

مقایسه اسید بوریک و کلوتریمازول در درمان ولوواژنیت کاندیدایی عارضه دار

مهتاب زینال زاده^{۱*}، مهدیس محمدیان امیری^۲، زهرا بصیرت^۳، مجید شربتداران^۴، مجید اکملی^۵، علی بیژنی^۵

- ۱- استادیار گروه زنان و زایمان و عضو مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری حضرت فاطمه الزهرا (س) دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۲- دستیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۳- دانشیار گروه زنان و زایمان و عضو مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری حضرت فاطمه الزهرا (س) دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۴- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۵- پزشکی عمومی دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۸۷/۱۲/۲۶، اصلاح: ۸۸/۲/۲۳، پذیرش: ۸۸/۴/۲۴

خلاصه

سابقه و هدف: ولوواژنیت کاندیدایی یک بیماری شایع در خانم ها می باشد و انواع عارضه دار نیز به سختی به درمان پاسخ داده و میزان عود بیماری بالا می باشد. این مطالعه به منظور مقایسه میزان پاسخ به درمان و میزان عود آن بعد از درمان با اسید اسکوربیک و کلوتریمازول انجام شده است.

مواد و روشها: این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ نفر از خانم هایی که به درمانگاه زنان بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل مراجعه کردند و از نظر بالینی و قارچ شناسی مبتلا به ولوواژنیت کاندیدایی عارضه دار بودند، انجام شد. بیماران بصورت تصادفی در ۲ گروه ۳۰ نفری قرار گرفتند به یک گروه بوریک اسید به مدت ۱۴ روز شب ها یک اپلیکاتور و گروه دیگر کلوتریمازول شب ها یک اپلیکاتور به مدت ۱۴ روز داده شد. بیماران ۱ ماه و ۳ ماه بعد تحت معاینه بالینی و کشت ترشحات واژینال قرار گرفته و با هم مقایسه شدند.

یافته ها: در گروه کلوتریمازول بهبود علائم بالینی التهاب در ۲۳ نفر (۷۶/۷٪)، دیس شارژ در ۲۵ نفر (۸۳/۳٪) و بهبود میکروسکوپی در ۱۸ نفر (۶۰٪) و در گروه بوریک اسید بهبود علائم بالینی التهاب در ۲۴ نفر (۸۰٪)، دیس شارژ در ۲۴ نفر (۸۰٪) و بهبود میکروسکوپی در ۱۹ نفر (۶۳/۳٪) بود. میزان عود میکروسکوپی از ۱۸ نفر گروه کلوتریمازول در ۷ نفر (۳۸/۹٪) و میزان عود میکروسکوپی از ۱۹ نفر گروه بوریک اسید در ۵ نفر (۲۶/۳٪) مشاهده شد که این تفاوت ها در درمان و عود بیماری از نظر آماری معنی دار نبود.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که هر دو رژیم درمانی کلوتریمازول و بوریک اسید واژینال در درمان و جلوگیری از عود ولوواژنیت کاندیدایی عارضه دار موثرند. اما با توجه به ارزانتر بودن بوریک اسید توصیه به استفاده از این دارو می شود.

واژه های کلیدی: کاندیدایازیس، کلوتریمازول، بوریک اسید، ولوواژنیت.

مقدمه

گونه های کاندیدا مانند کاندیدا گلابراتا و کاندیدا تروپیکالیس نیز می توانند سبب بروز علائم ولوواژینال شوند، این ارگانیسم ها معمولاً به درمان مقاوم هستند و با توجه به تحقیقات اخیر به نظر می رسد که گونه های غیر آلیکانس در حال افزایش باشند (۳). علامت اصلی کاندیدایاز، خارش، تحریک و یا هر دو است. خارش ممکن است در ناحیه واژن یا ولو کاملاً شدید باشد و تحریک ممکن است

حدود ۷۵ درصد زنان در طول زندگی خود حداقل یکبار دچار کاندیدایاز ولوواژینال (ولوواژنیت کاندیدایی) می شوند (۱). تقریباً ۴۵ درصد زنان در هر سال ۲ نوبت یا بیشتر دچار عفونت ولوواژنیت کاندیدایی می شوند (۲). خوشبختانه تنها تعداد معدودی از زنان در اثر عفونت های راجعه مزمن دچار مشکل می شوند. کاندیدا آلیکانس مسئول ۹۰-۸۵ درصد عفونت های قارچی واژن است، اما دیگر

