

## KADINLARDA GENİTAL AKINTILAR VE TEDAVİLERİ

A.Tarık ALTINOK, Altay GEZER

*Female genital discharges and their treatment.*

### Normal Vajinal Flora

Östrojenlerin etkisi altında vaginal epitel kornifiye olur ve belirli mikrobiyal florayı barındırmaya başlar. Erişkindekine benzer flora anneden geçen östrojenlere bağlı olarak yenidoğanda da izlenebilir. Bu fizyolojik bir vajinal akıntıya neden olabilir. Östrojenler metabolize olunca akıntı 1-2 hafta içerisinde geçer(6).

Püberte öncesi vagina ortamı anaeroptardan zengin bir bakteriyel florayı destekler. Hemen premenarş döneminde vagina epiteli yeniden olgunlaşır. Primer olarak zorunlu ve fakültatif anaeroptlar izlenir.

Seküel olgunluk döneminde, 3/4 kadının vaginasında laktobasiller, *S.viridans* ve *S.epidermidis* saptanır. 1/6 kadından *Bacteriodes* spp. izole edilebilir. *Gardnerella vaginalis* % 30-90 oranında asemptomatik kadınların vaginasında bulunabilir. Toksik şok sendromundan sorumlu tutulan *S.aureus* için % 5 oranında izolasyon bildirilmiştir. % 15-20 oranında mantarlar normal vaginal florada izlenebilir. Mikrobiyal dağılım üzerine menstrüel siklusun çok az bir etkisi olduğu saptanmıştır. Seküel aktivitenin başlamasıyla *G.vaginalis*, *Lactobacillus*, *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* türlerinin prevalansında istatistik olarak anlamlı değişiklikler izlenir. Vajinal mikrobiyolojiye ilişkin tanımlayıcı bilgilerimiz artmış olmasına karşın florayı kontrol eden etkenlere yönelik bilgilerimiz halen primitif düzeydedir(7).

Alt genital sistemin doğal defans mekanizmaları söz konusudur(8). Bunlar:

- Labia majora ve minoranın doğal yakınlığı,
- Vajinal duvarların birbirine yapışması,
- Vajinal sekresyonların asiditesi,
- Endojen flora varlığı,
- - Servikal müküsün bakterisidal aktivitesi olarak sıralanabilir.

Fizyolojik vajinal akıntı, beyaz, sütlümsü görünümde, genellikle kabarcıklı ve vajinal duvarlara zayıf olarak yapışıkır. Menstrüel siklusun değişik günlerinde miktarında değişiklikler izlenebilir. Bu fizyolojik akıntı endoservikal bezlerden gelen müküs, ektoserviks ve vajinal epitelden dökülen skuamöz epitel hücreleri, vajinal duvarlardaki kapillerlerden gelen transüda ve vajinal florayı oluşturan mikroorganizmaları içerir. Normal koşullarda vajen içi pH asidiktir. pH 3.8-4.2 arasında değişir. Bu asidite glikojenin metabolik yıkımıyla oluşan laktik aside bağlanır.

### Vulvovajinitler

Vulvovajinit yaygın bir klinik sendromdur. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniklerine başvuran hastaların 1/4'ünden fazlasında tanı alır.

Bir kadın vajenden gelen akıntının miktarında artış olduğunu farkettiğinde, özellikle iç çamaşırın akıntı ile lekelenmesinde ve bu akıntı kötü kokulu ya da kanla karışık olduğunda doktora başvurur. Akıntı ile birlikte alt genital sistemin inflamasyonunu belirleyen dizüri, disparoni, post koidal kanama, kronik pelvik ağrı, menoraji ve dismenore vb. belirtiler de klinik tabloya eklenmiş olabilir.

Bu yazıda vulvovajinit konusu içerisinde *Candida* vulvovajiniti, bakteriyel vaginosis ve trikomoniasis tartışılacaktır; fakat öncelikle noninfeksiyöz vajinitler ve vulvovajiniti taklit eden durumların tartışılması ayrıntı tanı açısından yararlı olacaktır.

### Noninfeksiyöz Vajinitler ve Vajinal Akıntı Nedenleri

Genital neoplaziler anormal vajinal akıntı oluşturabilir. Genellikle yaşlı kadınlarda yavaş başlayan ve giderek miktarı artan, ince kıvamlı, kötü kokulu ve kanla karışık akıntı saptandığında hastanın bir jinekolojik onkoloji uzmanına refere edilmesi uygun olur.

