

Vulvovajinal Kandidiazis Tedavisinde Tek Doz Flukonazol ile 5 Gün Süreli Ketokonazol Kullanımının Karşılaştırılması

A COMPARISON OF SINGLE-DOSE ORAL FLUCONAZOLE WITH 5- DAY ORAL KETOCONAZOLE IN THE TREATMENT OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

Salim ERKAYA*, Tefvik SİPAHİ*, Meltem ÖZEN**, irfan KUTLAR*, Yıldırım TARIKÂHYA*

Zübeyde Hanım Doğumevi *Kadın Hastalıkları Doğum Uzmanı,
"infeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, ANKARA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada vulvovajinal kandidiazisli hastalarda tek doz 150 mg oral Flukonazol ile 5 gün süreyle 12 saatte bir 200 mg oral Ketokonazol'un klinik ve mikolojik etkinliği karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Sağlık Bakanlığı Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi

Materyal ve Metod: Vajinal akıntı, kaşıntı, yanma şikayetleri ile polikliniğimize başvuran ve üst vajenden alınan sürüntü örneklerinden yapılan direkt mikroskopik inceleme ve vajan kültürlerinde *Candida albicans* tespit edilen 112 hasta çalışma kapsamına alındı. Rastgele seçilmiş 56 hastaya tek doz 150 mg oral Flukonazol, 56 hastaya da 5 gün süreyle 12 saatte bir 200 mg oral ketokonazol verildi. Tedavi başlangıcından 7-10 gün ve 30-40 gün sonra hastalar klinik ve mikolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tedaviden 7-10 gün sonraki (kısa dönem) klinik etkinlik flukonazol grubunda %96, ketokonazol grubunda %93.75, mikolojik etkinlik ise flukonazol grubunda %84.6, ketokonazol grubunda ise %83.3 olarak tespit edildi. Her iki tedavi grubunda kısa dönem kontrollerde klinik ve mikolojik etkinlik oranlarında önemli farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Tedaviden 30-40 gün sonraki (uzun dönem) klinik etkinlik flukonazol grubunda %87.6, ketokonazol grubunda %84.8 olarak, mikolojik etkinlik ise flukonazol grubunda %79.6, ketokonazol grubunda ise %78.26 olarak tespit edildi. Uzun dönem kontrollerde de her 2 tedavi grubunda klinik ve mikolojik etkinlik oranlarında önemli farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda gerek 150 mg tek doz oral flukonazol gerekse günde 2 kez 200 mg, 5 gün süreyle kullanılan ketokonazol'un vulvovajinal kandidiazisin tedavisinde eşit derecede etkin olduğu görüldü. Yan etkiler her 2 tedavi grubunda da ihmal edilebilir düzeydeydi. Flukonazol'un tek doz kullanımı ve hepatotoksisite riski'nin bulunmaması, ketokonazol kullanımına göre Flukonazol'u daha avantajlı konuma getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vulvovajinal kandidiazis, Ketokonazol, Flukonazol

T Klin Jinekoloj Obst 1994,1:41-45

Geliş Tarihi: 17.12.1993

Kabul Tarihi: 26.01.1994

Yazışma Adresi: Salim ERKAYA

Sağlık Bakanlığı Zübeyde Hanım Doğumevi
Telsizler-ANKARA

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4

SUMMARY

Objective: To compare the effects of single dose oral fluconazole (150 mg) and five days oral ketoconazole therapy (2x200 mg) in patients with vulvovaginal candidiasis.

Institution: Zübeyde Hanım Maternity Hospital, Ankara

Material and Methods: 112 patients with microbiological confirmation of vulvovaginal candidiasis prospectively randomized for antimicrobial therapy. 56 patients were given 150 mg single dose oral fluconazole and 56 patients had oral ketoconazole 2x200 mg for five days. Patients were reanalyzed at the 7th-10th and 30th-40th days of therapy with clinical and microbiological methods.

Results: Clinical effectiveness was found to be 96% in fluconazole group and 93.75% in the ketoconazole group at the 7th-10th days of therapy (early period) ($p>0.05$). Microbiological effectiveness were found to be 84.6% and 83.3% respectively ($p>0.05$). At the 30th-40th days of therapy clinical effectiveness was found to be 87.6% in fluconazole group and 84.6% in ketoconazole group ($p>0.05$). Microbiologic effectiveness was 79.6% and 78.26% respectively ($p>0.05$).

