

## Pogostnost bakterijske vaginoze in povezava s prezgodnjim porodom\*

### Incidence of bacterial vaginosis and its relation to preterm delivery

Mojca Novak\*\*, Barbara Prosen\*\*\*

Ključne besede  
vaginosa bakterijska  
dejavniki tveganja  
prezgodnji porod

Key words  
vaginosis, bacterial  
risk factors  
labor, premature

**Izvleček.** Bakterijska vaginoza je stanje v nožnici, ko normalno prisotne laktobacile zamenjajo močno pomnožene anaerobne bakterije, *Gardnerella vaginalis* in *Mycoplasma hominis*. Je možen vzrok za prezgodnji porod. Bakterijsko vaginozo smo določali klinično in mikroskopsko pri ženskah na treh oddelkih Ginekološke klinike. Pogostnost bakterijske vaginoze je bila pri 72 nosečnicah v Ambulanti za patološko nosečnost nižja (5,5%) od pogostnosti pri 100 preiskovankah z Dnevne klinike pred umetno prekinitvijo nosečnosti (14,0%) in 13 preiskovankah v Ambulanti za spolno prenosljive bolezni (23,0%). Razlike niso statistično značilne. Večje tveganje za pojav bakterijske vaginoze imajo ženske, ki so imele prvi spolni odnos pred 17. letom (razmerje obetov 3,64; 95% interval zaupanja 2,2–7,1), in ženske, ki pokadijo 15 ali več cigaret na dan (razmerje obetov 7,15; 95% interval zaupanja 1,9–26,0). Bakterijska vaginoza je pri nenosečih ženskah pogostejša kot pri nosečih (razmerje obetov 3,22; 95% interval zaupanja 1,5–6,8) prav tako je v prvem in drugem trimesečju pogostejša kot v pozni nosečnosti (razmerje obetov 2,22; 95% interval zaupanja 0,9–5,2). Povezava med bakterijsko vaginozo in spolnim vedenjem ter kajenjem verjetno obstaja, v nosečnosti lahko spontano mine. Kot presejalni test bi lahko služila določitev pH in aminskega vonja nožničnega izcedka, za dokončno potrditev je primernejše barvanje razmaza nožničnega izcedka po Gramu. Povezave med bakterijsko vaginozo in pojavom prezgodnjega poroda nismo mogli dokazati zaradi premajhnega števila preiskovank.

**Abstract.** Bacterial vaginosis is characterized by the presence of large amounts of anaerobic bacteria, *Gardnerella vaginalis* and *Mycoplasma hominis* in the vagina, where they replace the normally present lactobacilli. The condition is implicated as a possible cause of preterm delivery. In our study, bacterial vaginosis was diagnosed clinically and microbiologically. The incidence of bacterial vaginosis in 72 pregnant women attending the Clinic for Pathologic Pregnancy (5,5%) was lower than that in 100 women examined prior to artificial abortion at the Day Clinic (14%) and in 23 women evaluated at the Clinic for Sexually Transmitted Diseases (23,0%). The difference in incidence between the groups was not statistically significant. Factors found to be significantly associated with bacterial vaginosis included: smoking 15 or more cigarettes per day (odds ratio 7,15; 95% confidence interval 1,9–26,0) and age < 17 years at the first sexual intercourse (odds ratio 3,64; 95% confidence interval 2,2–7,1). The incidence of bacterial vaginosis is higher among non-pregnant women than among pregnant ones (odds ratio 3,22; 95% confidence interval 1,5–6,8), and in the first and second trimester of pregnancy than in the third (odds ratio 2,22; 95% confidence interval 0,9–5,2). Sexual habits and cigarette smoking seem to predispose women to bacterial vaginosis. The condition may resolve spontaneously during pregnancy. The pH determination and amine odour of the vaginal discharge can be used as a reliable screening test, while Gram-stain reading of the vaginal smear is employed to corroborate the diagnosis. Because of the small size of the series studied, it was not possible to prove the relationship between bacterial vaginosis and preterm delivery.

\*Delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1997.

\*\*Mojca Novak, štud. med., Ginekološka klinika, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

\*\*\*Barbara Prosen, štud. med., Ginekološka klinika, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

## Uvod

V nožnici odrasle ženske so normalno prisotne aerobne bakterije, med katerimi je več kot 95 % laktobacilov ali Döderleinovih bacilov (1), preostali mikroorganizmi so hemolitični streptokoki skupine B, anaerobni streptokoki (peptostreptokoki), *Bacteroides sp.*, klostridiji, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, včasih tudi *Listeria* in *Mobiluncus sp.* (2).

Laktobacili verjetno ščitijo nožnico pred okužbami. Vzdržujejo nizek pH s tvorbo mlečne kisline, izločajo pa tudi antibakterijske snovi: vodikov peroksid, acidolin in laktacin B (2).

Vnetje nožnice je najpogostejši razlog, zaradi katerega ženske obiščejo svojega ginekologa (3). Najpogostejše oblike so: trihomoniaza, kandidiaza in bakterijska vaginoza. Primerjavo z normalnim stanjem v nožnici podaja tabela 1.

Tabela 1. Znaki in simptomi posameznih vnetij in stanj v nožnici (4).

| Diagnostični kriteriji  | Normalno                        | Bakterijska vaginoza   | Trihomoniaza                                     | Kandidiaza  |
|---|---------------------------------|--|--|---|
| <b>Nožnični pH</b>  | 3,8–4,2                         | > 4,5  | > 4,5  | ≤ 4,5 (navadno)   |
| <b>Videz izcedka</b>  | bel, zrnčast                    | belosiv, homogen, se lepi na steno nožnice, pogosto povečan            | rumenzelen, se lepi na steno nožnice, povečan    | bel, podoben skuti, včasih povečan                                    |
| <b>Aminski vonj (vonj po ribah po dodatku 10 % kalijevega hidroksida izcedku)</b> | odsoten                         | prisoten   | lahko prisoten                                   | odsoten   |
| <b>Poglavitne težave bolnice</b>  | jih ni                          | smrdeč izcedek (vonj lahko močnejši po spolnem odnosu), možno srbenje* | smrdeč izcedek, srbenje, bolečina pri uriniranju | srbenje ali pekoča bolečina, izcedek                                  |
| <b>Mikroskopska slika</b>   | laktobacili, epitelijske celice | clue celice** levkocitov ni  | <i>Trichomonas vaginalis</i> , levkociti         | brsteče kvasovke, hife, psevdohife (ob dodatku kalijevega hidroksida) |

