeneove žlijezde, otvor uretre i rodnice. Prednji dio nabora velikih usana spaja se sprijeda ispod mons pubis tvoreći comissuru labiorum anterior, a stražnji dio tvori comissuru labiorum posterior. Velike se usne tijekom spolnog odnosa pune krvlju i poprimaju edematozan izgled.

Labia minora ili male usne su par kožnih nabora koji započinju na klitoris i protežu se prema dolje. Prednji nabori malih usana okružuju klitoris tvoreći prepučij i frenulum klitorisa. Tada se spuštaju koso i prema dolje čineći granice predvorja vulve. Pri svom završetku stražnji se



krajevi spajaju u kožni nabor koji se naziva frenulum malih usana. Male usne okružuju vestibulum vulve i završavaju između velikih usana i predvorja vulve. One također tijekom spolnog odnosa postaju prepunjene krvlju i edematozne.

Klitoris ili dražica (odgovara glaviću penisa u muškaraca) spolni je organ koji funkcionira kao osjetni organ u žena. On se može podijeliti na glavić (glans clitoridis) i tijelo (corpus clitoridis). Klitoris je građen od dva kavernoza tijela koja čine erektilno tijelo. Proksimalno dok su odvojena čine 2 kraka (crura clitoridis) i onda se spajaju u tijelo klitorisa. Glans clitoridis je jedini vidljivi dio klitorisa koji je inerviran s oko 8 tisuća živčanih završetaka i prokrvljen mnogim krvnim žilama.

Bulbi vestibuli su strukture građene od spužvastog tijela. Ta dva bulbusa čine erektilno tkivo koje započinje blizu donje strane tijela klitorisa. Zatim se protežu prema uretri i rodnici na rubu krakova klitorisa. Na kraju se razdvajaju i okružuju s lateralnih strana uretru i vaginu.

Područje između malih usana je vestibulum vulve. To je glatka površina koja započinje odmah ispod klitorisa i završava u području stražnje komisure malih usana. U njemu se nalaze otvor uretre i introitus rodnice. Granice vestibuluma formiraju male usne. Hartova linija zamišljena je linija koja dijeli vestibulum vulve od malih usana. Ona se vidi kao promjena u glatku kožu vestibuluma u usporedbi sa susjednom kožom malih usana.

Bartolinijeve žlijezde homologne su bulbouretralnim žlijezdama u muškaraca, a izgledaju kao dvije žlijezde veličine graška smještene lateralno i straga od introitusa rodnice. Njihova je funkcija lučenje sluzavog sekreta unutar granica malih usana. Ona smanjuje trenje i djeluje kao prirodni lubrikant pri spolnom odnosu.

Skeneove žlijezde su homologne prostatnim žlijezdama u muškaraca, a čine dvije žlijezde koje su smještene pored uretre. Vjeruje se da one luče tekućinu koja podmazuje otvor uretre te ima antimikrobno djelovanje, međutim funkcija im nije u potpunosti razjašnjena.

Uretra se kod žena otvara unutar predvorja uretre na mjestu koje je ispod klitorisa, a iznad introitusa rodnice (6).

## **1.2. ANATOMIJA, HISTOLOGIJA I FIZIOLOGIJA RODNICE**

Rodnica je ženski reproduktivni organ koji prolazi kroz brojne promjene tijekom života svake žene. Ima brojne funkcije kao odgovor na hormonalne promjene tijekom puberteta, menstruacije, trudnoće i menopauze (7).

Njene funkcije uključuju: menstruaciju – ona služi kao kanal za izlazak menstrualne krvi i tkiva iz maternične šupljine; imunološku obranu – rodnica pruža zaštitu od štetnih patogena svojim kiselim pH, lokalnom florom i kemijskim signaliziranjem; ima ulogu u razmnožavanju – služi za primitak ejakulata tijekom spolnog odnosa i u porodu čini dio porođajnog kanala; spolnu funkciju – za ženski seksualni užitak (8, 9).

Rodnica (lat. vagina) je elastična mišićna cijev dužine 7 – 10 cm koja se proteže od vulve do cerviksa maternice gdje završava prednjim i stražnjim fornksom. Vaginalni kanal smješten je između uretre i mokraćnog mjehura sprijeda, a rektuma straga. Otvor rodnice nalazi se u stražnjem dijelu predvorja vulve, iza otvora uretre. S obje strane otvor okružuju male usne (labia minora) medijalno te velike usne (labia majora) lateralno. Tanka perforirana membrana, himen, prekriva otvor rodnice.

Vaginalni kanal građen je od vanjskog sloja vezivnog tkiva koji se naziva adventicija, srednjeg glatkomišićnog sloja i sluznice koje je unutrašnji sloj. Sluznica rodnice tvori nabore ili rugae koju omogućuju istezanje rodnice (10). Zid rodnice građen je od višeslojnih pločastih stanica koje sadrže citokeratin (11). Rodnični epitel sastoji se od nekoliko slojeva stanica uključujući bazalni sloj koji sadrži stanice koje se aktivno dijele, suprabazalni sloj i stratum corneum (8).

Iako rodnica ne sadrži žlijezde, lubrikacija same rodnice omogućena je prolaskom tekućine kroz stijenke rodnice u njen lumen. Sekret u rodnici jednim je dijelom posljedica transudacije prepunjenih krvnih žila u lumen rodnice. Ovaj proces ovisi o djelovanju dušičnog oksida (NO) u endotelu, koji se oslobađa kao odgovor na spolnu uzbuđenost zbog stimulacije parasimpatičkih živčanih vlakana (12). NO inducira vazodilataciju preko cGMP kaskade i posljedične smanjene aktivnosti fosfodiesteraze što dovodi do opuštanja glatkih mišića. Ostale komponente sekreta iz rodnice su voda, odbačene vaginalne epitelne stanice, cervikalna sluz, tekućina iz gornjeg genitalnog trakta i leukociti. Estrogeni i seksualna stimulacija povećavaju količinu vaginalnog sekreta. Estrogen pojačava funkciju NO sintetaze (13). Glavni organski sastojci vaginalnog sekreta su proteini, ugljikohidrati i masne kiseline (14, 15, 16).

### 1.3. VAGINALNA MIKROFLORA I OBRAMBENI SUSTAV RODNICE

Mikroorganizmi u rodnici žive u međusobnoj interakciji s domaćinom pružajući prvu liniju obrane od kolonizacije oportunističkim patogenima (17). Glavne promjene u fiziologiji i vaginalnoj flori tijekom života svake žene u velikoj su mjeri oblikovane prijelaznim razdobljima poput puberteta, menopauze i trudnoće, dok su dnevne fluktuacije u mikrobiološkom sastavu vjerojatnije rezultat svakodnevnih životnih aktivnosti i ponašanja žene. Mikrobiom vagine u žena reproduktivne dobi sadrži bakterije iz najmanje 5 različitih skupina (eng. CSTs-community state types) (18). Četiri skupine čine pripadnici roda *Lactobacillus* među kojima dominiraju *Lactobacillus crispatus* (CST- I), *L. iners* (CST-III), *L. gasseri* (CST-II) i *L. jensenii* (CST-V), a zadnja (CST-IV) je skupina polimikrobna, a uključuje fakultativne i striktno anaerobe među kojima se mogu naći *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella* i ostale vrste roda *Clostridiales* (19-22). Polimikrobno stanje, odnosno bakterijska vaginoza koje je tema ovog diplomskog rada usko je povezana s gubitkom *Lactobacillus spp.* i povećanom količinom anaeroba koji mogu dovesti do neugodnih simptoma, uključujući iscjedak, neugodan miris i nadraženost rodnice (23, 24), o čemu više kasnije. Povijesno gledano, vaginalni mikrobiom u kojem prvenstveno dominiraju laktobacili općenito se povezuje sa zdravljem u žena reproduktivne dobi, zbog proizvodnje velike količine mliječne kiseline i sukladno tome niskom pH rodnice koji iznosi < 4,5 (25, 26, 27). Smatra se da ovo kiselo okruženje pruža veliku zaštitu od infekcije i kolonizacije rodnice patogenima i ostalim neautohtonim mikroorganizmima. Dodatna zaštita koju pružaju pripadnici *Lactobacills spp.* (točnije *L. crispatus* i *L. gasseri*) je opskrba bakteriocinima ili genima za bakteriocin (točnije gassericin T, acidocin IF221A, lantibiotik tipa A i bakteriocini IIa, IIc i J46) koji inhibiraju rast nepoželjnih vrsta bakterija (npr. *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ili *Enterococcus faecalis*) (28, 29). Međutim, pretpostavka da je nužna dominacija *Lactobacillus spp.* u vaginalnoj mikroflori, dovedena je u pitanje s obzirom da postoji velik broj dokaza koji upućuje da oko 25% žena koje su asimptomatske nema dominantno *Lactobacillus spp.* u vaginalnoj mikroflori, odnosno da taj manji udio laktobacila ne dovodi automatski do vaginalne infekcije (30-32).

Čini se da su ove razlike među ženama nastale kao rezultat kombinacije kulturoloških, bihevioralnih, genetskih i drugih još uvijek nepoznatih čimbenika (21, 31, 22).

Međutim, postoji snažna povezanost između spomenute skupine striktnih te fakultativnih anaeroba i povećanog rizika od spolno prenosivih bolesti, (32-34) uključujući virus humane imunodeficijencije (HIV) (35-38) te reproduktivnih i opstetrijskih posljedica što je dokazano kroz brojna epidemiološka istraživanja (39-43). Stoga, iako u nekih žena dominacija bakterija iz skupine anaeroba može biti „normalna“ (asimptomatska), ona i dalje nosi značajno veći rizik od pratećih komplikacija. U nastavku slijedi primjer na koji način prisutnost anaeroba može potaknuti infekciju klamidijom, kod koje je otkriveno da je stvaranje interferona (IFN) –  $\gamma$  ključno u obrani organizma od klamidije. IFN –  $\gamma$  aktivira enzim indoleamin-2,3-dioksigenazu koji razgrađuje triptofan dovodeći do njegovog manjka i na taj način pomaže odstranjenje klamidije jer ga ona samostalno ne može sintetizirati. Međutim, striktni i fakultativni anaerobi iz CTS-IV u vaginalnoj mikroflori proizvode indolske spojeve i tako omogućavaju klamidiji da ih ima dovoljno unatoč nemogućnosti da sama proizvede triptofan i time ona ima mogućnost zaobići obrambeni mehanizam domaćina i uspostaviti dugoročnu infekciju (44). Slično tome, u usporedbi s vaginalnom mikroflorom u kojoj dominiraju laktobacili, tamo gdje se anaerobi nađu u većem postotku povećan je rizik i od zaraze HIV-om (31, 45). Međutim, nisu svi pripadnici *Lactobacillus spp.* zaštitni, kao primjer toga može se promatrati *L. iners*, kod kojega neki sojevi mogu nositi čimbenike patogenosti, kao što su inerolizin – citolizin ovisan o kolesterolu te enzim koji stvara pore u epitelnim stanicama domaćina, čija je aktivnost bila najmanje šest puta veća u žena koje su imale dijagnosticiranu bakterijsku vaginozu (46).