Kullanılan deodorant, lubrikant ve dezenfektanlara bağlı kimyasal vulvovajinit oluşabilir. Ayrıca nikel ve semene karşı hipersensivite reaksiyonları da bildirilmiştir.

Yabancı cisimlere bağlı vajinit gelişebilir. Vajende unutulmuş tampon ve pesseler, çocukluk çağında vajene sokulan pek çok cisme (düğme, iğne, vb) bağlı vajinit oluşabilir. Yabancı cismin çıkarılmasıyla belirtiler geriler. Bununla birlikte anaerop infeksiyona yönelik antibiyoterapi yapılmasını belirtilerin kaybolmasını kolaylaştırdığını öne süren yazarlar da vardır.

Serviks ektropiyonu genellikle güç doğumlara bağlı oluşan uzamış yanlamasına yırtıklara bağlıdır. Bu, endoservikal kanalın aşağı kısmının doğrudan vajinaya açılmasına neden olur. Saydam mukoid bir akıntıya ve bazen postkoidal kanamaya neden olur. İleri derecede ise serviks elektrokoagülasyonu ya da cerrahi onarım yapılabilir.

Endometriosis serviks ya da vajen kubbesine yerleşimli olduğunda kahverengi, kanla karışık akıntıya neden olabilir. Tanı vajen duvarında ya da ektoserviksde mavimsi siyah nodüllerin görülmesiyle koyulur. Endometriosis tedavisi uygulanır.

Alt üriner sistem ya da barsaklar ile vajina arasındaki konjenital ya da kazanılmış fistüller vajinal akıntı nedeni olabilir. Kazanılmış fistüller pelvik enflamasyon, cerrahi ya da zor doğumları izleyerek gelişebilir. Çoğu olguda fistülün cerrahi tedavisi gereklidir.

### **Vulvovajiniti Taklit Eden Durumlar(9)**

Artmış fizyolojik akıntı patolojik akıntıyla karışabilir. Yenidoğan döneminde anneden transplental geçen östrojene bağlı, erişkinlerde premenstrüel dönemde ve periovulatuvar artan hormon düzeylerine bağlı, oral kontraseptif kullanımının başlangıç döneminde ve seksüel aktiviteye başlangıç döneminde artmış bir fizyolojik akıntıya rastlanabilir.

Klamidya ve gonokok nedenli infeksiyöz servisitlerde mukopürülan bir servikal akıntı sıklıkla izlenir. Bu akıntının miktarı fazla olduğunda vajinitle karışabilir.

Perineyle ilgili enflamatuvar durumlar da vulvovajinitle karışabilir. Bunlar arasında genital herpes, şankroid, intertrigo, Bartolin ve Skene bezinin nonspesifik infeksiyonları ve rektumun enflamatuvar hastalıkları sayılabilir.

"Döderlein cytolysis" vajinal florada laktobasillerin aşırı artışı ile birlikte olan, premenstrüel dönemde artan vulvar irritabilite belirtileriyle karakterize bir durumdur. Artmış asiditeye bağlıdır. Alkalinize edici duşlar yararlıdır. Vulvovajiniti taklit eden durumlar arasında tanısı oldukça güç olan bir durum da vestibüler adenittir. Bu kadınlar vulvar ağrı ve şiddetli dispareniye yakınlar. Bir çoğu vulvovajinal kandidiasis tedavisi ahrlar ve bir kısmı da nörotik kişilik olarak değerlendirilir. Fizik muayenede introital halkanın posterior kısmında eritemli ve aşırı duyarlı odaklar saptanır. İlgili bölgelerden alınan biyopsi vestibüler bezlerin nonspesifik enflamasyonunu belirler. Tedavisi ilgili alanların cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Genellikle kalp yetmezliği olan gebelerde trikomoniasisle birlikte vajinal duvarlarda submukozal içi gazla (CO<sub>2</sub>) dolu kistlerin izlenmesi ile karakterize bir klinik tablo oluşabilir. Vajinitis empyosomata adını alır.

Pelvik lenf düğümlerinin obstrüksiyonuna bağlı olarak vajenden lenfatik geri akım izlenebilir. Genellikle alt ekstremitelerin masif ödemi ile birlikte dir.