Conclusion: The effectiveness of single dose oral fluconazole and five days oral ketoconazole were found to be similar in patients with vulvovaginal candidiasis. Side effects could be ignored in both groups. The availability of single dose usage with no risk of hepatotoxicity was evaluated to be the advantage of fluconazole therapy.

Key Words: Vulvovaginal candidiasis, Fluconazole, Ketoconazole

Anatolian J Gynecol Obst 1994,1:41-45

Vulvo-vajinal kandidiazis dünya üzerinde yaygın bir sağlık sorunudur. Vulvo-vajinal fungal enfeksiyonların %80'inden daha fazlasında etken *Candida albicans*'tır (1,2). *Candida crusei*, *Candida pseudotropicalis*

kalis, Candida tropikalis, Candida parapsilosis ve Torulopsis glabrata'da vulvovajinal fungal enfeksiyonlardan sorumlu olabilir (3-5).

Cinsel olarak aktif kadınların yaklaşık %20'sinin vajenlerinde candida tespit edilebilir. Asemptomatik olan bu kadınlarda Candida albicans'ın normal vajinal floranın bir parçası sayılıp sayılmaması konusu tartışmalıdır. Genel olarak kabul edilen görüş candida'nın enfeksiyona yatkınlık sağlayan lokal veya sistemik bazı değişiklikler'olduğunda iltihabi hastalık oluşturan fırsatçı bir patojen olduğu şeklindedir (3,7).

Genellikle yaşamı tehdit etmemesine rağmen hafif derecede akıntıdan, ciddi perineal rahatsızlık ve dispareniye kadar değişen semptomlara neden olan bu hastalığa erişkin kadınların %75'i yaşamlarının herhangi bir döneminde en az bir kez yakalanmaktadır (3,6).

Prospektif olarak planladığımız bu çalışmada jinekoloji pratiğinde sık karşılaşılan semptomatik vulvo-vajinal kandidiasisli hastalarda tek doz 150 mg oral Flukonazol ile 5 gün süreyle günde 2 kez 200 mg oral Ketokonazol tedavisinin klinik ve mikolojik etkinliğini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

1.9.1992-31.8.1993 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi Kadın Hastalıkları polikliniğine vajinal akıntı, kaşıntı, yanma şikayetleri ile başvuran ve üst vajenden alınan sürüntü örneklerinden yapılan direkt mikroskopik inceleme ve vajen kültürlerinde Candida albicans tespit edilen hastalardan 112'si çalışma materyalimizi oluşturdu.

- Gebeler ve laktasyonda olanlar
- Diabetes Mellitusu olanlar
- Trikomonas veya nonspesifik vajiniti olanlar
- Renal ve hepatic fonksiyon bozukluğu gösterenler
- Son bir ay içinde herhangi bir antifungal ajan alanlar
- Barbitürat, antikoagülan, antidiabetik, antibiyotik, kortikosteroid, immunosupressif ilaç kullanmakta olanlar
- Azol ihtiva eden droglara karşı hassasiyeti olduğu bilinen hastalar çalışma kapsamına dahil edilmedi.

Çalışma grubuna alınacak hastalara ilaç kullanımı ve 7-10 gün ve 30-40 gün sonraki kontrollere gelmeleri gerektiği konusunda açıklama yapıldı. Kontrollere geleceğini bildiren hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Kontrollere gelmeyi sözlü olarak taahhüt eden, direkt mikroskopik inceleme ve Sabouraud besiyerinde yapılan kültürde Candida albicans tespit edilen vulvovajinal kandidiasisli hastalarda tedaviye başlamadan önce muayene bulgusu olarak eritem, erozyon ve semptom olarak kaşıntı, yanma, akıntı şiddetine göre 0

Tablo 1. Her iki grup hasta için demografik bilgiler
Table 1. Demographic data of the patients in both groups

Demografik Özellik	Flukonazol Grubu (n=56)	Ketokonazol Grubu (n=56)
Ortalama yaş	27.4	28.6
Ortalama ağırlık (kg)	60.5	59.7
Semptomların başlangıç süresi		
-1 aydan az	44	47
-1 aydan fazla	12	9
Önceden antifungal tedavi	23	26

Tablo 2. Tedaviden 7-10 gün sonraki (Kısa Dönem) klinik değerlendirme sonuçları.