Stoga je prilikom utvrđivanja povezanosti i utjecaja mikrobioma na obranu domaćina i reproduktivnu fiziologiju važno uzeti u obzir širu sliku i promatrati svakoga pojedinca individualno (18).

## **2. BAKTERIJSKE VAGINOZE**

### **2.1. ETIOLOGIJA**

Bakterijska vaginoza označava stanje poremećene bakterijske mikroflore rodnice karakterizirano smanjenim brojem laktobacila i prekomjernim porastom broja fakultativnih anaeroba, prvenstveno *Gardnerelle vaginalis* (47). S obzirom na smanjen broj laktobacila, bakterija koji normalno proizvode vodikov peroksid održavajući na taj način fiziološki pH rodnice između 3,5 i 4,5, pH rodnice u ovom stanju poprima vrijednost iznad 4,5 pa sve do 7.

Gubitkom zaštitnog pH doći će do prekomjernog porasta broja anaerobnih bakterija, a to su uz *Gardnerella vaginalis* na prvom mjestu, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Mobiluncus* i drugi anaerobi (48, 49). Smatra se da je etiologija bakterijske vaginoze multifaktorijska. Sva stanja koja utječu na obrambeni sustav rodnice na način da snižavaju razinu laktobacila mogu predisponirati nastanak bakterijske infekcije rodnice. Neki od tih predisponirajućih čimbenika su uzimanje antibiotika ili hormonskih kontracepcijskih tableta, korištenje intrauterinog uložka, česta ispiranja rodnice, diabetes mellitus, novi seksualni partner ili veći broj seksualnih partnera te žene koje imaju spolne odnose s drugim ženama. Karakteristična razdoblja života žene u kojima je veća učestalost bakterijske vaginoze zbog pratećeg hipoestrogenizma su pretpubertet, menstruacija i dani neposredno nakon nje u svakom menstrualnom ciklusu, trudnoća te postmenopauza (50, 1). Istraživanje slučajeva i kontrola provedeno u nekoliko ginekoloških centara u Italiji imalo je za cilj analizirati čimbenike rizika za bakterijsku vaginozu. Skupinu slučajeva činile su žene u dobi od 18 do 70 godina s potvrđenom dijagnozom bakterijske vaginoze (pomoću određivanja aktivnosti prolin iminopeptidaze (PIP)). Kontrolna skupina sačinjena je od prvih pacijenata koji su dolazili u centre s ispunjenim uvjetima izostanka simptoma koji upućuju na bakterijsku vaginozu i negativnim testom aktivnosti PIP-a. Sudjelovalo je 476 slučajeva i 450 kontrola. Rezultati istraživanja ukazali su na povezanost broja različitih seksualnih partnera s povećanim rizikom od bakterijske vaginoze. Međutim, sam broj, to jest učestalost seksualnih odnosa nije se pokazala čimbenikom povećanog rizika. Istraživanje je također pokazalo da je rizik od bakterijske vaginoze u pacijentica koje imaju naviku ispiranja rodnice bio dva veći, odnosno kod nošenja uskih hlača jednom ili više puta tjedno, jedan i pol puta veći nego u žena koje nisu prakticirale navedeno (51).

## 2.2. EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiološko praćenje bakterijske vaginoze provodilo se tijekom nekoliko desetljeća (52-55). Iz tih je istraživanja dobiven velik broj informacija u vezi mogućih čimbenika rizika, prevalenciji bakterijske vaginoze, socioekonomskim i rasnim razlikama te drugim faktorima u ponašanju pojedinca poput pušenja, prisutnosti spolno prenosivih infekcija i nekih imunoloških deficijencija poput HIV infekcije. Jedan od glavnih problema na koje su nailazili prilikom ovih istraživanja bio je nedostatak univerzalnih dijagnostičkih kriterija za konačnu dijagnozu bakterijske vaginoze. Bilo je raznih metoda poput korištenja kliničkih kriterija, bojanje po Gramu i druge mikroskopske metode, kultura stanica i srodne metode fenotipizacije te

molekularne dijagnostičke metode koje nisu pružile preciznu definiciju bakterijske vaginoze koja se nije mogla jednoliko primijeniti u svrhu epidemiološkog praćenja. Zbog svega gore navedenog nije iznenađujuće što su podaci dobiveni ovakvim studijama, u pokušaju pronalaska čimbenika rizika povezanih sa stanjem bakterijske vaginoze, bili manjkavi od samog početka. U jednom izvješću o prevalenciji BV, temeljenoj samo na kliničkim kriterijima, prevalencija BV kretala se od 4% u skupini asimptomatskih žena s fakultetskim obrazovanjem pa do 61% u skupini žena koja su bile pacijentice klinike za seksualno prenosive bolesti (53). Ova značajna razlika u prevalenciji izravno je povezana s razlikama u populacijama iz kojih je uzet uzorak, odnosno ovisi o etničkoj pripadnosti, socioekonomskom statusu i seksualnoj aktivnosti pojedinca.

Drugo izvješće o BV u kojem su korišteni podaci istraživanja provedenih u brojnim zemljama svijeta gdje se dijagnoza BV temeljila na Nugentovim kriterijima (polukvantitativna procjena različitih bakterijskih morfologija i koncentracije prisutne u vaginalnom razmazu obojenom po Gramu) pokazano je sljedeće. Prevalencija je bila najveća u dijelovima Afrike, a najniža u Aziji i Europi, uz izuzetke gdje su određene populacije u Africi imale vrlo niske stope, a neke europske i azijske populacije vrlo visoke stope ovisno o zemljopisnom položaju i karakteristikama stanovništva, poput dobi (54). Kada se promatrala povezanost s pripadnošću određenim etničkim skupinama, kod žena crne rase i Hispanoamerikanki zabilježena je najveća zastupljenost BV neovisno o zemljopisnom položaju. Opsežnom analizom ovih istraživanja istaknuto je da etnička pripadnost i zemljopisni položaj, iako važni čimbenici rizika, nisu jedini predisponirajući faktori koji objašnjavaju veću prevalenciju BV u usporedbi s onom u odgovarajućim kohortama unutar istih geografskih granica (56). Ostali su čimbenici rizika pobliže spomenuti pod podnaslovom etiologija ovog diplomskog rada.

Zaključno, bakterijska vaginoza stanje je koje predstavlja veliko globalno opterećenje u žena reproduktivne dobi. Procijenjeni podaci o rasprostranjenosti bolesti kreću se od 12% kod žena u Australiji (57) i 29% kod žena u Sjevernoj Americi (58, 59) pa sve do >50% kod žena iz istočne/južne Afrike (60). Više od 50% žena s BV iskusilo je neugodan vaginalni iscjedak i miris, a kvalitativnim studijama pokazano je da se uz ovo stanje vezuje negativni utjecaj na samopoštovanje, seksualne odnose i kvalitetu života općenito (61).

## **2.3. PATOFIZIOLOGIJA**

Kao što je već spomenuto u zdravoj mikroflori rodnice dominiraju *Lactobacillus spp.* Ključni zaštitni mehanizam vaginalnih laktobacila uključuje proizvodnju mliječne kiseline fermentacijom nusprodukata glikogena, koja onda održava pH cervikovaginalnog mikrokoliša niskim (pH < 4,5) (62). Nekoliko in vitro istraživanja pokazalo je da je mliječna kiselina moćan antivirusni i baktericidni spoj koji inhibira replikaciju i rast invazivnih patogena poput *Chlamydiae trachomatis* (63), *Neisseriae gonorrhoeae* (64), skupine B *Streptococcus* (65) i HIV-a (66), a također i prerastanje bakterijama koje se u normalnim uvjetima nalaze u rodnici u malim koncentracijama. Nabrojani mikroorganizmi osjetljiviji su na mliječnu nego klorovodičnu kiselinu što ukazuje na to da je okoliš s niskim pH nužan, ali nije sam po sebi dovoljan za inhibitorski učinak. U donjem dijelu spolnog sustava žene mliječna kiselina postoji u obliku D- i L-izomera, čiji omjer ovisi o tome koji se pripadnik *Lactobacillus spp.* nalazi predominantno u vaginalnoj mikroflori (67). Nedavno istraživanje pokazalo je da D-izomer mliječne kiseline, kojeg proizvodi *L. crispatus*, za razliku od *L. iners*, pruža veću zaštitu protiv klamidije (63). Epitelne stanice proizvode nisku razinu antimikrobnih peptida i citokina. Uz to, epitelne stanice i imunosne doprinose homeostazi stvaranjem protuupalnih citokina.

Vaginalna disbioza započinje početnom kolonizacijom fakultativnim anaerobom, *Gardnerellom vaginalis*, obično nakon seksualnog odnosa. *G. vaginalis* kolonizira epitelne stanice, zamjenjuje laktobacile i gradi podlogu za stvaranje biofilma. Nakon početne kolonizacije *Gardnerellom vaginalis*, osiguran je put bakteriji *Prevotella bivia* koja je striktni anaerob, a koja se ugrađuje u stvoreni biofilm. Ove dvije bakterije udružene potiču međusoban rast metabolizmom amonijaka i aminokiselina. I jedna i druga imaju mogućnost proizvodnje enzima, primjerice sijalidaze koja dovodi do razgradnje sluzi i na taj način poremećaja zaštitne barijere. Do sada nije uočena upala koja bi sugerirala da su ove bakterije razvile mehanizam kojim bi izbjegle imunološki odgovor domaćina nepoznatim mehanizmima.

Ostale bakterije koje mogu sekundarno kolonizirati epitel rodnice su primjerice *Atopobium vaginae* i *Sneathia spp.* koje se također ugrađuju u stvoreni biofilm. U ovoj fazi dolazi do ekfolijacije epitelnih stanica prekrivenih slojem sada već polimikrobnog biofilma. To su tzv. „clue cells“ koje se mogu otkriti u uzorku iscjetka iz rodnice i jedan su od 4 Amselovih kriterija uključenih u kriterije za dijagnozu BV. Proizvodnja biogenih amina i ostalih metabolita koje stvaraju ove bakterije povezana je s povišenim pH rodnice i simptomima BV, osobito karakterističnim mirisom na pokvarenu ribu. Epitelne stanice i aktivirane imunosne stanice proizvode proupalne citokine i kemokine što može dovesti do upale u genitalnom traktu (62).

