

## Vajinal Enfeksiyon Tedavisinde Kullanılan Probiyotikler ve Klinik Kanıt Düzeyleri

Fazilet Şen<sup>1</sup>

### Özet

Vajinit, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen jinekolojik hastalıktır. Vajinitlerde çoğunlukla sebep enfeksiyöz bir mikroorganizma iken, nadiren atrofi, alerji, irritasyon, atopi ve inflamasyon da vajinite neden olmaktadır. Semptomlar çoğunlukla; vajinal akıntı, vulvada kaşıntı, tahriş ve kötü koku şeklindedir. Bakteriye vajinozis (BV) sonrası genellikle endometrit ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi komplikasyonlar gelişirken, gebelikte oluşan vajinitler koryoamniyonit, erken membran rüptürü, erken doğum ve düşük gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Semptomatik vajinitler sonrası gelişen bu ciddi komplikasyonlar, vajinitte etkin tedavinin önemini göstermektedir.

Vajinit vakalarında öncelikle etkene yönelik antimikrobiyal tedavi başlanmaktadır. BV tedavisinde genellikle oral veya intravajinal metronidazol veya klindamisin tercih edilirken; vulvovajinal kandidiyazisin tedavisinde ise oral flukonazol veya topikal azol içeren preparatlar önerilmektedir. Bununla birlikte kısıtlı sayıda, yüksek kanıt düzeyine sahip, kaliteli klinik çalışmalar vajinitte probiyotik tedavisinin oldukça faydalı olduğunu göstermiştir. Tedavide tam kür sağlanması ve nüksün önlenmesi adına antimikrobiyal tedavi sonrası fizyolojik vajinal ekosistemin yeniden optimize edilmesi amacıyla özellikle laktobasil içeren probiyotiklerle replasman tedavisi önerilmektedir.

Kullanımı oldukça kolay ve güvenilir olan bu probiyotiklerin, klinik olarak standardizasyonunun sağlanması ve kullanım kılavuzlarının oluşturulabilmesi için yüksek kaliteli ve çok sayıda hastayı içeren daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

1 Arş. Gör. Dr. Fazilet ŞEN, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Balıkesir/TÜRKİYE, faziletсен@outlook.com, ORCID ID: 0000-0002-8433-1194

## 1. Vajinitler ve Tedavi Yaklaşımları

Vajinit, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen jinekolojik hastalıktır. Predispozan nedenleri tam olarak aydınlatılmamakta birlikte, belli başlı faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler; düşük sosyoekonomik durum, birden fazla seks partnerine sahip olmak, düşük hijyen, vajinal duş uygulaması, kontrolsüz diyabet, kortikosteroid veya antibiyotik kullanımı, sigara, hormonal değişiklikler ve kimyasallar olarak sıralanabilir (Paladine ve Desai, 2018).

Vajinitlerin yaklaşık % 90'ında sebep enfeksiyöz bir mikroorganizma iken, vakaların % 5-10'unu vajinal atrofi, alerji, irritasyon, atopi ve inflamasyon oluşturmaktadır. Enfeksiyöz vajinit vakalarının % 40 ila %50'sini bakteriyel vajinozis (BV), % 20-25'sini vulvovajinal kandidiyazis (VVK) ve %15-20'lik kısmını trikomoniyazis vajinitleri oluşturmaktadır (Workowski ve Berman, 2007; Paladine ve Desai, 2018). Dünya genelinde yüksek bir prevalansa sahip bu hastalığın yıllık maliyetinin 4.8 milyon doları bulunduğu tahmin edilmektedir (Peebles ve ark., 2019).

Türkiye'de 15-49 yaş arası 313 kadının değerlendirildiği bir çalışmada kadınların % 78.6'sında enfeksiyöz vajinit saptanmıştır (Akar, 2020). Ayrıca 2015 yılında yapılan bir uzmanlık tezinde Türkiye'deki enfeksiyöz vajinitlerin % 40 ila 50'sinin BV kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Değirmenci, 2015).

