

مقایسه کارایی و ایمنی کلینداماپسین 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 هیچ کدام از آنتی‌بیوتیک‌ها بطور کامل در درمان و ممانعت از بیماری موثر نبوده‌اند. هدف از این مطالعه مقایسه کارایی و ایمنی کلینداماپسین و مترونیدازول خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی زنان است.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی دوسوکرو 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 کلینداماپسین خوراکی ۳۰۰ mg دوبار در روز برای ۷ روز و گروه دوم تحت درمان با مترونیدازول خوراکی ۵۰۰ mg دوبار در روز برای ۷ روز قرار گرفت. بیمارانی که همزمان عفونت فارجی یا تریکومونایی داشتند از مطالعه خارج شدند. جهت بررسی میزان بهبودی، کلیه معاینات و آزمایشات ۷ تا ۱۴ روز بعد از درمان تکرار شد. همچنین علایم واژتال، شکایات و عوارض جانبی داروها در بیماران بررسی و مورد قضاؤت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: اختلاف معنی‌دار آماری از نظر میزان بهبودی در مصرف کنندگان کلینداماپسین 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 کلینداماپسین خوراکی دریافت کرده بودند دچار اسهال غیرخونی شدند و در چهار بیمار که مترونیدازول خوراکی دریافت کرده بودند واژینوز کاندیدایی علامت‌دار پیشرفت کرد.

نتیجه‌گیری: کلینداماپسین می‌تواند جایگزینی موثر و ایمن برای درمان واژینوز باکتریایی در زنان باشد. **وازگان کلیدی:** واژینوز باکتریایی، مترونیدازول، کلینداماپسین، واژینوز گاردنلاسی

۱- گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مترونیدازول مانند ناراحتی دستگاه گوارش فوقانی، طعم فلزی بثورات جلدی در تعدادی از بیماران تحت درمان مشاهده می شود^(۱). همچنین، مترونیدازول در حاملگی و شیردهی توصیه نمی شود و در سه ماهه اول حاملگی کتراندیکاسیون مطلق دارد^(۲). مصرف مترونیدازول در تعدادی از بیماران مقاومت دارویی ایجاد می کند^(۵). همچنین بعد از مصرف دارو، تعداد زیادی از بیماران دچار واژینیت فارچی می شوند^(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 300 mg دوبار در روز به مدت یک هفته پیشنهاد شده است. تأثیر این دارو بر روی گاردنلا واژینالیس در محیط آزمایشگاه تأیید شده است و آنتی بیوتیکی عالی بر علیه باکتری های بی هوازی می باشد^(۱).

اکثر تحقیقات تأثیر مثبت مترونیدازول را در درمان این بیماری نشان داده اند، اما در رابطه با کلیندامایسین تحقیقات کافی انجام نشده است. در مطالعات مقایسه ای، کلیندامایسین واژینال و خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی به اندازه مترونیدازول موثر بوده است، بدون آنکه عوارض جانبی و نامطلوب مترونیدازول را داشته باشد^{(۱) و (۷)}.

مطالعات نشان داده اند، استفاده از کلیندامایسین در دوران بارداری، عوارض نامطلوبی بر روی جنين ندارد^{(۱) و (۷)}. با توجه به اینکه اکثر تحقیقات انجام شده در رابطه با کلیندامایسین، به صورت کرم واژینال بوده است و از آنجا که در اکثر مرکز درمانی، صرفاً از مترونیدازول جهت درمان واژینوز باکتریایی استفاده می شود و کلیندامایسین در این

مقدمه واژینیت باکتریایی که در گذشته واژینیت گاردنلا بی نامیده می شد، شایع ترین نوع واژینیت در میان خانم های سنین باروری می باشد. در این واژینیت، تغییری در فلور باکتریایی طبیعی واژن رخ می دهد که به از بین رفتن لاکتوباسیل های مولد پراکسید هیدروژن و رشد بیش از حد باکتری های بی هوازی می انجامد این بیماری در نیمی از موارد بدون علامت است ولی در موارد علامت دار، شکایت بیماران از ترشحات واژینال زیاد و بدبو به رنگ سفید متمایل به خاکستری می باشد^(۱). عاملی که سبب آغاز تغییر فلور طبیعی واژن می شود ناشناخته است اما احتمالاً قلبایی شدن مکرر واژن در اثر نزدیکی های جنسی یا استفاده از دوش واژینال، نقشی در این زمینه دارد. خانم های مبتلا به واژینیت باکتریایی در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری های التهابی لگن^(۱) (PID)، به خصوص بعد از گذاشتن^(۲) (IUD) و همچنین سیتولوژی غیر طبیعی دهانه رحم هستند. در خانم های باردار مبتلا به واژینیت باکتریایی، خطر ابتلا به پارگی زودرس کیسه آب، زایمان زودرس، کوریوآمنیونیت و آندومتریت بعد از سزارین بیشتر است^(۲). درمان انتخابی برای واژینوز باکتریایی، مترونیدازول با دوز 500 mg دوبار در روز برای یک هفته می باشد که در آن میزان بهبودی $80\text{-}90\%$ درصد گزارش شده است^{(۳) و (۴)}.