Temiz olmamaya ilişkin nörotik korkuları olan, seksüel aktiviteye suç olarak bakan ve cinsel ilişki ile bulaşabilen hastalıklara yönelik anksiyeteleri olan bazı kadınlar hiç bir objektif bulgu yokken vajinal akıntı ve kokudan yakınabilirler. Durumun psikolojik olduğuna karar verilmeden dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Bu hastalar psikoterapiden yarar görebilirler.

Scabies ve pediculosis vulvovajinitle karışabilecek yakınmalara neden olabilirler.

### **Vulvovajinal Kandidiasis(11)**

Pratikte görülen vajinitlerin 1/3'ünü vulvovajinal kandidiasis oluşturur. Erişkin kadınların % 75'inin yaşamı boyunca en az bir kez vulvovajinal kandidiasis geçirdiği kabul edilmektedir. Bunların % 40-50'si yineler ve % 5'i rekürren episodlar biçiminde kronikleşir. Olguların % 85-90'ından *C.albicans* izole edilir. Kalanında *C.tropicalis* ve *Torulopsis glabrata* en sık saptanan suçludur.

*Candida* normal olarak vajende bulunabilir. Eğer vajinanın özellikleri mantarın daha

kolay üremesini sağlayacak hale gelirse vulvovajinal kandidiasis oluşur.

Vulvovajinal kandidiasisi predispoze eden konak faktörleri olarak:

- Gebelik
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı,
- Kortikosteroidlerin kullanımı,
- Oral kontraseptiflerin kullanımı,
- Diabetes mellitus,
- Sıkı, naylon giysilerin giyilmesi,
- İmmünite bozuklukları ileri sürülmüştür.

Gebelikte reproduktif hormonların yüksek düzeyde olmasıyla bağlantılı vajinanın glikojen içeriği artar. *Candida* için uygun karbon kaynağı oluşturur. Vulvovajinal kandidiasis oranları ilk trimesterde % 10, son trimesterde % 36-55 olarak bildirilmiştir.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile, özellikle tetrasiklin, ampisilin, sefalosporinler ve metronidazole *Candida*'nın vajinal kolonizasyon oranları % 10-30 arasında bildirilmektedir(5).

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda *Candida* taşıyıcılığı daha yüksektir. Ardışık preparatlar kombinasyon preparatlara oranla daha az predispozisyon oluşturmaktadır. Rekürren vulvovajinal kandidiasis geçiren kadınların ancak oral kontraseptif kullanımdan bıraktığında tedavi olduğunu bildiren az sayıda yaygın bulunmaktadır.

Sıkı naylon giysilerin vulvar nem ve ısıyı artırarak vulvovajinal kandidiasisi predispoze edebileceği ileri sürülmüştür.

Kortikosteroid kullanımı ve immünite bozuklukları vulvovajinal kandidiasisi predispoze eder. İmmün supresif tedavi alanlarda ve AIDS hastalarında şiddetli ve tedaviye dirençli olgular bildirilmiştir.

*Candida*'nın hastalık oluşturma mekanizması açık değildir. Aktif hastalıkla birlikte izlenen filamentöz formların epitel hücrelerine adherens (tutunma) özelliklerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Klinik Belirtiler: Vulvovajinal kandidiasis olan hastalar vulvar ve perivajinal pruritiden yakınır. Akıntı kalın ve yapışkan özelliindedir. Beyaz; klasik tanımlamaya göre "yoğurt, süt kesigi" benzeri topaklar halindedir. Akıntı az miktarda olabilir. Dizüri bulunabilir. Labialar genellikle eritemlidir. Kaşımaya bağlı ekzoriyasyonlar izlenebilir. Eritemli alanlar dışında papüller ya da papülopüstüller lezyonlar olabilir. Vajinal pH genellikle normaldir. Whiff testi negatif bulunur. Organizmayı gösterebilmek için "ıslak preparat" incelenmelidir. Klasik olarak filamentöz formların yaygın yumaklar yaptığı görülür. Az sayıda polimorf nüveli lökosit vardır.

Tedavi: Vulvovajinal kandidiasis genellikle topikal antifungal ilaçların uygulanması ile tedavi edilir. Belli başlı iki grup ilaç bulunmaktadır:

- a) Polienler: Nistatin-Tedavi oranları % 75-80 olarak bildirilmektedir.
- b) İmidazol: Klotrimazol-Tedavi oranları % 85-90 arasındadır.

