

## مقایسه اثربخشی و ایمنی کلیندامایسین و مترونیدازول خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی

دکتر سید ضیاء الدین موسوی: استادیار فارماکولوژی و فارماکوشیمی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران: نویسنده رابط  
رکسانا بهروزی: مربی مامایی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

### چکیده

**زمینه و اهداف:** واژینوز باکتریایی یکی از شایعترین عفونتهای زنان است. آنتی بیوتیک های مختلفی برای درمان این عفونت ها مورد استفاده قرار گرفته اند. هر چند مترونیدازول به عنوان مؤثرترین دارو پیشنهاد شده اما هیچ آنتی بیوتیکی در درمان و پیشگیری از بیماری به طور کامل مؤثر نبوده است. هدف از این مطالعه مقایسه اثربخشی و ایمنی کلیندامایسین و مترونیدازول خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی است.

**روش بررسی:** در این مطالعه تعداد ۶۰ زن ۱۶ سال و مسن تر که واژینوز باکتریایی شان از طریق «ملاک های تشخیصی آملسل» و رنگ آمیزی گرم تشخیص داده شده بود، با روش «کار آزمایشی بالینی دوسو کور» به صورت تصادفی تحت درمان با کلیندامایسین خوراکی (۳۰۰ mg دوبر در روز برای ۷ روز) یا مترونیدازول خوراکی (۵۰۰ mg دوبر در روز برای ۷ روز) قرار گرفتند. بیمارانی که همزمان دچار عفونت قارچی یا تریکومونایی نیز بودند، از مطالعه خارج شدند. جهت بررسی میزان بهبود، کلیه معاینات و آزمایش ها ۷ الی ۱۴ روز بعد از درمان تکرار شدند و همچنین علائم، واژینال، شکایات و عوارض جانبی داروها مورد توجه قرار گرفتند.

**یافته ها:** هیچ گونه اختلاف معنی دار آماری مابین میزان بهبود در مصرف کنندگان کلیندامایسین خوراکی (۳/۹۳٪) و مترونیدازول خوراکی (۶/۸۷٪) مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ). واکنشهای نامطلوب در هر دو گروه قابل اغماض بود. چهار بیمار که کلیندامایسین خوراکی دریافت کرده بودند، دچار اسهال غیرخونی شدند و در چهار بیمار نیز که مترونیدازول خوراکی دریافت کرده بودند، واژینوز کاندیدیایی علامت دار پیشرفت کرد.

**نتیجه گیری:** یافته های حاصل از این تحقیق نشان می دهد که کلیندامایسین خوراکی جایگزین مناسبی برای مترونیدازول خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی زنان به شمار می رود.

**کلید واژه ها:** واژینوز باکتریایی، مترونیدازول، کلیندامایسین، گاردنرلا واژینالیس

### مقدمه

واژینیت باکتریایی که سابقاً واژینیت گاردنرلایی نامیده می شد، شایعترین نوع واژینیت در میان خانمهای سنین باروری است. در این نوع واژینیت، تغییری در فلورباکتریایی 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، بیماران از ترشحات واژینال زیاد و بدبو و سفید متمایل به خاکستری شکایت می کنند (۱).

عاملی که سبب تغییر فلور طبیعی واژن می شود، ناشناخته است اما احتمالاً قلیایی شدن مکرر واژن در اثر مقاربت یا استفاده از دوش واژینال، نقش دارد. خانمهای مبتلا به واژینیت باکتریایی، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بیماریهای التهابی لگن<sup>۱</sup> بخصوص بعد از جای گذاری و وقوع سیتولوژی غیرطبیعی دهانه رحم قرار دارند. در خانمهای باردار مبتلا به واژینیت باکتریایی، خطر ابتلا به پارگی زودرس کیسه آب، زایمان زودرس، کوریوآمینیوت و آندومتریت بعد از سزارین بیشتر است (۲).