Table 2. The clinical results 7-10 days after the treatment

Klinik Değerlendirme	Flukonazol Grubu (n=52)		Ketokonazol Grubu (n=48)	
	Sayı	%	Sayı	%
Klinik Şifa	43	83.00	39	81.25
Klinik Düzeltme	7	13.0	6	12.50
Klinik Başarısızlık	2	4.0	3	6.25
Toplam	52	100.0	48	100.0

ile 3 arasında (0-yok, 1-hafif, 2-orta, 3—şiddetli) skorlanarak kaydedildi.

Rastgele seçimle 56 olguya tek doz 150 mg Flukonazol kapsül, diğer 56 olguya da 12 saatte bir 200 mg olmak üzere 5 gün süreyle Ketokonazol tablet oral olarak verildi. Tedavi başlangıcından 7-10 gün sonra birinci kontrol (kısa dönem kontrolü), 30-40 gün sonra da ikinci kontrol (uzun dönem kontrolü) için hastalar hastaneye çağrıldılar. Her kontrolde hastalardaki semptomlar ve muayene bulguları değerlendirildi. Üst vajenden 3 adet sürüntü materyali alındı. Kandida miçelleri ve sporları ve Trikomonas vajinalis görebilmek için %10 KOH ve serum fizyolojik ile hazırlanmış preparatlarda direkt mikroskopik inceleme yapıldı. Neisseria gonorrhoea gibi diğer enfeksiyon sebeplerini ortaya çıkarmak için fresh preparat hazırlandı. Kültür için Sabouraud besiyerine ekim yapıldı. Yan etkiler kaydedildi.

Kontrollerde toplam skorları 0-1 olan olgular klinik şifa, 2-4 olanlar klinik düzeltme, 5-15 olanlar klinik başarısızlık olarak değerlendirildi. Klinik şifa ve düzeltme görülen hastalarda ilacın klinik etkinliğinin olduğu kabul edildi.

Her iki hasta grubundaki klinik ve mikolojik etkinlik sonuçları kısa ve uzun dönem için istatistik olarak değerlendirildi. Değerlendirme için X² (Chi-kare) testi kullanıldı.

Tablo 3. Tedaviden 7-10 gün sonraki (kısa dönem) vajinaf kültür sonuçları.

Table 3. Vaginal culture results 7-10 days alter the treatment

Vajinal kültür sonucu	Flukonazol Grubu (n-52)		Ketokonazol Grubu (n-48)	
	Sayı	%	Sayı	%
Kültür Negatif	44	84.6	40	83.3
Kültür Pozitif	8	15.4	8	16.7
Toplam	52	100.0	48	100.0

Tablo 4. Tedaviden 30-40 gün sonraki (uzun dönem) klinik değerlendirme sonuçları.

Table 4. The clinical results 30-40 days after the treatment

Klinik Değerlendirme	Flukonazol Grubu (n-49)		Ketokonazol Grubu (n-46)	
	Sayı	%	Sayı	%
Klinik Şifa	41	83.6	38	82.6
Klinik Düzeltme	2	4.0	1	2.2
Klinik Başarısızlık	6	12.4	7	15.2
Toplam	49	100.0	46	100.0

Tablo 5. Tedaviden 30-40 gün sonraki (uzun dönem) vajinal kültür sonuçları.

Table 5. Vaginal culture results 30-40 days after the treatment

Vajinal kültür sonucu	Flukonazol Grubu (n-49)		Ketokonazol Grubu (n-46)	
	Sayı	%	Sayı	%
Kültür Negatif	39	79.6	36	78.26
Kültür Pozitif	10	20.4	12	21.74

BULGULAR

Toplam 112 hasta çalışma kapsamına alındı. Bunlardan 56 olguya Flukonazol, diğer 56 olguya da Ketokonazol verildi. Flukonazol grubundaki hastalardan 4'ü, Ketokonazol grubundaki hastalardan 8 tanesi 7-10 gün sonraki birinci kontrole gelmediklerinden kısa dönem kontrol için Flukonazol grubunda 53, Ketokonazol grubunda ise 48 hasta değerlendirmeye alındı.