\*tretjina do tretin žensk je asimptomatskih (5)

\*\*clue celice so epitelijske celice nožnice, prekrte z množico majhnih bakterij, z objedenimi robovi

Bakterijska vaginoza (BV) je količinska in kakovostna sprememba nožnične flore. Različne, močno pomnožene, zlasti anaerobne bakterije, ki so v precej nižjih koncentracijah v nožnici normalno prisotne, zamenjajo laktobacile, zato se lastnosti nožničnega izcedka spremenijo (tabela 1). Bakterije, povezane z BV so (6): *Gardnerella vaginalis*, anaerobne bakterije (*Peptostreptococcus sp.*; *Prevotella sp.* in *Porphyromonas sp.*, kar

sta novi imeni za rod *Bacteroides*; *Mobiluncus sp.*), genitalne mikoplazme (*Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*). Značilni znaki vnetja in levkociti so pri BV odsotni (6).

Ni znano, kaj sproži in vzdržuje to zapleteno spremembo nožnične flore. Osnovna sprememba je verjetno zvišanje nožničnega pH, kar omogoči razmnožitev oportunističnih patogenov. Le-ti si z vzajemnim delovanjem zagotovijo svoj obstoj (7). Prehod od normalne flore do BV naj bi potekal postopoma, preko mejnega, prehodnega stanja (8).

Večina avtorjev trdi, da je BV spolno prenosljiva bolezen (5, 9–14), vendar obstajajo tudi dokazi o nasprotnem (5, 15–18).

Pogostnost BV je v različnih študijah zelo različna. Vzroki za to so uporaba različnih diagnostičnih metod, nehomogenost preiskovanih populacij in majhni vzorci. V ZDA se BV pojavlja pri 10–30 % nosečnic, pri 5 % žensk brez ginekoloških težav in 25 % žensk s simptomi in znaki vnetja spodnjega genitalnega trakta ter pri 33–61 % žensk v ambulantah za spolno prenosljive bolezni (5, 17). V Veliki Britaniji so BV našli pri 12,1 % nosečnic (17) in pri 28 % žensk, ki so se odločile za prekinitvev nosečnosti (19). Zanimivo je, da se BV pojavlja pogosteje pri homoseksualnih kot pri heteroseksualnih ženskah (20) in pri ženskah, okuženih z virusom HIV pogosteje kot pri neokuženih (21, 22). Ni razjasnjeno, kaj je vzrok in kaj posledica.

BV lahko določamo s kliničnimi in/ali laboratorijskimi metodami. Ni splošno sprejete metode, ki bi služila kot presejalni test.

Klinični kriteriji, ki so jih postavili Amsel in sod. leta 1983 (13), se danes najpogosteje uporabljajo za določanje BV, pogosto tudi kot zlati standard (1, 11, 13, 18, 23, 24). Klinično diagnozo BV lahko postavimo, kadar najdemo vsaj tri od naslednjih štirih kriterijev (tabela 1 za primerjavo z normalnim izcedkom):

- prisotnost homogenega, sivkastega, mleku podobnega izcedka, vidnega predvsem ob vходу v nožnico;
- nožnični pH, višji od 4,5;
- vonj po ribah (aminski vonj) po dodatku 10 % kalijevega hidroksida (KOH) nožničnem izcedku (aminski test);
- prisotnost *clue celic* v nativnem preparatu izcedka iz nožnice.

Med laboratorijskimi metodami je najbolj razširjeno določanje BV z barvanjem razmaza nožničnega izcedka po Gramu. Preparata je mogoče tolmačiti na standardiziran način: po Spieglovi iz leta 1983 (25) ali po Nugentu iz leta 1991 (26). BV je možno določati tudi s citološkimi brisi, barvanimi po Papanicolau (27), vendar kriterijev za ocenjevanje (še) ni.

Poznavanje BV je potrebno zaradi možne povezave z zapleti v nosečnosti, zlasti s prezgodnjim predčasnim razpokom mehurja in prezgodnjim porodom, to je porodom med 22. in dokončanim 36. (36 tednov in 6 dni) tednom nosečnosti (28, 29). Le-ti so vzrok za največji delež perinatalne obolevnosti in umrljivosti. Dejavniki, ki vodijo v prezgodnji porod, so slabo poznani, najpomembnejši napovedni dejavnik je predhodni prezgodnji porod.

Vzrok prezgodnjega poroda je lahko vnetje v maternični votlini. Možni povzročitelji so streptokoki skupine B, *Chlamydia trachomatis*, mikoplazme, *Trichomonas vaginalis* in

bakterije, povezane z BV, ki iz nožnice in materničnega vratu potujejo navzgor, in povzročijo lokalizirano vnetje v nosečnostno spremenjenem endometriju (decidui), se nato razširijo na plodove ovojje ter skozi amnion dosežejo amnijsko votlino. Sledi lahko okužba ploda (30). Prezgodnji porod naj bi sprožili encimi, ki jih sproščajo mikroorganizmi, in/ali vnetni odgovor organizma nanje, z razgradnjo strukturnih beljakovin plodovih ovojev ali s tvorbo prostaglandinov. Možni virulenčni dejavniki bakterij, povezanih z BV, so mukolitični encimi (mucinaze in sialidaze) (31) in endotoksini (32).

Pogostnost BV se med nosečnostjo spreminja. Če je prisotna v prvem trimesečju, v približno polovici primerov izgine spontano do pričakovanega dneva poroda. Zelo redko se BV razvije po 16. tednu nosečnosti (33).

Ženske z BV imajo povečano tveganje za endometritis po nožničnem porodu in carskem rezu (34, 35), morda tudi za pelvično vnetje po umetni prekinitvi nosečnosti (36) in za vnetje zgornjega, slepega dela nožnice po histerektomiji (37, 38). Bakterije, povezane z BV lahko proizvajajo kancerogene nitrozamine, ki naj bi skupaj z drugimi onkogeni (npr. humani papiloma virusi) pospeševali pojav cervikalne intraepitelialne neoplazije (39).