درمان انتخابی برای واژینوز باکتریایی، مترونیدازول با دوز ۵۰۰ mg دوبر در روز به مدت یک هفته است که ۹۰-۸۰٪ موارد موجب بهبودی می شود (۳و۴). هر چند میزان اثربخشی بالای

مترونیدازول غیرقابل تردید است، این دارو در دراز مدت موجب سمیت دستگاه عصبی می شود و در موش های آزمایشگاهی اثر کارسینوژنی دارد و باعث ایجاد جهش در باکتری و قارچ می شود. عوارض نامطلوب استفاده از مترونیدازول مانند ناراحتی دستگاه گوارش فوقانی، طعم فلزی و ظهور بثورات پوستی در تعدادی از بیماران تحت درمان مشاهده می شود (۱). تجویز مترونیدازول در حاملگی و شیردهی توصیه نمی شود و در سه ماهه اول حاملگی نیز منع مصرف دارد (۲). مصرف مترونیدازول در تعدادی از بیماران مقاومت دارویی ایجاد می کند (۵). تعداد زیادی از بیماران بعد از مصرف دارو دچار واژینیت قارچی می شوند (۶) که ضرورت تجویز داروی مؤثر دیگری برای درمان واژینیت باکتریایی را مشخص می کند.

کلیندامایسین به عنوان داروی انتخابی در درمان واژینوز باکتریایی با دوز خوراکی ۳۰۰ mg دوبر در روز به مدت یک هفته پیشنهاد شده است (۱). تأثیر آن بر روی گاردنرلا واژینالیس در محیط آزمایشگاه ثابت شده است. این دارو باکتری های بی هوازی را از بین می برد (۷) اکثر تحقیقات تأثیر مثبت مترونیدازول را در درمان نشان داده اند، اما درباره کلیندامایسین تحقیقات کافی انجام نشده است. در مطالعات مقایسه ای، کلیندامایسین واژینال و خوراکی در درمان

واژینوز باکتریایی بدون آن که عوارض جانبی مترونیدازول را در بر داشته باشند، تأثیری مشابه مترونیدازول داشته است (۱، ۷ و ۸). معلوم شده است که استفاده از کلیندامایسین در دوران بارداری، عوارض نامطلوبی بر روی جنین ندارد (۱، ۴ و ۷). چون اکثر تحقیقات انجام شده درباره شکل واژینال کلیندامایسین صورت گرفته است و در اکثر مراکز بهداشتی - درمانی نیز جهت درمان واژینیت باکتریایی صرفاً از مترونیدازول استفاده می‌شود و با توجه به عوارض ذکر شده در مورد مترونیدازول، مطالعه حاضر به منظور مقایسه میزان اثر بخشی و ایمنی کلیندامایسین و مترونیدازول خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی در زنان مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان «امام ساری»، به صورت «کارآزمایی بالینی دوسو کور» انجام گرفت.

بیماران بر پایه وجود یا عدم وجود علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی، به گروههای زیر تقسیم بندی شدند: بهبود از لحاظ (بالینی و میکروبی)، بهبود بالینی (بر اساس «ملاک های تشخیصی آمسل»)، بهبود میکروبیولوژیک (بر اساس رنگ آمیزی گرم)، شکست درمان با علامت، شکست درمان بدون علامت.

بهبود بالینی به صورت «وجود ترشحات طبیعی و بدون بو و حداقل دو مورد از یافته های زیر تعریف می شد: pH ترشحات واژن کمتر از ۵/۵، منفی بودن تست آمینی و فقدان سلول های کلیدی. بهبود میکروبیولوژیک به معنای عدم وجود سلول های کلیدی در رنگ آمیزی گرم بود. تمام بیماران علامت داری که ترشحات بدبو و دو یا سه مورد از ویژگیهای آزمایشگاهی مثبت به نفع واژینوز باکتریایی را داشتند، به عنوان شکست درمان با علامت و بیماران بدون علامتی که دو یا سه مورد از ویژگیهای آزمایشگاهی مثبت برای وجود واژینوز باکتریایی را دارا بودند، به عنوان شکست درمان بدون علامت شناخته شدند. روشهای آماری مورد استفاده عبارتند از: آزمون t، آزمون مجذور کای، و آزمون مک - نامار.