□ مقاله حاصل پایان نامه مهدیس محمدیان امیری دستیار رشته زنان و زایمان و طرح تحقیقاتی شماره ۶۵۲۸۳ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.
* مسئول مقاله:

e-mail: zeinalmahtab@yahoo.com

آدرس: بابل، بیمارستان آیت اله روحانی، بخش زنان و زایمان

سوزش ادرار خارجی مکرر و شدید مراجعه کردند، انجام شد. بیماران تحت معاینه بالینی، اسمیر مستقیم ترشحات (رنگ آمیزی گرم) و کشت ترشحات قرار گرفتند که در صورت اثبات واژینیت کاندیدیایی عارضه دار و رد علل دیگر واژینیت وارد مطالعه شدند. در صورت مشاهده اریتم، ادم و یا ترشحات پنیری وسیع و شدید به عنوان نشانه التهاب شدید در نظر گرفته شد.

شدت بیماری براساس شدت اریتم، ادم، التهاب مشخص شد. میزان دیس شارژ اهمیت خاصی نداشت. معیارهای نوع عارضه دار شامل انواع عود کننده (۴) یا بیشتر عود در سال) یا علائم شدید در معاینه با اسپکولوم (که مورد اخیر التهاب شدید تعریف شد)، (۱۳). افراد با حاملگی، عفونت مختلط، دریافت داروهای ضد قارچ در ۴ هفته اخیر وارد مطالعه نشدند.

در هر ویزیت یک تاریخچه بالینی گرفته شد و معاینه لگن انجام شد سوآپ واژینال برای اسمیر مستقیم و کشت قارچ و germ- tube test انجام شد. اسمیر مستقیم توسط نرمال سالین با رنگ آمیزی گرم و نیز کشت در محیط دکستروز سابور و آگار انجام شد. بیمارانی که germ- tube test مثبت داشتند مبتلا به نوع آلیکانس و افرادی که germ- tube test منفی داشتند مبتلا به نوع غیرآلیکانس بودند (۱۴). پس از تایید واژینیت کاندیدیایی توسط اسمیر و کشت، ۶۰ بیمار وارد مطالعه شدند. بطور تصادفی به ۲ گروه ۳۰ نفره تقسیم و درمان شدند. در ضمن برای بیماران فرم رضایت نامه اخلاقی تکمیل گردید و بیماران از نظر ابتلا به دیابت و سایر بیماریها در دو گروه همسان شدند. به گروه اول از مدت ۲ هفته اسید بوریک ۲٪ در محلول پروپیلن گلیکول که تحت نظر محقق در داروخانه ساخته شد هر شب یک اپلیکاتور تجویز شد و به گروه دوم کرم واژینال کلوتریمازول ۱٪ به میزان ۱۰۰ میلی گرم برای ۲ هفته هر شب ۱ اپلیکاتور که ساخت شرکت پارس دارو بود تجویز شد. بیماران در پایان ماه ۱ و ماه ۳ ویزیت و پیگیری شدند و در طی این مدت از مصرف آنتی بیوتیک و داروهای ضد قارچ و قرص ضدبارداری منع شدند و در هر ویزیت معاینه لگن مجدد انجام شد و سوآپ واژینال جهت اسمیر و کشت فرستاده شد. میزان پاسخ به درمان. بصورت عدم رشد میکروسکوپی در کشت دوم و سوم در نظر گرفته شد یعنی بیمارانی که کشت دوم آنها پس از درمان منفی شده و ۳ ماه بعد نیز عود نداشته اند، بعنوان پاسخ به درمان در نظر گرفته شد (۱۵). بیمارانی که ۱ ماه پس از شروع درمان کشت منفی داشتند وارد مرحله بعدی پیگیری شده یعنی ۳ ماه پس از شروع درمان برای بار سوم مورد بررسی قرار گرفتند تا میزان عود بیماری بررسی شود و افرادی که ۱ ماه پس از درمان کشت مثبت داشتند دیگر مورد بررسی مجدد قرار نگرفتند به دلیل مقاومت به درمان، تحت درمان خوراکی قرار گرفتند و از ادامه مطالعه خارج شدند.

