

PERAN LACTOBACILLUS PADA MANAGEMEN INFEKSI ENDOGEN GENITALIA WANITA

Nadia Wirantari, Afif Nurul Hidayati

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Airlangga/RSU dr. Soetomo, Surabaya

ABSTRAK

Infeksi endogen genitalia wanita merupakan infeksi yang disebabkan oleh perubahan keseimbangan bakteri endogen vagina, termasuk bacterial vaginosis (BV) dan kandidiasis vulvovaginalis (KVV). Keduanya menyebabkan angka kejadian dan rekurensi yang tinggi, dan regimen terapi standar menunjukkan efektivitas yang bervariasi. Akhir-akhir ini *Lactobacillus* sebagai probiotik sering digunakan untuk terapi dan pencegahan rekurensi pada BV dan KVV. *Lactobacillus* merupakan flora normal dominan pada vagina, yang mampu menghasilkan asam laktat untuk menjaga pH normal, menghasilkan substansi antimikroba, menempel pada sel epitel vagina, dan menghambat pertumbuhan mikroba patogen. Penelitian menunjukkan efektivitas yang bervariasi dalam penggunaan *Lactobacillus* pada BV dan KVV, baik dalam bentuk sediaan oral ataupun intravagina. *Lactobacillus* efektif digunakan dalam pencegahan rekurensi BV, dan sebaiknya digunakan sebagai kombinasi bersama terapi antibiotika standar. Penelitian *in vitro* mendukung efektivitas *Lactobacillus* dalam inhibisi *Candida*, namun dibutuhkan lebih banyak penelitian klinis yang baik untuk dapat menjelaskan lebih lanjut efektivitas dan keamanan *Lactobacillus* untuk terapi KVV.

Kata kunci: *Lactobacillus*, Bacterial Vaginosis, Kandidiasis Vulvovaginalis, rekurensi

THE ROLE OF LACTOBACILLUS IN MANAGING ENDOGENOUS FEMALE GENITAL TRACT INFECTIONS

ABSTRACT

Endogenous female genital tract infections are caused by a shift of vaginal endogen bacteria, including Bacterial Vaginosis (BV) and Vulvovaginal Candidiasis (VVC). Both have high prevalence and recurrence rates, and standard treatment regimen shows varied effectivity. Recently, *Lactobacillus* as probiotic is being used to treat and prevent recurrence in BV and VVC. As the dominant normal vaginal flora, *Lactobacillus* has the ability to produce lactic acid to maintain normal vaginal pH, produce antimicrobial substances, and adhere to vaginal epithelial cells, thus inhibits the growth of pathogenic microbes. Studies show varied efficacy in treating and preventing recurrences of BV and VVC with oral or intravaginal preparations of *Lactobacillus*. *Lactobacillus* is effective in preventing BV recurrence, and is best to be used in combination with standard antibiotic therapy. *In vitro* studies have proven the efficacy of *Lactobacillus* in inhibiting the growth of *Candida*, but more good quality clinical studies are needed to further explain the effectivity and safety of *Lactobacillus* in the management of VVC.

Korespondensi:

Jl. Mayjen Prof.Dr.Moestopo No.6-8
Surabaya 60131,
Telepon: +62315501609.
Email: nadiawirantari@yahoo.com

Key words: *Lactobacillus*, Bacterial Vaginosis, Vulvovaginal Candidiasis, recurrence

PENDAHULUAN

Infeksi endogen genitalia wanita merupakan infeksi pada vagina yang tidak menular secara seksual, namun disebabkan oleh perubahan keseimbangan bakteri endogen vagina, termasuk *bacterial vaginosis* (BV) dan kandidiasis vulvovaginalis (KVV). Keduanya menimbulkan angka kejadian tinggi, dengan prevalensi BV di Amerika Serikat 29% dan prevalensi KVV 70-75% pada wanita usia reproduktif.^{1,2} Angka kesembuhan jangka panjang rendah, BV kambuh pada 40% wanita dalam 3 bulan setelah selesai terapi antibiotika dan pada 50% wanita setelah 6 bulan terapi.¹ Survei di Amerika Serikat menunjukkan 6,5% wanita mengalami >1 episode KVV dan 8% mengalami >4 episode KVV dalam setahun.² Efektivitas penggunaan terapi standar untuk tatalaksana BV dan KVV bervariasi. Akhir-akhir ini, *Lactobacillus* dengan potensi probiotik sering digunakan sebagai sediaan intravagina ataupun oral untuk terapi dan pencegahan rekurensi BV dan KVV.³ Sampai saat ini efektivitas dan keamanan *Lactobacillus* untuk terapi BV dan KVV masih dipertanyakan.

