

درمان واژینیت کاندیدیایی کمپلیک با فلوکونازول تک دوز و دوز مکرر: مطالعه آینده‌نگر در بیمارستان آرش در سال ۱۳۸۳

چکیده

منصور اشرفی نیا*

رباب بهدانی

زهرا کمیجانی

گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: واژینیت کاندیدیایی شایع‌ترین واژینیت در خانم‌ها و معمولاً به علت کاندیدا آلبیکنس است. دوره‌های واژینیت از نظر علل، علائم، پاسخ به درمان و میزان عود متغیر هستند. با توجه به شیوع بالای این نوع واژینیت و علائم متغیر آن، درمان با فلوکونازول در بیماران مبتلا به نوع کمپلیک آن بررسی شد. **روش بررسی:** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بدون کنترل دارونما می‌باشد. جامعه مورد مطالعه، بیماران ۶۵-۱۸ ساله مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان آرش با علائم واژینیت کاندیدیایی می‌باشند. تأثیر درمان با دوز منفرد و یا مکرر فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرم خوراکی بررسی شد. **یافته‌ها:** شدت علائم در دو گروه از بیماران درمان شده با پروتکل‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری نشان نداد. ارزیابی پاسخ بالینی و میکولوژیک به درمان نشان داد که بیماران مبتلا به بیماری شدید که با Sequential Dose فلوکونازول درمان شده‌اند، وضعیت بهتری نسبت به زیرگروه دیگر دارند. اختلاف بین شدت بیماری و فراوانی پاسخ مثبت به درمان در کشت در بیماران مبتلا به بیماری راجعه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. **نتیجه‌گیری:** ولو واژینیت‌های راجعه با شدت ملایم تا متوسط به درمان با دوز منفرد فلوکونازول در مدتی کوتاه پاسخ مناسبی می‌دهند. میزان بالای کشت مثبت واژینال در روز ۳۵ در تمامی زیرگروه‌ها، بار دیگر محدودیت فلوکونازول و سایر داروهای آزول را به‌عنوان یک داروی Fungistatic تأیید نمود. این موضوع نیز ضرورت دستیابی به نوعی داروی ضدقارچ را با خصوصیت کشندگی قارچ آشکار می‌نماید.

کلمات کلیدی: واژینیت، کاندیدا، فلوکونازول.

*نویسنده مسئول: تهران، خیابان رسالت، خیابان رشید، جنب کلانتری ۱۲۶، بیمارستان آرش.
تلفن: ۷۷۸۸۷۵۱
email: ashrafinia@gmail.com

مقدمه

مثبت به تشخیص خواهیم رسید.^۲ درمان‌های مختلفی برای واژینیت کاندیدیایی در دو دهه گذشته بیان شده است. رایج‌ترین عوامل درمانی آزولها هستند که به‌صورت موضعی در غلظت‌ها و فرمول‌های مختلف و یا به‌صورت سیستمیک تجویز می‌شوند.^۳ فلوکونازول یک ضدقارچ سیستمیک است که کاملاً مؤثر و ایمن است. این دارو به صورت کپسول‌های ۱۵۰ و ۵۰ mg موجود است و در درمان واژینیت کاندیدیایی به‌صورت دوز منفرد ۱۵۰ میلی‌گرمی (Single Dose) تجویز می‌شود. موارد ساده و خفیف بیماری به‌طور معمول (حدوداً ۸۰٪) به درمان رایج پاسخ می‌دهند. بیماری‌های شدید سیستمیک، درمان با استروئید و ضعف ایمنی سبب تغییر فلور طبیعی واژن و مقاومت کاندیدا می‌شوند. توصیه شده که در موارد شدید بیماری سه روز پس از دوز اول، یک دوز اضافه (Sequential Dose) استفاده