اطلاعات بعد از جمع آوری توسط آزمون Fisher مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p < 0.05$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

از ۶۰ نفر خانم مراجعه کننده به درمانگاه شهید یحیی نژاد مبتلا به واژینیت کاندیدیایی عارضه دار در گروه درمانی با کلوتریمازول و بوریک اسید. نتایج کشت و معاینات بالینی یک ماه و ۳ ماه بعد از درمان در ۲ گروه تفاوت معنی داری نداشت (جدول شماره ۱). پاسخ به درمان یعنی کشت منفی در هر دو

با دیزوری خارجی (Splash Disuria) و مقاربت دردناک همراه باشد ترشح واژینال به صورت پنیر دلمه بسته یا غلیظ و سفید و فراوان است، اما این ترشح همیشه در کاندیدیاز علامت دار وجود ندارد و گاهی اوقات ممکن است رقیق و آبکی باشد (۴).

معیارهای نوع عارضه دار وجود ۴ یا بیشتر اپیزود عود در یک سال و التهاب شدید بصورت اریتم و ادم لبها و ولوواژن و انواع غیر آلیکانس و نیز نقص ایمنی همراه از جمله دیابت می باشد (۳). عوامل مساعد کننده آنتی بیوتیک ها (۵)، بارداری (۶)، دیابت (۷)، مصرف استروئیدها یا داروهای سرکوب کننده ایمنی، درمان جایگزینی با هورمونها، قرصهای خوراکی ضدبارداری (۴) می باشد. کاندیدیاز غالباً به صورت ولویت یا ولوواژینیت بروز می کند (۴). ممکن است تشخیص ولوواژینیت کاندیدیایی مشکل باشد زیرا علائم و نشانه های آن کاملاً غیر اختصاصی هستند. اگر pH طبیعی بوده و نتیجه بررسی ترشحات در مخلوط با سالین نیز طبیعی باشند و همچنین در معاینه اریتم ولوواژن دیده شود حتی در صورتی که در بررسی میکروسکوپی وجود عناصر قارچی به تایید نرسد، می توان تشخیص قریب به یقین را مطرح کرد. برای تأیید تشخیص کشت قارچ پیشنهاد می شود (۸). فعلاً داروهای موضعی آزول رایج ترین و پرمصرف ترین روش درمانی کاندیدیازیس هستند اما تمایل به مصرف داروهای متفاوت دیگر که اثربخشی بهتر و بهبود طولانی تر ایجاد کنند از جمله بوریک اسید نیز وجود دارد. چون مقاومت به داروهای آزول و نیز میزان عود پس از درمان بالا بوده و به مرور زمان در حال افزایش است و انواع عارضه دار کاندیدا مقاومت و عود بیشتری را نشان می دهند (۱۰-۸ و ۳). برطرف شدن علائم معمولاً ۲-۳ روز طول می کشد. اخیراً تمایلی در جهت کوتاه کردن طول درمان به ۳-۱ روز به وجود آمده، در رژیم های کوتاه مدت غلظت های بیشتری، از عامل ضد قارچی وجود دارند، این داروها غلظت مهار کننده ای را در واژن به وجود می آورند که چند روز پابرجا می ماند (۱۱ و ۸). استفاده از اسیدبوریک برای درمان کاندیدیاز (شیاف ۶۰۰-۶۵۰ mg در یک کپسول ژل مانند روزی یک بار به مدت ۱۴ روز) بدلیل میزان قابل قبولی از بهبود و فقدان مواد شیمیایی مرکب در این روش موجب مورد توجه قرار گرفتن این روش درمان در افرادی که نسبت به سایر عوامل ضدعفونی موضعی حساسیت دارند شده است (۴).

در مطالعه ای که توسط Das Neves انجام شد مصرف کوتاه مدت داروهای موضعی آزول به عنوان خط اول درمان و مصرف موضعی بوریک اسید به عنوان درمان جایگزین ذکر شد (۱۲). بیماران مبتلا به نوع عارضه دار را می توان با رژیم های طولانی مدت تر موضعی که ۱۴-۱۰ روز طول می کشد درمان نمود (۸). درمان کمکی با استروئیدهای موضعی ضعیف مانند هیدروکورتیزون ۱ درصد، ممکن است در برطرف ساختن برخی از علائم تحریکی خارجی مفید باشد (۸). این مطالعه به منظور مقایسه دو رژیم درمانی کرم واژینال کلوتریمازول و بوریک اسید جهت بررسی درمان کوتاه مدت و بلندمدت واژینیت کاندیدیایی انجام شده است.