Angka kekambuhan yang tinggi pada infeksi endogen genitalia wanita disebabkan oleh kemungkinan resistensi antibiotika dan pembentukan mikroorganisme patogen di dalam *biofilm* bakteri. Sampai saat ini pilihan terapi untuk pencegahan rekurensi belum memuaskan. Infeksi endogen vagina rekuren dapat menyebabkan depresi dan gangguan dalam kehidupan profesional, personal, dan hubungan intim.⁴ Kekambuhan itu menyebabkan peningkatan paparan terhadap antibiotika ataupun antijamur, dan munculnya galur yang resisten terhadap obat sehingga menimbulkan kebutuhan untuk alternatif terapi, misalnya produk probiotik.⁵

Lactobacillus adalah bakteri yang mendominasi vagina sehat, berperan dalam mempertahankan mikroflora normal dan keasaman normal vagina dengan produksi asam laktat. *Lactobacillus* juga menghasilkan bahan antimikroba dan berkompetisi dengan mikroorganisme lain untuk nutrisi intravagina, sehingga mencegah pertumbuhan berlebihan dari bakteri patogen dan organisme oportunistik.⁵ Terdapat banyak bukti bahwa pemberian *Lactobacillus* sebagai probiotik efektif untuk pencegahan dan atau terapi penyakit, terutama pada BV dan KVV, tetapi hasil-hasil penelitian masih belum konsisten sehingga perlu dilakukan pengkajian tentang peran terapi *Lactobacillus* pada manajemen infeksi endogen genitalia wanita.

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan tentang profil, mekanisme kerja, efektivitas, dan efek samping *Lactobacillus* sebagai probiotik, dalam penggunaannya untuk tatalaksana BV dan KVV. Penggunaan *Lactobacillus* dengan tepat diharapkan dapat menurunkan kekambuhan BV dan KVV dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

SISTEM PERTAHANAN VAGINA

Vagina adalah lumen elastis yang terdiri atas 3 lapisan, yaitu dinding vagina berupa epitel skuamosa berlapis, lapisan tengah berupa otot polos, dan lapisan luar jaringan fibrosa. Vagina normal pH berkisar antara 3,5-4,5 yang mendukung kehidupan sejumlah mikroorganisme dan dipertahankan dengan produksi asam laktat oleh *Lactobacillus* sebagai flora normal yang mendominasi.⁶

Metabolisme glikogen yang merupakan sumber nutrisi utama mikroba vagina, diperantarai oleh hormon estrogen melalui reseptor estrogen pada epitel vagina. Aktivitas reseptor estrogen bergantung pada siklus hormon ovarium. Perubahan dinamis lingkungan vagina saat siklus menstruasi menyebabkan perubahan ekologi mikroflora vagina.⁶ Lapisan mukosa menyediakan nutrisi bagi mikroflora vagina dan berperan sebagai reseptor. *Lactobacilli* mengalami interaksi fisiokimia dengan epitel vagina, dan membentuk *biofilm* yang terdiri atas lapisan sel bakteri dan komponen sekretoris vagina. Hidrasi lapisan epitel menyebabkan penurunan permeabilitas lapisan mukosa terhadap organisme patogen.⁶

MIKROFLORA NORMAL VAGINA

Lactobacillus adalah bakteri fakultatif anaerob non-patogen, berbentuk batang Gram positif yang berkolonisasi pada traktus genitalia, rongga mulut, dan lambung. Spesies *Lactobacillus* yang mendominasi traktus genitalia adalah *L. acidophilus*, *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* dan *L. jensenii*. Regulasi flora normal pada vagina dilakukan melalui “*bacterial interference*” yaitu fenomena bakteri baik yang mendominasi lingkungan dan nutrisi sehingga bakteri patogen tidak berproliferasi.⁶