واژینیت کاندیدیایی شایع‌ترین واژینیت در خانم‌ها و معمولاً به علت کاندیدا آلبیکنس می‌باشد (۹۰٪). بیمار با شکایات مختلفی مراجعه می‌کند و بیماری اکثراً با قرمزی و خارش ناحیه ولو و واژن، همراه با ترشحات سفیدرنگ دلمه‌مانند و گاهی خشک، در واژن ظاهر می‌کند. دوره‌های واژینیت از نظر علل، علائم، پاسخ به درمان و میزان عود متغیر هستند و بر این اساس در طبقه‌بندی جدید سال ۱۹۹۷ واژینیت کاندیدیایی به دو نوع کمپلیک و غیر کمپلیک طبقه‌بندی شده است.^۱ تشخیص واژینیت کاندیدیایی به جواب اسمیر مرطوب، که با KOH ده درصد انجام می‌شود و مشاهده هایف یا میسیلیوم در لام، بستگی دارد. زمانی که اسمیر منفی باشد، تشخیص با کشت ثابت می‌شود. البته اسمیر در اکثر موارد مثبت است و با دیدن اسمیر

سرویسیت داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. بعد از اخذ رضایت‌نامه، بیماران از لحاظ شدت عفونت اخیر برای تعیین انواع شدید و راجعه، طبقه‌بندی شدند. در مواردی که بیمار هم معیارهای بیماری شدید و هم معیارهای بیماری راجعه را داشت، برای رعایت تصادفی بودن مطالعات، در گروه واژینیت شدید قرار داده می‌شد. شدت واژینیت بر یک پایه نیمه‌کمی شامل ۱، ۲ و ۳ برای حضور و شدت خارش و هر یک از علائم زیر تعیین شد: اریتم ولو یا واژن، ادم، خراشیدگی و ترک‌های سطحی ولو. برای کنار گذاشتن واژینیت‌های خفیف کاندیدیایی، تنها بیماران واجد نمره بیشتر از چهار وارد مطالعه شدند. بیمارانی که نمره بزرگتر یا مساوی هفت داشتند به‌عنوان ولو و واژینیت شدید و مابقی بیماران که دارای نمره بیش از چهار و سابقه حداقل چهار دوره واژینیت کاندیدیایی در یک سال گذشته بودند تحت عنوان واژینیت راجعه طبقه‌بندی شدند. بیمارانی که به مطالعه وارد شدند پذیرفتند که از راههای پیشگیری از بارداری استفاده نمایند. برخی از آنها نیز یائسه بودند. بیمارانی که pH واژن آنها بیش از ۴/۵ بود، در طی ۱۲ ماه گذشته تست پاپ غیر طبیعی داشتند، در طی چهار هفته قبل از مطالعه داروهای ضدقارچ خوراکی و یا وریدی مصرف کرده بودند و یا یک هفته قبل از مطالعه از ترکیبات ضدقارچ موضعی واژینال استفاده نموده بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. از تمامی بیماران کشت ترشحات واژن به عمل آمد. سپس هر کدام از دو گروه (واژینیت شدید و واژینیت راجعه) به دو زیر گروه به‌صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی تقسیم شدند. بیماران یکی از زیرگروه‌ها تنها یک دوز منفرد ۱۵۰ میلی‌گرمی فلوکونازول خوراکی دریافت داشتند. بیماران زیر گروه دوم پس از ۷۲ ساعت یک دوز ۱۵۰ میلی‌گرمی دیگر از فلوکونازول خوراکی مصرف نمودند. در صورتی که پس از آماده شدن کشت هر بیمار، جواب آن منفی گزارش می‌شد، آن بیماران از مطالعه خارج می‌شدند. ارزیابی پاسخ بالینی و میکولوژیک به درمان در روزهای ۲ ± ۱۴ و ۵ ± ۳۵ پس از درمان اولیه انجام شد. در همین ویزیت‌ها، بیماران به‌طور کامل از لحاظ دارا بودن علائم و نشانه‌های بیماری مورد معاینه قرار گرفتند. به علائم و نشانه‌های بیماران نیز در طی این ویزیت‌ها نمره تعلق گرفت. درمان کامل بیماری (Cure) به‌صورت رفع علائم و نشانه‌های اولیه بیماری با نمره کلی مساوی یا کمتر از دو، بهبود بیماری (Improvement) به کاهش شدت علائم و