هرچند کارایی و تأثیر مترونیدازول غیرقابل تردید است اما استفاده از این دارو در درازمدت باعث اثرات سمی در سیستم عصبی می شود. همچنین در مosh دارای اثرات کارسینوژن و در باکتری و فارچ موთازن می باشد. عوارض نامطلوب استفاده از

^۱ - Pelvic In Famatory Disease^۲ - Intra Uterine Device

جهت بررسی وجود بوی آمیزی (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 آندوسروپیکس جهت کشت و تشخیص نیسریا گنوره 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 آمیزی 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 کلینداماپسین خوارکی ۳۰۰mg دوبار در روز برای ۷ روز یا مترونیدازول خوارکی 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 ۱۴-۷ 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 سوال شد.

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

زمینه کاربرد چندانی ندارد و با توجه به عوارض ذکر شده در مورد مترونیدازول، مطالعه حاضر جهت مقایسه میزان تأثیر و کارآیی و اینمنی کلینداماپسین 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 بروی ۶۰ زن با شکایت ترشح و 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 کلینداماپسین یا مترونیدازول، استفاده سیستمیک یا واژینال آنتی‌بیوتیک‌ها در طی ۲ هفته قبل، ساقه 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 لوبریکتی 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 مرتبط و یک لام جهت رنگ‌آمیزی گرم بود. جهت تهیه لام‌های اسمیر مرتبط، 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

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) فرصه‌های ضدبارداری، ۱۰ نفر (۱۶/۶ درصد) JUD ۳ نفر (۵ درصد) روش‌های باریسر و ۲۲ نفر (۳۶/۶ درصد) استفاده از سایر روش‌های جلوگیری از بارداری بود.

جدول ۱- توزیع بیماران مبتلا به واژینوز باکتریالی بر حسب سن، سابقه واژینیت و روش‌های ضدبارداری در دو گروه مصرف‌کننده مترونیدازول یا کلینیک‌اماپسین

مصرف‌کننده‌گان کلینیک‌اماپسین	مصرف‌کننده‌گان مترونیدازول	گروه‌های درمانی
ویژگیها		
۳۰	۳۰	تعداد
۲۰/۱	۲۰/۸	میانگین سن بیماران (سال)
۱۶	۱۷	سابقه قبلي واينيت
۲	۴	دوش واژينal
۳	۲	عدم استفاده از روش جلوگيری از بارداری
۱۰	۱۰	قرصهای ضد بارداری خوارکی
۵	۵	IUD
۲	۱	روشهای باریسر (کاندوم)
۱۰	۱۲	سایر روش‌های جلوگیری

کارایی درمانی داروها در جدول شماره ۲ ارایه گردیده است و نشان می‌دهد که میزان بهبودی کلی (کلینیکی و میکروبیولوژیکی) در مصرف‌کننده‌گان کلینیک‌اماپسین 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 وازن 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 باکتریالی 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 باکتریالی را دارا بودند به عنوان شکست در درمان بدون علامت معرفی شدند.

در تحلیل داده‌ها از آزمون‌های t -test و χ^2 و 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 کلینیک‌اماپسین خوراکی و ۳۰ نفر مترونیدازول دریافت کردند. ویژگی‌های بیماران بر حسب گروه‌های درمانی در جدول شماره ۱ ارائه گردیده است و نشان می‌دهد که دو گروه از نظر سن، سابقه واژینیت، استفاده از

فراآنی علایم و نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی واژینوز باکتریایی در دو گروه مصرف کننده مترونیدازول خوراکی و کلینداماپسین خوراکی در جدول شماره ۳ ارایه 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 کلینداماپسین بودند.

در میان بیمارانی که مترونیدازول دریافت کرده بودند، ۲ نفر تهوع، ۶ نفر طعم فلزی، ۶ نفر کاهش اشتها و ۶ نفر تهوع همراه با کاهش اشتها را ذکر کردند و ولووازیتیت قارچی علامت دار در ۴ بیمار (۱۳/۳) مصرف کننده مترونیدازول مشاهده شد. در گروه مصرف کنندگان کلینداماپسین، ۴ بیمار اسهال و یک بیمار کاهش اشتها را ذکر کرد. هیچ کدام از بیماران به خاطر عوارض جانبی درمان را قطع نکردند.