INFEKSI ENDOGEN GENITALIA WANITA

Bacterial Vaginosis

Untuk diagnosis BV dapat digunakan kriteria Amsel yaitu terdapat 3 dari 4 kriteria berikut: (1) *discharge* vagina tipis dan homogen; (2) pH vagina lebih tinggi dari 4,5; (3) bau amis pada cairan vagina setelah penambahan larutan 10% kalium hidroksil (KOH) (*whiff test*); dan (4) ditemukan *clue cells* pada pemeriksaan mikroskopis. Pewarnaan Gram dari hapusan vagina merupakan pemeriksaan penunjang baku emas untuk diagnosis BV.^{7,8} Penyulit BV yaitu rekurensi, fasilitasi transmisi infeksi menular seksual lain, ruptur membran prematur pada kehamilan, kelahiran *preterm*, infeksi intra amniotik, dan endometritis pasca partus.⁵

Terapi yang direkomendasikan adalah metronidazol oral 2x500 mg selama 7 hari atau metronidazol gel 0,75% 5 g intravagina sekali sehari selama 5 hari, atau krim klindamisin 2%, 5g intravagina sebelum tidur selama 7

hari. BV rekurens terjadi pada hampir 50% wanita 6 bulan setelah terapi. Angka rekurensi yang tinggi terhadap pajanan antibiotika yang berulang dan munculnya galur resisten obat memberikan kebutuhan untuk alternatif terapi.^{5,8}

Kandidiasis Vulvovaginalis (KVV)

KVV merupakan infeksi kandida pada vagina dan vestibulum, dapat meluas ke luar labium minor, labium mayor, dan regio intercruris.⁹ Gejala klinis tersering adalah pruritus, dispareunia, disuria eksternal, dan *discharge* abnormal. Pada pemeriksaan klinis didapatkan edema vulva, fisura, ekskoriasi, atau fluor albus putih kental seperti susu pecah, pH<4,5. Serviks tidak terinfeksi.⁹ Pemeriksaan mikroskopis berupa sediaan basil dengan pewarnaan laturan KOH 10%, pewarnaan atau pemeriksaan basah yang menunjukkan *budding yeast*, blastospora, atau pseudohifa dapat memastikan diagnosis. Komplikasi yang dapat terjadi adalah KVV rekurens, yaitu ≥ 4 episode KVV dalam setahun, dan KVV berat berupa eritema dan edema vulva yang berat, ekskoriasi dan fisura.⁹

Terapi rekomendasi KVV adalah antijamur topikal durasi cepat, misalnya klotrimazole 1% krim 5g intravagina selama 7-14 hari, klotrimazol 2% krim 5g intravagina selama 3 hari, mikonazol 2% krim 5g intravagina selama 7 hari, mikonazol 200mg *vaginal suppository* selama 3 hari.⁸ Pada KVV rekurens, terapi antijamur topikal dapat diberikan dalam jangka waktu lebih lama yaitu 7-14 hari. Namun 30-50% wanita akan mengalami kekambuhan setelah terapi *maintenance* dihentikan.⁸

PROBIOTIK (*Lactobacillus*)

Lactobacillus merupakan flora intestinal dan urogenital nonpatogen, dan telah digunakan sebagai probiotik untuk infeksi traktus genital dan intestinal dengan berbagai derajat keberhasilan. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang dapat memberikan keuntungan kesehatan pada pejamu apabila diberikan dalam jumlah yang cukup. Efek probiotik tergantung pada jumlah bakteri dalam produk sehingga kurangnya bakteri probiotik yang viabel akan menyebabkan berkurangnya efek probiotik.³

