

مقایسه تأثیر تک دوز فلوکونازول با دوز دنبال شونده آن در درمان و عود واژینیت کاندیدایی راجعه*

فرحناز کمالی^۱، طیبه غریبی**^۲، بهروز نعیمی^۳، پوران دخت افشاری^۴

^۱ کارشناس ارشد مامائی، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲ کارشناس ارشد مامائی، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۳ کارشناس ارشد قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۴ کارشناس ارشد مامائی، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

چکیده:

فلوکونازول یک تری آزول ضدقارچی است که فعالیت خوبی علیه کاندیدا آلبیکانس دارد به منظور مقایسه تأثیر تک دوز فلوکونازول با دوز دنبال شونده آن در درمان و عود واژینیت کاندیدایی مزمن یک کارآزمایی بالینی کنترل شده بر روی ۸۰ زن مبتلا در شهر بوشهر در سال ۸۱-۸۰ انجام گرفت، این بیماران متأهل با سن ۲۰-۴۵ سال، دارای علائم بالینی واژینیت کاندیدایی مزمن و تأیید آزمایشگاهی بودند، بیماران در دو گروه ۴۰ نفری درمان با تک دوز و دوز دنبال شونده فلوکونازول (دو تک دوز ۱۵۰ میلیگرمی فلوکونازول به فاصله ۷۲ ساعت) در مقابل درمان تک دوز فلوکونازول خوراکی و پلاسبو (تک دوز ۱۵۰ میلیگرمی فلوکونازول و ۷۲ ساعت بعد پلاسبو) قرار گرفتند. بیماران دو هفته و ۶ هفته پس از درمان مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که هر دو روش درمانی در کاهش شکایات و علائم اصلی این عفونت خارش، اریتم، ادم، خراشیدگی و شقاق دو هفته و ۶ هفته پس از درمان مؤثر بوده و بین دو گروه اختلاف معنی دار وجود نداشته است. هر چند در تمام بیماران هر دو گروه اسمیر مرطوب و کشت در دو هفته پس از درمان منفی بود ولی در ۶ هفته پس از درمان در ۹۵/۳ درصد از بیماران گروه آزمون و در ۷۲/۵ درصد از بیماران گروه شاهد کشت منفی بود ($P < 0/05$). بنابراین هر چند تک دوز فلوکونازول با دوز دنبال شونده آن در درمان علائم واژینیت کاندیدایی یکسان می باشد ولی روش درمانی دنبال شونده فلوکونازول در کاهش عود واژینیت کاندیدایی در ۶ هفته پس از پیگیری تأثیر بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: فلوکونازول، واژینیت، کاندیدا، قارچ

* این پروژه با بودجه و امکانات مرکز پژوهش های سلامت خلیج فارس دانشگاه علوم پزشکی بوشهر به انجام رسیده است.

** آدرس: بوشهر، خیابان معلم، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پرستاری و مامائی، ص.پ: ۳۶۳۱

مقدمه:

بصورت تک دوز ۱۵۰ میلی‌گرمی فلوکونازول می باشد که اکثر متخصصین برای بیماران تجویز می نمایند (۱۰ و ۱۲). در مطالعه ای که در آمریکا انجام شده است فلوکونازول را به صورت رژیم تک دوز ۱۵۰ میلی گرمی استفاده کرده اند که ترشحات واژینال بمدت ۷۲ تا ۹۶ ساعت بعد نیز از غلظت درمانی دارو برخوردار بودند و با افزودن دوز ثانوی فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی (دوز دنبال شونده) ۷۲ ساعت پس از دوز اولیه طول مدت فعالیت ضدقارچی در ترشحات تقریباً تا یک هفته افزایش یافت (۱۰).

مطالعه حاضر ، به منظور مقایسه اثر تک دوز فلوکونازول و دوز دنبال شونده آن در درمان و عود واژینیت کاندیدایی راجعه طرح ریزی گردید.