Enfeksiyöz vajinitler için; vajinal akıntı, vulvada kaşıntı, tahriş ve kötü koku semptomları karakteristiktir. Bu semptomların özellikleri ve şiddeti, enfeksiyöz vajinitin alt tipini belirlemede önemlidir.

Bakteriyel vajinozis (BV); *Lactobacillus* suşlarında azalmaya karşı çeşitli aerobik, anaerobik ve mikro-aerofilik mikroorganizmaların vajinal ekosistemde aşırı çoğalmasına bağlı gelişen, kötü kokulu vajinal akıntı ve vajinal pH'nın > 4.5 olması ile karakterize polimikrobiyal klinik bir sendromdur. BV etkeni mikroorganizmalardan başlıcaları; *Prevotella spp.* (*species pulural*), *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis* ve *Mycoplasma hominis* 'tir (Simoes ve ark., 2006; Farage ve ark., 2008).

Vulvovajnal kandidozis ise BV'den sonra en yaygın ikinci enfeksiyöz vajinit tipi olup, kadınların %70-75'i yaşamları boyunca en az bir kere, %40-50'si ise birden fazla kez VVK atağı geçirmektedir (Gonçalves ve ark., 2016).

Vulvovajinal kandidiyazise özgü bulgular peynirimsi kıvamda, beyaz renkli, kokusuz vajinal akıntı, vulvada kaşıntıdır. Vajinal pH çoğunlukla normal, nadiren asidiktir. *Candida spp.* türlerinin neden olduğu vakaların %80-90'ında sorumlu organizma *Candida albicans*'dir (Marot-Leblond ve ark., 2009).

*Trichomonas vaginalis* gibi parazit kaynaklı vajinitlerde ise akıntı; bol miktarda, köpüklü, sarı ya da yeşil renkte ve kötü kokuludur. Vajinal pH genellikle 5'ten yüksektir (Van Schalkwyk ve ark., 2015).

Amerika Birleşik Devletleri ulusal sağlık ve beslenme inceleme araştırmasına (NHANES) göre BV'li kadınların %84'ünde herhangi semptom görülmediği, hastalığın asemptomatik olarak seyrettiği bildirilmiştir (Koumans ve ark., 2007). Asemptomatik vajinal enfeksiyonların tedavi gerektirip gerektirmediği halen tartışmalıdır. Bununla birlikte, bakteriyel vajinozis sonrası genellikle endometrit ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi komplikasyonlar gelişirken (Sweet, 2000; Ness ve ark., 2004); gebelikte oluşan vajinitler koryoamniyonit, erken membran rüptürü, erken doğum ve düşük gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir (Guaschino ve ark., 2003; Leitich ve ark., 2003). Semptomatik vajinitler sonrası gelişen bu ciddi komplikasyonlar, vajinitte etkin tedavinin önemini göstermektedir.

Vajinit tedavisinde öncelikle etkene yönelik antimikrobiyal tedavi başlanmaktadır. BV tedavisinde oral veya intravajinal, metronidazol veya klindamisin tercih edilirken; vulvovajinal kandidiyazisin tedavisinde ise oral flukonazol veya topikal azol içeren preparatlar önerilmektedir (Paladine ve Desai, 2018). Tedaviye cevap, başlangıçta oldukça yüksek olmakla birlikte, hem BV'de hem de VVK'de tedavi sonrası nüks oranı oldukça yüksektir (Parent ve ark., 1996; Rathod ve ark., 2014).

Vajinal ekosistemdeki *Laktobasil* hâkimiyeti sayesinde, enfeksiyöz ajanlara karşı direnç gösterilmektedir. Bununla birlikte, özellikle biofilm üreten bakterilerin tedavi sonrası hızlı replike olmaları ve kullanılan antibiyotiklerin vajinal ekosistemi olumsuz etkileyerek, zaten hakimiyeti kaybetmiş olan laktobasillerin sayısında daha da azalmasına sebep olması vajinal enfeksiyonların nüksünden sorumlu tutulmaktadır (Stewart ve Costerton, 2001; Swidsinski ve ark., 2008). VVK nükslerinde diabetes ve HIV gibi alta yatan immünsupresif hastalıklar suçlanmakta (Paladine ve Desai, 2018); BV nükslerinde çoğunlukla bozulan vajinal ekosistem sorumlu tutulmaktadır (Bradshaw ve ark., 2006).

