

مقایسه کارایی و ایمنی کلیندامایسین و مترونیدازول خوراکی در مبتلایان به واژینوز باکتریایی

سید ضیاء الدین موسوی^۱، رکسانا بهروزی^۲

چکیده

سابقه و هدف: واژینوز باکتریایی یکی از شایع‌ترین عفونت‌های زنان می‌باشد. آنتی‌بیوتیک‌های مختلفی برای درمان این عفونت‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. گرچه مترونیدازول به عنوان موثرترین دارو پیشنهاد شده است اما هیچ‌کدام از آنتی‌بیوتیک‌ها بطور کامل در درمان و سماتعت از بیماری موثر نبوده‌اند. هدف از این مطالعه مقایسه کارایی و ایمنی کلیندامایسین و مترونیدازول خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی زنان است.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۶۰ زن با سن ۱۶ سال و بالاتر که واژینوز باکتریایی آنها توسط ویژگی‌های استاندارد Amsel و رنگ‌آمیزی گرم تشخیص داده شده بود انجام گرفت. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با یکی از کلیندامایسین خوراکی ۳۰۰mg دوبار در روز برای ۷ روز و گروه دوم تحت درمان با مترونیدازول خوراکی ۵۰۰mg دوبار در روز برای ۷ روز قرار گرفت. بیمارانی که هم‌زمان عفونت قارچی یا تریکومونایی داشتند از مطالعه خارج شدند جهت بررسی میزان بهبودی، کلیه معاینات و آزمایشات ۷ الی ۱۴ روز بعد از درمان تکرار شد. همچنین علایم واژینال، شکایات و عوارض جانبی داروها در بیماران بررسی و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: اختلاف معنی‌دار آماری از نظر میزان بهبودی در مصرف‌کنندگان کلیندامایسین خوراکی (۹۳/۳ درصد) و مترونیدازول خوراکی (۸۶/۶ درصد) مشاهده نشد. واکنش‌های نامطلوب در هر دو گروه به صورت خفیف بود. چهار بیمار که کلیندامایسین خوراکی دریافت کرده بودند دچار اسهال غیرخونی شدند و در چهار بیمار که مترونیدازول خوراکی دریافت کرده بودند واژینوز کاندیدیایی علامت‌دار پیشرفت کرد.

نتیجه‌گیری: کلیندامایسین می‌تواند جایگزینی موثر و ایمن برای درمان واژینوز باکتریایی در زنان باشد.

واژگان کلیدی: واژینوز باکتریایی، مترونیدازول، کلیندامایسین، واژینوز گاردنرلایی

۱- گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مقدمه

واژینیت باکتریایی که در گذشته واژینیت گاردنرلایی نامیده می‌شد، شایع‌ترین نوع واژینیت در میان خانم‌های سنین باروری می‌باشد. در این واژینیت، تغییری در فلور باکتریایی طبیعی واژن رخ می‌دهد که به از بین رفتن لاکتوباسیل‌های مولد پراکسید هیدروژن و رشد بیش از حد باکتری‌های بی‌هوازی می‌انجامد این بیماری در نیمی از موارد بدون علامت است ولی در موارد علامت‌دار، شکایت بیماران از ترشحات واژینال زیاد و بدبو به رنگ سفید متمایل به خاکستری می‌باشد (۱). عاملی که سبب آغاز تغییر فلور طبیعی واژن می‌شود ناشناخته است اما احتمالاً قلیایی شدن مکرر واژن در اثر نزدیکی‌های جنسی یا استفاده از دوش واژینال، نقشی در این زمینه دارد. خانم‌های مبتلا به واژینیت باکتریایی در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری‌های التهابی لگن^۱ (PID)، به خصوص بعد از گذاشتن^۲ (IUD) و همچنین سیتولوژی غیرطبیعی دهانه رحم هستند. در خانم‌های باردار مبتلا به واژینیت باکتریایی، خطر ابتلا به پارگی زودرس کیسه آب، زایمان زودرس، کوریوآمینوئیت و اندومتریت بعد از سزارین بیشتر است (۲). درمان انتخابی برای واژینوز باکتریایی، مترونیدازول با دوز ۵۰۰mg دوبار در روز برای یک هفته می‌باشد که در آن میزان بهبودی ۹۰-۸۰ درصد گزارش شده است (۳و۴).