مواد و روشها

این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی کلیه خانم هایی که به درمانگاه زنان بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل با شکایات ترشحات واژینال، خارش، سوزش و

کاندیدیایی راجعه مطرح شد ولی اثر آن در پایان درمان از بین می رود (۱۳). در پیگیری سه ماهه میزان عود واژینیت کاندیدیایی از نظر قارچ شناسی در گروه کلوتریمازول (۳۸/۹٪) و در گروه بوریک اسید (۲۶/۳٪) بوده است البته این تفاوت در عود نیز از نظر آماری معنی دار نبود و میزان عود التهاب در گروه بوریک اسید (۱۵/۸٪) و در گروه کلوتریمازول (۱۶/۷٪) بود و میزان عود ترشح در گروه بوریک اسید (۱۰/۵٪) و در گروه کلوتریمازول (۱۶/۷٪) بود و این تفاوت ها در عود علائم بالینی از نظر آماری معنی دار نبود. در مطالعه ای که توسط انجمن دیابت آمریکا بر روی ۱۱۱ بیمار دیابتی مبتلا به ولوواژنیت کاندیدیایی انجام شد در پایان نتیجه گرفتند که بیماران دیابتی مبتلا به ولوواژنیت کاندیدیایی ناشی از کاندیدا گلابراتا پاسخ بهتری به اسید بوریک در مقایسه با فلوکونازول می دهند (۱۶). البته چون در این مطالعه بیماران دیابتی بیشتر به انواع مقاوم یعنی غیرآلبیکاناس مبتلا بودند پاسخ به درمان در آنها مشکل تر بود.

در مطالعه ای که در اسپانیا انجام شد و درمان موضعی بوریک اسید و سیکلوپروگزولامین (به شکل کرم و محلول) با هم مقایسه شدند تفاوت معنی داری بین دو گروه درمان وجود نداشت. ولی سیکلوپروگزولامین بهتر از بوریک توسط بیماران تحمل شد (۱۷). در مطالعه ما بیماران بوریک اسید را بخوبی تحمل نمودند و موردی از تحریک و التهاب گزارش نشد. در مطالعه ای که در امریکا تک دوز فلوکونازول و درمان موضعی ۷ روزه کلوتریمازول در ولوواژنیت کاندیدیایی مورد بررسی قرار گرفت، هر دو درمان به طور مساوی مفید و موثر بودند (۱۸). در مطالعه ای دیگر ولوواژنیت کاندیدیایی ناشی از کاندیدا گلابراتا توسط فلویتوزین موضعی و بوریک اسید مورد درمان قرار گرفت و هر دو درمان به عنوان درمان های مناسب در ولوواژنیت کاندیدیایی ناشی از کاندیدا گلابراتا بیماران مقاوم به داروهای آزول مطرح شد (۱۹).

در مطالعه ما نیز بوریک اسید داروی مناسب در درمان کاندیدای مقاوم مطرح شد ولی تفاوت معنی داری با داروهای آزول نداشت. در مطالعه ای که توسط Sobel انجام شد. داروهای ضد قارچ آزول به عنوان داروهای موثر در درمان واژینیت کاندیدیایی مورد استفاده قرار گرفتند، با وجودی که شکست درمانی غیر معمول بود ولی میزان عود علائم بعد از درمان بالا بوده است (۲۰). در مطالعه ای که بیماران ولوواژنیت بر اساس شدت به نوع عارضه دار و غیر عارضه دار تقسیم شدند و درمان موضعی و سیستمیک کاندیدا مقایسه شد، مزایای درمان موضعی شامل عوارض جانبی اندک و قابل مصرف بودن در بارداری و شیردهی و در دسترس بودن انواع متنوع و موثر داروهای موضعی ذکر شد و مصرف کوتاه مدت داروهای موضعی آزول به عنوان خط اول درمان و بوریک اسید به عنوان خط دوم در نظر گرفته شد (۱۲).

در مطالعه ما تمام موارد از نوع عارضه دار بود و میزان پاسخ به بوریک اسید و کلوتریمازول از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت و بیماران بوریک اسید را به خوبی تحمل نمودند و موردی از اریتم و تحریک ناشی از دارو گزارش نشد. در این مطالعه اثر بوریک اسید از نظر بالینی و قارچ شناسی در درمان ولوواژنیت کاندیدیایی عارضه دار تقریباً مشابه کلوتریمازول بود اما قیمت این دارو ارزانتر است، البته قیمت نوع ساختگی آن تقریباً مشابه کلوتریمازول است که به طور تجاری تولید می شود و توسط بیماران نیز به خوبی تحمل می شود، پس می تواند دارویی ایده آلی در درمان کاندیدای راجعه و شدید باشد. با توجه به اینکه مصرف آن بصورت شیاف راحت تر است، دارویی است که به طور تجاری در ایران