Günümüzde önerilen imidazol türevlerinin 100 mg intravajinal dozunun 7 gün boyunca kullanımıdır. Son çalışmalarında aynı intravajinal dozun 3 gün uygulanması ile aynı oranda başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Tek doz lokal tedavinin ancak hafif olgularda başarılı olabileceği düşünülmektedir.

Sistemik antifungal ilaçların (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol vb. imidazol türevlerinin) sistemik mikozların tedavisinde değerleri büyüktür fakat vulvovajinal kandidiasis olgularında topikal tedaviye belirgin olarak üstün bulunmamıştır. Bu ilaçlar kullanılırken sistemik toksisite de göz önüne alınmalıdır. En sık rastlanılan yan etkiler gastrointestinal rahatsızlık hissi, anafilaksi (çok ender), hepatotoksite (1/10000)'dir(10).

Lokal olarak uygulanabilen diğer ilaçlar arasında jansiyan moru, povidon iyot, borik asit ve *Lactobacillus* preparatları sayılabilir.

Vulvovajinal kandidiasis tedavisini izleyen 3-6 hafta içerisinde hastalardan vajinal kültür alındığında önemli oranda yeniden mantar rekolonizasyonu olduğu (% 21±12) saptanır, bu hastalarda 1-2 ay içerisinde semptomatik rekürrens oluşur.

Yincleyen infeksiyonda % 40 oranında değişik *Candida* türleri izole edilir. Aynı türle

infekte olan hastalarda, reinfeksiyon kaynağı:

- Seksüel transmisyon (% 15): Erkek partnerde mantar kolonizasyon oranları % 5-26 arasında bildirilmektedir. Eş zamanlı eş tedavisi yalnızca semptomatik yinelemeyi geciktirmektedir.
- Persistan rektal odak varlığı: Vulvovajinal kandidiasis olan kadınların % 40-70'inde rektal kültürler pozitifdir. Bunların % 80'inde vajinal ve rektal suşlar aynıdır. Sistemik antifungal tedavi kolonizasyon ve rekürrens oranlarını belirgin olarak düşürmez.
- Kemoterapiden kurtulan az sayıda mantar nedeni vajinal relaps: İntrasellüler yerleşim bazı mantar hücrelerini uygulanan tedaviden koruyabilir.
- Konak elverişliliği: Hafif çinko eksikliği ya da hücrel immünitede mantara karşı yetersizlik.

Yineleyen ya da kronik vulvovajinal kandidiasis tedavisinde adetın 5.-11. günleri arası kısa süreli tedaviler (ayda bir klotrimazol supp 500 mg ya da flukonazol 150 mg PO) ya da uzun süreli sürekli tedavi (ketokonazol 100 mg/gün, 6 gün boyunca) denenebilir.

Vajeninde *Candida* kolonizasyonu olan kadınların partnerlerinde seksüel ilişkiyi izleyen dakikalar içinde bazen şiddetli pruritis geliştiği bildirilmiştir. Belirtiler izleyen gün içerisinde geriler. Partnerin vajinal mantarına bağlı bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu öne sürülmektedir.

### Bakteriyel Vajinosiz(2)

Vulvovajinit belirti ve bulguları olan pek çok kadın *C.albicans* ya da *T.vaginalis* ile infekte değildir. Bu kadınlarda vajinal florada aerobik laktobasillerin azalması ve anaerob *Bacteriodes*, peptostreptokok, *Gardnerella* ve *Mycoplasma* türlerinin artması ile karakterize bir klinik tablo bulunmaktadır. Eskiden bu tablodan tek başına sorumlu olduğu öne sürülen *G.vaginalis* bakteriyel vajinosizde % 38-92 izole edilirken asemptomatik kadınlarda da vajinal florada % 30 oranında saptanabilir.

Klinik belirtiler: Tabloda inflamasyon ve perivajinal irritasyon daha hafiftir. Hastalar öncelikle kötü bir kokunun varlığından yakınır. Koku "çürümüş balık kokusu" gibi tanımlanır. Hastaların % 90'ında hafif ya da orta derece bir akıntı bulunabilir. Arasına abdominal rahatsızlık hissi de bulunabilir. Labialar genellikle eritemli değildir. Vajerde grimsi renkte, küçük kabarcıklar içeren homojen bir akıntı saptanır. Akıntının miktarı genellikle azdır. İnce ve vajen duvarlarına yapışık olduğunda yalnızca "artmış ışık refleksi" biçiminde görülebilir.