## 2.4. KLINIČKA SLIKA

Bakterijska je vaginoza asimptomatska u približno 50 % žena (68, 69). U simptomatskih bolesnica vodeći simptom ove infekcije je pojačani vodenasti iscjedak iz rodnice koji je najčešće bijele do mliječnosive boje, neugodnog mirisa po ribi. Taj je karakteristični miris posebno izražen nakon nezaštićenog spolnog odnosa i za vrijeme menstruacije (68, 69, 50, 1, 48). Ostali simptomi poput svrbeža, peckanja i žarenja rodnice i okolnog genitalnog područja, disurija te dispareunija obično izostaju kod bakterijske upale rodnice. Međutim, oni mogu upućivati na pridruženu gljivičnu, trihomonasnu ili drugu infekciju (50, 70).

Provedeno je istraživanje na uzorku od 2888 žena koje su dolazile na rutinski ginekološki pregled u jednu od 12 klinika u Birminghamu u Alabami. Ispitanicama je pri prvom posjetu obavljen ginekološki pregled, mikrobiološka analiza uzoraka briseva iz rodnice i razgovor kroz koji su se detaljno ispitali postojanje ili odsutnost simptoma vezanih uz infekciju rodnice. Svrha ovog istraživanja bila je procijeniti prevalenciju simptoma među ženama s bakterijskom vaginozom u usporedbi sa ženama bez bakterijske vaginoze. Pri tome nijedna od 2888 žena nije imala pridruženu trihomonijazu, gonoreju ili infekciju klamidijom. Rezultati koje su dobili bili su sljedeći. Među ženama s BV, njih 75% izjavilo je da u posljednjih 6 mjeseci nije primijetilo neugodan miris iz rodnice. U usporedbi s tim 82% žena koje nisu imale dijagnosticiranu BV nije se žalilo na neugodan miris iz rodnice u istom razdoblju. Idući simptom koji se ispitivao bio je pojačani iscjedak iz rodnice. Među ženama s BV njih 58% nije nijednom u razdoblju od 6 mjeseci primijetilo pojačan iscjedak iz rodnice, a od žena koje nisu imale BV njih 57%. Na nadražaj se nije žalilo 91% žena s BV i 86% žena bez BV, a svrbež u posljednjih 6 mjeseci nije imalo 88% žena s BV i 85% žena bez BV. Posljednji ispitivani simptom bila je disurija koju je negiralo 96% žena s BV, odnosno 94% žena bez BV. Sveukupno gledajući, 58% žena s BV primijetilo je neugodan miris ili pojačan iscjedak iz rodnice u posljednjih 6 mjeseci u usporedbi s 57% žena bez BV. Prema podacima iz navedenog istraživanja može se zaključiti da relativno mali broj žena s BV ima karakterističnu kliničku sliku BV s iscjetkom i neugodnim mirisom. Također, taj se postotak žena tek malo razlikuje u usporedbi s ženama koje su imale navedene simptome, ali bez istodobne dijagnoze BV (71).

## 2.5. DIJAGNOZA



Dijagnostika infekcija rodnice uključuje anamnezu, pregled u spekulima, uzimanje obriska za mikrobiološku analizu te analizu nativnog preparata Schröderovom klasifikacijom stupnjeva čistoće. Na nalazu se uz određeni stupanj čistoće navodi eventualni nalaz uzročnika poput *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* ili u slučaju bakterijske vaginoze, *Gardnerella vaginalis* (1). Anamnestički je potrebno utvrditi postojanje gore spomenutih čimbenika rizika i prisutnost simptoma koji su karakteristični za bakterijsku vaginozu. Izolacija *Gardnerelle vaginalis* ili drugih bakterija koje mogu biti uzročnici ovog stanja ne preporučuje se kao dijagnostički alat jer nije dovoljno specifičan. Papa-test također nema kliničku korist za dijagnozu BV zbog svoje niske osjetljivosti i specifičnosti. Specifičnost Papanicolaou testa u dijagnosticiranju bakterijske vaginoze iznosi 95%, međutim osjetljivost je niska i iznosi oko 50%. Stoga je nalaz Papa testa koji upućuje na bakterijsku vaginozu relativno pouzdan, ali za razliku od toga uredan Papa test ne isključuje moguću bakterijsku vaginozu (72, 49). Stoga se bakterijska vaginoza najčešće dijagnosticira korištenjem kliničkih, tzv. Amselovih kriterija.

Amselovi kriteriji uključuju:

- 1) pojačani vodenasti iscjedak bijele do mliječnosive boje po stjenkama i dnu rodnice;
- 2) pH rodnice > 4,5;
- 3) nalaz tzv. „clue cells“ koji je patognomoničan za infekciju Gardnerell-om vaginalis;
- 4) pozitivan "whiff" / "sniff" test - dodatkom 10% KOH na iscjedak dolazi do intenzifikacije neugodnog karakterističnog mirisa na pokvarenu ribu.

Potrebno je istodobno postojanje 3 od 4 Amselova kriterija da bi se dijagnosticirala bakterijska vaginoza, s osjetljivošću 70 - 94 % i specifičnošću 90 – 94%, u usporedbi s analizom preparata bojenog po Gramu. Novije metode dijagnosticiranja koje uključuju molekularnu metodu detekcije (PCR – DNA) te utvrđivanje aktivnosti sijalidaze u rodnici imaju osjetljivost od 92% do 100% i specifičnosti od 92% do 98% u usporedbi bojenjem po Gramu (49, 1).

Osim kliničkih kriterija dijagnoza se može postaviti i na temelju preparata obojenih po Gramu. Postoji metoda bodovanja po Nugentu kojom se određuje količina gram-pozitivnih bacila (laktobacili), gram-negativnih i gram-varijabilnih štapića i koka (*G.vaginalis*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*) i zakrivljenih gram-negativnih štapića (*Mobiluncus*). Skor od 0-3 pokazatelj je normalne flore, a 4-6 ukazuje na intermedijarnu floru, dok je za dijagnostiku BV potreban skor po Nugentu  $\geq 7$  (24).

Iako je već spomenuti molekularni test puno točniji u dijagnosticiranju BV od tradicionalnih dijagnostičkih metoda, preskup je za široku upotrebu u kliničkoj praksi.

Recidivi bakterijske vaginoze su učestali. Ženama koje primijete ponovnu pojavu simptoma trebala bi se savjetovati ponovna terapija. Rutinsko testiranje asimptomatskih žena i ponovljeno testiranje na kraju terapije nisu preporučeni zbog toga što se bakterije uzročnici ovog stanja mogu naći i kao dio normalne mikroflore rodnice (49).

## 2.6. TERAPIJA

Terapija bakterijske vaginoze preporučuje se svim simptomatskim ženama. Prednosti liječenja u žena koje nisu trudne je ublažavanje simptoma i znakova vaginalne infekcije. Ostale potencijalne koristi terapije su smanjenje rizika od infekcija uzročnicima poput *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, virusa humane imunodeficijencije (HIV) i herpes simplex virusa tipa 2 (HSV 2) (73-75). Liječenje se provodi preparatima metronidazola ili klindamicina obično u trajanju od sedam dana. Metronidazol se može primijeniti u obliku tableta koje se uzimaju peroralnim putem te u obliku kreme ili vaginaleta koje se primjenjuju lokalno u rodnicu. Slično je i kod klindamicina koji se najčešće koristi u formi kreme koja se pomoću aplikatora primjenjuje intravaginalno. Pri odabiru terapije treba sagledati preferencije pacijentica.

Uz propisanu terapiju potrebno je pacijenticama napomenuti sljedeće. Potrebno je izbjegavati konzumaciju alkohola tijekom uzimanja metronidazola. Kako bi se izbjegla reakcija nalik na disulfiramsku, potrebna je apstinencija od alkohola kroz još 24 sata nakon prestanka uzimanja metronidazola. Također je važno istaknuti kako klindamicinske kreme na bazi ulja mogu oštetiti lateks prezervative i dijafragme i na taj način umanjiti njihovo kontracepcijsko djelovanje u trajanju od nekoliko dana. Preporučuje se suzdržavanje od spolnih odnosa ili pravilna upotreba odgovarajućih prezervativa tijekom odnosa za vrijeme tretmana. Ispiranje rodnice povećava rizik od relapsa infekcije (76). Na temelju kliničkih ispitivanja utvrđeno je da istodobno liječenje partnera nije povezano s učestalošću boljeg odgovora pacijentice na terapiju niti na vjerojatnost relapsa ili recidiva (77). Stoga, zasad nema preporuka za istodobno liječenje partnera (76). Kontrolni pregledi nakon završetka terapije nisu potrebni ako se simptomi povuku. No, budući da se nerijetko događaju trajne i ponavljane infekcije rodnice, pacijenticama treba savjetovati da se jave liječniku ukoliko se simptomi ne povuku nakon završetka terapije.

Postoje određeni mikroorganizmi koji sudjeluju u patogenezi BV, a kod kojih je zabilježena antimikrobna rezistencija i to bi mogao biti prediktor za neuspjeh u liječenju (78-83). Dostupan

je ograničen broj podataka o optimalnoj strategiji u rješavanju trajnih i ponavljajućih BV. Kod žena koje imaju takvu situaciju može se koristiti drugačiji preporučeni režim liječenja od prvotnog; međutim prihvatljivo je i ponovljeno liječenje istim lijekom za recidivirajuće ili uporne BV nakon prve pojave (84). Za žene s višestrukim recidivima nakon završetka preporučenog režima dokazano je da primjena 0,75% - og metronidazola u obliku gela dva puta tjedno tijekom 4 do 6 mjeseci smanjuje recidive iako je moguće da to neće potrajati nakon što se prekine s terapijom (85). Postoji ograničen broj podataka koji sugeriraju da peroralni metronidazol tijekom sedam dana, zatim intravaginalna primjena borne kiseline tijekom 21 dan, a zatim supresivni 0,75%-tni metronidazol u obliku gela dva puta tjedno kroz 4 do 6 mjeseci za žene u remisiji mogu biti opcija kod recidivirajućih BV (86). Primjena metronidazola od 2 g per os u kombinaciji s flukonazolom od 150 mg kroz mjesec dana također je jedna od mogućih supresivnih terapija koja je dokazano smanjila incidenciju bakterijske vaginoze i potaknula kolonizaciju normalnom vaginalnom mikroflorom (87).

Antibiotska terapija BV pokazala je stopu izlječenja od 70 do 80 % nakon 4 tjedna (88). Međutim, zabilježene su visoke stope recidiva unutar razdoblja od 12 mjeseci, koje dostižu i 40 do 50 % (89).