Kebanyakan probiotik telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai *Generally Regarded as Safe* (GRAS). Pada seorang yang imunokompromais, bakteri probiotik termasuk *Lactobacillus* dapat translokasi karena defek barier usus, sehingga dapat menyebabkan bakteremia, septisemia, dan kegagalan organ multipel. Namun translokasi sangat sulit terjadi pada orang sehat, dan apabila terjadi, efeknya tidak membahayakan.¹⁰ Secara keseluruhan, jumlah kasus infeksi terkait *Lactobacillus* sangat sedikit dibandingkan dengan keuntungan dan penggunaannya yang luas.¹¹ Produk probiotik yang mengandung *Lactobacillus* dianggap tidak berbahaya, dan tidak ada laporan infeksi yang disebabkan

oleh probiotik genital.³ Tidak didapatkan kontra indikasi terhadap penggunaan *Lactobacillus*.^{8,9}

EVIDENCE-BASED PENGGUNAAN PROBIOTIK (*LACTOBACILLUS*) PADA INFEKSI ENDOGEN GENITALIA WANITA

Lactobacillus pada *Bacterial Vaginosis*

Berdasarkan bukti bahwa penurunan *Lactobacillus* vagina menyebabkan perkembangan BV, beberapa penelitian telah mengevaluasi efektivitas penggunaan *Lactobacillus* untuk terapi dan pencegahan rekurensi BV. Penelitian tersamar tunggal probiotik intravagina (*L. rhamnosus* GR-1 dan *L. fermentum* RC-14) dibandingkan dengan gel metronidazol untuk terapi BV menunjukkan angka kesembuhan pada kelompok *Lactobacillus* 65% dibandingkan dengan 33% pada kelompok metronidazol setelah 30 hari ($P=0,056$).¹² Penelitian tersamar ganda dengan kontrol plasebo dilakukan Mastromarino menggunakan produk kombinasi tiga spesies *lactobacilli* (*L.brevis* CD2, *L.salivarius* FV2, dan *L.plantarum* FV9) pada wanita dengan BV. Pada kelompok yang menggunakan *lactobacilli* didapatkan angka kesembuhan 50% dibandingkan dengan 6% pada kelompok plasebo ($P=0,017$).¹³ Penelitian prospektif, tersamar ganda, acak, dengan kontrol plasebo, yang dilakukan oleh Ya dkk. mengevaluasi efektivitas probiotik intravagina (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, dan *Streptococcus thermophilus*) sebagai profilaksis BV pada wanita sehat dengan riwayat BV rekurens, dibandingkan dengan kapsul plasebo intravagina selama 7 hari, kemudian berhenti selama 7 hari dan diberikan lagi 7 hari berikutnya. Profilaksis probiotik menghasilkan angka kekambuhan lebih rendah untuk BV (15,8%) dibandingkan dengan plasebo (45,0%) setelah 11 bulan evaluasi, dinilai dari kriteria Amsel ($P<0,001$).¹⁴

Beberapa penelitian yang mengevaluasi penggunaan kombinasi terapi antibiotika dan *Lactobacillus* untuk BV menunjukkan peningkatan angka kesembuhan BV secara konsisten. Petricevic mengevaluasi terapi klindamisin yang diikuti dengan probiotik *L. casei rhamnosus* (Lcr35) intravagina selama 7 hari, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mendapat Lcr35. Setelah 4 minggu angka kesembuhan pada kelompok probiotik adalah 83%, sedangkan kelompok plasebo 35% ($P<0,001$).¹⁵ Martinez juga mengkonfirmasi bahwa pemberian *L.rhamnosus* GR-1 dan *L. reuteri* RC-14 selama 4 minggu setelah terapi standar memberikan angka kesembuhan yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan antibiotika saja (87,5% vs 50%, $P=0,001$).¹⁶ Marcone menunjukkan bahwa pemberian probiotik intravagina (*L. rhamnosus*) selama 2 bulan setelah terapi BV standar menghasilkan rekurensi yang lebih rendah. Pada evaluasi hari ke-90, angka kesembuhan sebesar 88% pada kelompok probiotik dibandingkan dengan 71% pada kelompok kontrol