Bakteriyel vajinosiz olan kadınların akıntılarında pH genellikle 6'nın üzerinde bulunur. Eğer % 10'luk KOH akıntı örneği üzerine damlatılırsa ortama rahatsız edici "balık" kokusu yayılır. Bu işleme Whiff testi denilmektedir ve koku oluşması testin pozitif olduğunu gösterir. Test trikomoniasisde de pozitif olabilir. Bakteriyel vajinosizde % 90 oranında pozitif olduğu bildirilmektedir. Bakteriyel vajinosiz ve trikomoniasis en doğru olarak direkt mikroskopi ile ayırdedilir. Islak preparatta bakteriyel vajinosiz varlığında "clue" (iz) hücreleri izlenir. Bunlar Gram negatif kokobasillerle yüzeyleri kaplanmış vajen epitel hücreleridir ve hastalarda % 90 oranında belirlenir. Vajinal akıttan Gram yayması yapıldığında normal floranın dominant üyesi büyük Gram pozitif çomakçıklar yerine kümeler halinde Gram negatif kokobasiller izlenir. Bakteriyel vajinosizde akıttaki polimorf nüveli lökosit sayısı çok azdır. *G.vaginalis* kültürleri olguların % 98'inde pozitif bulunur; fakat asemptomatik kadınlarda da % 70'lere varan izolasyon oranları bildirilmiştir.

Bakteriyel vajinosiz tanısında bazı özel bakteriyel metabolik ürünlerin tanınmasından da yararlanılabilir. Elde edilen akıttada prolin aminopeptidaz aktivitesi araştırılabilir. Bu enzim bakteriyel vajinosiz etkeni olan mikroorganizmalarda yoktur. Duyarlılığı % 80 olarak bildirilmektedir. Gaz-sıvı kromatografisi yapılabilir. Bakterilerin ürettiği organik asit oranlarına bakılır. Bakteriyel vajinosiz olan hastalarda süksinik asit/laktik asit oranı 0.4'den büyüktür. Bakteriyel vajinosiz için diagnostik sayılmaktadır. Bu testler pek çok klinikte rutin olarak sağlanamamaktadır(12).

Bakteriyel vajinosiz tedavisinde pek çok antimikrobiyal ajan denenmiştir. En etkin tedavi yöntemi metronidazol (1 g/gün, 7 gün, PO) olarak görülmektedir. Tedavi oranı % 90'dır. Tek doz metronidazol çoğu çalışmada yeterli görülmektedir. Ampisilin ya da amoksisilin (2 g/gün, 7

gün, PO) % 40-70 tedavi oranlarına ulaşabilmektedir. Klindamisin (600 mg/gün, 7 gün, PO) de etkili olarak bildirilmektedir. Yineleyen olgularda sefalekssin (2 g/gün, 7 gün, PO) denenebilir ve etkili olduğu bildirilmektedir.

Bakteriyel vaginosis epidemiyolojik özellikleriyle cinsel yolla bulaşabilen hastalıklara benzesine karşın asemptomatik partnerin tedavisinin gerekliliğini gösteren hiç bir veri yoktur. Eğer hasta yineleyen ataklar geçiriyorsa partner tedavisi denenebilir. Asemptomatik *G.vaginalis* taşıyıcılığının tedavi gerektirmediği yaygın olan görüştür.

Bakteriyel vaginosis erken membran rüptürü, erken doğum tehditi, postpartum endometritis ve korioamnionitisle bağlantılıdır ve asemptomatik gebelerin tedavisinin gerekliliği ve tedavi şekli halen tartışmalıdır(1).

### **Trikomoniasis**

*T.vaginalis* uzun süreden bu yana bilinen bir protozoondur. İnfektif bir ajan olarak kabul edilmesi yenidir. 7-10 µm boyutlarında, fakültatif anaerop, ıslak preparatta aktif hareketli bir mikroorganizmadır. Epitelyal hücreleri direkt kontakt ile zararlandırır ve mukozal mikrotülserasyonlara neden olur(3).

İnsidansı multipl seksüel partneri olan kadınlarda fazladır. İnfekte kadınların partnerlerinde % 30-80 rastlanır. Erkeklerde prostatik sıvının etkisiyle kendini sınırlayan bir enfeksiyona neden olur. Kadında % 10-50 asemptomatik taşıyıcılık bildirilmiştir.