Budući da se dugo nije razumjela točna patogeneza ove bolesti, odnosno vjerovalo se da je bolest uzrokovana isključivo anaerobima, poput *Gardnerellae vaginalis*, terapija u prvoj liniji usmjerena je na antibiotsko liječenje. Međutim, napretkom molekularne biologije, razumijevanje vaginalne mikroflore je uvelike poboljšano. Budući da se vjerojatnost pojave BV povezuje sa sastavom i metabolizmom određenih vrsta koji čine vaginalni mikrobiom, probiotici, posebno ako su na bazi laktobacila, pokazuju učinkovitost u prevenciji urogenitalnih bolesti (21). Probiotici „su bakterije koje se nalaze u različitim prehrambenim proizvodima (npr. fermentiranim mliječnim napitcima i ukiseljenom povrću) i dodacima prehrani, a povoljno djeluju na čovjeka i životinje, pomažući ravnotežu njihove crijevne mikroflore. To su većinom bakterije iz rodova *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Streptococcus* koje proizvode mliječnu kiselinu pa se nazivaju i bakterije mliječno-kiselog vrenja“ (90).

Laktobacili sudjeluju u održavanju normalne vaginalne mikroflore preveniranjem prekomjernog porasta patogenih i oportunističkih mikroorganizama (91). Glavni mehanizmi kojima to ostvaruju su:

1. Stimulacija imunološkog sustava;
2. Kompeticija za hranjive tvari i adheziju na epitel rodnice s drugim mikroorganizmima;
3. Održavanje niskog pH proizvodnjom organskih kiselina, posebno mliječne;

#### 4. Izlučivanje antimikrobnih tvari poput bakteriocina i vodikova peroksida (92).

Vodikov peroksid je najučinkovitije zaštitno sredstvo protiv patogena. Primijećeno je da 70 do 90% laktobacila prisutnih u vaginalnoj flori zdravih žena proizvode vodikov peroksid. Taj je postotak puno niži u žena koje imaju vaginalnu infekciju i kreće se oko 5% (93).

Budući da je učinak probiotika u terapiji bakterijske vaginoze još uvijek kontroverzan provedena je metaanaliza sa svrhom utvrđivanja učinkovitosti i sigurnosti njihovog korištenja. Obuhvaćeno je 10 istraživanja ( $n=2321$ ) objavljenih kao slijepa randomizirana kontrolirana istraživanja. Sva su istraživanja bila kontrolirana placebo. Sudionici sedam istraživanja prvo su bili liječeni antibioticima, a zatim probioticima u svrhu smanjenja vjerojatnosti recidiva; ostala 3 istraživanja koristila su samo probiotike u liječenju. Terapija korištenjem isključivo probiotika je u usporedbi s placebo rezultirala povoljnim ishodom kako u stopi kliničkog izliječenja na 30. dan od početka liječenja, tako i prema skor po Nugentu. Taj se učinak smanjio, ali je i nakon 8 tjedana ostao značajan. Terapija probioticima nakon antibiotske terapije pokazala je djelotvornost ali samo tijekom kraćeg razdoblja, a posebno izraženu u skupini ispitanica crne rase. Nikakve dodatne nuspojave nisu primijećene. Došli su do zaključka da je potrebno provesti dodatna istraživanja s većim brojem ispitanika s posebnim osvrtom na rezultate specifične za pripadnike različitih etničkih skupina. Dosadašnje spoznaje su da su probiotici sigurni za korištenje u terapiji te mogu pokazivati i kratkoročni i dugoročni učinak na liječenje bakterijske vaginoze; međutim upotreba nakon liječenja antibioticima pokazala je samo kratkoročnu djelotvornost (94).

### 3. BAKTERIJSKA VAGINOZA U TRUDNOĆI

Bakterijska vaginoza prisutna je u do 20% žena tijekom trudnoće (95). Većina je tih slučajeva asimptomatska. Prirodni tijek BV najčešće je takav da se bolest spontano povuče bez terapije, iako velik broj žena kod kojih se BV otkrije u ranoj trudnoći ima veliku vjerojatnost za trajnu infekciju kasnije u trudnoći (96). Do sada je skupljeno mnoštvo dokaza koji povezuju BV u trudnoći s lošim perinatalnim ishodom, posebno s povećanim rizikom od prijevremenog porođaja (97, 41, 98, 99) i sukladno tome s potencijalnim posljedicama na zdravlje novorođenčadi zbog nedonoščadi. Također postoje dokazi koji povezuju i intermedijarnu floru (skor prema Nugentu 4-6) s nepovoljnim ishodom trudnoće (97). Iako brojni drugi

mikroorganizmi poput *E. coli*, *L. monocytogenes* i viridans streptokoki mogu biti uključeni u nastanak korioamnionitisa, njihova prisutnost tijekom prve polovice trudnoće nije povezana s povećanim rizikom od prijevremenih trudova. Iako prisutnost streptokoka grupe B kod majke povećava rizik od neonatalne sepse, ipak postoje oprečni stavovi o tome povećava li rizik od prijevremenog poroda. Infekcije tijekom trudnoće za koje postoje dovoljno snažni dokazi o povećanom riziku od prijevremenog porođaja i preuranjenog prsnuća plodovih ovoja, uključuju asimptomatsku bakteriuriju, infekciju bakterijama *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*, bičušem *Trichomonas vaginalis* te bakterijsku vaginozu.

Stoga bi se pravovremenim prepoznavanjem ovih infekcija u trudnica moglo djelovati na smanjenje broja prerano rođene djece. Bakterijska je vaginoza relativno česta pojava čak i u populacijama žena s niskim rizikom od neželjenih događaja, a budući da postoji mogućnost njenog liječenja (100-102), njena identifikacija bi mogla predstavljati jednu od rijetkih prilika gdje se može djelovati na smanjenje postotka prerano rođene djece, odnosno rizika od nedonoščadi. Osim toga, liječenjem bakterijske vaginoze snizio bi se rizik od drugih nepovoljnih perinatalnih ishoda poput postpartalnih infekcija. Međutim, pitanje zašto je BV povezana s prijevremenim porođajem samo kod određenog broja žena, još uvijek je bez odgovora, a točan mehanizam kojim mikroorganizmi uzročnici BV na to utječu još uvijek je nejasan. Nedavni dokazi upućuju da se individualna osjetljivost na preuranjeni porod ili intrauterinu infekciju, može povećati prisutnošću specifičnih polimorfizama gena (103-106). Potrebno je provesti još ispitivanja kako bi se dobili dodatni podaci o ulozi BV u prijevremenom porodu.

Liječenje se preporučuje svim simptomatskim trudnicama. Provedena su istraživanja s ciljem utvrđivanja djelotvornosti liječenja BV u populaciji trudnica, uključujući dva ispitivanja u kojima se metronidazol pokazao učinkovitim lijekom za liječenje infekcija rodnice u trudnoći i to u dozi od 250 mg (107, 108). Međutim, može se koristiti i u dozi od 500 mg primijenjen 2 puta dnevno. Jedno istraživanje koje je uključivalo ograničen broj sudionika pokazalo je da je liječenje peroralnim metronidazolom u dozi 500 mg dva puta dnevno jednako učinkovito kao i liječenje primjenom metronidazol gela, sa stopom izlječenja od 70% pri čemu se za definiranje izlječenja koristilo Amselove kriterije spomenute pod podnaslovom o dijagnostici (109). Drugo istraživanje pokazalo je stopu izlječenja od 85% koristeći kriterije bojenja po Gramu nakon liječenja oralnim klindamicinom (110). Višestruka istraživanja i meta-analize nisu pokazale povezanost između primjene metronidazola tijekom trudnoće i teratogenih ili mutagenih učinaka u novorođenčadi (100, 111). Iako su starija istraživanja ukazivala na mogući vezu između primjene intravaginalnog klindamicina u trudnoći i nepovoljnih ishoda za novorođenče,

noviji podaci pokazuju da je ovaj pristup liječenju siguran za trudnice (112). Budući da do sada nije dokazano da sistemska terapija pokazuje bolje rezultate u odnosu na lokalnu, simptomatske trudnice mogu se liječiti bilo kojim oralnim ili vaginalnim režimom preporučenim za žene koje nisu trudne. Budući da se simptomatska BV u nekim istraživanjima povezuje s rizikom od nepovoljnih ishoda trudnoće, poput infekcija plodovih ovoja, preranog prsnuća plodovih ovoja, prijevremenim porodom i pospartalnim endometritisom, liječenje BV u trudnica može dovesti do smanjenja simptoma i znakova infekcija rodnice. Metaanaliza je pokazala da nijedan antibiotski režim nije spriječio prijevremeni porod (rani ili kasni) u žena s bakterijskom vaginozom (simptomatskom ili asimptomatskom). Međutim, u jednom je istraživanju oralna terapija BV smanjila rizik od kasnog pobačaja, a u dva dodatna istraživanja takva je terapija smanjila nepovoljne ishode u novorođenčadi (113). Liječenje asimptomatske BV među trudnicama s visokim rizikom za prijevremeni porod (tj. onima s prethodnim prijevremenim porođajem u anamnezi) procijenjeno je kroz sedam provedenih istraživanja koja su dala mješovite rezultate. Od tih 7 istraživanja, jedno je pokazalo štetu (114), dva su pokazala da liječenje ne donosi nikakvu korist u usporedbi s ženama koje nisu liječene (115, 116), a četiri su pokazala korist od liječenja (107, 108, 117, 118). Slično tome, podaci se razlikuju i kada se promatra korist od liječenja asimptomatskih BV među trudnicama koje su u niskom riziku od prijevremenog porođaja. Jedno ispitivanje pokazalo je smanjenje rizika od prijevremenog porođaja za 40% među ženama koje su bile na peroralnoj terapiji klindamicinom između 13.-og i 22.-og tjedna trudnoće (118). Nekoliko dodatnih istraživanja pokazalo je da primjena intravaginalnog klindamicina u trajanju gestacije > 20 tjedana nije smanjilo vjerojatnost prijevremenog porođaja (116, 119, 120, 121). Zbog svega navedenog, još uvijek nema dovoljno dokaza za uvođenje rutinskog testiranja asimptomatskih trudnica s visokim ili niskim rizikom za prijevremeni porod u svrhu prevencije prijevremenog porođaja (122). Iako metronidazol prelazi placentalnu barijeru, u više presječnih i kohortnih istraživanja među trudnicama (123) nisu pronađeni dokaz o teratogenosti ili mutagenim učincima u novorođenčadi. Prema dosadašnjim spoznajama terapija metronidazolom nosi niski rizik u trudnoći (124).