Bu nedenle vajinal enfeksiyonların tedavisinde tam kür sağlanması ve nüksün önlenmesi adına, antimikrobiyal tedavi sonrası fizyolojik vajinal ekosistemin yeniden sağlanması amacıyla, özellikle *laktobasil* içeren probiyotiklerle replasman tedavisi önerilmektedir (Parent ve ark., 1996; Parma ve ark., 2014).

## 2. Vajinit Tedavisinde Probiyotik Kullanımı

Probiyotikler, yani dost mikroorganizmalar, 1907 yılında Metchnikof'un ortaya attığı "bazı mikroorganizmalar insan için yararlı olabilir" teorisinin ardından araştırılmaya başlanmıştır (Metchnikoff, 1908). 2001 yılına gelindiğinde probiyotikler hakkındaki bilgilerin tek çatı altında toplanmasını ve genel geçer bir tanımlama yapılması amacıyla düzenlenen konferansta probiyotikler; 'yeterli miktarda alındığında konakçı üzerinde sağlığa faydalı etkiler sağlayan canlı mikroorganizmalar' olarak tanımlanmıştır (Korkut ve Şen, 2022). Yapılan çok sayıda araştırmayla birlikte probiyotiklerin, başta barsak hastalıkları olmak üzere; vajinit, atopik dermatit ve depresyon gibi birçok hastalık üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (Shi ve ark., 2016; Rondanelli ve ark., 2017).

Normal vajinal floaradaki *Laktobasillus* hâkimiyeti vajinal sağlık için büyük önem arz etmektedir. Holst ve arklarının 1987'de yaptığı çalışma sonrasında *Laktobasillus*'un vajinal hâkimiyeti kaybetmesinin, enfeksiyöz vajinit için tanı kriteri oluşu tespit edilmiştir (Holst ve ark., 1987).

Vajinal *Laktobasillus* hakimiyetinin muhtemel koruyucu etkileri; a) vajinal epitele tutunarak patojen kolonizasyonunu önlemeleri ve besin için patojenlerle yarışarak çoğalmalarını engellemeleri (Boris ve ark., 1998; Osset ve ark., 2001); b) ürettikleri laktik asit gibi organik asitler sayesinde vajinal pH'ı fizyolojik aralıkta tutarak (pH 4-4.5), patojenler için olumsuz bir mikro-çevre oluşturmaları ve mikrobiyal büyümede önleyici etkisi olan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) sentezlemeleri (Eschenbach ve ark., 1989; Hillier ve ark., 1993; Hawes ve ark., 1996); c) ürettikleri bakteriyosin ve biyosümfaktan gibi metabolitler sayesinde antibakteriyel ve antifungal etkinlik göstermeleri (Aroutcheva ve ark., 2001; Wang ve ark., 2017; Fuoichi ve ark., 2019) şeklinde sıralanabilir. Ayrıca bazı *Laktobasillus* türlerinin flukonazol direncinden sorumlu efflux pompa proteini genlerinde downregülasyon yaparak antifungal direnç gelişimini azalttığı saptanmıştır (Shenoy veGottlieb, 2019). Özellikle *L. rhamnosus*'un salgıladığı laktosin-160 isimli bakteriosinin *G. Vaginalis* gibi patojenlerin çoğalmalarını engellediği gösterilmiştir (Aroutcheva ve ark., 2001). Sağlıklı kadınlarda vajinal floraya hâkim *Laktobasillus* (*L.*) suşlarının; *L. casei*, *L. jensenii*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, ve *L. acidophilus* olduğu gösterilmiştir (Reid ve ark., 1996).

Ürogenital enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde *Lactobacillus* başta olmak üzere çeşitli mikroorganizmaların etkili olabileceği ilk kez 1933'te Mohler ve Brown tarafından ileri sürülmüş (Mohler ve Brown, 1933)

olup; o tarihten bugüne kadar yapılan birçok çalışma bu teoriyi destekler niteliktedir (Das ve Ameeruddin, 2022; Nader-Macías ve ark., 2022).