($P=0,05$).¹⁷ Pada penelitian kedua, subjek penelitian menerima kapsul probiotik intravagina (*L. rhamnosus*) seminggu sekali sebagai terapi selama 6 bulan. Evaluasi pada bulan ke-6 dan bulan ke-12 menunjukkan prevalensi keseimbangan ekosistem vagina lebih tinggi pada kelompok probiotik dibandingkan dengan kelompok yang diterapi metronidazol saja (bulan ke-6: 96% vs 74%, $P<0,05$, bulan ke-12: 91% dan 69%, $P=0,40$).¹⁸ Larsson dkk. melakukan penelitian dengan terapi berulang *L. gasseri* dan *L. rhamnosus* selama 3 siklus menstruasi, dibandingkan dengan plasebo, setelah terapi BV standar dengan krim klindamisin intravagina 2%. Angka kesembuhan dievaluasi dengan skor Hay/Ison, menunjukkan bahwa 6 bulan setelah terapi, angka kekambuhan berkurang secara bermakna pada kelompok probiotik (65% vs 46,2%, $P=0,042$).¹⁹

Penggunaan *Lactobacillus* secara oral ataupun intravagina telah terbukti efektif dalam tatalaksana BV. Penggunaan *Lactobacillus* secara oral memiliki kemampuan untuk *Lactobacillus* bermigrasi dari usus ke vagina melalui kulit perineum dan vulva, namun penggunaan intravagina menguntungkan dalam efisiensi dosis, frekuensi penggunaan, dan tidak terganggu oleh penyerapan gastrointestinal.⁴ Kombinasi terapi antibiotika standar dan suplementasi probiotik *Lactobacillus* meningkatkan angka kesembuhan BV secara konsisten dan menurunkan angka rekurensi BV, tanpa efek samping yang bermakna. Data tidak mendukung penggunaan *Lactobacillus* untuk menggantikan antibiotika sebagai terapi BV.^{4,6}

***Lactobacillus* pada Kandidiasis Vulvovaginalis**

Terdapat beberapa penelitian klinis yang dilakukan untuk mengetahui efektivitas sediaan oral maupun intravagina *Lactobacillus* pada wanita dengan KVV. Reid dkk. memberikan probiotik oral (*L. rhamnosus* GR-11 dan *L. fermentum* RC-14) dua kali sehari selama 14 hari kepada 10 wanita, 9 wanita di antaranya menderita KVV rekurens. Seminggu setelah terapi, *Lactobacillus* mendominasi vagina semua subjek penelitian dan tidak didapatkan kekambuhan KVV selama penelitian dan evaluasi.²⁰ Sebuah uji klinis acak tersamar ganda, oleh Martinez dkk. mengevaluasi efektivitas pemberian flukonazol oral 150 mg dosis tunggal disertai probiotik per oral (*L. rhamnosus* GR-1 dan *L. reuteri* RC-14) diminum sekali sehari selama 28 hari dimulai bersamaan dengan penggunaan flukonazol, dibandingkan dengan terapi flukonazol oral dan kapsul plasebo pada populasi wanita dengan KVV. Angka kesembuhan berdasarkan kultur sebesar 89,7% pada kelompok yang diberi probiotik, dan 61,5% pada kelompok kontrol ($P=0,014$).²¹ Kovachef melakukan penelitian pada wanita dengan KVV untuk mengevaluasi efektivitas terapi azol standar, yaitu flukonazol 150 mg per oral dan fentikonazol 600 mg dosis tunggal intravagina, dibandingkan dengan terapi azol dan kombinasi dengan 10 aplikasi probiotik intravaginal (*L. acidophilus*, *L.*

rhamnosus, *Streptococcus thermophilus* dan *L. delbrueckii*) yang dimulai pada hari ke-5 setelah terapi azol. Persistensi gejala klinis pada kelompok azol adalah 79,7%, dibandingkan dengan 31,1% pada kelompok kombinasi azol dan probiotik.²² Murina dkk. mengevaluasi efektivitas tablet vagina lepas lambat yang mengandung *L. fermentum* LF10 dan *L. acidophilus* LA02 pada pasien KVV setelah pemberian flukonazol oral 200 mg selama 3 hari, dan mendapatkan 72,4% pasien bebas rekurensi pada evaluasi bulan ke-10.²³