#### **4. KOMPLIKACIJE BAKTERIJSKE VAGINOZE**

Iako je BV sama po sebi blaga bolest, pacijentice s BV mogu imati veći rizik od drugih infekcija reproduktivnog sustava i nepoželjnih ishoda trudnoće (125, 41, 126).

BV povećava rizik od ostalih upala u ženskom reproduktivnom traktu, poput endometritisa, salpingitisa, odnosno može u krajnjem stadiju dovesti do zdjelične upalne bolesti (eng. PID).

Rizik od infekcije osobito je povećan nakon ginekoloških operacija ili bilo kakvih invazivnih zahvata bilo u dijagnostičke ili terapijske svrhe (uključujući histerektomiju, pobačaj te porod carskim rezom)

BV povećava rizik od zaraze spolno prenosivim infekcijama uključujući HSV, klamidiju i HIV. Također je kod žena inficiranih HIV-om i istovremenom BV povećan rizik za prijenos HIV infekcije spolnom partneru.

U trudnoći BV povećava rizik od prijevremenog poroda, prijevremenog prsnuća plodovih ovoja i sindroma intraamnijske infekcije. Sukladno tome veći je rizik od porođaja djeteta niže porođajne mase. Također, kod trudnica je nakon poroda povećan rizik od razvoja postpartalnog endometritisa (50).

U nastavku je opisan utjecaj BV na fertilitet žene.

#### **4.1. BAKTERIJSKA VAGINOZA I FERTILITET**

Bakterijska vaginoza često se povezuje s povećanim rizikom za infertilnost, osobito vezan uz tubarnu patologiju (127-132). U istraživanju provedenom među ženama podvrgnutim pripremama za postupak in vitro fertilizacije (IVF), utvrđena je snažna povezanost između tubarne infertilnosti i seropozitivnosti na bakterije pripadnike vrste Chlamydiae, odnosno dijagnoze bakterijske vaginoze. Međutim, nije bilo razlike u stopama ostvarene trudnoće između ovih dviju skupina, odnosno one nisu ovisile o serološkom statusu na klamidiju ili trenutno prisutnoj bakterijskoj vaginozi (127). U uzorku pacijentica koje su bile u nekom od protokola za liječenje neplodnosti, prema bodovanju po Nugentu 31,5 % pacijentica s tubarnom patologijom u podlozi infertiliteta i 19,7% pacijentica s nekom drugom patologijom koja nije tubarnog porijekla imalo je istodobnu dijagnozu BV (128). U zasebnom istraživanju, intermedijarni rezultat prema Nugentu utvrđen je u 12,1% žena koje su prolazile tretman za infertilitet, a Nugent koji govori u prilog BV utvrđen je kod 24,3% žena, ponovno s većom prevalencijom kod tubarne patologije (34,6%) (129). Nadalje, idiopatska neplodnost povezuje se s jedinstvenim vaginalnim mikrobiomom koji je karakterističan za BV (130, 131).

Metaanalizom istraživanja koja ispituju povezanost između BV i infertiliteta, pokazalo se da je BV 3,3 puta češće identificirana u žena koje imaju dijagnozu infertiliteta, nego među ženama koje su imale u anamnezi barem jednu ostvarenu trudnoću u istoj populaciji (132). U sustavnom pregledu i metaanalizi kojima se pokušala evaluirati povezanost BV kod pacijentica podvrgnutih IVF-u, uočena je prevalencija BV od 16%. Međutim, prevalencija se kretala do 4 do 38% što ukazuje na velika odstupanja u provedenim istraživanjima, što se može objasniti upotrebom različitih dijagnostičkih metoda, etničkoj pripadnosti i različitim tipovima neplodnosti. S obzirom na utvrđenu značajnu zastupljenost tubarne patologije kao uzroku infertiliteta kod pacijentica podvrgnutih IVF-u povezane s BV sve upućuje na povezanost u patogenezi (133). Kod pacijentica podvrgnutih IVF-u s dijagnosticiranom BV, dominirao je problem sa začećem. Žene sa zabilježenim nižim razinama laktobacila u vaginalnom mikrobiomu imale su zabilježene manje uspješne rezultate implantacije embrija od onih s visokim razinama laktobacila (134). Uz to, žene s manjom raznolikošću vrsta prisutnih u vaginalnom mikrobiomu i većim udjelom abnormalnih vaginalnih vrsta imale su češće lošije rezultate nakon postupka in vitro fertilizacije (135). Ipak, metaanalizom 12 istraživanja koja su proučavala uspješnost IVF-a, utvrđeno je da BV nije značajno utjecala na stopu nataliteta ili na kliničku stopu trudnoće (133). Iako postoji jasna povezanost BV i neplodnosti, točna uzročna posljedična povezanost još uvijek nije utvrđena te stoga postoji potreba za daljnjim istraživanjem na tom području. Iako sam uzrok neplodnosti među pacijenticama s BV nije jasan, postoji nekoliko pretpostavljenih mehanizama. Jedna od mogućnosti je povezanost mikrobiote tipične za BV s posljedičnom upalom, što može dovesti do smanjene fertiliteta. Utvrđeno je da bakterije povezane s BV induciraju imunološku aktivaciju putem indukcije sazrijevanja dendritičkih stanica i povećanjem razine proinflamatornih citokina, što vodi prema upali sluznice genitalnog trakta (136, 137). Više razine cervikalnog interleukina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 i IL-8 zabilježene su u žena s infertilitetom i BV (138). Dokazano je da korištenje probiotika koji sadrže laktobacile u terapiji u svrhu obnavljanja normalne vaginalne mikrobiote dovodi do sniženja proupalnih citokina, što podupire hipotezu da bakterije koje se povezuju s BV mogu intenzivirati upalni odgovor (139). Aktivirani imunski sustav zbog prisutne upale na sluznici rodnice može pokrenuti imunski „napad“ na komponentne ejakulata koje su visoko antigene. Komponente ejakulata koje se vežu za akrosom spermija kako bi ga zaštitile prenose se u gornji dio ženskog reproduktivnog sustava. U tom trenutku mogu uslijediti različiti patološki procesi (140). Potrebna je daljnja analiza i detaljnije istraživanje mogućih procesa (141). Drugi mogući mehanizam povezan s BV koji može doprinijeti infertilitetu je učinak sijalidaze i drugih mucinaza na integritet cervikalne sluzi. U ženskom reproduktivnom sustavu primarna funkcija cervikalne sluzi je obrana gornjeg dijela reproduktivnog trakta od invazije uzročnicima infekcije.



Da bi prevladali barijeru koju čini sluz, mikroorganizmi moraju proizvesti velike količine hidrolizirajućih enzima, uključujući mucinazu koja ima sposobnost razgraditi mucine. Ti enzimi mogu olakšati adheziju bakterija i time njihovu kolonizaciju u gornjem dijelu reproduktivnog trakta stvaranjem mjesta za vezanje na površini sluznice i osiguranjem hranjivih tvari bakterijama iz razgradnih produkata mucina (142). Ovim mehanizmima potiče se i olakšava daljnja kolonizacija što povećava sklonost ascendentnim infekcijama i raznim bolestima gornjeg reproduktivnog trakta, među kojima i infertilitetu. Žene s BV imaju povećan rizik za stjecanje dodatnih spolno prenosivih bolesti među kojima su brojne za koje je dokazano da doprinose neplodnosti. Dokazano je da BV povećava osjetljivost na *C. trachomatis* 3,4 puta te na *N. gonorrhoeae* 4,1 puta (143). Druge moguće infekcije povezane s BV su trihomonijaza, infekcija HSV-om, HPV-om i HIV-om (144, 145, 34). Pokazalo se da kolonizacija rodnice laktobacilima štiti od infekcije klamidijom i gonorejom, što upućuje na ulogu optimalne vaginalne mikrobiote u sprječavanju stjecanja spolno prenosivih bolesti (143). D-izomer mliječne kiseline, koji proizvode *L. crispatus*, *L. gasseri* i *L. jensenii*, međutim ne i *L. iners* kako je ranije već spomenuto, prevenira infekciju *C. trachomatis* in vitro izravnim utjecajem na funkciju cervikovaginalnog epitela (63). To je vrlo značajno budući da spolno prenosive bolesti prvenstveno infekcije klamidijom i gonorejom nose veliki rizik od infekcija gornjeg reproduktivnog trakta, zdjelične upalne bolesti (PID) i infertiliteta (146, 147). U konačnici, BV povećava rizik od infekcija gornjeg reproduktivnog trakta i PID-a, što vodi prema mogućoj infertilitetu. Vaginalni mikrobiom kakav se karakteristično vidi kod kliničke slike BV povezan je s povećanim rizikom za PID, za razliku od mikrobioma u kojem dominiraju laktobacili (148). Žene s akutnim endometritisom imale su 90% manju učestalost normalne vaginalne flore u kojoj prevladavaju laktobacili i 2,4 puta veću šansu da prema Nugentovom skoru ulaze u kriterije za dijagnozu BV (149). BV je također povezana sa supkliničkim PID-om koji je pojednostavljeno rečeno asimptomatsko stanje obilježeno usponom infektivnih uzročnika u gornje dijelove reproduktivnog trakta, a povezan je s klamidijom i gonorejom (150, 151). Supklinički PID 2,7 puta je češći u žena s BV dijagnosticiranom prema skoru po Nugentu (151). Prisutnost bakterija koje su povezane s patogeneom BV također je povezana s rekurentnim PID-om i perzistentnim endometritisom nakon provedene preporučene terapije cefoksitinom i doksiciklinom (152). Ti podaci govore u prilog tome da BV brojnim različitim mehanizmima doprinosi razvoju neplodnosti, uključujući imunološku aktivaciju, upalu, proizvodnju toksina, povećanu osjetljivost na spolno prenosive infekcije i osjetljivost na razvoj PID-a (141).

## **5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA INFEKCIJA RODNICE**

Postoje brojni drugi uzroci pojavi kliničke slike nalik na bakterijsku vaginozu, ponajprije iscjetka iz rodnice, od kojih je čest cervicitis kojem uzrok može biti infekcija klamidijom, gonoreja, kandidijaza ili trihomonijaza, od kojih svaka može postojati istovremeno s bakterijskom vaginozom. Kod cervicitisa iscjedak može biti udružen s pojavom kontaktnog krvarenja i gnojnog iscjetka koji se može vidjeti pregledom vaginalne porcije cerviksa (153). U ovom odlomku bit će ukratko spomenute glavne razlike između bakterijske vaginoze i dviju najčešćih infekcija rodnice.