## 2.1. Vajinit Tedavisinde Kullanılan Probiyotikler ve Klinik Kanıt Düzeyleri

Probiyotiklerin vajinit tedavisinde kullanılmasıyla ilgili birçok klinik çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalar SORT kanıt düzeyi (Strength of Recommendations Taxonomy evidence rating system; Ebell ve ark., 2004) dereceleme sistemine göre sınıflandırılarak, vajinit tedavisinde kullanılan probiyotikler ve kanıt düzeyleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

SORT kanıt düzeyi dereceleme sistemine göre;

A- Randomize kontrollü klinik çalışmaları,

B- Randomize olmayan klinik çalışmalar, kohort veya vaka-kontrol çalışmalarını,

C- Klinik çalışma olmaksızın klinik tecrübeleri ifade etmektedir.

*Tablo 1: Vajinit tedavisinde kullanılan probiyotikler ve klinik kanıt düzeyleri.*

BAKTERİYEL VAJİNOSİZ				
Klinik Araştırma	Uygulama Yolu	Uygulama Dozu ( CFU/birim) ve Süresi	Probiyotik İçeriği	Klinik Kanıt Düzeyi
Reid ve ark., 2001	Oral Kapsül	>10 <sup>9</sup> CFU Günde 2x1 14 gün boyunca	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	A
Anukam ve ark., 2006a	Oral Kapsül	10 <sup>9</sup> CFU Günde 1x1 1 ay boyunca	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	A
Anukam ve ark., 2006b	Vajinal Jelatin Kapsül	10 <sup>9</sup> CFU Günde 1x2 5 gün boyunca	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	A
Petricевич ve ark., 2008	Vajinal Kapsül	10 <sup>9</sup> CFU Hafta 1x1 1 hafta boyunca	<i>L. rhamnosus</i> Lcr35	A
Martinez ve ark., 2009a	Orak Kapsül	10 <sup>9</sup> CFU Günde 1x2 4 hafta boyunca	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	A

Rossi ve ark., 2010	Vajinal Tablet	>10 <sup>6</sup> CFU İlk hafta; günde 1x1 Sonraki 2 ay; 2x1 haftada 3.-24. aylarda 1x1 haftada	<i>L. rhamnosus Lcr35</i>	A
Marcone ve ark., 2010	Vajinal Kapsül	> 4 x 10 <sup>4</sup> CFU Hafta 1x1 6 ay boyunca	<i>L. rhamnosus Lcr35</i>	A
Hummelen ve ark., 2010	Oral Kapsül	10 <sup>9</sup> CFU Günde 2x1 25 hafta boyunca	<i>L. rhamnosus GR-1</i> <i>L. reuteri RC-14</i>	A
Vujic ve ark., 2013	Oral Kapsül	10 <sup>9</sup> CFU Günde 2x1 6 hafta boyunca	<i>L. rhamnosus GR-1</i> <i>L. reuteri RC-14</i>	A
Ya ve ark., 2010	Vajinal Kapsül	8 x10 <sup>9</sup> CFU Günde 1x1 Bir haftalık aralarla toplam 3 haftalık uygulama	<i>L. acidophilus A-212</i> <i>L. rhamnosus A-119</i> <i>S. thermophilus A-336</i>	B
Kaufmann ve ark., 2014	Oral Kapsül	2.5 x 10 <sup>9</sup> CFU Günde 2x1 1 hafta boyunca	<i>L. crispatus LbV 88</i> <i>L. rhamnosus LbV 96</i> <i>L. jensenii LbV 116</i> <i>L. gasseri LbV 150N</i>	B
Laue ve ark., 2018	Oral Yoğurt	10 <sup>7</sup> CFU /125 gr yoğurt Günde 2x1 28 gün boyunca	<i>L. crispatus LbV 88</i> <i>L. jensenii LbV 116</i> <i>L. gasseri LbV 150N</i> <i>L. rhamnosus LbV 96</i>	B
Marschalek ve ark., 2017	Oral Kapsül	2.5 x 10 <sup>9</sup> CFU Günde 2x1 2 hafta boyunca	<i>L. crispatus LbV 88</i> <i>L. rhamnosus LbV 96</i> <i>L. jensenii LbV 116</i> <i>L. gasseri LbV 150N</i>	B