## یافته ها

۱۰۲ زن مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان امام که از ترشحات واژینال شاکی بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. 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. دو گروه از نظر سن، سابقه واژینیت، استفاده از دوش واژینال و روش پیشگیری از بارداری همسان سازی شدند. میانگین سن بیماران در دو گروه  $20 \pm 1$  سال بود. ۱۱ بیمار (۱۸/۳٪) بی سواد و ۹ بیمار (۱۵٪) تحصیلات بالاتر از دیپلم داشتند. سابقه واژینیت در ۳۳ نفر (۵۵٪) و سابقه استفاده از دوش واژینال در ۶ نفر (۱۰٪) وجود داشت.

اکثر بیماران از روشهای پیشگیری از بارداری استفاده می کردند (۹۱/۶٪). ۲۰ نفر (۳۳/۳٪) از قرصهای ضد بارداری، ۱۰ نفر (۱۶/۶٪) از IUD، ۳ نفر (۵٪) از روشهای پوششی (کاندوم)، ۲۲ نفر (۳۶/۶٪) سابقه استفاده از سایر روشهای پیشگیری از بارداری را ذکر کردند (جدول ۱).

میزان بهبود کلی (بالینی و میکروبیولوژیک) در مصرف کنندگان کلیندامایسین خوراکی ۹۳/۳٪ (۲۸ نفر از ۳۰ نفر) و در مصرف کنندگان مترونیدازول خوراکی ۸۶/۶٪ (۲۶ نفر از ۳۰ نفر) بود. میزان بهبود بالینی برای مصرف کنندگان کلیندامایسین ۹۶/۶٪ و برای مصرف کنندگان مترونیدازول ۹۰٪ به دست آمد. همچنین میزان بهبود میکروبیولوژیک (رنگ آمیزی گرم) برای مصرف کنندگان کلیندامایسین ۹۳/۳٪ و برای مصرف کنندگان مترونیدازول ۸۶/۶٪ بود.

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسو کور بر روی ۶۰ زن ۱۶ ساله و مسن تر مراجعه کننده به درمانگاه زنان «بیمارستان امام» که از ترشحات واژینال شاکی بودند و موافقت خود را برای همکاری، در این طرح اعلام کردند، صورت گرفت. بیمارانی که دارای شرایط زیر بودند، از مطالعه خارج شدند: «بارداری، شیردهی، قاعدگی، حساسیت قبلی به کلیندامایسین یا مترونیدازول، استفاده سیستمیک یا واژینال از آنتی بیوتیک ها در طی ۲ هفته قبل، سابقه وقوع کولیت یا اسهال در اثر مصرف آنتی بیوتیک، وجود تریکومونا یا کاندیدا در بررسی میکروسکوپی نمونه ها».

## مواد و روش ها

پس از تکمیل پرسشنامه، نمونه های واژن به روش زیر جمع آوری شد. ابتدا یک اسپکولوم استریل که به هیچ ماده روان سازی آغشته نشده بود، داخل واژن قرار داده شد و ترشحات فوریکس طرفی و خلفی توسط پنبه سواب یا سرنگ جمع آوری شد. سپس ترشحات مزبور روی سه لام قرار داده شد که دو لام جهت گسترش مرطوب و یک لام جهت رنگ آمیزی بود. به منظور تهیه لام های گسترش مرطوب، به یکی از لام ها ۱ الی ۲ قطره نرمال سالین و به دیگری KOH با غلظت ۱۰٪ اضافه شد. لامهایی که با نرمال سالین تهیه شده بودند، جهت بررسی میکروسکوپی سلول های کلیدی<sup>۱</sup> و تریکومونا، و لام های آغشته به KOH برای بررسی وجود بوی آمینی (Wiff test) و دیدن سیلیوم های قارچ زیر میکروسکوپ استفاده شد. یک نمونه از لام ها جهت رنگ آمیزی گرم و نمونه دیگری شامل ترشحات آندوسرویکس جهت کشت برای تشخیص نیسریا گنورها فرستاده شد.

در کلیه بیماران واژینوز باکتریایی با استفاده از «ملاک های تشخیصی آمسل»<sup>۲</sup> (۹) و رنگ آمیزی گرم تأیید شد. تشخیص بالینی واژینیت باکتریایی بر اساس این ملاک ها «با سه مورد از چهار یافته زیر مسجل شد:

۱. ترشحات یکنواخت خاکستری رنگ و بدبو،
۲. pH ترشحات واژن بیش از ۴/۵،
۳. استشمام بوی آمینی هنگام اضافه کردن KOH،
۴. وجود سلول های کلیدی در ترشحات واژن.