هرچند کارایی و تأثیر مترونیدازول غیرقابل تردید است اما استفاده از این دارو در درازمدت باعث اثرات سمی در سیستم عصبی می‌شود. هم‌چنین در موش دارای اثرات کارسینوژن و در باکتری و قارچ موتازن می‌باشد. عوارض نامطلوب استفاده از

مترونیدازول مانند ناراحتی دستگاه گوارش فوقانی، طعم فلزی بثورات جلدی در تعدادی از بیماران تحت درمان مشاهده می‌شود (۱). هم‌چنین، مترونیدازول در حاملگی و شیردهی توصیه نمی‌شود و در سه‌ماهه اول حاملگی کنترااندیکاسیون مطلق دارد (۲). مصرف مترونیدازول در تعدادی از بیماران مقاومت دارویی ایجاد می‌کند (۵). هم‌چنین بعد از مصرف دارو، تعداد زیادی از بیماران دچار واژینیت قارچی می‌شوند (۶). بنابراین، نیاز به یک داروی انتخابی موثر دیگر برای درمان واژینیت باکتریایی وجود دارد.

کلیندامایسین به عنوان یک داروی انتخابی در درمان واژینوز باکتریایی با دوز خوراکی ۳۰۰mg دوبار در روز به مدت یک هفته پیشنهاد شده است. تأثیر این دارو بر روی گاردنرلا واژینال در محیط آزمایشگاه تأیید شده است و آنتی‌بیوتیکی عالی بر علیه باکتری‌های بی‌هوازی می‌باشد (۷و۸).

اکثر تحقیقات تأثیر مثبت مترونیدازول را در درمان این بیماری نشان داده‌اند، اما در رابطه با کلیندامایسین تحقیقات کافی انجام نشده است. در مطالعات مقایسه‌ای، کلیندامایسین واژینال و خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی به اندازه مترونیدازول مؤثر بوده است، بدون آنکه عوارض جانبی و نامطلوب مترونیدازول را داشته باشد (۷و۸).

مطالعات نشان داده‌اند، استفاده از کلیندامایسین در دوران بارداری، عوارض نامطلوبی بر روی جنین ندارد (۷و۸). با توجه به اینکه اکثر تحقیقات انجام شده در رابطه با کلیندامایسین، به صورت کرم واژینال بوده است و از آنجا که در اکثر مراکز درمانی، صرفاً از مترونیدازول جهت درمان واژینوز باکتریایی استفاده می‌شود و کلیندامایسین در این

^۱ - Pelvic Inflammatory Disease

^۲ - Intra Uterine Device

زمینه کاربرد چندانی ندارد و با توجه به عوارض ذکر شده در مورد مترونیدازول، مطالعه حاضر جهت مقایسه میزان تأثیر و کارایی و ایمنی کلیندامایسین و مترونیدازول خوارکی در درمان واژینوز باکتریایی در زنان مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان امام شهر ساری، انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۶۰ زن با شکایت ترشح واژینال انجام شد. سن بیماران مورد مطالعه ۱۶ سال و بالاتر بود. تمام بیماران با رضایت شخصی وارد مطالعه شدند. بیمارانی که دارای شرایط زیر بودند از مطالعه خارج شدند: بارداری، شیردهی، قاعدگی، حساسیت قبلی به کلیندامایسین یا مترونیدازول، استفاده سیستمیک یا واژینال آنتی‌بیوتیک‌ها در طی ۲ هفته قبل، سابقه کولیت یا اسهال همراه با مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، وجود تریکومونا یا کاندیدا در بررسی میکروسکوپی نمونه‌ها. از تمام زنان مورد مطالعه، پس از تکمیل پرسش‌نامه نمونه‌گیری شد. ابتدا یک اسپاکلوم استریل که به هیچ ماده لوپریکتی آغشته نشده بود داخل واژن قرار داده شد و ترشحات فورنیکس‌های طرفی و خلفی توسط پنبه سوآب یا سرنگ جمع‌آوری شد. ترشحات جمع‌آوری شده بر روی سه لام قرار داده شد که دو لام جهت اسمیر مرطوب و یک لام جهت رنگ‌آمیزی گرم بود. جهت تهیه لام‌های اسمیر مرطوب، به یکی از لام‌ها ۱ الی ۲ قطره نرمال سالین و به دیگری (KOH) با غلظت ۱۰ درصد اضافه گردید.