Enotnega stališča v zvezi z zdravljenjem BV ni. Trenutno je zdravilo izbora oralni metronidazol (40, 41), ki je zelo učinkovit, problem predstavljajo stranski učinki in njegova toksičnost. Mutagenost in kancerogenost nista razjasnjeni (42). Oralni uporabi metronidazola se v prvem trimesečju nosečnosti v splošnem izogibamo. Alternativno zdravilo je oralni klindamicin, ki ima podobno učinkovitost kot metronidazol (43), med nosečnostjo je varen, obstaja pa možnost razvoja psevdomembranoznega kolitisa.

Veliko obetajo antibiotična zdravila v obliki vaginalnih pripravkov, zlasti 2 % klindamicin v obliki vaginalne kreme (44, 45), ki se ponekod že pojavlja kot zdravilo izbora (9). Stranski učinek je vaginalna kandidiaza, ki se pojavi pri približno 10 % žensk (9). Na stopnji kliničnih poizkusov je 0,75 % intravaginalni metronidazol v obliki želeja (46).

Zdravljenje je po sedaj znanih dejstvih indicirano samo pri ženskah s simptomi BV (9).

BV se po na videz uspešnem zdravljenju pogosto ponovi (9, 47). Zdravljenje moškega spolnega partnerja z metronidazolom ne izboljša takojšnje uspešnosti zdravljenja, niti ne zmanjša deleža ponovitev BV (48). Pri trdovratnem in pogostem ponavljanju BV priporočajo njegovo vključitev v tok zdravljenja (49). Uporaba kondoma morda prepreči ponovitev BV (9).

Zdravljenje nosečnic z BV z namenom preprečiti prezgodnji porod je dalo nasprotno rezultate. Lokalno zdravljenje z 2 % klindamicinom v obliki vaginalne kreme uspešno ozdravi BV, vendar pa se tveganje za prezgodnji porod ne zmanjša, pri nekaterih nosečnicah se celo poveča, morda zaradi prehodnega povečanja števila bakterij vrste *Escherichia coli* in *Enterococcus* (50, 51). Vzrok za neuspeh lokalnega zdravljenja je morda predhodna razširitev okužbe na zgornje dele genitalnega trakta, kjer lahko bakterije doseže le sistemski antibiotik (52). Uporaba oralnega klindamicina (52) ali oralnega metronidazola (53) je zmanjšala pogostnost prezgodnjih porodov pri nosečnicah z BV.

Mnogi zagovarjajo aktivno iskanje BV pri nosečnicah in zdravljenje asimptomatskih in simptomatskih nosečnic (49). Drugi menijo, da morajo uspešnost zdravljenja BV pri preprečevanju prezgodnjih porodov dokazati obširnejše študije zato, da bi bila splošna uporaba metronidazola v nosečnosti upravičena (9).

### **Namen raziskave**

Želeli smo ugotoviti, kakšna je pogostnost BV na posameznih oddelkih Ginekološke klinike v Ljubljani, kakšna je razlika med ženskami z BV in brez nje, ter določiti dejavnike tveganja za njen pojav. Poleg tega nas je zanimalo, katera metoda določevanja BV bi bila v naših razmerah najprimernejša. Primerjali smo izide poroda pri nosečnicah z BV in brez nje.

### **Preiskovanke in način dela**

#### **Preiskovanke**

V študijo smo prospektivno vključili 200 žensk iz treh populacij: 72 nosečnic med 4. in 39. gestacijskim tednom nosečnosti in 15 nenosečih žensk iz Ambulante za patološko nosečnost (APN); 100 nosečnic med 5. in 17. tednom nosečnosti z Dnevne klinike (DK), ki so se odločile za umetno prekinitvev nosečnosti; 13 žensk iz Ambulante za spolno prenosljive bolezni (ASPB), med katerimi so bile tri nosečnice (v 13., 14. in 39. tednu nosečnosti).

Izključili smo vse, ki so v predhodnih dveh tednih jemale katerekoli sistemske antibiotike ali so se zdravile zaradi vnetja nožnice.

Vse preiskovanke so privolile v sodelovanje, potem ko smo jim razložili namen raziskave.

#### **Jemanje brisov**

Vzorke nožničnega izcedka smo v obeh ambulantah odvzeli med pregledom nožnice v spekulih in pred ginekološkim pregledom. Na Dnevni kliniki smo brise jemali po ginekološkem pregledu.

Bris nožničnega izcedka smo odvzeli z zgornje tretjine stranske nožnične stene, z lesenim loparčkom in z dvema vatiranimi paličicama. Obenem smo ocenili videz nožničnega izcedka. Na lesen loparček smo kanili eno kapljico 10 % raztopine KOH in določili pojav vonja po ribah (aminskega vonja). Vzorec na vatiranih paličicah smo uporabili za oceno pH z indikatorskimi lističi za pH ter za razmaza na dveh objektivnih stekelcih, ki smo ju do nadaljnje laboratorijske obdelave hranili v temi. Za določanje pH in aminskega vonja smo uporabljali komplet Aminokolpitis-Test proizvajalca Gerot Pharmazeutika iz Dunaja.

#### **Laboratorijske metode**

Razmaze smo pobarvali in pregledali v dveh dneh po odvzemu brisa. Na eno objektno stekelce smo kanili eno kapljico 1 % metilenskega modrila in opazovali pod mikroskopom pri 400-kratni povečavi. Določili smo delež *clue* celic med epitelijskimi celicami (več

ali manj kot 20 %). Razmaz na drugem objektnem stekelcu smo pobarvali po Gramu in ga pregledali pod mikroskopom z imerzijo pri 1000-kratni povečavi.

### Določitev bakterijske vaginoze

BV smo določili posebej na podlagi kliničnih kriterijev po Amselu in sod. (13) in z oceno preparata, obarvanega po Gramu, pri čemer oseba, ki je mikroskopirala, ni poznala rezultatov kliničnih kriterijev.