نوبت بعد از درمان در گروه بوریک اسید ۱۴ مورد (۴۶/۷٪) و در گروه کلوتریمازول ۱۱ مورد (۳۶/۷٪) بوده است که این اختلاف معنی دار نبود. میزان عود واژینیت کاندیدیایی در گروه کلوتریمازول ۱۹ مورد (۶۳/۳٪) و در گروه بوریک اسید ۱۸ مورد (۶۰٪) بود. میزان عود میکروسکوپی از ۱۸ نفر گروه کلوتریمازول در ۷ نفر (۳۸/۹٪) و میزان عود میکروسکوپی از ۱۹ نفر گروه بوریک اسید در ۵ نفر (۲۶/۳٪) بود که این تفاوت ها در درمان و عود از نظر آماری معنی دار نبود.

جدول ۱. توزیع فراوانی و درصد نتایج کشت و علائم یعنی یک ماه و سه ماه بعد از درمان در دو گروه مورد مطالعه

پارامتر	گروه	بوریک اسید تعداد(٪)	کلوتریمازول تعداد(٪)
کشت ۱ ماه بعد	مثبت	۱۱ (۳۶/۷)	۱۲ (۴۰/۱)
	منفی	۱۹ (۶۳/۳)	۱۸ (۶۰/۱)
کشت ۳ ماه بعد	مثبت	۵ (۲۶/۳)	۷ (۳۸/۹)
	منفی	۱۴ (۷۳/۷)	۱۱ (۶۱/۱)
التهاب ۱ ماه بعد	مثبت	۶ (۲۰)	۷ (۲۳/۳)
	منفی	۲۴ (۸۰)	۲۳ (۷۶/۷)
التهاب ۳ ماه بعد	مثبت	۳ (۱۵/۸)	۳ (۱۶/۷)
	منفی	۱۶ (۸۴/۲)	۱۵ (۸۳/۳)
ترشح ۱ ماه بعد	مثبت	۶ (۲۰)	۵ (۱۶/۷)
	منفی	۲۴ (۸۰)	۲۵ (۸۳/۳)
ترشح ۳ ماه بعد	مثبت	۲ (۱۰/۵)	۳ (۱۶/۷)
	منفی	۱۷ (۸۹/۵)	۱۵ (۸۳/۳)

p=NS

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان بهبود علائم بعد از یک ماه در گروه بوریک اسید برای التهاب ۸۰٪ و در گروه کلوتریمازول ۷۶/۷٪ و برای دیس شارژ در گروه بوریک اسید ۸۰٪ و در گروه کلوتریمازول ۸۳/۳٪ بوده است. اگرچه پاسخ علائم بالینی (التهاب و ترشح) در گروه بوریک اسید اندکی بیشتر از گروه کلوتریمازول بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.

در مطالعه ای که در ایتالیا به منظور مقایسه بوریک اسید و ایتراکونازول خوراکی انجام شد کشت و بهبود علائم در دو گروه مساوی بود و تفاوت معنی داری نداشت و بعد از قطع، عود بیماری بعد از ۶ ماه در هر گروه شایع بود و بوریک اسید بعنوان داروی مناسب در درمان و جلوگیری از عود ولوواژنیت

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه بدلیل حمایت مالی از طریق تحقیق همچنین از آقای قادری نیز قدردانی می گردد.

تولید نمی شود و در حد تحقیقات است در خارج از ایران نیز مصرف این دارو بیشتر در حد تحقیقات است ولی بصورت شیاف تولید می شود، توصیه می شود در ایران نیز این دارو بصورت شیاف تهیه شود تا مصرف آن آسانتر باشد.

Archive of SID

Comparison of Clotrimazole and Boric Acid in Treatment of Complicated Vulvovaginal Candidiasis

M. Zeinalzadeh (MD)^{1*}, M. Mohammadian Amiri (MD)², Z. Basirat (MD)³, M. Sharbatdaran (MD)⁴,
M. Aklamli (MD)⁵, A. Bijani (GP)⁵

1. Assistant Professor of Obstetrics & Gynecology, Fatemeh Zahra Research Center for Infertility and Reproductive Health, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Resident in Obstetrics and Gynecology, Babol University of Medical Sciences

3. Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Fatemeh Zahra Research Center for Infertility and Reproductive Health, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

4. Assistant Professor of Pathology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

5. General Physician, Babol University of Medical Sciences

Received: Mar 16th 2009, Revised: May 13th 2009, Accepted: Jul 15th 2009.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Vulvovaginal candidiasis is a frequent disease among women and the complicated one is more resistant to treatment. It has a high recurrence rate. This study was carried out to compare two treatment regimens: intravaginal clotrimazole and boric acid for treatment and recurrence rate of complicated vulvovaginitis.