مواد و روشها :

در این کارآزمایی بالینی که از خردادماه تا شهریور ماه ۸۱ در شهر بوشهر انجام شد ، ابتدا خانم هایی که با شکایت واژینیت کاندیدایی به کلینیک تخصصی ابوالفضل (ع) بوشهر مراجعه می کردند ، در صورتیکه افراد از مشخصات تشخیصی واژینیت قارچی از جمله خارش ، سوزش ، ترشحات غلیظ پنیری شکل ، قرمزی ولو / واژن و تأیید آزمایشگاهی برخوردار بودند نمونه ترشحات واژن توسط سوآپ استریل از دیواره جانبی گرفته می شد ، سپس روی یک لام شیشه ای تمیز به شکل نازک و مدور گسترش داده می شد و در مقابل هوا خشک گردید ، این نمونه ها تقریباً به صورت روزانه جمع آوری شده و در آزمایشگاه قارچ شناسی مرکز آزمایشگاهی - تحقیقاتی دانشگاه بوشهر توسط KOH (هیدروکسیدپتاسیم) ۱۰ درصد از طریق میکروسکوپ مورد مشاهده قرار می گرفتند کشت هم در محیط سابور و دکستروز آگار صورت گرفت .

در ابتدا تاریخچه بیماری ، وضعیت بهداشتی و شکایات بیمار ثبت می گردید و در صورتی که بیماران

عفونتهای دستگاه تناسلی ، بالاخص واژینیت ها یکی از شایعترین عفونت ها هستند (۱) ، بطوریکه در دنیا یک علت مهم معلولیت در بسیاری از خانمها طی سنین تولید مثل می باشد (۲) و عفونت های کاندیدایی واژینال دومین علت شایع آن است (۳). در آمریکا سالیانه ۱۳ میلیون زن را درگیر می نماید (۴). شایعترین عامل ایجاد کننده عفونت مخمری واژن ، کاندیدا آلبیکانس می باشد (۵ و ۱). در آمریکا شیوع واژینیت قارچی ۳۷/۲ درصد تخمین زده شده است (۶) و گفته می شود مسئول ۹۰-۸۵ درصد عفونت های قارچی در دستگاه تناسلی خانمها کاندیدا آلبیکانس می باشد (۱). شیوع واژینیت کاندیدایی در بسیاری از کشورهای در حال توسعه افزایش یافته است و تحقیقات انجام شده در ایران نیز تصاویر مشابهی از واژینیت کاندیدایی را در خانمها نشان می دهد (۷). برآورد شده است که حدود ۴۵ درصد از خانمها سالیانه دچار چهار یا چند حمله واژینیت کاندیدایی می شوند (۸).

واژینیت کاندیدایی با حضور علائم و نشانه های خارش شدید ، جراحت ، سوزش ، ترشحات تغییر یافته ، نشانه های خراشیدگی ، قرمزی ، خیز ، شقاق و pH کمتر از ۴/۵ مشخص می شود . عمده عوامل مستعد کننده واژینیت کاندیدایی راجعه شامل حاملگی ، سنین ۱۵ تا ۳۵ سالگی ، مصرف داروهای (آنتی بیوتیک ، کنتراستپتوهای خوراکی و کورتیکواستروئیدها) و دیابت می باشد (۹ و ۱۰). برای کنترل واژینیت کاندیدایی علاوه بر درمان ، مشاوره و آموزش رفتار جنسی و بهداشت دستگاه تناسلی ضرورت دارد (۱۱).

داروی انتخابی جهت درمان ، فلوکونازول است که یک تری آزول ضدقارچی جدید است و بصورت تک دوز تجویز می شود، این دارو همانند سایر داروها دارای عوارض جانبی ناشایع و خفیف بوده و بصورت عدم تحمل گوارش ، سردرد و راشهای پوستی می باشد که نسبت به کتوکونازول خوراکی برای درمان اولیه ارجحیت دارد (۱۴-۱۲). در حال حاضر روش معمول ، مصرف خوراکی و

اطلاعات حاصل با استفاده از آزمون های آماری t-test ، من ویتنی یو ، مجذورکای مورد قضاوت قرار گرفت .