Preparat, pobarvan po Gramu, smo ocenjevali po točkovnem sistemu, ki so ga uvedli Nugent in sod. (26). Opazovali smo naslednje morfološke vrste bakterij: velike, po Gramu pozitivne paličaste bakterije (*Lactobacillus* morfotip), majhne, po Gramu različne paličaste bakterije (*Gardnerella vaginalis* morfotip), majhne, po Gramu negativne paličaste bakterije (*Bacteroides* sp. morfotip), ukrivljene, po Gramu različne paličaste bakterije (*Mobiluncus* sp. morfotip), in po Gramu pozitivne koke. Glede na njihovo povprečno število v enem vidnem polju smo vsak morfotip oštevilčili od 0 do 4+ (0, če ni bil prisoten; 1+ za manj kot 1 bakterijo; 2+ za 1 do 4 bakterije; 3+ za 5 do 30 bakterij; 4+ za 30 ali več bakterij). Vsakemu morfotipu smo dodelili točko po tabeli 2 in točke vseh morfotipov sešteli. Seštevek 7 ali več pomeni BV; seštevek od 4 do 6 ustreza mejni nožnični flori; seštevek od 0 do 3 pa normalni nožnični flori.

Tabela 2. Točkovanje po Gramu pobarvanih razmazov nožničnega izcedka.

| Točke | Morfotip <i>Lactobacillus</i> | Morfotipa <i>Gardnerella</i> in <i>Bacteroides</i> sp. | Morfotip <i>Mobiluncus</i> sp. |
|-------|-------------------------------|--|--------------------------------|
| 0     | 4+                            | 0  | 0                              |
| 1     | 3+                            | 1+   | 1+ do 2+                       |
| 2     | 2+                            | 2+   | 3+ do 4+                       |
| 3     | 1+                            | 3+   |                                |
| 4     | 0                             | 4+   |                                |

### Anketa in podatki o poteku in izidu nosečnosti

Z vsako preiskovanko smo se pogovorili in izpolnili anonimni šifrirani vprašalnik, s katerim smo dobili podatke v zvezi z osebno, socialno, spolno in porodniško anamnezo. Pri nosečih iz Ambulante za patološko nosečnost smo spremljali potek in izid nosečnosti. Pri tistih, ki so rodile v času raziskave, nas je zanimala gestacijska starost, porodna teža, dolžina, obseg glavice otroka in ocena po Virginiji Apgar.

### Statistična obdelava

Skupine smo med seboj primerjali s statističnimi metodami: opisne spremenljivke s testom hi-kvadrat, z Mann-Whitneyjevim U-testom in s Kruskal-Wallisovim testom, numerične spremenljivke pa z analizo variance, t-testom za neodvisne vzorce in ANOVA testom. Razlika med skupinami je bila statistično pomembna, če je bila izračunana vrednost statistične pomembnosti (p) manjša od 0,05. Uporabljali smo statistični program SPSS 7,0. Za ugotavljanje vpliva dejavnikov tveganja na pojav BV smo uporabili metodo multiple logistične regresije.

## Rezultati

### Osnovni podatki

Štiri skupine žensk (noseče iz APN, nenoseče iz APN, z DK, iz ASPB) so se med seboj statistično pomembno razlikovale v deležu samskih žensk ( $p = 0,013$ ), po stopnji izobrazbe ( $p < 0,005$ ), v deležu kadilk ( $p < 0,005$ ) in v deležu mnogorodnic ( $p = 0,041$ ). Za nadaljnje parne primerjave treh skupin s skupino nosečnic iz APN smo stopnjo tveganja, s katero lahko potrdimo osnovno domnevo, znižali na 0,017 (54). Nenoseče iz APN so imele statistično pomembno višjo stopnjo izobrazbe ( $p = 0,011$ ); noseče z DK so imele nižjo stopnjo izobrazbe ( $p < 0,005$ ), več je bilo kadilk ( $p < 0,005$ ), delež samskih je bil večji ( $p < 0,005$ ); preiskovanke iz ASPB pa se od nosečnic iz APN niso pomembno razlikovale.

### Pogostnost bakterijske vaginoze

Pogostnost BV, določene z laboratorijsko metodo barvanja po Gramu, pri posameznih skupinah žensk prikazuje tabela 3. Med njimi ni bilo statistično pomembne razlike v pogostnosti BV ( $p = 0,181$ ), zato smo vse preiskovanke v nadaljnjih statističnih analizah razdelili glede na prisotnost BV (tabela 3).

Tabela 3. Pogostnost bakterijske vaginoze (BV) v posameznih skupinah. APN – ambulanta za patološko nosečnost; DK – dnevna klinika; ASPB – ambulanta za spolno prenosljive bolezni; N – število preiskovank.

| Skupina                                       | BV negativno            |                         | BV pozitivno<br>N (%) |
|---|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
|   | normalna flora<br>N (%) | prehodna flora<br>N (%) |                       |
| <b>Noseče v APN (N = 72)</b>                  | <b>51 (70,8)</b>        | <b>17 (23,6)</b>        | <b>4 (5,5)</b>        |
| <b>Nenoseče v AP (N = 15)</b>                 | <b>11 (73,3)</b>        | <b>2 (13,3)</b>         | <b>2 (13,3)</b>       |
| <b>Noseče na DK (N = 100)</b>                 | <b>70 (70,0)</b>        | <b>16 (16,0)</b>        | <b>14 (14,0)</b>      |
| <b>Noseče in nenoseče<br/>v ASPB (N = 13)</b> | <b>6 (46,0)</b>         | <b>4 (30,7)</b>         | <b>3 (23,0)</b>       |
| <b>Skupaj (N=200)</b>                         | <b>177 (88,1)</b>       | <b>23 (11,9)</b>        |                       |

### Značilnosti žensk z bakterijsko vaginozo

Z univariatnimi analizami smo med seboj primerjali skupini žensk z BV in brez nje (tabela 4). V skupini z BV je statistično pomembno večji delež žensk, ki so bile pri prvem spolnem odnosu stare manj kot 17 let ( $p = 0,003$ ).