پس از تشخیص قطعی واژینیت باکتریایی بر اساس یافته های بالینی و آزمایشگاهی، بیماران مورد مطالعه به صورت تصادفی، تحت درمان با یکی از دو رژیم درمانی «کلیندامایسین خوراکی

جدول ۱: توزیع فراوانی برخی از ویژگیهای زنان مورد مطالعه مبتلا به واژینوز باکتریایی در دو گروه درمانی

ویژگیها	مصرف کنندگان مترونیدازول	مصرف کنندگان کلیندامایسین
تعداد	۳۰	۳۰
میانگین سن بیماران	۲۰/۸۳	۲۰/۰۶
سابقه قبلی واژینیت	۱۷	۱۶
دوش واژینال	۴	۲
عدم استفاده از روش پیشگیری از بارداری	۲	۳
قرصهای ضد بارداری خوراکی	۱۰	۱۰
IUD	۵	۵
روشهای پوششی (کاندوم)	۱	۲
سایر روشها	۱۲	۱۰

جدول ۲: اثربخشی کلیندامایسین و مترونیدازول در زنان مبتلا به واژینیت باکتریایی ۷ الی ۱۴ روز بعد از درمان

تأثیر	مترونیدازول (۳۰ نفر)	کلیندامایسین (۳۰ نفر)
بهبود (بالینی و میکروبیولوژیک)	۲۶ (%۸۶/۶)	۲۸ (%۹۳/۳)
بهبود بر پایه «ملاک های تشخیصی آملسل» (بالینی)	۲۷ (%۹۰)	۲۹ (%۹۶/۶)
بهبود با رنگ آمیزی گرم	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)

جدول ۳: تأثیر هر یک از درمانها بر روی نشانهها و علائم واژینوز باکتریایی

علائم و نشانهها	کلیندامایسین خوراکی	مترونیدازول خوراکی
نشانهها	شروع درمان	۷ الی ۱۴ روز پس از درمان
ترشح بالینی	۳۰ (%۱۰۰)	* ۶ (%۲۰)
سلول کلیدی	۲۶ (%۸۷/۵)	* ۲ (%۶/۶)
PH > ۴/۵	۳۰ (%۱۰۰)	۶ (%۲۰)
بوی آمینی	۳۰ (%۱۰۰)	۱ (%۳/۳)
علائم	شروع درمان	۷ الی ۱۴ روز پس از درمان
خارش	۵ (%۱۶/۶)	۱ (%۳/۳)
علائم تحریکی	۵ (%۱۶/۶)	۱ (%۳/۳)
بوی بد	۲۸ (%۹۳/۳)	۱ (%۳/۳)
ترشح غیرطبیعی	۳۰ (%۱۰۰)	* ۶ (%۱۰۰)

\*آزمون آماری مک - نمار معنی دار است ( $p < 0.001$ ).

\*آزمون آماری مک - نمار معنی دار است ( $p < 0.005$ ).

در میان بیمارانی که مترونیدازول دریافت کرده بودند، ۲ نفر تهوع به تنهایی، ۴ نفر طعم فلزی به تنهایی، ۱ نفر کاهش اشتها به تنهایی و ۱ نفر تهوع و کاهش اشتها را ذکر کردند. ولوواژینیت قارچی علامت دار در ۴ نفر (۱۳/۳٪) بیمار مصرف کننده مترونیدازول مشاهده شد. در گروه مصرف کنندگان کلیندامایسین، ۴ بیمار اسهال و یک بیمار کاهش اشتها را ذکر کرد. هیچ یک از بیماران دارو را به واسطه بروز عوارض جانبی قطع نکردند.

## بحث

هدف از این مطالعه بررسی مقایسه ای اثربخشی و ایمنی کلیندامایسین و مترونیدازول خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی بود. در

هیچ گونه اختلاف آماری معنی داری بین میزان بهبود بالینی یا میکروبیولوژیک مصرف کنندگان دو گروه وجود نداشت ( $p > 0.05$ ). «شکست درمان با علامت» در یک بیمار جزو مصرف کنندگان کلیندامایسین و ۳ بیمار جزو مصرف کنندگان مترونیدازول مشاهده شد. شکست درمان بدون علامت در هر دو گروه یک نفر (۱ از ۳۰) بود.