نتایج:

دو گروه از نظر سن (میانگین سنی ۳۱/۰۷ در گروه آزمون و ۳۰/۹۷ در گروه گواه) ، زمان آخرین زایمان (میانگین آخرین زایمان ۵/۱۵ در گروه آزمون و در گروه گواه ۵/۴ سال قبل) ، میزان تحصیلات و سطح بهداشت عمومی مورد بررسی قرار گرفتند و از نظر آماری اختلاف معنی داری بین آنها بدست نیامد . از لحاظ علائم خارش، اریتم ، ادم، خراشیدگی و شقاق بین دو گروه آزمون و گواه، در دو هفته بعد از درمان ، تفاوتی مشاهده نگردید ($P > ۰/۰۵$) ؛ شدت همین علائم در ۶ هفته پس از درمان نیز بین دو گروه آزمون و گواه یکسان بود ($P > ۰/۰۵$ ؛ جدول ۱).

در هفته دوم از درمان ، همه بیماران در گروه آزمون و شاهد از لحاظ اسمیر مرطوب منفی بودند ؛ اما در هفته ششم ، توزیع اسمیر منفی در گروه آزمون ۹۰ درصد و در گروه گواه ۶۵ درصد بود ($P = ۰/۰۰۷$).

همچنین کشت منفی ترشحات واژینال دو گروه در هفته دوم در هر دو گروه بطور یکسان ۱۰۰ درصد بود . در هفته ششم کشت منفی ترشحات واژینال در گروه آزمون ۹۵/۳ درصد و در گروه گواه ۷۲/۵ درصد ($P = ۰/۰۰۶$).

کلیه افراد در دو گروه قبل از درمان دارای pH ترشحات واژن بیش از ۳/۹ بودند دو هفته بعد از درمان در گروه آزمون ۴/۱ و در گروه گواه ۴/۲ بود ($P > ۰/۰۵$). میانگین و جمع امتیازات کسب شده نمره واژینیت در هفته دوم در گروه آزمون ۳۹ ، ۱۵۵۹/۵ و در گروه گواه ۴۱ ، ۱۶۵۶ (بنا به آزمون من ویتنی یو) بود که تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد.

حامله نبوده مبتلا به دیابت نبودند ، منع مصرف فلوکونازول را نداشته، از دو هفته قبل آنتی بیوتیک مصرف نکرده بودند در زمان شیردهی نبوده، از ۴ هفته قبل داروهای ضد قارچی خوراکی یا وریدی مصرف نکرده بودند و از کنتراسپتیبو خوراکی استفاده نکرده بودند (۱۰) ، انتخاب می شدند سپس معاینه دستگاه تناسلی انجام می شد سپس نمره بندی واژینیت نیز انجام می شد، نحوه نمره بندی براساس علائم و نشانه های خارش، خراشیدگی، ادم، اریتم و شقاق بود که شدت آنها بصورت خفیف ، متوسط ، شدید با نمرات ۱ تا ۳ ، ارزیابی می شد .

ترشحات از نظر مقدار و مشخصات کنترل می گردید . نمونه ترشحات از قسمت جانبی دیواره واژن توسط سواپ کتانی استریل مرطوب شده با سرم فیزیولوژی گرفته می شد و بر روی لام تمیز منتقل می گردید.

بر روی لام KOH ۱۰ درصد ریخته شده و لامل گذاشته می شود pH ترشحات واژن توسط کاغذ pH سنج تعیین می گردید و از نظر کاندیدا کنترل می گردید.

بعد از تشخیص واژینیت کاندیدایی افراد از نظر سن، سطح فرهنگی، زمان آخرین زایمان رفتارهای بهداشتی همگون شده و به صورت تصادفی در دو گروه درمانی قرار گرفتند. سپس فلوکونازول در گروه آزمون (۴۰ نفر) به صورت تک دوز ۱۵۰ میلیگرمی در بدو ورود و مصرف مجدد تک دوز فلوکونازول ۱۵۰ میلیگرم (دوزدنبال شونده) در ۷۲ ساعت بعد و در گروه گواه (۴۰ نفر) تک دوز فلوکونازول ۱۵۰ میلیگرم در بدو ورود و ۷۲ ساعت بعد پلاسبو تحت نظارت پزشک کلینیک تخصصی تجویز گردید . به بیماران توصیه شد قبل از مصرف دارو آزمایش خون انجام دهند .