### Analiza sočasnega vpliva več dejavnikov tveganja na pojav bakterijske vaginoze

V multivariatni model smo vključili značilnosti (spremenljivke), ki so se pri pripravi modela izkazale kot dovolj pomembno povezane z BV: kajenje, starost pri prvem spolnem odnosu manj kot 17 let, nosečnost (da ali ne) in višina nosečnosti (tabela 5).

Tabela 4. Demografske, vedenjske in reproduktivne značilnosti žensk z bakterijsko vaginozo in brez nje (BV). N – število preiskovank; SD – standardna deviacija; NSP – ni statistično pomembno; SP – statistično pomembno. Stopnje izobrazbe: 1. stopnja: nedokončana osnovna šola; 2. stopnja: osnovna šola; 3. stopnja: poklicna srednja šola; 4. stopnja: strokovna srednja šola; 5. stopnja: srednja šola; 6. stopnja: višja šola in 7. stopnja: visoka šola.

| Podatki iz ankete                                   | BV negativno<br>(N = 177) | BV pozitivno<br>(N = 23) | Statistična pomembnost (p) |
|---|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
| <b>Starost</b>                                      | <b>29,7 ± 6,3</b>         | <b>28,2 ± 7,4</b>        | <b>NSP</b>                 |
| <b>Stan: samski (%)</b>                             | <b>36,9</b>               | <b>52,2</b>              | <b>NSP</b>                 |
| <b>Izobrazba (stopnja ± SD)</b>                     | <b>4,4 ± 1,7</b>          | <b>4,3 ± 1,6</b>         | <b>NSP</b>                 |
| <b>Kadilke (%)</b>                                  | <b>27,1</b>               | <b>39,1</b>              | <b>NSP</b>                 |
| <b>Starost pri prvem spolnem odnosu &lt; 17 let</b> | <b>16,8</b>               | <b>43,5</b>              | <b>SP (0,003)</b>          |
| <b>Število spolnih partnerjev ≥ 4 (%)</b>           | <b>17,8</b>               | <b>34,8</b>              | <b>NSP</b>                 |
| <b>Izpiranje nožnice (%)</b>                        | <b>7,1</b>                | <b>8,7</b>               | <b>NSP</b>                 |
| <b>Vnetja nožnice v preteklosti (%)</b>             | <b>17,7</b>               | <b>8,7</b>               | <b>NSP</b>                 |
| <b>Predhodni porodi (%)</b>                         | <b>67,3</b>               | <b>68,2</b>              | <b>NSP</b>                 |
| <b>Predhodni splavi (%)</b>                         | <b>44,7</b>               | <b>36,4</b>              | <b>NSP</b>                 |

Tabela 5. Spremenljivke, ki so vstopile v model linearne regresije. b – koeficient; RO – razmerje obov = e<sup>b</sup>; IZ – 95 % interval zaupanja.

| Dejavniki tveganja          | Opazovan dogodek              | Nasproten dogodek                   | b             | RO = e <sup>b</sup> | IZ              |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------------|-----------------|
| <b>Kajenje</b>              | <b>15 ali več cigaret/dan</b> | <b>nekadilke, do 15 cigaret/dan</b> | <b>1,9664</b> | <b>7,15</b>         | <b>1,9–26,0</b> |
| <b>Starost &lt; 17 let*</b> | <b>da</b>                     | <b>ne</b>                           | <b>1,2919</b> | <b>3,64</b>         | <b>2,2–7,1</b>  |
| <b>Nosečnost</b>            | <b>ni nosečnosti</b>          | <b>1. in 2. trimesečje</b>          | <b>1,1711</b> | <b>3,22</b>         | <b>1,5–6,8</b>  |
| <b>Višina nosečnosti</b>    | <b>1. in 2. trimesečje</b>    | <b>3. trimesečje</b>                | <b>0,798</b>  | <b>2,22</b>         | <b>0,9–5,2</b>  |

\*pri prvem spolnem odnosu

### Ocena kliničnih kriterijev za določanje bakterijske vaginoze

Zanesljivost različnih kombinacij kliničnih kriterijev za določanje BV smo ocenili glede na rezultate barvanja razmaza po Gramu (tabela 6).

Tabela 6. Občutljivost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost posameznih kombinacij kliničnih kriterijev (55). A – BV določena na podlagi prisotnosti vsaj treh kliničnih kriterijev od štirih (13); tipičen izcedek, pH > 4,5, aminski vonj, > 20 % clue celic; B – BV, če je pH > 4,5, prisoten aminski vonj, in > 20 % clue celic; C – BV, če je pH > 4,5 in prisoten aminski vonj.

| Način določanja | Občutljivost | Specifičnost | Pozitivna napovedna vrednost | Negativna napovedna vrednost |
|-----------------|--------------|--------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>A</b>        | <b>0,82</b>  | <b>0,95</b>  | <b>0,72</b>                  | <b>0,97</b>                  |
| <b>B</b>        | <b>0,75</b>  | <b>0,98</b>  | <b>0,86</b>                  | <b>0,96</b>                  |
| <b>C</b>        | <b>0,83</b>  | <b>0,95</b>  | <b>0,73</b>                  | <b>0,97</b>                  |



## Izid nosečnosti

Od 72 nosečnic iz APN smo podatke o porodu dobili od 61. Ostalih 11 je verjetno rodilo drugje.

Gestacijska starost se je gibala od 31 do 42,3 tednov. Pet porodov je bilo prezgodnjih – dva inducirana in trije spontani.

BV so imele štiri nosečnice: ena je rodila pri 40 tednih gestacijske starosti, ena je imela spontani prezgodnji porod in je pri 34 tednih gestacijske starosti rodila dvojčka, za dve pa podatkov o porodu ni bilo.

## Razprava

BV je zapletena sprememba nožnične flore, ki sta jo prva opisala Gardner in Dukes leta 1955 (56). Do danes se je zaradi novih spoznanj v zvezi z mikrobiološkimi značilnostmi, patogenezo in etiologijo pogled na BV spremenil, hkrati pa so se pojavile tudi nova vprašanja. BV uvrščamo med vnetja nožnice, kljub temu, da vnetnega odgovora v nožnici ni (6). Po nekaterih podatkih je najpogostejša oblika vnetja nožnice v reproduktivni dobi žensk (22). Zdravje žensk z BV ni neposredno ogroženo, 30 do 75 % izmed njih ne navaja nikakršnih težav z izcedkom (5) ali pa se zaradi tega ne pritožujejo.