### VULVOVAJİNAL KANDİDİYAZİS

Klinik Araştırma	Uygulama Yolu	Uygulama Dozu (CFU/birim) ve Süresi	Probiyotik İçeriği	Klinik Kanıt Düzeyi
Reid ve ark., 2003	Oral Kapsül	>10 <sup>9</sup> CFU Günde 1x1 2 ay boyunca	<i>L. rhamnosus GR-1</i> <i>L. reuteri RC-14</i>	A
Martinez ve ark., 2009b	Oral Kapsül	10 <sup>9</sup> CFU Günde 1x2 4 hafta boyunca	<i>L. rhamnosus GR-1</i> <i>L. reuteri RC-14</i>	A

Dausset ve ark., 2018	Vajinal Kapsül ve Tablet	>10 <sup>9</sup> CFU	<i>L. rhamnosus</i> Lcr35	A
		IR Kapsül; Günde 1x1 21 gün boyunca		
		SR Kapsül; Hafta 1x1 veya 2x1 3 Hafta boyunca		

CFU; colony forming unit; koloni oluşturan birim. IR; Immediate Release; hızlı salımlı. SR; Sustained Release; sürekli salımlı.

Probiyotiklerin klinik olarak yararlı olduğu yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. Özellikle antimikrobiyal tedavi sonrası *laktobasil* içeren probiyotiklerin oral veya vajinal takviyesinin vajinal *laktobasil* replasmanı sağlayarak relapsı azalttığı gösterilmiş ve vajinit tedavisinde probiyotik kullanımı otoriteler tarafından tavsiye edilmiştir (Carmona ve ark., 2018).

### 3. Sonuç ve Öneriler

Vajinal mikrobiyotayı etkileyen ve hastalığa neden olan faktörler değerlendirildiğinde, vajinal ekosistemi korumanın, vajinal sağlık açısından büyük önem arz ettiği anlaşılmaktadır. Probiyotikler vajinal mikrobiyotanın devamlılığında ve vajinal ekosistemi optimize etmede önemli rol oynamaktadır. Probiyotiklerin bu etkilerini vajinal kanalda kolonileşerek, patojenlerin büyümesini engelleyen ve doğal vajinal mikrobiyotanın gelişimini teşvik eden antimikrobiyal moleküller sentezleyerek sağladığı gösterilmiştir.

Probiyotiklerin vajinal enfeksiyonu önlemede ve tedavide kullanılabileceği klinik olarak kanıtlanmış ve sağlık otoriteleri tarafından tavsiye edilmiştir. Ayrıca, kullanımının oldukça kolay ve güvenilir olması önemli bir avantajdır.

Üretilen probiyotiğin etkinliğine dair kanıtlar elde edebilmek için; bakteri miktarına, canlılığına, uygulama planına ve potensine göre doğru formülasyonların geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca tercih edilen probiyotik suşlarının ve uygulama şekillerinin (oral veya vajinal; kurutulmuş veya çözelti halinde) belirlenmesi, klinik standardizasyonu açısından kritik öneme sahiptir.

Probiyotiklerin rutin kullanımı önerilmeden önce; yüksek kaliteli, çok sayıda hastayı içeren daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır. Elde edilecek verilerin tıp profesyonelleri tarafından analiz edilerek probiyotiklerin hangi durumlarda, ne zaman ve nasıl kullanılacağını tanımlayan kılavuzlar yayımlanması hasta sağlığı açısından oldukça önemlidir.