درمان به صورت عدم وجود مخمر در نمونه های مخلوط با KOH ، ۱۰ درصد ترشحات واژن تعریف گردید پیگیری اولیه ۲ هفته پس از درمان صورت گرفت ، مجدداً معاینات و بررسی ترشح و نمونه گیری از ترشحات به روش توضیح داده شده انجام شد و مجدداً آزمایش خون انجام شد . پیگیری دوم ۶ هفته پس از درمان صورت گرفت و مجدداً روش توضیح داده شد انجام شد.

جدول ۱: میانگین علائم و نشانه های واژینیت کاندیدایی راجعه در دو گروه آزمون (دوز دنبال شونده فلوکونازول) و گواه (تک دوز فلوکونازول)

	آزمون (n=40)	گواه (n=40)
- خارش:		
بدو ورود	۲/۹(۰/۱۸)*	۲/۸(۰/۱۸)
هفته دوم	۰/۸(۰/۱۴)	۰/۷(۰/۱۲)
هفته ششم	۱/۱(۰/۱۹)	۱/۳(۰/۱۵)
- اریتم:		
بدو ورود	۲/۳(۰/۱۲)	۲/۳(۰/۱۱)
هفته دوم	۱/۰(۰/۱۳)	۱/۱(۰/۱۳)
هفته ششم	۱/۱(۰/۱۴)	۱/۲(۰/۱۲)
- ادم:		
بدو ورود	۱/۳(۰/۱۳)	۱/۶(۰/۱۸)
هفته دوم	۰/۲(۰/۱۱)	۰/۳(۰/۱۲)
هفته ششم	۰/۳(۰/۱۴)	۰/۴(۰/۱۵)
- خراشیدگی:		
بدو ورود	۱/۳(۰/۱۱)	۱/۴(۰/۱۹)
هفته دوم	۰/۳(۰/۱۵)	۰/۵(۰/۱۶)
هفته ششم	۰/۳(۰/۲۱)	۰/۴(۰/۱۹)
- شقاق:		
بدو ورود	۰/۶(۰/۱۲)	۰/۵(۰/۱۴)
هفته دوم	۰/۲(۰/۱۶)	۰/۱(۰/۰۰)
هفته ششم	۰/۳(۰/۲۶)	۰/۳(۰/۲۴)

* اعداد بصورت (خطای معیار) میانگین می باشند.
** (P>۰/۰۵) برای تمام مقادیر آزمون در مقابل با گواه

از نظر عوارض جانبی بعلت عدم وجود عوارض جانبی در دو گروه، بررسی عوارض احتمالی امکان پذیر نبود.

بحث:

تحقیق نشان داد که درمان واژینیت کاندیدایی راجعه با فلوکونازول تک دوز مؤثر بوده (کاهش علائم و نشانه های بالینی و پیشگیری از عود) دوز دنبال شونده فلوکونازول بر روی پاراکلینیک تأثیر بیشتری دارد. ولی بر روی علائم و نشانه ها اثر آن همانند تک دوز است. محققین در مطالعه خود گزارش کردند که میزان درمانی بالایی با فلوکونازول تک دوز ۱۵۰ میلیگرمی در جامعه بیماران عارضه دار مشاهده می شود،

همچنین بیماران با واژینیت کاندیدایی با افزودن دوز ثانویه فلوکونازول تک دوز ۱۵۰ میلیگرمی منفعت بیشتری می برند و در واقع مصرف کنندگان دوز ثانویه فلوکونازول ۱۵۰ میلیگرمی میزان بهبود بالاتری دارند.