Zanimanje za BV je v zadnjem času naraslo zaradi možne vzročne povezave z zapletmi v nosečnosti in po porodu (28, 29, 35), z zapleti po operativnih posegih (37, 38) in s pojavom sprememb cervikalne citologije (39). BV morda olajša okužbo z virusom HIV (21, 22). Mehanizmi, ki privedejo do takšnih zapletov pri ženskah z BV, niso natančno poznani, možno je celo, da je BV le spremljevalka ali pokazatelj kakega drugega dejavnika.

Želeli smo ugotoviti, kakšne so značilnosti pojava BV v našem prostoru. Raziskavo smo opravljali na treh oddelkih Ginekološke klinike v Ljubljani, ki jih obiskujejo žene iz vse Slovenije.

Dosedanje študije o prekuženosti porodnic s klamidijo trahomatis in streptokoki skupine B pri nas so pokazale, da je pogostnost le-teh zaradi neznanih vzrokov v Sloveniji nižja kot drugod. Pogostnost BV pri nosečnicah v APN je bila 5,5 % in je v primerjavi s podatki iz literature nižja (10 do 30 % pri nosečnicah v ZDA (5, 17) in Veliki Britaniji (17)). Vzorci nosečnic iz različnih študij različno veliki in neenakih lastnosti, zato lahko govorimo o različni pogostnosti le z zadržki.

Domnevali smo, da bo pogostnost BV pri preiskovankah z DK in ASPB višja kot pri nosečnicah iz APN. Razlika med njimi je bila nakazana (14,0 % na DK in 23,0 % v ASPB proti 5,5 % v Ambulanti za patološko nosečnost), vendar je bila statistično neznačilna. Vzrok za različno pogostnost BV v preiskovanih populacijah bi lahko bil prisotnost dejavnikov tveganja za pojav BV: prvi spolni odnos pred 17. letom starosti in večje število spolnih partnerjev kot kazalca spolnega vedenja (12, 14), predhodna rojstva ali splavi (5), kajenje. Razlik v spolnem vedenju nismo našli, med preiskovankami z DK pa je bilo več kadilk kot med nosečnicami iz APN. Menimo, da bi z obširnejšo študijo dokazali razlike v pogostnosti BV.

Pogostnost BV pri vseh preiskovankah skupaj je bila 11,9 % in se od rezultatov drugih študij ne razlikuje. Primerljivost je le navidezna, kajti vzorec je majhen in nehomogen.

Preiskovanke z BV se po starosti, stanu in stopnji izobrazbe ter deležu kadilk niso statistično pomembno razlikovale od tistih brez BV, našli pa smo razlike v spolnem vedenju. Po mnenju mnogih je BV spolno prenosljiva bolezen (5, 11, 12, 14) in je vloga moškega spolnega partnerja zato za njen razvoj bistvena. Kot kazalca tveganega spolnega vedenja za pojav BV se v literaturi pojavljata starost pri prvem spolnem odnosu (nižja od 17 let) in število dosedanjih spolnih partnerjev (štiri ali več). Skupina z BV je statistično pomembno imela prvi spolni odnos pri manj kot 17 letih, razlika v deležu žensk s štirimi ali več spolnimi partnerji pa ni bila značilna (17,8 % pri tistih brez BV proti 34,8 % žensk z BV).

Za razjasnitev mehanizma razvoja BV je pomembno ugotavljanje dejavnikov tveganja z multivariatnimi analizami. Vanjo smo od opazovanih spremenljivk (starost, stopnja izobrazbe, kajenje, prvi spolni odnos pri manj kot 17 letih, štirje ali več spolnih partnerjev do sedaj, predhodna vnetja nožnice, izpiranje nožnice, predhodni porodi ali splavi, predhodni prezgodnji porodi, nosečnost, višina nosečnosti) vključili samo tiste, ki so se izkazale za dovolj pomembno povezane z BV.

Ženske, ki so imele prvi spolni odnos pred 17. letom starosti, imajo 3,64-krat večje tveganje za pojav BV (95 % interval zaupanja 2,2–7,1). Ženske, ki pokadijo 15 ali več cigaret dnevno, imajo 7,15-krat (95 % interval zaupanja 1,9–26,0) večje tveganje za pojav BV od tistih, ki ne kadijo oz. pokadijo manj kot 15 cigaret dnevno.

Menimo, da se BV razvije zaradi delovanja številnih endogenih in eksogenih dejavnikov, ki spreminjajo mikrookolje v nožnici (pH, prisotnost kisika, lokalni imunski odziv) in s tem omogočijo razrast bakterij, značilnih za BV. Kajenje lahko zmanjšuje splošno in lokalno imunost, stranski produkti se morda nalagajo ali izločajo skozi nožnično sluznico, kar oslabi varovalno funkcijo laktobacilov in omogoči razrast anaerobov. Moški spolni partner lahko ob spolnem odnosu vnaša v nožnico bakterije, povezane z BV, alkalna sperma pa zviša pH v nožnici. Od bakterij, povezanih z BV, so iz sečnice moških izolirali le *Gardnerella vaginalis* (13, 24, 26). Drugi možni dejavniki razvoja BV so hormonski vplivi, jemanje antibiotikov, druge okužbe nožnice, izpiranje nožnice, uporaba znotrajmaterničnih vložkov.

Zanimiv je vpliv nosečnosti na BV. Nenoseče ženske imajo BV pogosteje kot noseče v prvem ali drugem trimesečju (razmerje obetov 3,22; 95 % interval zaupanja 1,5–6,8), le-te pogosteje od nosečih v tretjem trimesečju (razmerje obetov 2,22; 95 % interval zaupanja 0,9–5,2). Podobno ugotavljajo tudi drugi avtorji (33). Vzrok je lahko spremenjeno hormonsko stanje, manjša pogostnost spolnih odnosov med nosečnostjo, boljše psihofizično počutje ter drugi, neprepoznani dejavniki.