## Kaynakça

- Anukam, K. C., Osazuwa, E., Ahonkhai, I., Ngwu, M., Osemene, G., Bruce, A. W., & Reid, G. (2006a). Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes and infection*, 8(6), 1450–1454. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.01.003>
- Anukam, K. C., Osazuwa, E., Osemene, G. I., Ehigiagbe, F., Bruce, A. W., & Reid, G. (2006b). Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and infection*, 8(12-13), 2772–2776. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.08.008>
- Aroutcheva, A. A., Simoes, J. A., & Faro, S. (2001). Antimicrobial protein produced by vaginal *Lactobacillus acidophilus* that inhibits *Gardnerella vaginalis*. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 9, 33-39.
- Boris, S., Suárez, J. E., Vázquez, F., & Barbés, C. (1998). Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infection and immunity*, 66(5), 1985–1989. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.5.1985-1989.1998>
- Bradshaw, C. S., Morton, A. N., Hocking, J., Garland, S. M., Morris, M. B., Moss, L. M., ... & Fairley, C. K. (2006). High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *The Journal of infectious diseases*, 193(11), 1478-1486.
- Carmona, S., Sanches, R., Ferreira, M. C., & Gouveia, M. (2018). Probióticos: haverá algum benefício no tratamento e prevenção das infeções urogenitais na mulher adulta?. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 34(6), 425-427.
- Das, S., & Ameeruddin, S. (2022). Probiotics in common urological conditions: A narrative review. *Longhua Chin. Med*, 5, 14.
- Dausset, C., Patrier, S., Gajer, P., Thorat, C., Lenglet, Y., Cardot, J. M., Judlin, P., Ravel, J., & Nivoliez, A. (2018). Comparative phase I randomized open-label pilot clinical trial of Gynophilus® (*Lcr regenerans*®) immediate release capsules versus slow release muco-adhesive tablets. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 37(10), 1869–1880. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3321-8>
- Değirmenci A. (2015). *Vajinal Akıntı Şikâyeti İle Başvuran Olgularda Bakteriyel Vajinosis Sıklığının Saptanması, Tanıda Kullanılan Amsel Kriterlerinin Sensitivite Spesifisitetlerinin Belirlenmesi ve Bakteriyel Vajinosis İçin Risk Faktörle-*



- rinin Değerlendirilmesi*. (Uzmanlık tezi) Haydarpaşa Numune ve Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul.
- Ebell, M. H., Siwek, J., Weiss, B. D., Woolf, S. H., Susman, J., Ewigman, B., & Bowman, M. (2004). Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *American family physician*, *69*(3), 548–556.
- Eschenbach, D. A., Davick, P. R., Williams, B. L., Klebanoff, S. J., Young-Smith, K., Critchlow, C. M., & Holmes, K. K. (1989). Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *Journal of clinical microbiology*, *27*(2), 251–256. <https://doi.org/10.1128/jcm.27.2.251-256.1989>
- Farage, M. A., Miller, K. W., & Ledger, W. J. (2008). Determining the cause of vulvovaginal symptoms. *Obstetrical & gynecological survey*, *63*(7), 445-464.
- Fuochi, V., Cardile, V., Petronio Petronio, G., & Furneri, P. M. (2019). Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by *Lactobacillus* sp. strains from human vagina. *Journal of applied microbiology*, *126*(5), 1541-1550.
- Gonçalves, B., Ferreira, C., Alves, C. T., Henriques, M., Azeredo, J., & Silva, S. (2016). Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical reviews in microbiology*, *42*(6), 905-927.
- Guaschino, S., Ricci, E., Franchi, M., Del Frate, G., Tibaldi, C., De Santo, D., ... & Parazzini, F. (2003). Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomised trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *110*(2), 149-152.
- Hawes, S. E., Hillier, S. L., Benedetti, J., Stevens, C. E., Koutsky, L. A., Wolner-Hanssen, P., & Holmes, K. K. (1996). Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *The Journal of infectious diseases*, *174*(5), 1058–1063. <https://doi.org/10.1093/infdis/174.5.1058>
- Hillier, S. L., Krohn, M. A., Rabe, L. K., Klebanoff, S. J., & Eschenbach, D. A. (1993). The normal vaginal flora, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *16* Suppl 4, S273–S281. [https://doi.org/10.1093/clinids/16.supplement\\_4.s273](https://doi.org/10.1093/clinids/16.supplement_4.s273)
- Holst, E., Wathne, B., Hovelius, B., & Mårdh, P. A. (1987). Bacterial vaginosis: microbiological and clinical findings. *European journal of clinical microbiology*, *6*(5), 536–541. <https://doi.org/10.1007/BF02014242>
- Hummelen, R., Changalucha, J., Butamanya, N. L., Cook, A., Habbema, J. D., & Reid, G. (2010). *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the Internatio-*