میکامو (۱۹۹۸) در تحقیقی سه رژیم درمانی را جهت کاندیدیاز واژینال مقایسه نمود، از بین ۱۵۰ بیمار که دارای شواهد کلینیکی و قارچی کاندیدیاز واژینال بودند، بطور تصادفی ۵۰ نفر با داروی ایتراکونازول، ۵۰ نفر با تک دوز فلوکونازول ۱۵۰ میلیگرم و ۵۰ نفر نیز با پماد کلوتریمازول تحت درمان قرار گرفتند و سپس طی ارزیابی در روزهای ۱۵-۵ و ۶۰-۳۰ پس از درمان نتیجه گرفتند که درمان کاندیدیاز واژینال با ایتراکونازول خوراکی یا فلوکونازول خوراکی مؤثر خواهد بود و می بایست بعنوان روش انتخابی مد نظر قرار گیرد (۱۵).

در تحقیق انجام شده بر روی ۳۱۴ بیمار مبتلا به واژینیت ۱۰۴ مورد مخمر کاندیدیاز ولوواژینال مشخص شد و در محیط آزمایشگاهی این ترشحات را با چهار داروی ضدقارچی ایزکونازول، فلوکونازول، کتوکونازول و نیستاتین در تماس قرار دادند و مقاومت کاندیدا آلبیکانس به فلوکونازول در ۱۳/۴۶ درصد موارد مشاهده شد (۱۶).

در تحقیق ما از طریق درمان با روش تک دوز و روش دوز دنبال شونده فلوکونازول ترشحات واژینال طی دو هفته پس از درمان کاملاً سالم و عاری از قارچ کاندیدا بود. والینگ (۱۹۹۹) در مطالعه خود در آمریکا بر روی ۷۷۴ بیمار مبتلا به کاندیدیاز ولوواژینال پیشنهاد می کند که تهیه اسمیر مرطوب واژینال گام مؤثر تشخیصی جهت درمان خانمهایی است که دارای علائم و نشانه های سوزش، خارش، تغییر در ترشحات واژینال و اریتم می باشند و در صورت مثبت بودن اسمیر مرطوب باید درمان کاندیدیاز ولوواژینال آغاز گردد (۱۷).

در پژوهش حاضر کشت منفی ترشحات واژینال در هفته دوم نیز در هر دو گروه یکسان بود.

محدودیت ذاتی فلوکونازول (و دیگر داروهای آزول که متوقف کننده فعالیت قارچی هستند) را به اثبات می رساند و بر این اساس در هر دو گروه علیرغم روش درمانی میزان کشت مثبت واژینال در روز ۵ \pm ۳۵، ۴۵-۳۳ درصد می باشد (۱۰). این یافته ها همراه با شیوع بالای عود واژینیت کاندیدیایی هستند و بر این موضوع تأکید دارند که نیاز به تعیین حساسیت قارچ نسبت به داروهای قارچ کش وجود دارد و نیاز مبرم به ارزیابی بیشتر عوامل همراه با استفاده فلوکونازول در دوزهای معین را به اثبات می رساند و اکثریت خانمهایی که در این مطالعه بودند به روش درمانی کوتاه بسیار عالی پاسخ می دهند (۳، ۹ و ۱۷).

در پژوهش PH ترشحات واژینال پس از درمان در محدوده نرمال واژن قرار گرفتند و تا هفته ششم ادامه داشت و در نمره بندی واژینیت دو هفته پس از درمان دو گروه از نمره درمان برخوردار بودند ولی در هفته ششم نمره درمان تنها در گروه آزمون قابل مشاهده بود و در گروه گواه نمره بدست آمده بیانگر عود مجدد بیماری بود، محققین انگلیسی بر روی ۱۰۱۷ بیمار که علائم و نشانه های خارش، سوزش، اریتم و خراشیدگی را دارا بودند اثر و قابلیت تحمل فلوکونازول تک دوز ۱۵۰ میلیگرمی بررسی شد و طی ۱۴-۷ روز پس از مصرف دارو ۹۵ درصد بیماران بهبود یافته بودند (۱۷).