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

جدول ۲- توزیع فراآنی مبتلایان زنان مبتلا به رازینیت باکتریایی بر حسب پاسخ به درمان در گروه مصرف کنندگان مترونیدازول یا کلینداماپسین

تیجه درمان	گروه درمانی	صرف کنندگان مترونیدازول (نفر ۳۰)	صرف کنندگان کلینداماپسین (نفر ۳۰)
۱) بهبودی (کلینیکی و میکروبیولوژیکی)	۲۸(۹۳/۳)	۲۶(۸۷/۶)*	
۲) شکست درمانی با ویژگیهای Amsel	۲۷(۹۰)	۲۹(۹۷/۶)	
۳) بهبودی با رانگ آبروزی	۲۶(۸۶/۶)	۲۸(۹۳/۳)	
۴) شکست درمان با علامت	۳(۱۰)	۱(۳)	
۵) شکست درمان بدون علامت	۱(۳)	۱(۳)	

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

جدول ۳- توزیع فراآنی مبتلایان به واژینوز باکتریایی بر حسب نشانه‌ها بر علایم به تکنیک قبل و بعد از درمان در گروه مصرف کننده مترونیدازول یا کلینداماپسین

نشانه‌ها:				
علائم و نشانه‌ها				
گروه‌های درمانی				
توضیح کلینیکی	۳۰(۱۰۰)	۶(۲۰)	۳۰(۱۰۰)	۳۰(۲۰)
Clue cell	۲۶(۸۷/۵)	۲(۷/۶)	۲۶(۸۷/۵)	۲(۷/۶)
PH>۴/۵	۳۰(۱۰۰)	۶(۲۰)	۳۰(۱۰۰)	۳۰(۱۰۰)
بُوی آمنی	۳۰(۱۰۰)	۱(۳/۳)	۳۰(۱۰۰)	۳۰(۱۰۰)
علائم:				
خارج	۵(۱۶/۶)	۱(۳/۳)	۵(۱۶/۶)	۳(۱۰)
علائم تحریکی	۵(۱۶/۶)	۱(۳/۳)	۵(۱۶/۶)	۲(۱۶/۶)
بُوی بد	۲۸(۹۳/۳)	۱(۳/۳)	۲۸(۹۳/۳)	۳(۱۰)
تروش غیرطبیعی	۳۰(۱۰۰)	۶(۲۰)	۳۰(۱۰۰)	**۶(۲۰)

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

** آزمون آماری MC Nemer معنی دار است ($P<0.001$)

*** آزمون آماری MC Nemer معنی دار است ($P<0.005$)

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

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

میزان کلی عوارض جانبی برای گروه مصرف‌کننده مترونیدازول (۴۰درصد) دو برابر گروه مصرف‌کننده مترونیدازول (۴۰درصد) دو برابر گروه مصرف‌کننده کلیندامایسین (۲۰درصد) بود. هرچند عوارض جانبی خفیف بود و هیچ کدام از بیماران مجبور نشدند که به خاطر این عوارض جانبی مصرف دارو را قطع کند. از چهار بیمار مصرف‌کننده کلیندامایسین اسهال 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 سبران است (۱۱) اما هیچ کدام 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 (۱۳) عوارض گوارشی مشابهی را در ۲۵

بحث

تحقیق نشان داد که کارآیی هر دو دارو بالا است. میزان بهبودی کلینیکی و میکروبیولوژیکی به دست آمده برای هر دو دارو تقریباً مشابه بود. این نشان‌دهنده کارآیی 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 کارآیی 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 عنفونت و فاکتورهای خارجی می‌باشد.

در میان آتش‌بیوتیک‌های مختلفی که در درمان واژینوز باکتریایی پیشنهاد شده است، مترونیدازول موثرتر بوده است اما علی‌رغم کارآیی 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 کارآیی مشابه مترونیدازول که بتواند در بارداری نیز استفاده شود باعث شد تا محققین به دنبال یافتن سایر داروهای موثر بر بی‌هوایی‌ها یاشنند.

کلیندامایسین نه تنها به عنوان یک عامل موثر بر بی‌هوایی‌ها اثر می‌کند بلکه بر گاردنلا واژینالیس هم موثر است در حالی که تأیید شده است مترونیدازول بر گاردنلا واژینالیس تاثیر کمی

علامت دار به خصوص مواجه بودیم این میزان در گروه مصرف کننده کلیندامایسین فقط (۳۲/۳ درصد) بود.

از این مطالعه چنین نتیجه گیری می شود که کلیندامایسین خوراکی می تواند درمان جایگزینی ایمن و موثر برای مترونیدازول خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی زنان باشد.

درصد بیمارانی که مترونیدازول خوراکی دریافت کرده بودند، گزارش کردند. درمان واژینوز باکتریایی ممکن است ریسک ایجاد وولواژینیت کاندیدیایی علامت دار توسط KOH تائید شد. سایر مطالعات شیوع وولواژینیت کاندیدیایی را بعد از درمان واژینوز باکتریایی در حدود ۲۰ تا ۴۶ درصد گزارش می کنند (۱۱ و ۱۲). برخلاف مطالعات قبلی ما با شیوع پائین تری از واژینیت کاندیدیایی مواجه شیوع پائین تری از واژینیت کاندیدیایی باشیم.

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 Antimicrob 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, et al (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 intravaginal Metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis . Am J Obstet Gynecol 1993; 963.