لام‌هایی که با نرمال سالین آماده‌سازی شدند جهت بررسی میکروسکوپی سلول‌های کلیدی (clue cell) و تریکومونا و لام‌هایی که با KOH آغشته شدند

جهت بررسی وجود بوی آمینی (Wiff test) و همچنین دیدن میکروسکوپی میسیلیوم‌های قارچ ارسال شدند. یک نمونه لام جهت رنگ‌آمیزی گرم به آزمایشگاه فرستاده شد. در نهایت یک نمونه از ترشحات آندوسرویکس جهت کشت و تشخیص نیسریا گونه فرستاده شد.

واژینوز باکتریایی کلیه بیماران، با استفاده از معیارهای Amsel (۹) و رنگ‌آمیزی گرم تأیید شد. معیارهای Amsel و همکاران در تشخیص کلینیکی واژینیت باکتریایی وجود سه مورد از چهار یافته زیر بود:

۱- ترشحات یکنواخت خاکستری با بوی بد

۲- pH ترشحات واژن بیش از ۴/۵

۳- بوی آمینی هنگام اضافه کردن KOH

۴- وجود سلول‌های کلیدی (Clue Cell) در ترشحات واژن.

پس از تشخیص قطعی واژینیت باکتریایی، بیماران مورد مطالعه به صورت تصادفی، تحت درمان با یکی از دو نوع رژیم درمانی کلیندامایسین خوارکی ۳۰۰mg دوبار در روز برای ۷ روز یا مترونیدازول خوراکی ۵۰۰mg دوبار در روز برای ۷ روز قرار گرفتند. به بیماران توصیه شد که تا مراجعه بعدی از نزدیکی، دوش واژینال و محصولات واژینال اجتناب نمایند. در ضمن از بیماران خواسته شد که ۷-۱۴ روز بعد از شروع درمان برای معاینه مجدد مراجعه نماید. در هنگام مراجعه کلیه بررسی‌های کلینیکی و آزمایشگاهی تکرار شد و از آنان درباره علایم، شکایات و عوارض جانبی داروها سؤال شد.

بر پایه وجود یا عدم وجود علایم کلینیکی و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران به گروه‌های زیر تقسیم‌بندی شدند: بهبودی (کلینیکی و

دوش واژینال و روش جلوگیری از بارداری همسان‌سازی شده بودند.

میانگین سن بیماران دو گروه ۲۰ سال بود. ۱۱ بیمار (۱۸/۲ درصد) بی‌سواد و ۹ بیمار (۱۵ درصد) تحصیلات بالاتر از دیپلم داشتند. سابقه واژینیت در ۳۳ نفر (۵۵ درصد) و سابقه استفاده از دوش واژینال در ۶ نفر (۱۹ درصد) وجود داشت. ۹۱/۷ درصد بیماران از روش‌های جلوگیری از بارداری استفاده می‌کردند که شامل ۲۰ نفر (۳۳/۳ درصد) قرص‌های ضدبارداری، ۱۰ نفر (۱۶/۶ درصد) IUD (۳ نفر (۵ درصد) روش‌های باریتر و ۲۲ نفر (۳۶/۶ درصد) استفاده از سایر روش‌های جلوگیری از بارداری بود.

جدول ۱- توزیع بیماران مبتلا به واژینوز باکتریایی برحسب سن، سابقه واژینیت و روش‌های ضدبارداری در دو گروه مصرف‌کننده مترونیدازول یا کلیندامایسین

ویژگیها	مصرف‌کنندگان مترونیدازول	مصرف‌کنندگان کلیندامایسین
تعداد	۳۰	۳۰
میانگین سن بیماران (سال)	۲۰/۸	۲۰/۱
سابقه قبلی واژینیت	۱۷	۱۶
دوش واژینال	۴	۲
عدم استفاده از روش جلوگیری از بارداری	۲	۳
قرص‌های ضد بارداری خوراکی	۱۰	۱۰
IUD	۵	۵
روش‌های باریتر (کاندوم)	۱	۲
سایر روش‌های جلوگیری	۱۲	۱۰

کارایی درمانی داروها در جدول شماره ۲ ارائه گردیده است و نشان می‌دهد که میزان بهبودی کلی (کلینیکی و میکروبیولوژیکی) در مصرف‌کنندگان کلیندامایسین خوراکی ۹۳/۳ درصد

میکروبیولوژیکی)، بهبودی کلینیکی (براساس یافته‌های Amsel) بهبودی میکروبیولوژیکی (براساس رنگ‌آمیزی گرم)، شکست درمان با علامت، شکست درمان بدون علامت.