عارضه جانبی در بیماران مشاهده نشد، همچنین طی آزمایشات خون در بدو ورود در هفته دوم تفاوت معنی داری مشاهده نشد. پژوهشگران آمریکائی می نویسند هر دو رژیم های تک دوز و دوز دنبال شونده فلوکونازول ۱۵۰ میلیگرمی در ۳۰۹ بیمار مبتلا به واژینیت کاندیدیایی بی نهایت خوب تحمل شد و هیچ بیماری روش درمانی خود را بعلت شدت عوارض جانبی و عواقب مضر قطع نکرد (۹). همچنین محققین ایرلندی و آمریکائی می نویسند درمان با فلوکونازول ۱۵۰ میلیگرمی بصورت تک دوز خیلی مؤثر است معهدا عوارض جانبی خفیف تا متوسط قابل مشاهده است، این عوارض شامل سردرد،

مندلینگ (۱۹۹۸) و همکاران تأکید کردند که سه پایه اصلی تشخیص و تأیید درمان کاندیدیاز ولوواژینال، عبارتند از گرفتن شرح حال، علائم بالینی و بررسی ترشحات از طریق معاینه میکروسکوپی و کشت مخمر می باشد (۱۸) و پژوهشگران آمریکایی معتقدند درمان با آزولها از جمله فلوکونازول باعث رفع علائم و منفی شدن کشتهها در ۸۰ تا ۹۰ درصد از بیماران می شود (۱۹) ولی زایکا (۲۰۰۰) در آلمان نمونه ترشحات مبتلایان واژینیت کاندیدیایی را گرفته و پس از در معرض قرارگیری با ۸۰ نوع داروی ضدقارچی اعلام کرد که فلوکونازول به کاندیدا مقاوم است که با این مطالعه همسو نیست، علت تفاوت این مطالعه با مطالعه حاضر ممکنست مقایسه چند دارو با یکدیگر باشد حال آنکه در مطالعه حاضر فقط یک دارو با دو روش مورد بررسی قرار گرفته است (۲۰). در تحقیق ما طول اثر درمانی دوز دنبال شونده بر روی ترشحات واژن در گروه آزمون بالاتر از گروه گواه بود و به عبارتی بررسی ترشحات واژن از طریق مشاهده میکروسکوپی اسمیر مرطوب ترشحات، همچنین بررسی ترشحات واژن از طریق کشت، روش مناسبی جهت تشخیص و بررسی تأثیر درمان می باشد و شواهد عود در گروه گواه مشهود است.

پژوهشگران قارچ شناسی آمریکائی می نویسند تخمین زده می شود حساسیت تست اسمیر مرطوب با KOH (هیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد)، ۸۵-۲۵ درصد باشد معهدا حساسترین تست کشت از ترشحات است. همچنین معتقدند در قریب به ۳۰-۲۵ درصد از بیماران مبتلا به عفونت کاندیدیایی علامتدار اسمیر مرطوب با KOH، ۱۰ درصد به طور کاذب منفی است (۵)، بنابراین در بیمارانی که تظاهرات بالینی عفونت کاندیدیایی را دارند و pH واژن آنها در حدود طبیعی است ولی از لحاظ آزمایش میکروسکوپی نتیجه منفی دارند، تست تشخیصی کاندیدا را می توان با کشت آن در محیط های اختصاصی بهبود بخشید.

پژوهشگران آمریکایی می نویسند، میزان کشت مثبت بالا در روز ۳۵ در بیماران بدون علامت در هر دو گروه (گروه مصرف کننده فلوکونازول ۱۵۰ میلیگرمی در مقابل گروه مصرف کننده دوز دنبال شونده فلوکونازول ۱۵۰ میلیگرمی)

تحقیقاتی علوم پزشکی بوشهر، مسئول محترم و کلیه پرسنل کلینیک تخصصی ابوالفضل (ع) کمال تشکر را دارند.