30-40 gün sonraki uzun dönem kontrole gelen ve değerlendirilebilen hasta sayısı Flukonazol grubu için 49, Ketokonazol grubu için de 46 hastaydı.

Her iki gruptaki hastalar için demografik bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her iki tedavi grubu için demografik özellikler benzerdi.

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4

Tablo 6. Tedavi gruplarında görülen yan etkiler

Table 6. Side effects seen in the treatment groups

Yan Etki	Flukonazol Grubu (n-49)		Ketokonazol Grubu (n-46)	
	Sayı	%	Sayı	%
Bulantı	1	2.04	1	2.17
Kusma	-	-	1	2.17
Baş Ağrısı	1	2.04	-	-
Baş Dönmesi	-	-	-	-
İshal	-	-	-	-
Karın Ağrısı	-	-	1	2.17
TOPLAM	2	4.08	3	6.51

Tedavi başlangıcından 7-10 gün sonra yapılan birinci kontrolde her iki grup hastadaki klinik değerlendirme sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2'de de görüldüğü gibi kısa dönem kontrolde Flukonazol grubundaki hastaların %83'ünde klinik şifa, %13'ünde klinik düzelme tespit edilmiş ve klinik etkinlik %96 olarak bulunmuştur. %4 vakada ise klinik başarısızlık görülmüştür. Ketokonazol grubunda ise hastaların %81.25'inde klinik şifa, %12.5'inde klinik düzelme tespit edilerek klinik etkinlik %93.75 olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların %6.25 inde klinik başarısızlık görülmüştür. Kısa dönem kontrolde iki tedavi grubu arasındaki klinik etkinlik oranlarında önemli farklılık yoktu ($X^2= 0.008$, $p>0.05$).

Kısa dönem kontrollerdeki vajinal kültür sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3'de görüldüğü gibi Flukonazol grubunda hastaların %84.6'sı, Ketokonazol grubunda ise %83.3'ünde kültür negatifleşmiştir. Her iki tedavi grubunda kısa dönem kontrolde mikolojik etkinlik oranlarında önemli farklılık tespit edilemedi ($X^2=0.012$, $p>0.05$).

Tedavi başlangıcından 30-40 gün sonraki uzun dönem kontrollerinde her iki tedavi grubundaki klinik değerlendirme sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4'de görüldüğü gibi Flukonazol grubunda klinik etkinlik %87.6, Ketokonazol grubunda ise %84.8, klinik başarısızlık ise her iki grup için sırasıyla %12.4 ve %15.2 olarak tespit edildi. Uzun dönem kontrollerde elde edilen bu oranlar arasında önemli farklılık tespit edilmedi ($X^2=0.014$, $p>0.05$).

Uzun dönem kontrollerde her iki tedavi grubundaki hastaların vajen kültürlerinde elde edilen sonuçlar Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5'de görüldüğü gibi Flukonazol grubunda hastaların %79.6'sında, Ketokonazol grubunda ise %78.26'sında vajen kültürleri negatifleşmiştir. Uzun dönem kontrollerde her iki tedavi grubundaki mikolojik etkinlik oranlarında önemli farklılık yoktu ($X^2=0.085$, $p>0.05$).

Tedavi gruplarında görülen yan etkiler de Tablo 6'da gösterilmiştir.

Her iki tedavi grubunda görülen yan etki oranları arasında önemli bir farklılık yoktu (X2-0.008, p>0.05).