شود.^۱ با توجه به شیوع بالای واژینیت کاندیدیایی و متغیر بودن علائم و نشانه‌های بیماری و شکایات زیاد بیماران بر آن شدیم که روش درمانی ارجح با فلوکونازول را در بیماران مبتلا به واژینیت کاندیدیایی کمپلیکته بررسی نماییم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی طرح‌ریزی شده و بدون کنترل دارونما و باز می‌باشد. جامعه مورد مطالعه، کلیه بیماران ۶۵-۱۸ ساله مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان آرش در سال ۱۳۸۳ با علائم واژینیت کاندیدیایی حاد و دارای شرایط زیر می‌باشند. معیارهای ورود: سن بین ۱۸ تا ۶۵ سال، دارا بودن نشانه‌ها و علائم دال بر دوره حاد ولو و واژینیت، سابقه ولو و واژینیت شدید و یا راجعه، دارا بودن pH طبیعی واژن و آزمون Wet مثبت. معیارهای خروج: تمامی بیمارانی که یک یا چند معیار از معیارهای زیر را کسب نمودند کشت منفی برای کاندیدا، بیماران با عفونت واژینال mixed (شامل واژینوز باکتریال، تریکومونیاژیس و عفونت‌های همراه مثل هرپس یا سرویسیت)، بیماران باردار (به‌دلیل اینکه در حاملگی فلوکونازول کنترا اندیکاسیون دارد)، بیماران شیرده (به‌علت اینکه اثر آن روی شیردهی مشخص نیست)، سابقه حساسیت به آزولها، داشتن بیماری کبدی و داشتن بیماری کلیوی. حجم نمونه ۴۹۲ نفر تخمین زده شد ولی با توجه به مشکلات مطرح شده، تعداد بیشتری از بیماران (۵۱۴ نفر) در ابتدا وارد مطالعه شدند که تعدادی از آنها در طی مطالعه کنار گذاشته شدند (۸۹ نفر). در نهایت اطلاعات مربوط به ۴۲۵ بیمار وارد مرحله تجزیه و تحلیل شد. تمام بیمارانی که واجد معیارهای ورود و فاقد معیارهای خروج بوده و در سال ۱۳۸۳ به درمانگاه بیمارستان آرش مراجعه نمودند، تا تکمیل حجم نمونه (۵۱۴ بیمار)، وارد مطالعه شدند. بیماران بین ۱۸ تا ۶۵ سال در طی یک دوره واژینیت حاد وارد این مطالعه شدند. با توجه به حضور علائم عفونت ولو و واژینیت (خارش، سوزش ادرار، تحریک، احساس خارش، ترشح غیرطبیعی) و نشانه‌های آن (ادم، اریتم و خراشیدگی و ترک‌های سطحی ولو)، pH طبیعی واژن و آزمون مثبت Wet، برای بیماران تشخیص واژینیت کاندیدیایی گذاشته شد بیمارانی که عفونت‌های مختلط واژینال شامل واژینوز باکتریایی و تریکومونیاژیس و یا عفونت‌های همراه مانند هرپس تناسلی و

درمان شده با پروتکل‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری نشان نداد. تنها در گروه‌بندی بیماران به دو گروه شدید و راجعه اختلاف معنی‌داری در فراوانی خراشیدگی و ترک‌های سطحی پوست مشاهده شد ($p=0/048$). ارزیابی پاسخ بالینی و میکولوژیک به درمان نشان داد که بیماران مبتلا به بیماری شدید که با Sequential Dose فلوکونازول درمان شده‌اند، وضعیت بهتری نسبت به زیرگروه دیگر دارند. اختلاف بین شدت بیماری و فراوانی پاسخ مثبت به درمان در کشت در بیماران مبتلا به بیماری راجعه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. از طرف دیگر در این گروه، فراوانی پاسخ ناموفق میکولوژیک به هر دو پروتکل درمانی در ویزیت سوم حدوداً دو برابر این میزان در ویزیت دوم بود که این تغییر کاملاً معنی‌دار بود. (جدول ۳) با توجه به غیرقابل اعتماد بودن و در اکثر موارد فقدان نوعی کاندیدیا در برگه‌های گزارش آزمایشگاه، تجزیه و تحلیل اطلاعات در این بخش مقدور نبود ولی با توجه به شیوع پایین گونه‌های غیر آلبیکنس، از تأثیر احتمالی آن صرف نظر شد.