Za določanje BV se v praksi uveljavljata zlasti dve metodi: standardni klinični kriteriji, ki so jih leta 1983 vpeljali Amsel s sod. (13), ter laboratorijska metoda barvanja razmaza nožničnega izcedka po Gramu. Želeli smo ugotoviti, katero izmed metod bi lahko pri vsakodnevnem praktičnem delu uporabljali pri nas.

Za zlati standard smo izbrali barvanje razmaza nožničnega izcedka po Gramu. Ta odločitev je posledica definicije BV, ki BV opisuje kot prisotnost velike količine anaerobnih bakterij v nožnici in odsotnost oziroma primanjkljaj laktobacilov (4), in je torej mikrobiološka. Razmaz smo ocenjevali po Nugentovem točkovnem sistemu (26), ki upošteva morfološko najprepoznavnejše vrste bakterij, povezane z BV. Glavna prednost točkovanja je standardizirano ocenjevanje, ki omogoča primerjavo s podobnimi raziskavami druge. Za rutinsko delo je točkovanje zamudno in pogosto nepotrebno, še posebej če za mikroskopom sedi izkušena oseba. V takem primeru zadošča opisna ocena: BV je/ni, mejna flora, normalna flora.

V praksi bi bilo primerneje ugotavljati BV na podlagi kliničnih kriterijev, saj bi diagnozo lahko postavili ob bolnici. Po naših izkušnjah je najteže oceniti videz izcedka in prisotnost *clue* celic. Na videz izcedka vplivajo: izpiranje nožnice, nedavni spolni odnos, istočasna druga okužba spodnjega genitalnega trakta. Za določanje *clue* celic je potrebna velika mera izkušenosti (*clue* celice zlahka zamenjamo z razpadlimi epitelijskimi celicami nožnice, ki imajo pri 400-kratni povečavi podoben videz), hkrati je razmaz nožničnega izcedka treba pregledati na dan odvzema brisa, kar v naših razmerah pogosto ni izvedljivo. *Clue* celic nismo določali v nativnem preparatu, ampak v razmazu, pobarvanim z 1 % metilenskim modrilom, v katerem smo lažje razločevali različne strukture.

Menimo, da bi lahko iz standardnih kliničnih kriterijev po Amselu in sod. (13) izločili videz izcedka. Za okvirno oceno pa bi lahko določali le pH in aminski vonj: če sta oba odsotna, lahko z verjetnostjo 0,97 trdimo, da BV ni; ob prisotnosti enega ali obeh pa bi bilo treba diagnozo potrditi tudi z metodo barvanja po Gramu.

Vzorec nosečnic iz APN je bil premajhen, da bi lahko sklepali o povezavi med BV in prezgodnjim porodom. Za 61 nosečnic od 72 vključenih so bili dostopni podatki o porodu, ostale so verjetno rodile drugje. Šest jih je rodilo prezgodaj, pri treh se je porod začel spontano. BV smo našli pri štirih nosečnicah: ena je rodila pri 40 tednih gestacijske starosti, ena je imela spontani prezgodnji porod, rodila je dvojčka, kar predstavlja neodvisen dejavnik tveganja za prezgodnji porod, pri dveh pa podatkov o porodu ni bilo.

Povezavo med BV in prezgodnjim porodom je dokazalo več študij (28, 29). Ni še razjasnjeno, ali je povezava vzročna, in ali bi zdravljenje nosečnic z BV lahko zmanjšalo pogostnost prezgodnjih porodov. Zdi se, da je lokalno zdravljenje BV za preprečitev prezgodnjega poroda neuspešno (51, 52), medtem ko je uspeh sistemskih antibiotikov boljši (53, 56). Vzrok za to naj bi bila predhodna razširitev okužbe na zgornje dele genitalnega trakta, kjer bakterije lahko dosežejo le sistemski antibiotiki (56). Zaradi možnosti razširitve in posledičnih nepovratnih sprememb, bi morali BV zdraviti najkasneje do konca drugega trimesečja (29).

## Sklepi

Pogostnost BV je pri nosečnicah v APN nižja (5,5%) od pogostnosti v ASPB (23,0%) in na DK (14,0%). Razlike so nakazane, a niso statistično značilne.

Možna dejavnika tveganja za pojav BV sta kajenje (15 ali več cigaret dnevno) in spolno vedenje s kazalcem (starost pri prvem spolnem odnosu manj kot 17 let).

BV je pri nenosečih ženskah pogostejša kot pri nosečnicah in zgodaj v nosečnosti (prvo in drugo trimesečje) pogostejša kot v pozni nosečnosti.

Menimo, da ob odsotnosti dveh kliničnih kriterijev (pH in aminski vonj) lahko dovolj zanesljivo izločimo ženske brez BV. Ob prisotnosti enega ali obeh pa bi bilo za potrditev BV, treba oceniti še razmaz nožničnega izcedka, pobarvanega po Gramu.

## Zahvale

Prisrčno se zahvaljujema najini mentorici, prof. dr. Živi Novak - Antolič, dr. med., za vse napotke, pripombe in spodbude pri nastajanju naloge, v ambulanti in izven nje.

Zahvaljujema se dr. sc. Lijani Zaletel - Kragelj, dr. med., za trud, čas in pomoč pri razumevanju in izvedbi statistične obdelave podatkov, zlasti multiple logistične regresije.

Mojci Kolbezen, ing. kem., se lepo zahvaljujema za naklonjeno možnost souporabe androloškega laboratorija, za pomoč pri uvajanju v laboratorijsko delo in mikroskopiranje.

Zahvaljujema se osebju Ginekološke klinike – medicinskim sestram Branki Nesterović in Savi Gavrić za prijaznost in potrpežljivost, Lili Smerajc za spodbude in dobro voljo; vsem zdravnikom na Dnevni kliniki za sodelovanje; dr. Mariji Lenart, iz citološkega laboratorija; ga. Klementi Habjan in ing. Majdi Žemva za pomoč pri iskanju literature in ga. Meti Kovačič za koordiniranje.

Ne nazadnje prisrčna hvala najinim domačim za podporo in nasvete, ki so nama mnogokrat skrajšali pot.