- nal Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 111(3), 245–248. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.07.008>
- Kaufmann, U., Domig, K. J., Lippitsch, C. I., Kraler, M., Marschalek, J., Kneifel, W., Kiss, H., & Petricevic, L. (2014). Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora in male to female transsexual women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 172, 102–105. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.10.019>
- Korkut, O., & Şen, F. (2022). Overview of Probiotics Available in Pharmacies in Turkey. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(3), 434–439. <https://doi.org/10.53424/balikesirsd.1115356>
- Koumans, E. H., Sternberg, M., Bruce, C., McQuillan, G., Kendrick, J., Sutton, M., & Markowitz, L. E. (2007). The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sexually transmitted diseases*, 864–869.
- Laue, C., Papazova, E., Liesegang, A., Pannenbeckers, A., Arendarski, P., Linnerth, B., Domig, K. J., Kneifel, W., Petricevic, L., & Schrezenmeir, J. (2018). Effect of a yoghurt drink containing Lactobacillus strains on bacterial vaginosis in women - a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Beneficial microbes*, 9(1), 35–50. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0018>
- Leitich, H., Bodner-Adler, B., Brunbauer, M., Kaider, A., Egarter, C., & Husslein, P. (2003). Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 189(1), 139–147.
- Marcone, V., Rocca, G., Lichtner, M., & Calzolari, E. (2010). Long-term vaginal administration of Lactobacillus rhamnosus as a complementary approach to management of bacterial vaginosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 110(3), 223–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.04.025>
- Marot-Leblond, A., Nail-Billaud, S., Pilon, F., Beucher, B., Poulain, D., & Robert, R. (2009). Efficient diagnosis of vulvovaginal candidiasis by use of a new rapid immunochromatography test. *Journal of clinical microbiology*, 47(12), 3821–3825.
- Marschalek, J., Farr, A., Marschalek, M. L., Domig, K. J., Kneifel, W., Singer, C. E., Kiss, H., & Petricevic, L. (2017). Influence of Orally Administered Probiotic *Lactobacillus* Strains on Vaginal Microbiota in Women with Breast Cancer during Chemotherapy: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blinded Pilot Study. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 12(5), 335–339. <https://doi.org/10.1159/000478994>

- Martinez, R. C., Franceschini, S. A., Patta, M. C., Quintana, S. M., Gomes, B. C., De Martinis, E. C., & Reid, G. (2009a). Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Canadian journal of microbiology*, 55(2), 133–138. <https://doi.org/10.1139/w08-102>
- Martinez, R. C., Franceschini, S. A., Patta, M. C., Quintana, S. M., Candido, R. C., Ferreira, J. C., De Martinis, E. C., & Reid, G. (2009b). Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Letters in applied microbiology*, 48(3), 269–274. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2008.02477.x>
- Metchnikoff, E. (1908). Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. Mitchell, P. C. (Ed.), *The prolongation of life; optimistic studies*. (s.151-161). New York & London : G.P. Putnam's Sons.
- Mohler, R. W., & Brown, C. P. (1933). Döderlein's Bacillus in the Treatment of Vaginitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 25(5), 718-723.
- Nader-Macías, M. E. F., & De Gregorio, P. R. (2022). Probiotics and urogenital health. In *Probiotics* (pp. 355-388). Academic Press.
- Ness, R. B., Hillier, S. L., Kip, K. E., Soper, D. E., Stamm, C. A., McGregor, J. A., ... & Richter, H. E. (2004). Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstetrics & Gynecology*, 104(4), 761-769.
- Osset, J., Bartolomé, R. M., García, E., & Andreu, A. (2001). Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *The Journal of infectious diseases*, 183(3), 485–491. <https://doi.org/10.1086/318070>
- Paladine, H. L., & Desai, U. A. (2018). Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 97(5), 321–329.
- Parent, D., Bossens, M., Bayot, D., Kirkpatrick, C., Graf, F., Wilkinson, F. E., & Kaiser, R. R. (1996). Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied *Lactobacilli* acidophili and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittel-Forschung*, 46(1), 68-73.
- Parma, M., Vanni, V. S., Bertini, M., & Candiani, M. (2014). Probiotics in the prevention of recurrences of bacterial vaginosis. *Alternative Therapies in Health & Medicine*, 20.
- Peebles, K., Velloza, J., Balkus, J. E., McClelland, R. S., & Barnabas, R. V. (2019). High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sexually transmitted diseases*, 46(5), 304-311.
- Petricevic, L., & Witt, A. (2008). The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG:an international jour-*