بحث

این مطالعه توانایی دوز منفرد فلوکونازول را حتی در بیماران کمپلیک تأیید نمود. بیماران مبتلا به واژینیت شدید با اضافه شدن یک دوز مجدد فلوکونازول به‌طور معنی‌داری به سطح بالاتری از درمان کامل و بهبودی در روز ۱۴ و ۳۵ دست یافتند. در واژینیت شدید هدف درمانی از بین بردن علائم و نشانه‌های بیماری نهایتاً در عرض دو هفته پس از درمان می‌باشد. دوره مجدد درمانی به‌علت باقی ماندن و یا عدم رفع علائم بیماری، ناکافی بودن درمان اولیه را نشان می‌دهد. فواید بالینی دوز دوم فلوکونازول در بیماران مبتلا به ولو و واژینیت شدید بدون توجه به سابقه واژینیت راجعه، در این مطالعه آشکار است. فواید بالینی دوز دوم فلوکونازول در بیماران مبتلا به ولو و واژینیت شدید بدون توجه به سابقه واژینیت راجعه، در این مطالعه آشکار است. اگرچه میزان کشت مثبت پس از دوز دوم فلوکونازول کمتر از همین میزان در بیمارانی بود که دوز منفرد فلوکونازول دریافت داشتند، ولی این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود. نکته قابل توجه اینکه به‌دلیل قابل اعتماد نبودن نتایج آزمایشگاه از سوش‌های کاندیدیا، آنالیز و بررسی اثر مخدوش‌کننده این عامل در مطالعه ما میسر نبود، هر چند که شیوع کم گونه‌های

نشانه‌های اولیه بیماری به‌میزان حداقل ۵۰٪ و شکست درمانی (Failure) به مقادیر کمتر از اعداد ذکر شده، اطلاق شد. در هر نوبت از ویزیت‌ها، آزمون Wet و کشت برای تمام بیماران انجام شد. بیمارانی که در ویزیت روز ۱۴ با شکست درمانی مواجه بودند از مطالعه خارج گشتند و بیمارانی که در روز ۱۴، درمان شده و یا بهبود یافته بودند، بدون توجه به وضعیت میکولوژیک، در روز ۳۵، مورد ارزیابی مجدد قرار گرفتند. تأثیر درمان با دوز منفرد Single و یا مکرر Sequential فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی خوراکی، با ارزیابی پاسخ بالینی و میکولوژیک بررسی شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات، با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست یازدهم تجزیه و تحلیل نتایج انجام گرفته و تغییرات احتمالی در قالب جداول و نمودارها محاسبه RR و OR به نمایش درآمد. در سطح اطمینان ۹۵٪ برای تعیین معنی‌دار بودن تغییرات احتمالی متغیرهای کمی از ANOVA و برای متغیرهای کیفی از χ^2 استفاده شد. بیماران از چگونگی مطالعه، فواید و نتایج آن مطلع شده و رضایت‌نامه اخذ گردید. مفاد بیانیه هلسینکی در مورد مطالعات بر روی انسانها مدنظر بود.