---

## Literatura

1. Sobel JD. Bacterial vaginosis-an ecologic mystery. *Ann Inter Med* 1989; 111: 553–4.
2. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. *Medical microbiology*. East Norwalk: Appleton & Lange, 1991: 292.
3. Kent HL. Epidemiology of vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1168–76.
4. Sweet RL, Gibbs RS. *Infectious vulvovaginitis*. Sweet RL, Gibbs RS, eds. In: Infectious diseases of the female genital tract. Baltimore, London, Los Angeles, Sidney: Williams & Wilkins, 1985; 341–62.
5. Mead PB. Epidemiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 Suppl 2: 446–9.
6. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 450–4.
7. Sweet RL. Importance of differential diagnosis in acute vaginitis. International Symposium on vulvo-vaginal mycoses. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 921–34.
8. Hillier SL, Krohn MA, Nugent RP, Gibbs RS. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 983–94.
9. MacDermott RIJ. Bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 92–4.
10. Pheiffer TA, Forsyth PS, Durfee MA, Pollock HM, Holmes KK. Nonspecific vaginitis, role of *Haemophilus vaginalis* and treatment with metronidazole. *N Engl J Med* 1978; 26: 1429–34.
11. Briselden AM, Hillier S. Longitudinal study of the biotypes of *Gardnerella vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2761–4.
12. Tomljanović M. Bakterijska vaginoza. *Gynaecol Perinatol* 1996; 5 Suppl: 1–60.
13. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach DA, Holmes KK. Nonspecific vaginitis, diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14–22.

14. 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: 510–4.
15. Holst E. Reservoir of four organisms associated with bacterial vaginosis suggests lack of sexual transmission. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2035–9.
16. Vejtorp M, Bollerup AC, Vejtorp L, et al. Bacterial vaginosis: A double blind randomized trial of the effect of treatment of sexual partner. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 920–6.
17. 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. *Br Med J* 1994; 308: 295–8.
18. Spiegel CA, Amsel R, Eschenbach DA, et al. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. *N Engl J Med* 1980; 303: 601–6.
19. Blackwell AL, Thomas PD, Wareham K, Emery SJ. Health gains from screening for infection of the lower genital tract in women attending for termination of pregnancy. *Lancet* 1993; 342: 206–10.
20. Berger BJ, Kolton S, Zenilman JM, Cummings MC, Feldman J, McCormack WM. Bacterial vaginosis in lesbians: a sexually transmitted disease. *Clin Inf Dis* 1995; 21: 1 402–5.
21. Sewankambo N, Gray RH, Wawer MJ, et al. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet* 1997; 350: 546–50.
22. Mayaud Philippe. Tackling bacterial vaginosis and HIV in developing countries. *Lancet* 1997; 350: 530–1.
23. Thomason JL, Sheldon MG, Scaglione NJ. Bacterial vaginosis: Current review with indications for asymptomatic therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1210–7.
24. Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Comparison of methods for diagnosing of bacterial vaginosis among pregnant women. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1266–71.
25. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 170–7.
26. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297–301.
27. Platz-Christensen JJ, Larsson PG, Sundstrom E, Bondeson L. Detection of bacterial vaginosis in Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 132–3.
28. Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. *Clin Microbiol* 1994; 32: 176–86.
29. Hillier SL, Nugent R, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737–42.
30. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 553–84.
31. McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, Parker R. 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: 1048–60.
32. Sjöberg I, Hakansson S. Endotoxin in vaginal fluid of women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 265–6.
33. Hay PE, Morgan DJ, Ison CA, Bhide SA, Romney M, McKenzie P, Pearson J, Lamont RF, Taylor-Robinson D. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 1048–53.
34. Eschenbach DA. Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric-gynecologic infection. *Clin Inf Dis* 1993; 16: 282–7.
35. Watts DW, Krohn M, Hillier SL, Eschenbach DA. Bacterial vaginosis as a risk factor for post cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 52–8.
36. Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Thejls H, Forsum U, Pahlson C. Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: A double-blind, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 100–3.
37. Soper DE, Bump RC, Hurt WG. Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1016–23.
38. Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Forsum U, Pahlson C. Clue cells in predicting infections after abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 450–2.

39. Platz-Christensen JJ, Sundstrom E, Larsson PG. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 586–8.
40. Sweet RL. New approaches for treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 479–81.
41. Lugo-Miro VI, Green M, Mazur L. Comparison of different metronidazole therapeutic regimens for bacterial vaginosis: a meta analysis. *JAMA* 1992; 268: 92–5.
42. Robbie MO, Sweet RL. Metronidazole use in obstetrics and gynecology: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 865–71.
43. Greaves WL, Chungafung J, Morris B, Hale A, Townsend JL. Clindamycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 799–802.
44. Schmitt C, Sobel JD, Meriwether C. Bacterial vaginosis: treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 1020–3.
45. Livengood CH, Thomason JL, Hill B. Bacterial vaginosis, treatment with topical intravaginal clindamycin phosphate. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 118–23.
46. Hillier S, Lipinski C, Briselden AM, Eschenbach DA. Efficacy of intravaginal 0,75 % metronidazole gel for treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 963–7.
47. Cook RL, Redondo-Lopez V, Schmitt C, Meriwether C, Sobel JD. Clinical, microbiological, and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 870–7.
48. Swedberg J, Steiner IF, Deiss F, Steiner S, Driggers DA. Comparison of single-dose vs. one-week course of metronidazole for symptomatic bacterial vaginosis. *JAMA* 1985; 254: 1046–9.
49. Chaim W, Mazor M, Lieberman JR. The relationship between bacterial vaginosis and preterm birth. A review. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 259: 51–8.
50. McGregor JA, French JI, Jones W. 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: 1048–60.
51. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: Effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 73: 1527–31.
52. McGregor JA, French JI, Parker R, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: Results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 157–67.
53. Morales WJ, Schorr SJ, Albritton J. Effect of metronidazole in patient with history of preterm birth and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 377.
54. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall, 1993: 611.
55. Adamič Š. *Temelji biostatistike*. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze Edvarda Kardelja, 1989: 123–32.
56. Gardner HL, Duker CD. Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69: 962–76.
57. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732–6.

Prispelo 13. 5. 1998