- nal of obstetrics and gynaecology*, 115(11), 1369–1374. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01882.x>
- Rathod, S. D., & Buffler, P. A. (2014). Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Women's Health*, 14, 1-4.
- Reid, G., McGroarty, J. A., Tomeczek, L., & Bruce, A. W. (1996). Identification and plasmid profiles of Lactobacillus species from the vagina of 100 healthy women. *FEMS immunology and medical microbiology*, 15(1), 23–26. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1996.tb00354.x>
- Reid, G., Bruce, A. W., Fraser, N., Heinemann, C., Owen, J., & Henning, B. (2001). Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS immunology and medical microbiology*, 30(1), 49–52. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2001.tb01549.x>
- Reid, G., Charbonneau, D., Erb, J., Kochanowski, B., Beuerman, D., Poehner, R., & Bruce, A. W. (2003). Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS immunology and medical microbiology*, 35(2), 131–134. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(02\)00465-0](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(02)00465-0)
- Rondanelli, M., Faliva, M. A., Perna, S., Giacosa, A., Peroni, G., & Castellazzi, A. M. (2017). Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut microbes*, 8(6), 521-543.
- Rossi, A., Rossi, T., Bertini, M., & Caccia, G. (2010). The use of Lactobacillus rhamnosus in the therapy of bacterial vaginosis. Evaluation of clinical efficacy in a population of 40 women treated for 24 months. *Archives of gynecology and obstetrics*, 281(6), 1065–1069. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1287-6>
- Shenoy, A., & Gottlieb, A. (2019). Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. *Dermatologic Therapy*, 32(4), e12970.
- Shi, L. H., Balakrishnan, K., Thiagarajah, K., Ismail, N. I. M., & Yin, O. S. (2016). Beneficial properties of probiotics. *Tropical life sciences research*, 27(2), 73.
- Simoës, J. A., Discacciati, M. G., Brolazo, E. M., Portugal, P. M., Dini, D. V., & Dantas, M. C. M. (2006). Clinical diagnosis of bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 94(1), 28-32.
- Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The lancet*, 358(9276), 135-138.
- Sweet, R. L. (2000). Gynecologic conditions and bacterial vaginosis: implications for the non-pregnant patient. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 8(3-4), 184-190.

- Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V., Swidsinski, S., Dörffel, Y., Scholze, J., ... & Verstraelen, H. (2008). An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(1), 97-e1.
- Van Schalkwyk, J., Yudin, M. H., Allen, V., Bouchard, C., Boucher, M., Boucoiran, I., ... & Paquet, C. (2015). Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 37(3), 266-274.
- Vujic, G., Jajac Knez, A., Despot Stefanovic, V., & Kuzmic Vrbanovic, V. (2013). Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 168(1), 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.031>
- Wang, S., Wang, Q., Yang, E., Yan, L., Li, T., & Zhuang, H. (2017). Antimicrobial compounds produced by vaginal *Lactobacillus crispatus* are able to strongly inhibit *Candida albicans* growth, hyphal formation and regulate virulence-related gene expressions. *Frontiers in microbiology*, 8, 564.
- Workowski, K. A., & Berman, S. M. (2007). Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clinical Infectious Diseases*, 44(Supplement\_3), S73-S76.
- Ya, W., Reifer, C., & Miller, L. E. (2010). Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203(2), 120.e1–120.e1206. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.05.023>