همچنین مراتب سپاس خود را از گروه مامائی دانشکده پرستاری و مامائی بوشهر سرکارخانم افسانه نوروزی و سرکار خانم طاهره غریبی و گروه پرستاری جناب آقای کورش رضائی و جناب آقای محمدرضا یزدانخواه اعلام می دارند.

راش و تهوع می باشند (۱۲).

بنظر می رسد در مورد علائم و نشانه ها عامل اولیه خارش بوده که به دنبال آن منجر به عوارض خراشیدگی، اریتم، ادم و شقاق می شود و به همین علت پیشنهاد می شود در هفته دوم پس از درمان، پماد هیدروکورتیزون نیز افزوده شود که نیازمند بررسی بیشتر در این زمینه می باشد.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان مقاله از کلیه پرسنل محترم دانشگاه علوم پزشکی بوشهر بخصوص معاونت پژوهشی جناب آقای دکتر نبی پور، اعضاء کمیته پژوهشی و نیز مسئول آزمایشگاه

REFERENCES:

۱. برک ل، بیماری های زنان، ترجمه گروه مترجمین، تهران، نشر اشتیاق، ۱۳۷۵، ص ۴۱۶-۴۱۱.
2. Nwokolo NC, Boag FC. Chronic candidiasis. *Drugs Aging* 2000; 16: 335-9.
3. Sobel JD, Taye C, Adler D, et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of candida vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1263-7.
4. Giraldo P. Vaginal colonization by candida in asymptomatic women with and without history of recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Obstet Gynecol* 2000; 95: 413-6.
5. Kafi Sk, Mohamed AO, Musa HA. Prevalence of sexually transmitted disease among women in a suburban Sudanese community. *Ups J Med Sci* 2000; 105: 249-53.
6. Ostrzensky A. *Vaginal disorders*. Philadelphia: JB. Lippincott Company 2002, 209-12.
۷. صادقی م، شیوع کاندیدیازیس سرویکوواژینال در زنان مراجعه کننده به مراکز بهداشتی درمانی شهرستان شهرکرد، مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، سال اول (شماره ۲): ۱۳۷۸، ص ۳۰-۱۷.
8. Spinillo A, Madling T, Tampson D. *Torulopsis glabrata* vaginitis. *J Obstet Gynecol* 1995; 85: 993-8.
9. Sardana S, Sodhani P, Agaowal SS, et al. Epidemiologic analysis of *Trichomonas vaginalis* infection in inflammatory smears. *Acta cytol* 1994; 38: 693-7.
10. Sobel JD. Treatment of complicated candida vaginitis: comparison of single and sequential dose of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 363-9.
11. Hillbert J, Spinillo S, Nwokolo D, et al. Evaluation of interaction between fluconazole and an oral contraceptive in healthy women. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 218-22.
12. Inman W. *Antifungal agent*. In: Raynolds JEF. *Martindale the extra pharmacopoeia*. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996, 404-3.
۱۴. مایسک ر، فارماکولوژی لیپینیکات ۲۰۰۰، ترجمه ف آیتی فیروز آبادی، تهران، انتشارات حیان، ۱۳۸۰، ص ۱۸۵.
15. Mikamo, Lynch T. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents, *Am J Obstet Gynecol* 1998; 44: 364-8.
16. Saporiti AM, Gomez D. Vaginal candidiasis: Etiology and sensitivity profile to antifungal agents in clinical use. *Rev Argent Microbiol* 2001; 33: 217-22.
17. Walling AD. A cost effective strategy for diagnosing vaginal candidiasis. *Am Family Physician Electronic J Kansas City* 1999; 2: 1308.
18. Mendling W. *Vulvovaginal mycoses*. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 1998; 22: 175-9.
19. Kubato T. Chronic and recurrent vulvovaginal candidiasis. *Nippon Isheskin Gakkai Zasshi* 1998; 39: 213-8.
20. Czaika V, Zakhirin D, Suda T, et al. Antifungal susceptibility testing in chronically recurrent vaginal candidiasis. *Mycoses* 2000; 43: 45-50.