## 5.1. CANDIDIASIS

Vulvovaginalna kandidijaza najčešći je uzrok vaginitisa u Europi, a u SAD-u je zauzela drugo mjesto prema učestalosti među svim uzrocima vaginitisa (154). Procjenjuje se da je čak 75% žena u nekom razdoblju svog života imalo vulvovaginalnu kandidijazu, a približno 5% žena ima ponavljajuće epizode ove infekcije (155-158). U 80-90% bolesnica uzročnik zaraze je bakterija *Candida albicans* (159, 160). No, u posljednje je vrijeme zabilježeno povećanje učestalosti drugih vrsta poput *Candida glabrata*, a vjeruje se da je moguć razlog tome široka upotreba antimikotika čija je kupnja moguća bez recepta (160). Čimbenike rizika za nekomplikiranu vulvovaginalnu kandidijazu teško je utvrditi (161). Tijekom istraživanja zaključeno je da je rizik uvećan kod žena koje koriste OHK, dijafragmu i spermicid ili IUD (162-164). Ostali čimbenici rizika uključuju mlađu dob kod stupanja u prvi spolni odnos, spolni odnos s učestalošću većom od 4 puta mjesečno i receptivni oralni spolni odnos (156, 158, 161, 165, 166). Rizik od kandidijaze također je povećan u žena koje imaju dijabetes, trudnica i onih koje su na antibiotskoj terapiji (156, 161, 167). Komplikacije vulvovaginalne kandidijaze su rijetke. Zabilježeni su korioamnionitis u trudnoći i vulvodinija (vestibulodinija) (168, 169). Teško je odrediti vrstu *Candide* koja je uzročnik vaginitisa jer čak 50% asimptomatskih žena ima neku od pripadnika te vrste kao dio svoje normalne vaginalne flore (157). *Candida* se ne prenosi spolnim putem, a čini se da epizode vulvovaginalne kandidijaze nisu povezane s brojem spolnih partnera (156, 158, 161). Liječenje muškog partnera nepotrebno je osim ako u partnera nije prisutan istovremeni balanopostitis (170). Ponavljajuća vulvovaginalna kandidijaza definirana je pojavom 4 ili više epizoda kandidijaze u jednoj godini. Međutim, razlog recidiva još nije sasvim jasan (171).

## 5.2. TRICHOMONIASIS

Treći najčešći uzročnik vaginitisa je protozoa *Trichomonas vaginalis*, pokretni organizam s četiri biča. Uzrokuje infekciju u preko 180 milijuna žena diljem svijeta i time je uzročnik čak 10 do 25 % svih vaginalnih infekcija (159). Zabilježen je pad incidencije trihomonijaze u većini industrijaliziranih zemalja (154). *Trichomonas vaginalis* prenosi se spolnim putem i može se identificirati u 30 – 80% muških spolnih partnera zaraženih žena (159, 172, 173). Trihomonijaza nosi povećan rizik od ostalih spolno prenosivih bolesti, a *Trichomonas vaginalis* sam po sebi može biti vektor za druge uzročnike spolnih infekcija (174, 175). Istraživanja su pokazala da ova infekcija nosi također visok rizik od zaraze HIV-om (174). Čimbenici rizika za trihomonijazu su IUD, pušenje cigareta i veći broj spolnih partnera (162, 176, 177). Čak 20 – 50 % žena s trihomonijazom je asimptomatsko (159, 172). Žene sa simptomima mogu imati iscjedak iz rodnice koji je žutozelene boje, neugodnog mirisa, rijedak, homogen i uz to može biti prisutna iritacija vulve (178). Trihomonijaza se povezuje s rizikom od preuranjenog prsnuća plodovih ovoja i preuranjenog poroda (175). Prilikom liječenja treba obavezno liječiti oba spolna partnera i uputiti ih da izbjegavaju spolne odnose dok se i jedan i drugi partner ne izliječe (170). Prema smjernicama CDC-ja za liječenje trihomonijaze iz 2015. godine, postoje tri preporučene strategije u liječenju trihomonijaze. To su jedna doza od 2 g metronidazola, jedna doza od 2 g tinidazola ili sedmodnevna terapija od 500 mg metronidazola 2 puta dnevno. CDC također preporučuje ponavljanje testa na trihomonijazu u žena unutar 3 mjeseca od liječenja kako bi se utvrdilo je li došlo do izlječenja (178). U tablici 1 sažeto su prikazane najvažnije razlike između bakterijske vaginoze, trihomonijaze i kandidijaze (179).

**Tablica 1.** Razlike između najčešćih infekcija rodnice prema Carr, Felsenstein, & Friedman, 1998

<b>SIMPTOMI I ZNAKOVI</b>	<b>BAKTERIJSKA VAGINOZA</b>	<b>KANDIDIJAZA</b>	<b>TRIHOMONIJAZA</b>
<b>SVRBEŽ I BOLNOST</b>	-	++	+++
<b>KARAKTERISTIČAN MIRIS ISCJETKA</b>	Karakterističan jak miris po ribi	Bez mirisa	Jak neugodan miris
<b>BOJA ISCJETKA</b>	bijeli do mliječnosivi	bijela	Žuto/zeleno
<b>KONZISTENCIJA ISCJETKA</b>	Vodenasti homogeni iscjedak koji prianja uz stijenku i dno rodnice	Sirasti, gusti, grudicaš ili prianja uz stijenku rodnice	rijedak, homogeni / pjenušavi
<b>PRIDRUŽENI ZNAKOVI</b>	Prisutnost „clue stanica“	Rodnica i stidnica eritematozne, moguće fisure i ekzorijacije zbog pečenja i iritacije	Disurija, dispareunija
<b>AMINSKI TEST (dodatak 10-postotnog KOH iscjetku)</b>	++	-	+/-
<b>pH ISCJETKA</b>	4.5 – 7.0	< 4.5	4.5 - 7.0
<b>DIJAGNOZA</b>	Ispunjavanje minimalno 3 od 4 Amselova kriterija	Bojenje po Gramu, mikroskopiranje	Mikroskopski nalaz (pokretni trofoziti), kultura, molekularno testiranje, brzi antigenski test, DNA hibridizacija

*KOH = kalijev hidroksid*

## 6. ZAKLJUČAK

Bakterijska vaginoza (BV) najčešća je infekcija rodnice koja pogađa brojne žene u reproduktivnoj dobi, trudnice i žene u predmenopauzi. Povezuje se s povećanim rizikom od brojnih nepovoljnih komplikacija. Osim što još uvijek nije razvijen test za probir asimptomatskih žena, osobito trudnica, do sada nije razvijen nijedan idealan dijagnostički test. Također, terapija antibioticima često ne pokazuje zadovoljavajuće rezultati i zabilježene su visoke stope recidiva. Zbog poznavanja zdrave vaginalne mikroflore u kojoj dominiraju laktobacili, kao terapija, ali i prevencija bakterijske vaginoze koriste se probiotici.

S obzirom na sve navedeno, važna stepenica u djelovanju na smanjenje incidencije bakterijske vaginoze i njenih komplikacija je prevencija. Postoje neka opća pravila koja se savjetuju svim ženama kako bi na svakodnevnoj razini smanjile rizik od bakterijske vaginoze. Iz spomenutih čimbenika rizika može se izvesti nekoliko zaključaka. Počevši od pravilnog održavanja intimne higijene, važno je izbjegavati agresivne ili neodgovarajuće šampone i učestalo pranje intimnog područja. Preporuča se korištenje pamučnog i prozračnog donjeg rublja. Higijenske uloške i tampone treba mijenjati dovoljno često i nije preporučljivo svakodnevno korištenje dnevnih uložaka. Posljednje, ali ne manje važno je biti odgovoran u spolnom ponašanju, osobito pri odnosu s novim partnerom. To također podrazumijeva redovite ginekološke preglede, Papanicolaou test i ostale pretrage po potrebi. Osim toga, preporučljivo je uključivanje probiotika u prehranu, osobito u slučaju antibiotske terapije.

Važno je naglasiti da se u slučaju pojave neobičnih i neugodnih simptoma potrebno javiti svom liječniku. Poseban oprez potreban je kod trudnica.

Bakterijska vaginoza je neugodno stanje koje može izrazito narušiti kvalitetu života, posebno zbog svoje recidivirajuće naravi. Današnji stil života joj dodatno pogoduje jer se u njoj podlozi često nalaze kroničan stres, nepravilna prehrana i higijenske navike te neodgovorno spolno ponašanje.

## 7. ZAHVALE

Zahvaljujem svojem mentoru, doc.dr.sc. Viti Starčeviću na stručnom vodstvu, usmjeravanju i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim kolegama na pomoći i prijateljstvu.

Ogromno hvala mojoj obitelji na beskrajnoj podršci i razumijevanju u svakom trenutku tijekom ovih 6 godina. Neizmjereno hvala mom zaručniku Silviju koji mi je dokazao da uz njega mogu sve i kada se čini nemoguće! I posebno hvala prijateljici Žaklini s kojom sam učila za svaki ispit i prešla svaku prepreku i onda kad se činilo da nema izlaza iz vrtloga.

## 8. LITERATURA

1. Topalović Z. Infekcije donjeg dijela spolnog sustava žene. *Medicus*. 2006;15(2\_UG infekcije):303–8.
2. Pauls RN. Anatomy of the clitoris and the female sexual response: Clitoral Anatomy and Sexual Function. *Clin Anat*. 2015;28(3):376–84.
3. Cohen Sacher B. The normal vulva, vulvar examination, and evaluation tools. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(3):442–52.
4. Raizada V, Mittal RK. Pelvic floor anatomy and applied physiology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(3):493–509, vii.
5. Hoare BS, Khan YS. Anatomy, abdomen and pelvis, female internal genitals. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
6. Nguyen JD, Duong H. Anatomy, abdomen and pelvis, female external genitalia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
7. Gold JM, Shrimanker I. Physiology, Vaginal. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
8. Anderson DJ, Marathe J, Pudney J. The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(6):618–23.
9. Levin RJ. Sexual arousal--its physiological roles in human reproduction. *Annu Rev Sex Res*. 2005;16:154–89.
10. Krantz KE. The gross and microscopic anatomy of the human vagina. *Ann N Y Acad Sci*. 1959;83(2):89–104.
11. Paavonen J. Physiology and ecology of the vagina. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1983;40:31–5.
12. Dawson SJ, Sawatsky ML, Lalumière ML. Assessment of introital lubrication. *Arch Sex Behav*. 2015;44(6):1527–35.
13. Chambliss KL, Shaul PW. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase. *Endocr Rev*. 2002;23(5):665–86.
14. Witkin SS, Nasioudis D, Leizer J, Minis E, Boester A, Forney LJ. Epigenetics and the vaginal microbiome: influence of the microbiota on the histone deacetylase level in vaginal epithelial cells from pregnant women. *Minerva Ginecol*. 2019;71(2):171–5.
15. Nunn KL, Forney LJ. Unraveling the dynamics of the human vaginal microbiome. *Yale J Biol Med*. 2016;89(3):331–7.