بهبود بالینی چشمگیری در نشانهها و علائم بالینی واژینوز باکتریایی در دو گروه مصرف کننده مترونیدازول و کلیندامایسین خوراکی مشاهده شد (جدول ۳). عوارض جانبی در ۱۸ نفر از ۶۰ بیمار اتفاق افتاد که از این تعداد ۱۲ نفر در گروه مصرف کنندگان مترونیدازول و ۶ نفر در گروه مصرف کنندگان کلیندامایسین قرار داشتند.

میان آنتی بیوتیک های مختلفی که در درمان واژینوز باکتریایی پیشنهاد شده است، مترونیدازول مؤثرتر بوده است. طول مدت درمان (به صورت تک دوز ۲ گرمی یا درمان ۷ روزه) و نوع تجویز (خوراکی یا واژینال) نیز میزان بهبود مطلوبی را نشان داده است.

علی رغم اثربخشی بالای مترونیدازول در درمان واژینوز باکتریایی، بسیاری از پزشکان به خاطر آثار سرطان زای دارو تمایل به استفاده از آن را ندارند. نیاز برای یافتن دارویی با فعالیت و میزان اثربخشی مشابه مترونیدازول، به ویژه دارویی که بتوان آن را در بارداری نیز به کار برد، باعث شد تا محققان به دنبال یافتن سایر داروهای مؤثر بر بی هوازیها باشند.

کلیندامایسین نه تنها در درمان بی هوازیها بلکه در مورد گاردنرلاواژینالیس (که موجب واژینیت باکتریایی می شود) نیز بسیار مؤثر است، ولی ثابت شده که مترونیدازول تأثیر کمی بر روی گاردنرلاواژینالیس دارد (۷). میزان اثربخشی هر دو دارو در این مطالعه بالا بوده است: ۹۳/۳٪ برای کلیندامایسین و ۸۶/۶٪ برای مترونیدازول. میزان بهبود بالینی و میکروبیولوژیک در مورد هر دو دارو تقریباً مشابه بود که دلالت بر یکسان بودن میزان اثربخشی هر دو دارو در درمان واژینوز باکتریایی می کند.

هیچ گونه اختلاف آماری معنی داری در میزان اثربخشی دو دارو مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ). هر چند مطالعه ما بر روی تعداد نسبتاً کمی از بیماران و با پیگیری کوتاه مدت صورت گرفت، میزان بهبود کلی در هر دو گروه مشابه نتایج تحقیقاتی بود که قبلاً «گریوز» و همکارانش (۱۹۸۸) ارائه داده بودند. در این مطالعه میزان اثربخشی کلیندامایسین ۹۴٪ و مترونیدازول ۹۶٪ گزارش شد (۷). در مطالعه «کارنت» (۱۹۹۵)، «اشمیت» و همکارانش (۱۹۹۲) میزان بهبود با تجویز مترونیدازول خوراکی به ترتیب ۸۴٪ و ۸۷٪ گزارش شد (۱۲). غالباً مقایسه تحقیقات دشوار است و تفاوت های چشمگیر در میزان بهبود معمولاً به خاطر اختلاف در جمعیت های مورد مطالعه، شدت عفونت و عوامل خارجی و متغیر های مورد استفاده هر مطالعه منحصر به فرد است.

در مطالعه حاضر از علائم بیماری و دو روش تشخیصی مختلف برای تشخیص واژینوز باکتریایی استفاده شد: «ملاک های تشخیصی آمسِل» و رنگ آمیزی گرم. سه ملاک مهم «آمسِل» (ترشح مشاهده شده، سلول کلیدی و بوی آمینی) بهبود بالینی بیمار را به بهترین نحو ممکن تعیین می کنند. رنگ آمیزی گرم روش ارزیابی میکروبیولوژیک قطعی بسیار دقیق برای تشخیص واژینوز باکتریایی است.