METHODS: This clinical trial study was performed on 60 women with clinical and mycological evidence of complicated vaginal candidiasis that referred to Yahyanejad hospital, Babol, Iran. They were randomized to receive daily intravaginal boric acid for 14 days (30 women) or daily intravaginal clotrimazole for 14 days (30 women). They were assessed 1 month and 3 months after treatment and compared together.

FINDINGS: Twenty three patients (76.7%) was cured clinically for inflammation and 25 patients (83.3%) for discharge and 18 patients (60%) microscopically in clotrimazole group and 24 patients (80%) was cured clinically for inflammation and discharge and 19 patients (63.3%) microscopically in boric acid group. The rate of microscopically recurrence was 7 patients (38.9%) in clotrimazole group and 5 patients (26.3%) in boric acid group. These differences were not statistically significant.

CONCLUSION: The study suggests that boric acid or clotrimazole is effective in treatment and recurrence of complicated vaginal candidiasis. It is more cost effective to use boric acid.

KEY WORDS: *Candidiasis, Clotrimazole, Boric acid, Vulvovaginitis.*

*Corresponding Author;

Address: Department of Obstetrics & Gynecology, Ayatollah Roohani Hospital, Babol, Iran

E-mail: zeinalmahtab@yahoo.com

References

1. Hurley R, De Louvois J. Candida vaginitis. *Postgrad Med J* 1979; 55(647): 645-7.
2. Hurley R. Recurrent candida infection. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 8(1): 209-14.
3. Sobel JD, Faro S, Force RW, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gyn* 1998; 178(2): 203-11.
4. Keneth JR, Ross S. Kistner's gynecology and woman's health, 7th ed, USA, Mosby 1999; pp: 477-8.
5. Caruso LJ. Vaginal moniliasis after tetracycline therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90: 374-8.
6. Mortan RS, Radhid S. Cadidal vaginitis. Natural history. Predisposing factors and prevention. *Proc R Soc Med* 1977; 70(Suppl 4): 3-6.
7. Odds FC. Candida and candidiasis. 14th ed, Baltimore, Md, University Park Press 1979; pp: 104-11.
8. Berek JS. Novak's gynecology, 14th ed, USA, Lippincott, Williams and Wilkins 2007; pp: 542-7.
9. Centers for Disease Control and Prevention. The STD treatment guidelines-2002. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 2002; 51 (RR-6): 1-80.
10. Floyd R, Hodgson C. One-day treatment of vulvovaginal candidiasis with a 500mg clotrinalzole vaginal tablet compared with a three-day regimen of two 100mg vaginal tablets daily. *Clin Ther* 1986; 8(2): 181-6.
11. Anderson MR, Klink K, Cohrsen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004; 291(11): 1368-79.
12. Das Neves J, Pinto E, Teixeira B, et al. Local treatment of vulvovaginal candidosis: general and practical considerations. *Drugs* 2008; 68(13): 1787-802.
13. Guaschino S, De Seta F, Sartre A, et al. Efficacy of maintenance therapy with topical boric acid in comparison with oral itraconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(4): 598-602.
14. Mcpherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21st ed, Philadelphia, Pa, Saunders, Elsevier 2007; pp: 1097-8.
15. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004; 351(9): 876-83.
16. Ray D, Goswami R, Banerjee U. Prevalence of candidia glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 312-7.
17. Del Palacia A, Cuetara MS, Lopez Suso MJ, Amor E, Garau M. Randomized prospective corporative study: short-term treatment with ciclopiroxolamine versus boric acid in the treatment of otomycosis. *Mycoses* 2002; 45(8): 347-28.
18. Sobel JD, Brooker D, Stein GE, et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of candida vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(4 Pt 1): 1263-8.
19. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by candida glabrata use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5): 1297-300.
20. Sobel JD, Zervos M, Reed BD, et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated candida vaginitis: clinical implications. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(1): 34-8.