یافته‌ها

در مجموع ۴۲۵ بیمار وارد مطالعه شدند که حداقل یک دوز ۱۵۰ میلی‌گرمی فلوکونازول خوراکی دریافت کردند. از این تعداد، ۲۲۱ بیمار (۵۲٪) فلوکونازول خوراکی Single Dose و ۲۰۴ بیمار (۴۸٪) فلوکونازول خوراکی Sequential Dose مصرف نمودند (جدول ۱). میانگین سنی بیماران ۳۱/۰۴ و ۳۲/۱۵ سال به‌ترتیب برای بیمارانی که تحت درمان با فلوکونازول Single Dose و فلوکونازول Sequential Dose درمان قرار گرفتند، محاسبه شد، که از لحاظ آماری با استفاده از آنالیز واریانس اختلاف معنی‌داری بین دو زیرگروه مشاهده نشد ($p=0/51$). همچنین اختلاف دو گروه در مشخصات دموگرافیک شامل طول مدت دوره اخیر بیماری و ولو و واژینیت حاد ($p=0/18$)، تعداد دفعات ابتلا به بیماری و ولو و واژینیت در یک‌سال گذشته ($p=0/43$)، میانگین نمره محاسبه شده برای شدت بیماری ($p=0/86$) و فراوانی عوامل مستعد‌کننده ($p=0/29$)، نیز از لحاظ آماری معنادار نبود. (جدول ۲) در محاسبه نمره شدت بیماری، وضعیت و شدت خارش، سوزش، ترشح، اریتم، ادم، محاسبه شده است. قابل ذکر است که شدت این علائم در دو گروه از بیماران

جدول-۱: فراوانی افراد شرکت‌کننده در مطالعه بر حسب نوع بیماری و درمان

نوع بیماری	فراوانی	نوع درمان		مجموع
		Single dose	Sequential dose	
نوع شدید	فراوانی مطلق	۱۰۶	۱۱۴	۲۲۰
	فراوانی نسبی در بیماری	٪۴۸/۲	٪۵۱/۸	٪۱۰۰
	فراوانی نسبی در درمان	٪۵۲	٪۵۱/۶	٪۵۱/۸
	فراوانی نسبی در کل	٪۲۴/۹	٪۲۶/۸	٪۵۱/۸
نوع راجعه	فراوانی مطلق	۹۸	۱۰۷	۲۰۵
	فراوانی نسبی در بیماری	٪۴۷/۸	٪۵۲/۲	٪۱۰۰
	فراوانی نسبی در درمان	٪۴۸	٪۴۸/۴	٪۴۸/۲
	فراوانی نسبی در کل	٪۲۳/۱	٪۲۵/۲	٪۴۸/۲
مجموع	فراوانی مطلق	۲۰۴	۲۲۱	۴۲۵
	فراوانی نسبی در بیماری	٪۴۸/۰	٪۵۲/۰	٪۱۰۰
	فراوانی نسبی در درمان	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰
	فراوانی نسبی در کل	٪۴۸/۰	٪۵۲/۰	٪۱۰۰

جدول-۲: خصوصیات دموگرافیک بیماران

فراوانی / میانگین	Sequential Dose	Single Dose
فراوانی مطلق (نسبی) بیماران	۲۲۱ (٪۵۲/۰)	۲۰۴ (٪۴۸/۰)
میانگین (انحراف معیار) سن بیماران	۳۱/۰۴ (۶/۷۳)	۳۲/۱۵ (۵/۴۱)
میانگین (انحراف معیار) طول دوره اخیر	۵ (۱/۰۳)	۵ (۰/۸۹)
میانگین (انحراف معیار) تعداد دفعات بیماری	۶ (۰/۵)	۷ (۰/۱۱)
میانگین (انحراف معیار) نمره شدت بیماری	۸ (۰/۳۷)	۷ (۰/۰۶)
فراوانی مطلق (نسبی) دیابت	۵ (٪۲)	۳ (٪۱)
فراوانی مطلق (نسبی) مصرف OCP	۷۳ (٪۳۳)	۶۸ (٪۳۳)