بهبود کلینیکی به معنی وجود ترشحات طبیعی و بدون بو و حداقل دو مورد از یافته‌های زیر بود: pH ترشحات واژن کمتر از ۴/۵، منفی بودن تست آمینی و عدم وجود clue cell بهبود میکروبیولوژیکی به معنای عدم وجود clue cell در رنگ‌آمیزی گرم بود. تمام بیماران علامت‌داری که ترشحات بدبو همراه با دو یا سه مورد از ویژگی‌های آزمایشگاهی مثبت برای وجود واژینوز باکتریایی را دارا بودند به عنوان شکست در درمان علامت‌دار تقسیم‌بندی شدند و بیماران بدون علامتی که دو یا سه مورد از ویژگیهای آزمایشگاهی مثبت برای وجود واژینوز باکتریایی را دارا بودند به عنوان شکست در درمان بدون علامت معرفی شدند.

در تحلیل داده‌ها از آزمون‌های t -test، X^2 و Mc Nemar استفاده شد.

یافته‌ها

تحقیق روی ۱۰۲ بیمار که از ترشحات واژینال شاکی بودند، انجام گرفت. از این تعداد ۳۵ بیمار به دلیل عدم پیگیری و ۷ بیمار، به خاطر عدم استفاده صحیح از دارو از مطالعه خارج شدند. از ۶۰ بیماری که درمان را کامل کردند، ۳۰ نفر کلیندامایسین خوراکی و ۳۰ نفر مترونیدازول دریافت کردند. ویژگیهای بیماران برحسب گروه‌های درمانی در جدول شماره ۱ ارائه گردیده است و نشان می‌دهد که دو گروه از نظر سن، سابقه واژینیت، استفاده از

(۲۸ نفر از ۳۰ نفر) و در مصرف کنندگان مترونیدازول خوراکی ۸۶/۶ درصد (۲۶ نفر از ۳۰ نفر) است. بررسی آماری هیچگونه اختلاف آماری معنی‌داری را بین میزان بهبودی کلینکی و یا میکروبیولوژیکی مصرف کنندگان دو گروه نشان نداد.

جدول ۲- توزیع فراوانی مبتلایان زنان مبتلا به رازینیت باکتریایی برحسب پاسخ به درمان در دو گروه مصرف کنندگان مترونیدازول با کلیندامایسین

نتیجه درمان	گروه درمانی	مصرف کنندگان مترونیدازول (نفر ۳۰)	مصرف کنندگان کلیندامایسین (نفر ۳۰)
۱ بهبودی (کلینکی و میکروبیولوژیکی)		۲۶(۸۶/۶)*	۲۸(۹۳/۳)
بهبودی با ویژگیهای Amstel (کلینکی)		۲۷(۹۰)	۲۹(۹۶/۶)
بهبودی با رنگ آمیزی گرم (میکروبیولوژیکی)		۲۶(۸۶/۶)	۲۸(۹۳/۳)
شکست درمان با علامت		۳(۱۰)	۱(۳/۳)
شکست درمان بدون علامت		۱(۳/۳)	۱(۳/۳)

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

فراوانی علائم و نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی واژینوز باکتریایی در دو گروه مصرف کننده مترونیدازول خوراکی و کلیندامایسین خوراکی در جدول شماره ۳ ارائه گردید.

عوارض جانبی در ۱۸ نفر اتفاق افتاد که از این تعداد ۱۲ نفر در گروه مصرف کنندگان مترونیدازول و ۶ نفر در گروه مصرف کنندگان کلیندامایسین بودند.

در میان بیمارانی که مترونیدازول دریافت کرده بودند، ۲ نفر تهوع، ۲ نفر طعم فلزی، ۱ نفر کاهش اشتها و ۱ نفر تهوع همراه با کاهش اشتها را ذکر کردند و ولوواژینیت قارچی علامت‌دار در ۲ بیمار (۱۳/۳ درصد) مصرف کننده مترونیدازول مشاهده شد. در گروه مصرف کنندگان کلیندامایسین، ۲ بیمار اسهال و یک بیمار کاهش اشتها را ذکر کرد. هیچ کدام از بیماران به خاطر عوارض جانبی درمان را قطع نکردند.