Beberapa penelitian *in vitro* dan penelitian klinis telah menunjukkan efektivitas beberapa strain *lactobacilli* terhadap *C. albicans* dan *C. glabrata*. Namun banyak penelitian klinis yang ada menggunakan jumlah sampel yang sedikit, tidak membandingkan dengan kontrol, atau tidak memastikan riwayat KVV rekurens pada sampel penelitian.¹¹ Jenis *Lactobacillus* yang berbeda menunjukkan sifat dan efek terhadap *Candida* yang berbeda, sehingga hasil dari penelitian terhadap sebuah galur *Lactobacillus* seharusnya tidak diekstrapolasikan ke galur lain. *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GR-1 dan *L. fermentum* RC-14 dapat dipertimbangkan sebagai bahan pencegahan empiris potensial pada wanita dengan KVV rekurens, karena efek sampingnya yang juga sangat jarang. Dibutuhkan lebih banyak penelitian acak, bersamar ganda, dengan kontrol plasebo, dengan ukuran sampel yang lebih banyak agar dapat menjelaskan lebih lanjut efektivitas dan keamanan *Lactobacillus* pada terapi KVV.¹¹

SIMPULAN

Lactobacillus efektif digunakan dalam pencegahan rekurensi BV, dan sebaiknya digunakan dengan kombinasi bersama terapi antibiotika standar. Penelitian *in vitro* mendukung efektivitas *Lactobacillus* dalam inhibisi *Candida*, namun dibutuhkan lebih banyak penelitian klinis yang baik untuk dapat menjelaskan lebih lanjut efektivitas dan keamanan *Lactobacillus* sebagai terapi KVV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(1): 114-20.
2. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. *Candida* vaginitis: self reported incidence and associated costs. *Sex Transm Dis.* 2000; 27: 230–5.
3. Ronnqvist D. Urogenital probiotics: potential role of *Lactobacillus* in the prevention of urogenital infections in women (dissertation). Umea University; 2007.
4. Parma M, Vanni VS, Bertini M, Candiani M. Probiotics in the prevention of recurrences of bacterial vaginosis. *Altern Ther Health Med.* 2014;20(1):52-7.
5. Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trial with probiotics. *New Microbiol.* 2013; 36:229-38.

6. Kumar N, Behera B, Sagiri SS, Pal K, Ray SS, Roy S. Bacterial vaginosis: etiology and modalities of treatment—a brief note. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011; 3(4): 496-503.
7. Hillier S, Marrazzo J, Holmes KK. Bacterial vaginosis. Dalam: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, dkk, penyunting. *Sexually transmitted disease*. Edisi ke-4. New York: McGraw-Hill; 2008. h. 737-68.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR.* 2010; 59: 56-63.
9. Mendling W, Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the working group for infections and infectimmunology in gynecology and obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycosis.* 2012; 55(Suppl.3):1-13.
10. Liong MT. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev.* 2008; 66: 192-202.
11. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 266-72.
12. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* 2006; 8:2772-6.
13. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, Trinchieri V, Mosca L, Perluigi M, et al. Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15: 67-74.
14. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(2):120.e1-6.
15. Petricevic L, Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG J Gy.* 2008;115(11):1369-74.
16. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Gomes BC, De Martinis EC, dkk. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol.* 2009;55(2):133-8.
17. Marcone V, Calzolari E, Bertini M. Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences. *New Microbiol.* 2008;31(3):429-33.
18. Marcone V, Rocca G, Lichtner M, Calzolari E. Long-term vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* as a complementary approach to management of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 110(3): 223-6.
19. Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human *lactobacilli* as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health.* 2008; 8(3): 1-8.
20. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immun Med Microbiol* 2001; 30: 49–52.
21. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Candido RC, dkk. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett Appl Microbiol.* 2009; 49: 269-74.
22. Kovachef SM, Vatcheva-Dobrevska RS. Local probiotic therapy for vaginal *Candida albicans* infections. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2015;7(1):38-44.
23. Murina F, Graziottin A, Vicariotto F, De Seta F. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis?: a clinical study. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48: S102-5.