Klinik belirtiler: Belirtileri menstrüel kanama sırasında başlar ya da şiddetlenir. Bu menstrüel kanda bulunan demir tuzlarının mikroorganizmanın üremesini kolaylaştırmasına bağlanmaktadır. Vulvovajinal ağrı ve iritasyon, dizüri ve sık idrara gitme izlenir. Disparoni sık bir yakınmadır. Kötü kokulu, koyu kıvamda, sarı yeşil, kabarcıklı akıntı tipiktir. Birlikte abdominal rahatsızlık hissi de görülebilir. Bu durumda eş zamanlı PID araştırılmalıdır, çünkü servikovajinal bakterilerin protozoon tarafından fagositozu ve üzerine yapışması yoluyla üst genital sistem enfeksiyonlarına yol açabileceği ileri sürülmektedir. Vajina duvarları ve servikte enflamasyon vardır. Noktasal hemoraji odakları makroskobik olarak % 2, kolposkopik olarak % 45 izlenebilir. Vajinal akıntı pH'sı 4.5 üzerindedir. Whiff testi pozitif bulunur(4).

Tamı örneklerde protozoonun görülmesi ile konur. Islak preparatta % 60-70 oranında görülebilir. Tipik hareketleriyle ayırd edilebilir. Birlikte polimorf nüveli lökositlerde artış izlenir. Islak preparatta görülebilen trikomoniasisi birlikte citirmecz. Dönemli lökositlerde artış yapılan kültürlerde üretilebilir. Kültür % 95 duyarlıdır. Trikomonas antijeninin gösterilmesi için direkt floresan antikor boyama, lateks aglütinasyonu, ELISA ve protozoonun DNA'sının gösterilmesi için in-situ hibridizasyon ve PCR yöntemleri kullanılabilir.

Tedavisi tek doz 2 g metronidazolün sistemik kullanımındır. % 82-88 başarılıdır. Sistemik tedavinin yan etkileri bulantı ve kusma, iştahsızlık, metalik tat hissi, başağrısı, idrar renginde koyulaşma, deri döküntüleri, alkolle alındığında antabuse etkisi ve antikoagülan ilaçların etkisinin potansialize olmasıdır. Gebeliğin ilk trimestrinde kontrendikedir. Yineleyen enfeksiyonda tedavi edilmemiş seksüel partnerden reinfeksiyon, multidoz tedavilere karşı komplians yetersizliği, metronidazole direnç ve ilacın artmış hepatik klirensi düşünülmelidir.

Metronidazole dirençli suşların bildirimi artmaktadır. Bu durumda 2 g/gün, PO, tedavinin 10-14 gün kullanımı önerilmektedir.

### **KAYNAKLAR**

- 1- Bejar R et al: Premature labor: II. Bacterial sources of phospholipase, *Obstet Gynecol* 57:479 (1981).
- 2- Biswas MK: Bacterial vaginosis, *Clin Obstet Gynecol* 36:166 (1993).
- 3- Graves A, Gardner WA Jr: Pathogenicity of *Trichomonas vaginalis*, *Clin Obstet Gynecol* 36:145 (1993).
- 4- Hammil HA: *Trichomonas vaginalis*, *Obstet Gynecol Clin Am* 16:531 (1989).
- 5- Hurley R: Recurrent *Candida* infection, *Clin Obstet Gynecol* 8:209 (1981).
- 6- Larsen B: Vaginal flora in health and disease, *Clin Obstet Gynecol* 36:107 (1993).
- 7- Larsen B, Galask RP: Vaginal microbial flora: composition and influences of host physiology, *Ann Intern Med* 96:926 (1982).

- 8- Plummer OC, Walters WA: Female genital discharge, *Clin Obstet Gynecol* 36:139 (1993).
- 9- Sharp HC: Vulvovaginal conditions mimicking vaginitis, *Clin Obstet Gynecol* 36:129 (1993).
- 10- Sobel JD: Fluconazole maintenance therapy in recurrent vulvovaginal candidiasis, *Int J Obstet Gynecol* 37(Suppl 1):17 (1992).
- 11- Sobel JD: Candidal vulvovaginitis, *Clin Obstet Gynecol* 36:153 (1993).
- 12- Spiegel CA: Bacterial vaginosis, *Clin Microbiol Rev* 4:485 (1991).