جدول ۳- توزیع فراوانی مبتلایان به واژینوز باکتریایی برحسب نشانه‌ها و علائم به تکنیک قبل و بعد از درمان در دو گروه مصرف کننده مترونیدازول با کلیندامایسین

علائم و نشانه‌ها	کلیندامایسین خوراکی		مترونیدازول خوراکی	
	شروع درمان	۱۶-۷ روز پس از درمان	شروع درمان	۱۶-۷ روز پس از درمان
نشانه‌ها:				
توضیح کلینیکی	۳۰(۱۰۰)	۶(۲۰)	۳۰(۱۰۰)	۶(۲۰)*
Clue cell	۲۶(۸۷/۵)	۲(۶/۶)	۲۶(۸۷/۵)	۳(۱۰)**
PH>۴/۵	۳۰(۱۰۰)	۶(۲۰)	۳۰(۱۰۰)	۴(۱۳/۳)
بوی آمیننی	۳۰(۱۰۰)	۱(۳/۳)	۳۰(۱۰۰)	۲(۶/۶)
علائم:				
خارش	۵(۱۶/۶)	۱(۳/۳)	۵(۱۶/۶)	۳(۱۰)
علائم تحرکی	۵(۱۶/۶)	۱(۳/۳)	۵(۱۶/۶)	۲(۶/۶)
بوی بد	۲۸(۹۳/۳)	۱(۳/۳)	۲۸(۹۳/۳)	۳(۱۰)
توضیح غیرطبیعی	۳۰(۱۰۰)	۶(۲۰)	۳۰(۱۰۰)	۶(۲۰)**

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

**آزمون آماری MC Nemer معنی‌دار است ($P<۰/۰۰۱$)

**آزمون آماری MC Nemer معنی‌دار است ($P<۰/۰۰۵$)

بحث

تحقیق نشان داد که کارایی هر دو دارو بالا است. میزان بهبودی کلینیکی و میکروبیولوژیکی به دست آمده برای هر دو دارو تقریباً مشابه بود. این نشان‌دهنده کارایی یکسان هر دو دارو در درمان واژینوز باکتریایی است. هرچند مطالعه ما بر روی تعداد نسبتاً کمی از بیماران و با پیگیری کوتاه مدت صورت گرفت، اما میزان بهبودی کلی هر دو گروه مشابه سایر مطالعات بود. Wagne و همکاران در سال ۱۹۸۸ میزان کارایی کلیندامایسین و مترونیدازول را به ترتیب ۹۴ و ۹۶ درصد گزارش کردند (۷). Schmitt و همکاران در سال ۱۹۹۲ میزان بهبودی مترونیدازول خوراکی به ترتیب ۸۴ درصد و ۸۷ درصد گزارش شد (۱۰). مقایسه تحقیقات غالباً مشکل است و طیف متفاوت بهبودی که در مقالات مختلف مشاهده می‌شود. معمولاً به خاطر اختلاف در جمعیت‌های مورد مطالعه، شدت عفونت و فاکتورهای خارجی می‌باشد.

در میان آنتی‌بیوتیک‌های مختلفی که در درمان واژینوز باکتریایی پیشنهاد شده است، مترونیدازول موثرتر بوده است اما علی‌رغم کارایی بالای مترونیدازول در درمان واژینوز باکتریایی بسیاری از پزشکان به خاطر اثرات کارسینوژن این دارو تمایلی به استفاده از آن ندارند. نیاز برای یافتن دارویی با فعالیت و کارایی مشابه مترونیدازول که بتواند در بارداری نیز استفاده شود باعث شد تا محققین به دنبال یافتن سایر داروهای موثر بر بی‌هوازی‌ها باشند.

کلیندامایسین نه تنها به عنوان یک عامل موثر بر بی‌هوازی‌ها اثر می‌کند بلکه بر گاردنرلا واژینالیس هم موثر است در حالی که تأیید شده است مترونیدازول بر گاردنرلا واژینالیس تأثیر کمی

دارد (۷). در مطالعه حاضر از علائم بیمار و دو روش تشخیصی مختلف برای تشخیص واژینوز باکتریایی استفاده شد. سه ویژگی مهم Amsel (مشاهده ترشح Cluecell و بوی آمینی) راه‌های تشخیصی عالی برای تعیین بهبودی کلینیکی هستند. رنگ‌آمیزی گرم یک روش ارزیابی میکروبیولوژیکی بسیار دقیق و قاطع برای تشخیص واژینوز باکتریایی است.