جدول-۳: مقایسه پروتکل های درمانی در خانمهای مبتلا به ولووژینیت شدید

پاسخ به درمان	Single Dose	Sequential Dose	Odds Ratio	P value
روز چهاردهم:				
درمان، بهبودی بالینی	۸۸ (٪۸۳)	۱۰۵ (٪۹۲/۱)	۲/۳۹	۰/۰۰۱
شکست بالینی	۱۸ (٪۱۷)	۹ (٪۷/۹)		
شکست میکولوژیک	۲۶ (٪۲۴/۵)	۱۷ (٪۱۴/۹)	۱/۸۵	۰/۰۸۴
روز سی و پنجم:				
درمان، بهبودی بالینی	۷۳ (٪۶۸/۸)	۹۱ (٪۷۹/۸)	۱/۷۹	۰/۰۰۹
شکست بالینی	۳۳ (٪۳۱/۲)	۲۳ (٪۲۰/۲)		
شکست میکولوژیک	۴۳ (٪۴۰/۶)	۲۹ (٪۲۵/۴)	۲/۰۰	۰/۰۶۲

فلوکونازول در مدتی کوتاه پاسخ مناسبی می‌دهند. بحث دیگری که برای این بیماران مطرح است، جلوگیری از بازگشت بیماری در آینده است. این مطالعه قادر به تعیین مدت زمان مناسب برای درمان بیماران مبتلا به واژینیت راجعه نبود و پیشنهاد می‌شود که مطالعه دیگری در این زمینه طراحی و اجرا گردد. میزان بالای کشت مثبت واژینال در روز ۳۵ در تمامی زیرگروه‌ها، بار دیگر محدودیت فلوکونازول و سایر داروهای آزول را به‌عنوان یک داروی Fungistatic تأیید نمود. این موضوع نیز ضرورت دستیابی به نوعی داروی ضدقارچ را با خصوصیت کشندگی قارچ آشکار می‌نماید. در نهایت می‌توان اینگونه بیان نمود که اکثر خانم‌ها مبتلا به انواع غیرعارضه‌دار واژینیت هستند و به‌خوبی به درمان‌های کوتاه‌مدت پاسخ می‌دهند.^{۱۶} این مطالعه مزایای استفاده طولانی‌تر از فلوکونازول در بیماران مبتلا به نوع شدید بیماری را نشان داد. خانم‌های مبتلا به بیماری راجعه به درمان کوتاه‌مدت با آزول‌ها پاسخ می‌دهند. از آنجا که عود میکولوژیک شایع می‌باشد، توصیه می‌شود این بیماران تحت درمان نگهدارنده قرار گیرند تا از عودهای آینده جلوگیری شود.

غیرآلیکس، عاملی قوی برای صرف‌نظر کردن از این موضوع می‌باشد.^{۱۰-۱۵} در بیماران مبتلا به انواع راجعه که بیماری آنها شدید نبود، اضافه کردن دوز دوم فلوکونازول به رژیم درمانی بیماران، نتوانست در میزان بهبود بالینی و میکولوژیک آنها نسبت به آنچه دوز منفرد فلوکونازول ایجاد می‌نمود، تغییر معنی‌داری ایجاد نماید. اگرچه یک مطالعه درمان شدیدتری را برای این بیماران پیشنهاد کرده ولی وجود احتمالی بیماری همراه در بیماران مطالعه مذکور ارزیابی نشده است.^۲ از دو کارآزمایی بالینی چند مرکزی با کنترل دارونما، یک مطالعه نشانگر مؤثر بودن پیشگیری از کاندیدیازیس راجعه با استفاده از فلوکونازول ماهانه برای مدت چهار تا ۱۲ ماه بوده است.^{۱۶} با تجویز پیشگیرانه چهار ماه، میزان عود نوع راجعه در خانم‌هایی که فلوکونازول دریافت داشتند، کمتر از افرادی بود که دارونما دریافت می‌کردند، و برای افرادی که ۱۲ ماه درمان پروفیلاکسی دریافت نمودند، میزان عود در گروه فلوکونازول به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه دارونما بود. مطالعه ما اثبات می‌کند که خانم‌های مبتلا به ولوو واژینیت راجعه با شدت ملایم تا متوسط به درمان با دوز منفرد