ترکیب «ملاک های آمسِل» و رنگ آمیزی گرم، میزان بهبود پایین تری را نسبت به میزان حاصل از ملاک های «آمسِل» به تنهایی نشان داد. همچنین میزان بهبود پایین تر گزارش شده بر اساس رنگ آمیزی گرم، احتمالاً توانایی رنگ آمیزی گرم برای مشخص کردن گاردنرلاواژینالیس غیر زنده در محیط را نشان می دهد (۳).

میزان کلی عوارض جانبی برای گروه مصرف کننده مترونیدازول (۴۰٪) دو برابر گروه مصرف کننده کلیندامایسین (۲۰٪) بود. باید ذکر کرد که عوارض جانبی خفیف بود و هیچ بیماری به این دلیل مجبور به قطع دارو نشد. اسهال در چهار بیمار مصرف کننده کلیندامایسین گزارش شد ولی در هیچ مورد خون، چرک یا موکوس همراه مدفوع وجود نداشت و خودبخود بهبود یافت. هر چند کلیندامایسین عامل ایجاد کولیت غشای کاذب محسوب می شود (۱۳) اما هیچ یک از بیماران مورد مطالعه تا زمان پیگیری، دچار کولیت نشده بودند. تهوع و طعم فلزی و کاهش اشتها در گروه مترونیدازول بسیار شایعتر بود. «هیلیر» (۱۴) و «چریل» (۱) عوارض گوارشی مشابهی را در ۲۵٪ بیماران که مترونیدازول خوراکی گرفته بودند، گزارش کردند.

درمان واژینوز باکتریایی ممکن است خطر ایجاد ولوواژینیت کاندیدیایی را افزایش دهد. در تعداد قابل توجهی از بیماران مورد مطالعه (۱۳/۳٪) که مترونیدازول خوراکی مصرف کرده بودند، وجود ولوواژینیت کاندیدیایی علامت دار با بررسی های آزمایشگاهی توسط ۱۰٪ KOH اثبات شد. در تحقیقات گزارش شده توسط سایر محققین، شیوع ولوواژینیت کاندیدیایی بعد از درمان واژینوز باکتریایی در حدود ۲۰ تا ۴۰٪ گزارش شده است (۱۲ و ۱۴).

شیوع واژینیت کاندیدیایی علامت دار در مطالعه حاضر کمتر از مطالعات دیگر بود. این میزان مخصوصاً در مصرف کنندگان کلیندامایسین فقط معادل ۳/۳٪ گزارش شد. نتیجه نهایی این بود که کلیندامایسین جایگزین مناسبی برای مترونیدازول خوراکی در درمان واژینوز باکتریایی به خصوص در زنان باردار است.

## References

1. Cheryl S, Jack D, sebel MD. Bacterial vaginosis : Treatment with Clindamycin cream versus oral Metronidazole . Gynecol . 1992 ; 79 : 1020 - 3.
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 vagionsis: A comparison of oral Metronidazole . Metronidazole vaginal Gel, and Clindamycin vaginal cream. J. Fam. Pract. 1995; 41: 443 - 449.
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 Transm Infect 1998; 74(6): 443-9.
6. Ferris DG, Litaker MS, Woodward L. Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral Metronidazole. J Fam Pract. 1995; 41(5): 443-9.
7. Wayne, L. Greaves MD. Fac PJ. Clindamycin versus Metronidazole in the treatment of Bacteral 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. Non specific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14-22.
10. Mengel MB, Berg Ao, weaver CH. The effectiveness of single - does metronidazole therapy for patients and their partners with bacterial vaginosis. *J Fam pract* 1989; 28: 163.
11. Lugo - Miro v, Grenn M. Masur L . comparison of different Metronidazole therapeutic regiments for bacterial vaginosis. Ameta - analysis. *JAMA* 1992; 268: 92.
12. Schmitt c, sobel JD, meriwether c. Bacterial vaginosis: treatment with Clindamycin cream versus oral Metronidazole. *Obstet Gynecol*, 1992; 79: 1020-3.
13. Fekety R: Antibiotic - associated colitis, Principles and Practice of Infectious Disease. Second Edition In: Mandellol. 2th ed. Newyouk. John Wiley, 1986; 656.
14. Hillier SL, Lipinski C, Briselden AM, Eschen bach DA. Efficacy of intravaginal Metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obsetet Gynecol*, 1993; 81(6); 963-7.