16. Leizer J, Nasioudis D, Forney LJ, Schneider GM, Gliniewicz K, Boester A, et al. Properties of epithelial cells and vaginal secretions in pregnant women when *Lactobacillus crispatus* or *Lactobacillus iners* dominate the vaginal microbiome. *Reprod Sci*. 2018;25(6):854–60.
17. Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;273(4):195–202.
18. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017;595(2):451–63.
19. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1899–911.
20. Campos ACC, Freitas-Junior R, Ribeiro LFJ, Paulinelli RR, Reis C. Prevalence of vulvovaginitis and bacterial vaginosis in patients with koilocytosis. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(6):333–6.
21. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Supplement\_1):4680–7.
22. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UME, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012;4(132):132ra52.
23. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci*. 2012;343(1):2–9.
24. Nugent, R. P., Krohn, M. A., & Hillier, S. L. (1991). Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of Clinical Microbiology*, 29(2), 297–301.
25. Linhares IM, Summers PR, Larsen B, Giraldo PC, Witkin SS. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(2):120.e1-5.
26. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66(1):371–89.
27. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol*. 2015;6:81.
28. Stoyancheva G, Marzotto M, Dellaglio F, Torriani S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal *Lactobacillus* strains. *Arch Microbiol*. 2014;196(9):645–53.



29. Zheng J, Gänzle MG, Lin XB, Ruan L, Sun M. Diversity and dynamics of bacteriocins from human microbiome: Bacteriocins of human microbiome. *Environ Microbiol.* 2015;17(6):2133–43.
30. Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islam MR, Forney LJ. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology.* 2004;150(Pt 8):2565–73.
31. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;42(5):965–76.
32. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, Lavreys L, Hillier SL, Chohan B, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis.* 1999;180(6):1863–8.
33. Peters SE, Beck-Sagué CM, Farshy CE, Gibson I, Kubota KA, Solomon F, et al. Behaviors associated with *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*: cervical infection among young women attending adolescent clinics. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39(3):173–7.
34. Chernes TL, Meyn LA, Krohn MA, Lurie JG, Hillier SL. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis.* 2003;37(3):319–25.
35. Cohen CR, Duerr A, Pruithithada N, Ruggao S, Hillier S, Garcia P, et al. Bacterial vaginosis and HIV seroprevalence among female commercial sex workers in Chiang Mai, Thailand. *AIDS.* 1995;9(9):1093–7.
36. Taha TE, Hoover DR, Dallabetta GA, Kumwenda NI, Mtimaivalye LAR, Yang L-P, et al. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: Association with increased acquisition of HIV. *AIDS.* 1998;12(13):1699–706.
37. Cu-Uvin S, Hogan JW, Caliendo AM, Harwell J, Mayer KH, Carpenter CC, et al. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract. *Clin Infect Dis.* 2001;33(6):894–6.
38. Coleman JS, Hitti J, Bukusi EA, Mwachari C, Muliro A, Nguti R, et al. Infectious correlates of HIV-1 shedding in the female upper and lower genital tracts. *AIDS.* 2007;21(6):755–9.
39. Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA.* 1986;256(14):1899–903.

40. McDONALD HM, O'loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDONALD PJ. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *BJOG*. 1992;99(3):190–6.
41. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med*. 1995;333(26):1737–42.
42. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1231–5.
43. Goldenberg RL, Andrews WW, Yuan AC, MacKay HT, St Louis ME. Sexually transmitted diseases and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Perinatol*. 1997;24(1):23–41.
44. Aiyar A, Quayle AJ, Buckner LR, Sherchand SP, Chang TL, Zea AH, et al. Influence of the tryptophan-indole-IFN $\beta$  axis on human genital *Chlamydia trachomatis* infection: role of vaginal co-infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4:72.
45. Pyles RB, Vincent KL, Baum MM, Elsom B, Miller AL, Maxwell C, et al. Cultivated vaginal microbiomes alter HIV-1 infection and antiretroviral efficacy in colonized epithelial multilayer cultures. *PLoS One*. 2014;9(3):e93419.
46. Macklaim JM, Gloor GB, Anukam KC, Cribby S, Reid G. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Supplement\_1):4688–95.
47. ŠIMUNIĆ V. Upale donjeg dijela spolnog sustava žene. U: Šimunić V. i sur. ur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2001;247-59.
48. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: Vaginitis. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1195–206.
49. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(5):321–9.
50. Topalović Z. Značenje, učestalost i liječenje bakterijske vaginoze u trudnoći. *Infektol glasnik*. 2010;30(3), 105–9.
51. Chiaffarino F, Parazzini F, De Besi P, Lavezzari M. Risk factors for bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117(2):222–6.
52. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res*. 2012;160(4):267–82.

53. Mead PB. Epidemiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(2 Pt 2):446–9.
54. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):505–23.
55. Kenyon CR, Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(6):448–54.
56. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):223–38.
57. Bradshaw CS, Walker J, Fairley CK, Chen MY, Tabrizi SN, Donovan B, et al. Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young Australian women. *PLoS One.* 2013;8(3):e57688.
58. Allsworth JE. Bacterial vaginosis--race and sexual transmission: issues of causation. *Sex Transm Dis.* 2010;37(3):137–9.
59. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis.* 2007;34(11):864–9.
60. Chico RM, Mayaud P, Ariti C, Mabey D, Ronsmans C, Chandramohan D. Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review: A systematic review. *JAMA.* 2012;307(19):2079–86.
61. Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M, McNair R, Mooney-Somers J, Bellhouse C, et al. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(9):e74378.
62. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(1):59–65.
63. Edwards VL, Smith SB, McComb EJ, Tamarelle J, Ma B, Humphrys MS, et al. The cervicovaginal Microbiota-host interaction modulates Chlamydia trachomatis infection. *MBio [Internet].* 2019;10(4). Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01548-19>
64. Foschi C, Salvo M, Cevenini R, Parolin C, Vitali B, Marangoni A. Vaginal lactobacilli reduce Neisseria gonorrhoeae viability through multiple strategies: An in vitro study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:502.

65. Marziali G, Foschi C, Parolin C, Vitali B, Marangoni A. In-vitro effect of vaginal lactobacilli against group B Streptococcus. *Microb Pathog.* 2019;136(103692):103692.
66. Tyssen D, Wang Y-Y, Hayward JA, Agius PA, DeLong K, Aldunate M, et al. Anti-HIV-1 activity of lactic acid in human cervicovaginal fluid. *mSphere* [Internet]. 2018;3(4). [pristupljeno 23.03.2021.] Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1128/msphere.00055-18>
67. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and d - and l -lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: Implications for protection against upper genital tract infections. *MBio* [Internet]. 2013;4(4). [pristupljeno 23.03.2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23919998/>
68. DerbyPorter J. Bacterial Vaginosis. In: Enna SJ, Bylund DB, editors. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier; 2008. p. 1–4.
69. Hay P. Bacterial vaginosis. *J Ped Obstet Gynecol.* [Internet]. 2002;36-40 [pristupljeno 23.03.2021.] Dostupno na: [https://www.hdgo.hr/userFiles/upload/documents/ginekologija/upalne\\_bolesti/gardnerella/1b\\_BV\\_review.pdf](https://www.hdgo.hr/userFiles/upload/documents/ginekologija/upalne_bolesti/gardnerella/1b_BV_review.pdf)
70. Carr PL. Infectious Disease in Women. In: Carr PL, Freund K, Somani S, ed. *The Medical Care of Women*. 1995;456-59.
71. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, Nansel TR, Yu K-F, Andrews WW. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):267–72.
72. Livengood CH. Bacterial vaginosis: an overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol.* 2009 Winter;2(1):28–37.
73. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, Yu KF, Andrews WW, Zhang J, et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1907–15.
74. Cherpes TL, Wiesenfeld HC, Melan MA, Kant JA, Cosentino LA, Meyn LA, et al. The associations between pelvic inflammatory disease, *Trichomonas vaginalis* infection, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis.* 2006;33(12):747–52.
75. Schwebke JR, Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):517.e1-6.
76. Bacterial Vaginosis [Internet]. *Cdc.gov*. 2020 [pristupljeno: 19.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/bv.htm>

77. Mehta SD. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacteria vaginosis outcomes in women. *Sex Transm Dis.* 2012;39(10):822–30.
78. Ferris MJ, Maszta A, Aldridge KE, Fortenberry JD, Fidel PL Jr, Martin DH. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2004;4(1):5.
79. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Morton AN, Rudland E, Garland SM. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis.* 2006;194(6):828–36.
80. Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL, Ringwood K, Fredricks DN. Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women. *Ann Intern Med.* 2008;149(1):20–8.
81. Meltzer MC, Desmond RA, Schwebke JR. Association of *Mobiluncus curtisii* with recurrence of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2008;35(6):611–3.
82. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1124–9.
83. Nyirjesy P, McIntosh MJ, Steinmetz JI, Schumacher RJ, Joffrion JL. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal mobiluncus morphotypes in patients with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2007;34(4):197–202.
84. Bunge KE, Beigi RH, Meyn LA, Hillier SL. The efficacy of retreatment with the same medication for early treatment failure of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2009;36(11):711–3.
85. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, Nyirjesy P, Wiesenfeld HC, Peipert J, et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1283–9.
86. Reichman O, Akins R, Sobel JD. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2009;36(11):732–4.
87. McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM, Chohan V, Lavreys L, Mandaliya K, et al. Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial. *J Infect Dis.* 2008;197(10):1361–8.
88. Ziyadi, S., et al. "Probiotics Prebiotics & Synbiotics." (2016): 55-659.

89. Balkus JE, Srinivasan S, Anzala O, Kimani J, Andac C, Schwebke J, et al. Impact of periodic presumptive treatment for bacterial vaginosis on the vaginal microbiome among women participating in the preventing vaginal infections trial. *J Infect Dis.* 2017;215(5):723–31.
90. NARODNI ZDRAVSTVENI LIST [Internet]. Zzjzpgz.hr. [pristupljeno 24.05.2021.]. Dostupno na: <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/82/probiotici.htm>
91. Rönqvist PDJ, Forsgren-Brusk UB, Grahn-Håkansson EE. Lactobacilli in the female genital tract in relation to other genital microbes and vaginal pH. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(6):726–35.
92. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, Shott S, Faro J, Simoes JA, et al. Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(2):375–9.
93. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 1989;27(2):251–6.
94. Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20):3859.
95. Lamont RF, Fisk NM. The role of infection in the pathogenesis of preterm labour. In: Studd JWW, ed. *Progress in obstetrics and gynaecology.* Vol. 10; Churchill Livingstone, London. 1993;135–58.
96. Hay PE, Morgan DJ, Ison CA, Bhide SA, Romney M, McKenzie P, et al. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *BJOG.* 1994;101(12):1048–53.
97. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ.* 1994;308(6924):295–8.
98. Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1992;80(2):173–7.
99. McGregor JA, French JI, Richter R, Franco-Buff A, Johnson A, Hillier S, et al. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5):1465–73.
100. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(2):525–9.
101. Fischbach F, Petersen EE, Weissenbacher ER, Martius J, Hosmann J, Mayer H. Efficacy of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 1993;82(3):405–10.

102. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, McDonald PJ. Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1994;84(3):343–8.
103. Annells MF, Hart PH, Mullighan CG, Heatley SL, Robinson JS, Bardy P, & McDonald HM. Interleukins-1, -4, -6, -10, tumor necrosis factor, transforming growth factor-beta, FAS, and mannose-binding protein C gene polymorphisms in Australian women: Risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.*, 2004;191(6), 2056–67.
104. Annells MF, Hart PH, Mullighan CG, Heatley SL, Robinson JS, McDonald HM. Polymorphisms in immunoregulatory genes and the risk of histologic chorioamnionitis in Caucasoid women: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2005;5(1):4.
105. Simhan HN, Krohn MA, Roberts JM, Zeevi A, Caritis SN. Interleukin-6 promoter -174 polymorphism and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):915–8.
106. Witkin SS, Vardhana S, Yih M, Doh K, Bongiovanni AM, Gerber S. Polymorphism in intron 2 of the fetal interleukin-1 receptor antagonist genotype influences midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1413–7.
107. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 1995;333(26):1732–6.
108. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(2):345–7; discussion 348-9.
109. Yudin MH, Landers DV, Meyn L, Hillier SL. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2003;102(3):527–34.
110. Ugwumadu A, Reid F, Hay P, Manyonda I. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):114–9.
111. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol.* 1993;82(3):348–52.
112. Lamont RF, Nhan-Chang C-L, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the

- prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(3):177–90.
113. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD000262.
114. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Smith M, Grové D. Preterm labour--is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J.* 2002;92(3):231–4.
115. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 2000;342(8):534–40.
116. Vermeulen GM, Bruinse HW. Prophylactic administration of clindamycin 2 % vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *BJOG.* 1999;106(7):652–7.
117. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(12):1391–7.
118. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9362):983–8.
119. Lamont RF, Duncan SLB, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):516–22.
120. McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):1048–59; discussion 1059-60.
121. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, Sumampouw H, Linnan M, Norojono W, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(5):1527–31.
122. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;148(3):214–9.



123. Koss CA, Baras DC, Lane SD, Aubry R, Marcus M, Markowitz LE, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4800–5.
124. Freyer AM. *Drugs in pregnancy and lactation 8th edition: A reference guide to fetal and neonatal risk.* *Obstet Med.* 2009;2(2):89–89.
125. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):139–47.
126. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ.* 1999;319(7204):220–3.
127. Gaudoin M, Rekha P, Morris A, Lynch J, Acharya U. Bacterial vaginosis and past chlamydial infection are strongly and independently associated with tubal infertility but do not affect in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril.* 1999;72(4):730–2.
128. Liversedge NH, Turner A, Horner PJ, Keay SD, Jenkins JM, Hull MG. The influence of bacterial vaginosis on in-vitro fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment. *Hum Reprod.* 1999;14(9):2411–5.
129. Wilson JD, Ralph SG, Rutherford AJ. Rates of bacterial vaginosis in women undergoing in vitro fertilisation for different types of infertility. *BJOG.* 2002;109(6):714–7.
130. Campisciano G, Florian F, D'Eustacchio A, Stanković D, Ricci G, De Seta F, et al. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility. *J Cell Physiol.* 2017;232(7):1681–8.
131. Wee BA, Thomas M, Sweeney EL, Frentiu FD, Samios M, Ravel J, et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018;58(3):341–8.
132. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809–15.
133. Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(2):200–7.

134. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morré SA, de Jonge JD, et al. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Hum Reprod.* 2019;34(6):1042–54.
135. Haahr T, Humaidan P, Elbaek HO, Alsbjerg B, Laursen RJ, Rygaard K, et al. Vaginal Microbiota and in vitro fertilization outcomes: Development of a simple diagnostic tool to predict patients at risk of a poor reproductive outcome. *J Infect Dis.* 2019;219(11):1809–17.
136. van Teijlingen NH, Helgers LC, Zijlstra-Willems EM, van Hamme JL, Ribeiro CMS, Strijbis K, et al. Vaginal dysbiosis associated-bacteria *Megasphaera elsdenii* and *Prevotella timonensis* induce immune activation via dendritic cells. *J Reprod Immunol.* 2020;138(103085):103085.
137. Lennard K, Dabee S, Barnabas SL, Havyarimana E, Blakney A, Jaumdally SZ, et al. Microbial composition predicts genital tract inflammation and persistent bacterial vaginosis in South African adolescent females. *Infect Immun* [Internet]. 2018;86(1). [pristupljeno 24.05.2021.]  
Dostupno na: [https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.00410-17?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.00410-17?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
138. Spandorfer SD, Neuer A, Giraldo PC, Rosenwaks Z, Witkin SS. Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. *J Reprod Med.* 2001;46(9):806–10.
139. Hemalatha R, Mastromarino P, Ramalaxmi BA, Balakrishna NV, Sesikeran B. Effectiveness of vaginal tablets containing lactobacilli versus pH tablets on vaginal health and inflammatory cytokines: a randomized, double-blind study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(11):3097–105.
140. Brazdova A, Senechal H, Peltre G, Poncet P. Immune aspects of female infertility. *Int J Fertil Steril.* 2016;10(1):1–10.
141. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):251–7.
142. Wiggins R, Hicks SJ, Soothill PW, Millar MR, Corfield AP. Mucinas and sialidases: their role in the pathogenesis of sexually transmitted infections in the female genital tract. *Sex Transm Infect.* 2001;77(6):402–8.

143. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Landers DV, Sweet RL. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis*. 2003;36(5):663–8.
144. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Smith JS. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008;22(12):1493–501.
145. Bautista CT, Wurapa EK, Sateren WB, Morris SM, Hollingsworth BP, Sanchez JL. Association of bacterial vaginosis with chlamydia and gonorrhea among women in the U.s. army. *Am J Prev Med*. 2017;52(5):632–9.
146. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(1):1–9.
147. Wiringa AE, Ness RB, Darville T, Beigi RH, Haggerty CL. *Trichomonas vaginalis*, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect*. 2020;96(6):436–8.
148. Ness RB, Kip KE, Hillier SL, Soper DE, Stamm CA, Sweet RL, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol*. 2005;162(6):585–90.
149. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB, PID Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):990–5.
150. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2039–48.
151. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Amortegui AJ, Heine RP, Landers DV, et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):456–63.
152. Haggerty CL, Totten PA, Tang G, Astete SG, Ferris MJ, Norori J, et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect*. 2016;92(6):441–6.
153. Hay P. Bacterial vaginosis. *Medicine (Abingdon, England: UK Ed.)*, 2014;42(7), 359–63.
154. Kent HL. Epidemiology of vaginitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(4 Pt 2):1168–76.
155. Monif GR. Classification and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(7 Pt 2):935–9.
156. Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. *Am J Public Health*. 1990;80(3):329–31.

157. Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol.* 1993;36(1):153–65.
158. Geiger AM, Foxman B. Risk factors for vulvovaginal candidiasis: a case-control study among university students. *Epidemiology.* 1996;7(2):182–7.
159. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med.* 1997;337(26):1896–903.
160. Horowitz BJ, Giaquinta D, Ito S. Evolving pathogens in vulvovaginal candidiasis: implications for patient care. *J Clin Pharmacol.* 1992;32(3):248–55.
161. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(2):203–11.
162. Barbone F, Austin H, Louv WC, Alexander WJ. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(2):510–4.
163. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, Baltaro F, Ferrari A, Monaco A. The impact of oral contraception on vulvovaginal candidiasis. *Contraception.* 1995;51(5):293–7.
164. Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clin Infect Dis.* 1994;19(2):274–8.
165. Skinner CJ, Stokes J, Kirlew Y, Kavanagh J, Forster GE. A case-controlled study of the sexual health needs of lesbians. *Genitourin Med.* 1996;72(4):277–80.
166. Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE, Koutsky LA, Eschenbach DA, Holmes KK. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol.* 1998;92(5):757–65.
167. Spinillo A, Capuzzo E, Acciano S, De Santolo A, Zara F. Effect of antibiotic use on the prevalence of symptomatic vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(1):14–7.
168. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(2):374–80.
169. Pagano R. Vulvar vestibulitis syndrome: an often unrecognized cause of dyspareunia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999;39(1):79–83.
170. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases [Internet]. Cdc.gov. 1998 [pristupljeno 24.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00050909.htm>
171. Sobel JD. Pathogenesis and Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Clin Infect Dis.* 1992;14(Supplement\_1):S148–53.

172. Lossick JG, Kent HL. Trichomoniasis: Trends in diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4):1217–22.
173. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(2):300–17.
174. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS.* 1993;7(1):95–102.
175. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, Yerg DE, Martin DH, Eschenbach DA. Demographic and behavioral predictors of *Trichomonas vaginalis* infection among pregnant women. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Obstet Gynecol.* 1991;78(6):1087–92.
176. Haukkamaa M, Strandén P, Jousimies-Somer H, Siitonen A. Bacterial flora of the cervix in women using different methods of contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(3):520–4.
177. Hammill HA. *Trichomonas vaginalis*. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16(3):531–40.
178. Trichomoniasis [Internet]. Cdc.gov. 2020 [pristupljeno 31.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/trichomoniasis.htm>
179. Carr PL, Felsenstein D, Friedman RH. Evaluation and management of vaginitis. *J Gen Intern Med.* 1998;13(5):335–46.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Požegi 10. veljače 1997. godine. Odrasla sam u Lipiku gdje sam završila Osnovnu školu Lipik. Školovanje sam nastavila u gimnaziji Srednje škole Pakrac koju sam završila 2015. godine sa odličnim uspjehom. Medicinski fakultet upisala sam 2015. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika na KBC Rebro i aktivni član Sekcije za ginekologiju i porodništvo. Dobila sam Dekanovu nagradu za uspjeh u akademskoj godini 2018./2019. Aktivno se služim engleskim jezikom i imam vozačku dozvolu B-kategorije. U slobodno vrijeme treniram suvremeni ples, odbojku, vozim bicikl i rolam.