References

- American Academy of Pediatrics. Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. 2000.
- Anderson MR, Klink K, Cohn A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004; 291: 1368-79.
- Barousse MM, Van Der Pol BJ, Fortenberry D, Orr D, Fidel PL Jr. Vaginal yeast colonisation, prevalence of vaginitis, and associated local immunity in adolescents. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 48-53.
- Callahan DB, Weinberg M, Gunn RA. Bacterial vaginosis in pregnancy: diagnosis and treatment practices of physicians in San Diego, California, 1999. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 645-9.
- Daniels RV, McCuskey C. Abnormal vaginal bleeding in the nonpregnant patient. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21: 751-72.
- Gardner JJ. Comparison of the vaginal flora in sexually abused and nonabused girls. *J Pediatr* 1992; 120: 872-7.
- Hammill HA. Normal vaginal flora in relation to vaginitis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 329-36.
- Hardick J, Yang S, Lin S, Duncan D, Gaydos C. Use of the Roche LightCycler instrument in a real-time PCR for *Trichomonas vaginalis* in urine samples from females and males. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5619-22.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737-42.
- Jenny C. Sexually transmitted diseases and child abuse. *Pediatr Ann* 1992; 21: 497-503.
- Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. 1997. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1122-8.
- Alangaden G, Chandrasekar PH, Bailey E, Khaliq Y. Antifungal prophylaxis with low-dose fluconazole during bone marrow transplantation. The Bone Marrow Transplantation Team. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 919-24.
- Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 128-32.
- Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 964-72.
- Anaissie EJ, Paetznick VL, Ensign LG, Espinel-Ingroff A, Galgiani JN, Hitchcock CA, et al. Microdilution antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* with and without agitation: an eight-center collaborative study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2387-91.
- Del Favero A, Menichetti A, Micozzi G, Bucaneve K, Martino P, GIMEMA Infection Program. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients (<1,000/mmc) with haematologic malignancy: a double-blind trial to compare itraconazole oral solution (IOS) with placebo (PLA): LM-84; p. 380. In Program and Abstracts of the 37th Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology: Washington DC: 1997.

Single and multiple dose Fluconazole in the treatment of candidia vulvovaginitis: a prospective comparative study

Ashrafinia M.*
Behdani R.
Komijani Z.

Department of Obstetrics and
Gynecology

Tehran University of Medical
Sciences

Abstract

Background: Vulvovaginal candidiasis, the most common type of vaginitis, is usually caused by *Candida albicans*. Patients experience a variety of symptoms. There are many types of vulvovaginal candidiasis with various microbial causes, symptoms, host circumstances, recurrence rates, and responses to treatment. The purpose of this study was to find the best method of treatment of complicated vaginitis as determined by its high prevalence, varying symptoms and signs and patient complaints.

Methods: In this open clinical trial without placebo control, we studied all patients aged 18 to 65 years, suffering from vaginitis symptoms that presented at the gynecological clinic of Arash Hospital, Tehran, Iran, during the year 2004. After obtaining informed consent, we assessed the response to a treatment of single 150 mg dose of fluconazole in one group, and sequential 150 mg doses of fluconazole in the other. The analysis was performed using SPSS statistical software (version 11).

Results: With regard to symptom severity, no significant difference was found between the groups. The rate of excoriation and fissure formation demonstrated significant difference between the two groups ($p=0.048$). Assessment of clinical and mycological response proved that patients with severe vaginitis treated with sequential doses of fluconazole had a better general status than those in the other group. The difference between the severity of vaginitis and positive response to the treatment in culture was not significant among patients with recurrent vaginitis.

Conclusion: Patients with mild to moderate recurrent vaginitis show better response to treatment. The high rate of positive culture on day 35 reconfirms the limitation of fluconazole and other azoles as fungistatic drugs.

Keywords: Vulvovaginal candidiasis, recurrent, fluconazole.

* Corresponding author: Arash Hospital, Rashid St., Resalat Ave., Tehran. Tel: +98-21-77888751 email: ashrafinia@gmail.com