ترکیب ملاک‌های Amsel و رنگ‌آمیزی گرم میزان بهبودی پایین‌تر بهبودی براساس رنگ‌آمیزی گرم، ممکن است انعکاس‌دهنده توانایی رنگ‌آمیزی گرم، برای مشخص کردن گارنرلا واژینالیس غیرزنده در محیط باشد (۳).

میزان کلی عوارض جانبی برای گروه مصرف‌کننده مترونیدازول (۴۰ درصد) دو برابر گروه مصرف‌کننده مترونیدازول (۲۰ درصد) بود. هرچند عوارض جانبی خفیف بود و هیچ‌کدام از بیماران مجبور نشدند که به خاطر این عوارض جانبی مصرف دارو را قطع کنند. از چهار بیمار مصرف‌کننده کلیندامایسین (۲۰ درصد) گزارش شد ولی در هیچ مورد خون، چرک یا موکوس همراه مدفوع وجود نداشت و اسهال خود به خود بهبود یافت، گرچه مشخص شده است که کلیندامایسین عاملی برای ایجاد کولیت پسود و ممبران است (۱۱) اما هیچ‌کدام از بیماران مورد مطالعه تا زمان پیشگیری دچار این عارضه نشدند.

تهوع و طعم فلزی و کاهش اشتها در گروه مترونیدازول بسیار شایع‌تر بود. Hillier (۱۲) و Cheryl (۱) عوارض گوارشی مشابهی را در ۲۵

علامت‌دار به‌خصوص مواجه بودیم این میزان در گروه مصرف‌کننده کلیندامایسین فقط (۳۳/۳ درصد) بود.

از این مطالعه چنین نتیجه‌گیری می‌شود که کلیندامایسین خوراکی می‌تواند درمان جایگزینی ایمن و موثر برای مترونیدازول خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی زنان باشد.

درصد بیماری که مترونیدازول خوراکی دریافت کرده بودند، گزارش کردند. درمان واژینوز باکتریایی ممکن است ریسک ایجاد وولوژینیت کاندیدیایی علامت‌دار توسط KOH تائید شد. سایر مطالعات شیوع وولوژینیت کاندیدیایی را بعد از درمان واژینوز باکتریایی در حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد گزارش می‌کنند (۱۱ و ۱۲). برخلاف مطالعات قبلی ما با شیوع پائین‌تری از واژینیت کاندیدیایی

References:

1. Cheryl S, Jack D, Sebel MD. Bacterial vaginosis: Treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole . *Gynecol* 1992;79:1020.
2. Priestley CY, Kinghorn GR. Bacterial vaginosis. *Br J Clin Pract* 1996; 50(6): 331-4.
3. Daron G, Ferris MD, Mark S. Treatment of bacterial vaginosis: A comparison of oral metronidazole. Metronidazole vaginal Gel, and clindamycin vaginal cream. *J Fam Pract* 1995; 41:443-49.
4. Hay PE. Therapy of bacterial vaginosis. *J Artimicrob Chemotherapy* 1998; 41: 6-9.
5. Bannatyne RM, Smith AM. Recurrent vaginosis and metronidazole resistance in *gardnerella vaginalis* *Sex Trans Infect* 1998; 74(6): 455-6.
6. Ferros DG, Litaker MS. Woodward L. Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole. *J Fam Pract* 1995; 41(5):443-9.
7. Wagne L, Greales MS, Fac PJ, et al. Clindamycin versus Metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72:799-802
8. Tepper RS, Lves TJ, Kebed M. Recurrent bacterial vaginosis unresponsive to metronidazole: successful treatment with oral clindamycin. *J Am Board Fam Pract* 1994; 7(5):431-2.
9. Amsel R, Tothen PA, Spiegel CA, et al . Non specific vaginitis : diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations . *Am J Med* 1983; 74-22.
10. Schmitt C, Sobel JD, Meriwether C. Bacterial vaginosis : treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole. *Obstet Gynecol* 1992;79:1020-3
11. Fekety R. Antibiotic – associated colitis. In: Mandell GL, etal (eds). *Principles and practice of infectious disease*. 2nd ed. New York, John Willey, 1986: 656
12. Hillier SL, Lipinski C, Briselden AM, Eschen Bach DA. Efficacy of intravaginl Metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis . *Am J Obstet Gynecol* 1993; 963.