TARTIŞMA

1950'li yıllarda Nystatin'in piyasaya çıkmasıyla vulvo-vajinal kandidiasisin topikal tedavisinde gelişme sağlanmıştır (8). Ancak topikal kullanımlı geniş spektrumlu imidazolollerin (Mikonazol, Ekonazol, isokonazol, Klotrimazol) sentezlenmesi ile tedavide daha önemli bir adım atılmıştır. Tedavideki bu ilerlemeye rağmen reenfeksiyon oranlarının %20-25 civarında olması nedeniyle (9,10) reenfeksiyon nedenleri araştırılmış ve Candida sporlarının vajen epitelinin derinliklerinde lokalize kalması ve gastrointestinal sistemin rezervuar oluşunun etkili olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle sistemik etkili ve vajenin derin tabakalarına da nüfuz edebilen antifungal arayışı sürmüştür (9,11). 1979 yılı sonlarında bir imidazol türevi olan Ketokonazol'un sentezlenmesi ile candidiasiste oral tedavi yolu açılmıştır. Bunu 1981 yılında sentezlenen bir bistriazol olan Flukonazol takip etmiş. 1982 de bir triazol olan Itrakonazol'un sentezlenmesi ile candidiasisin oral tedavisinde seçenekler artmıştır (12).

Bu yeni ilaçların kullanıma girmesi ile ilaçların klinik ve mikolojik etkinlikleri, güvenilirlikleri, yan etkileri, kullanım kolaylıkları konusunda araştırma ve tartışmalar başlamıştır ve halen de devam etmektedir.

Vulvo-vajinal kandidiasisin oral tedavisinde gerek Ketokonazol, gerekse Flukonazol kullanımı ile ilgili çalışmalar çoğunlukla büyük hasta gruplarını içeren çok merkezli çalışmalar şeklindedir. Bu çalışmalar gözden geçirildiğinde 150 mg tek doz oral Flukonazol kullanımı ile tedaviden 1-2 hafta sonra yapılan kısa dönem değerlendirmelerde elde edilen klinik etkinlik oranları %80-100 arasında, mikolojik etkinlik oranları ise %72-94 arasında değişmektedir. 4-9 hafta sonra yapılan uzun dönem değerlendirmelerinde ise bu değerler sırası ile %73-93 ve %72-77 arasında değişmektedir (12-16).

Beş gün süreyle 12 saatte bir 200 mg oral Ketokonazol kullanımı ile yapılan çok merkezli bir çalışmada kısa dönem değerlendirmelerde elde edilen klinik etkinlik oranı %89, mikolojik etkinlik oranı ise %82'dir. Bu çalışmada uzun dönemdeki değerlendirmelerde elde edilen bu değerler sırası ile %88 ve %77'dir (13).

Çalışmamızda tedaviden 7-10 gün sonraki kısa dönem kontrollerde Flukonazol grubunda elde ettiğimiz %96'lık klinik etkinlik, %84.6'lık mikolojik etkinlik, Ketokonazol grubunda ise %93.75'lik klinik etkinlik ile %83.3'lük mikolojik etkinlik oranlarımız literatür verileri ile uyumluydu.

Tedaviden 30-40 gün sonraki uzun dönem kontrollerde Flukonazol grubu için elde ettiğimiz %87.6'lık klinik etkinlik, %79.6'lık mikolojik etkinlik oranları, Ketokonazol grubunda elde ettiğimiz %84.8'lik klinik etkinlik,

%78.26'lık mikolojik etkinlik oranları da literatür ile uyum içindeydi.

Klinik etkinlik oranları ile mikolojik etkinlik oranlarını karşılaştırdığımızda mikolojik etkinliğin daha düşük oranlarda olduğunu görmekteyiz. Tedavi ile asemptomatik hale gelen hastaların vajen kültürlerinde Candida albicans tespit edilmesi bize vajendeki Candida kolonizasyonunun daima patojen etki yapmadığını teyit etmektedir.

Her iki tedavi grubunda görülen yan etkiler ihmal edilebilir düzeydeydi. Flukonazol grubunda %4.08, Ketokonazol grubunda %6.51 oranında görülen yan etkiler tedaviyi gerektirmeden kısa sürede geçti. Tedavi gruplarında görülen yan etki oranlarında önemli farklılık yoktu (X2-0.008, p>0.05). Literatürde Flukonazol kullanımında bulantı (%2.4), karın ağrısı (%0.7), ishal (%0.6), dispepsi (%0.3), baş ağrısı (%0.9) en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmektedir (18). Ketokonazol kullanımında ise özellikle gastrointestinal yakınmalar daha sık bildirilmesine (19-21) rağmen çalışmamızda daha az sıklıkla tespit ettik.

Ketokonazol kullanımı ile karaciğer toksisitesi riski önemli bir faktör olarak bildirilmiştir (11,22,23). Karaciğer enzimlerinin seviyesini artırdığı ve tedavi edilmiş hastaların %0.1-1'inde hepatotoksiste meydana getirebildiği gösterilmiştir (8,22,23).

Prospektif olarak yaptığımız bu çalışma, gerek 150 mg tek doz Flukonazol'un gerekse, günde 2 kez 200 mg, 5 gün süreyle kullanılan Ketokonazol'un vulvovajinal kandidiasisin tedavisinde eşit derecede etkin olduğunu, her iki grupta görülen yan etkilerin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir. Yalnız Ketokonazol kullanımında hepatotoksiste riskinin bulunması. 5 gün süreyle kullanım gerekliliği, tek doz olarak kullanılan ve hepatotoksiste riski bulunmayan Flukonazol'u daha avantajlı konuma getirmektedir. Yine de tercih tedaviyi üstlenen hekime kalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Davidson F, Oates JK. The pill does not cause "thrush". Br J Obstet Gynecol 1985; 92:126b.
2. Thin R, Leighton M, Dixon M. How often is genital yeast infection is sexually transmitted. Br J Med 1977; 1:93.
3. Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 1985; 158:924-34.
4. Robertson WH. Mycology of vulvovaginitis. Am J Obstet Gynecol 1988;158:989-91
5. Current Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and treatment. 7th edition 1991:698-703.
6. Kinghorn G R. Vaginal candidiasis: an overview. Fluconazole and its role in vaginal candidiasis (RG Richardson, ed.) Royal Society of Medicine Services. London 1989:1-6.

7. O'Connor MI, Sobol JD. Epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis: Identification and strain differentiation of *C. albicans* J Infect Dis 1986; 154:358.
8. Davidson EAF. Current therapy: the perspectives of physician and patient. Fluconazole and its role in vaginal candidiasis (ed RG Richardson) Royal Society of Medicine Services. London 1989:7-10.
9. Milsom I, Frossman L. A review: Repeated candidiasis. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:956.
10. Richard L, Sweet MD. importance of differential diagnosis in acute vaginitis. Am J Obstet Gynecol 1986; 152:921.
11. Hewkins Van Tyle J. Ketoconazole. Pharmacotherapy 1984; 4:343-73.
12. Feczko J. Fluconazole: an overview. Fluconazole and its role in vaginal candidiasis (ed RG Richardson). Royal Society of Medicine Services. London 1989:11-9.
13. Kutzer E, Oittner R, Leodolter S, Brammer KW. A comparison of Fluconazole and Ketoconazole in the oral treatment of vaginal candidiasis. Report of a double-blind multicentre trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988; 29:305-13.
14. Brammer KW. A comparison of single-dose oral Fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis, Br J Obstet Gynecol 1989; 96:226-32.
15. O'Shaughnessy DM. Clinical experience with Fluconazole in general practice. Fluconazole and its role in vaginal candidiasis (ed RG Richardson). Royal Society of Medicine Services. London 1989:27-9.
16. Multicentre Study Group. Treatment of vaginal candidiasis with a single oral dose of Fluconazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7:364-7.
17. Miles MR, Olsen L, Rogers A. Recurrent vaginal candidiasis. Importance of an intestinal reservoir JAMA 1977; 238:1836-37.
18. Tooley PJH. Patient and doctor preferences in the treatment of vaginal candidiasis. Practitioner 1985; 229:655-60.
19. Poulakka J, Tuimaia R. A comparison between oral Ketoconazole and topical miconazole in the treatment of vaginal candidiasis. Acta Obstet Gynecol Scand 1983; 62:575-7.
20. Van der Pas H, Peeters F, Janssens D, Schauwaert E, Van "utsem J. Treatment of vaginal candidiasis with oral ketoconazole. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1983; 14:399-404.
21. Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis with intermittent Ketoconazole prophylaxis. Obstet Gynecol 1985; 65:435.
22. Janssen PAJ, Symeons JE. Hepatic reactions during Ketoconazole treatment. Am J Med 1983; 74:80-5.
23. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GB, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy: Analysis of 33 cases. Gastroenterology 1984; 86:503.