

## مقایسه اثر مترونیدازول با ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک در درمان واژینوز باکتریال

هدی تفضلی هرندی<sup>۱</sup>؛ صدیقه امیرعلی اکبری<sup>۲\*</sup>؛ مریم افراخته<sup>۳</sup>؛ حمید علوی مجد<sup>۴</sup>؛ سهیلا نورایی<sup>۲</sup>

### چکیده

زمینه: باتوجه به شیوع بالای واژینوز باکتریال در زنان و مقاومت آن به داروهای شیمیایی، بررسی رژیم‌های درمانی جدید جهت بهبود کارایی درمان‌های موجود ضروری به نظر می‌رسد. پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثر مترونیدازول با ترکیب مترونیدازول و کپسول‌های پروبیوتیک در درمان واژینوز باکتریال طراحی گردید.

روش‌ها: این کارآزمایی بالینی تصادفی، در ۸۰ زن مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، در سال ۱۳۸۹ انجام شد. ابزارهای گردآوری داده‌ها شامل پرسشنامه، چک لیست مشاهدات، میکروسکوپ و کاغذ اندازه گیری pH بود. واژینوز باکتریال با معیارهای آملسل تشخیص داده شد. بیماران در یکی از دو گروه مترونیدازول خوراکی و یا ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک قرار گرفتند. معیارهای آملسل و شکایات بیماران قبل از درمان و ۷-۳ روز بعد از اتمام درمان ثبت شد. داده‌ها در این پژوهش با استفاده از آمار توصیفی استنباطی توسط نرم افزار SPSS 17 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: مترونیدازول و ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک در کاهش شکایات ترشحات واژن، بوی بد ترشحات، خارش و سوزش ادرار به‌طور یکسان عمل کردند. همچنین کلیه معیارهای آملسل قبل و بعد از درمان در دو گروه تأثیر یکسان داشته‌اند ولی اختلاف در پاسخ درمانی دو گروه درمانی معنادار شد و ترکیب مترونیدازول با پروبیوتیک به‌مراتب از کارایی بهتری برخوردار بود ( $P < 0/05$ ).

نتیجه‌گیری: درمان مکمل با گونه‌های پروبیوتیکی لاکتوباسیل، کارایی درمان واژینوز باکتریال را افزایش داد.

کلیدواژه‌ها: واژینوز باکتریال، مترونیدازول، پروبیوتیک

«دریافت: ۱۳۹۱/۳/۸ پذیرش: ۱۳۹۱/۸/۳۰»

۱. مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاد دانشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

۳. گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

۴. گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

\* عهده‌دار مکاتبات: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه مامایی. تلفن: ۲۵۱۲۰۸۸۲-۰۲۱

Email: asa\_akbari@yahoo.com

### مقدمه

۱۳۷۹، شیوع واژینوز باکتریال در تهران ۲۳/۳ درصد و

در شهرکرد در سال ۱۳۸۳، ۲۸/۶ درصد گزارش شد (۴ و ۵).

واژینیت در ۷۵-۵۰ درصد موارد بدون علامت بوده و در سایر موارد خود را به‌صورت ترشحات با بویی شبیه بوی ماهی به‌ویژه پس از نزدیکی یا حین خونریزی قاعدگی و بدون وجود علایم التهابی و قرمزی دیواره‌های واژن نشان می‌دهد (۶). تصور می‌شود قلیایی شدن مکرر

واژینوز باکتریایی، شایع‌ترین نوع واژینیت در سنین باروری بوده و نوعی تغییر در فلور باکتریایی واژن است که به از بین رفتن باکتری‌های مولد پراکسید هیدروژن و رشد بیش از اندازه باکتری‌ها با غلبه باکتری‌های بی‌هوازی می‌انجامد (۱ و ۲).

شیوع واژینیت در زنان واقع در سنین باروری، ۴۰-۵۰ درصد گزارش شده است (۳). در ایران در سال

عدم تحمل لاکتوز، عفونت‌های تنفسی و درمان و پیشگیری از آلرژی اشاره کرد (۲۶-۱۸). طبق مطالعات انجام شده، لاکتوباسیل‌ها در شرایط آزمایشگاه می‌توانند جایگزین میکروارگانیسم‌های ایجادکننده واژینوز باکتریال شوند (۲۷). همچنین مصرف روزانه پروبیوتیک‌ها موجب بهبود فلور واژن در زنان یائسه و کاهش میزان واژینوز باکتریال راجعه می‌گردد (۱۵ و ۲۸).

تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با مقایسه اثر پروبیوتیک‌ها به همراه مترونیدازول در درمان واژینوز باکتریال در ایران صورت نگرفته است. لذا با توجه به مطالعات محدود در این زمینه و عوارض متعدد داروهای شیمیایی و مقاومت میکروارگانیسم‌ها به این داروها و احساس نیاز به رژیم درمانی جهت بهبود کارایی درمان‌های موجود، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر مترونیدازول با ترکیب مترونیدازول و کپسول‌های پروبیوتیک در درمان واژینوز باکتریال انجام شد.

### مواد و روش‌ها

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شد. جامعه پژوهش، زنان مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های زنان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با شکایت ترشحات واژینال بودند.

پس از دریافت معرفی‌نامه کتبی از دانشکده پرستاری و مامایی و دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی و ثبت در مرکز کارآزمایی ایران با شماره IRCT201106156807N1 و کسب اجازه از ریاست درمانگاه موردنظر، خانم‌های مراجعه‌کننده ابتدا پرسشنامه‌ای مقدماتی را تکمیل کردند و در صورت نداشتن ممنوعیت ورود به تحقیق و داشتن معیارهای موردنظر و همچنین تکمیل فرم رضایت‌نامه، جهت معاینه و نمونه‌برداری مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۱۸-۴۵ سال و متأهل بودن، تنها شریک جنسی همسر بودن، عدم وجود حاملگی، شیردهی و یائسگی، قاعده نبودن در هنگام مراجعه، عدم مصرف هر داروی واژینال، آنتی‌بیوتیک‌ها و

واژن بر اثر نزدیکی و یا استفاده از دوش‌های واژینال و همچنین استفاده از IUD از عوامل ایجادکننده آن باشد (۴ و ۹-۷).

در مطالعات متعدد، ارتباط واژینوز باکتریال با عواقب نامطلوب گزارش شده است. زنان مبتلا به این بیماری در معرض خطر بیماری‌های التهابی لگن به دنبال سقط، توسعه بیماری‌های التهابی لگن، عفونت‌های پس از جراحی و عفونت‌های کاف واژن به دنبال هیستروکتومی قرار دارند (۱، ۴، ۶ و ۹-۱۱).

هرچند مترونیدازول به عنوان مؤثرترین دارو در درمان این بیماری پیشنهاد شده، اما هیچ آنتی‌بیوتیکی در درمان و پیشگیری از این بیماری به طور کامل مؤثر نبوده است (۱۲ و ۱۳). علاوه بر این در مصرف خوراکی و مهلبلی این دارو عوارضی مانند کاندیدیاز واژن، کرامپ‌های شکمی یا رحمی، تهوع، طعم فلزی یا بد در دهان، خارش ولو یا پرینه و با شیوع کم‌تر تیره شدن رنگ ادرار، سردرد و در موارد نادر تشنج، نوروپاتی محیطی و آتاکسی دیده می‌شود (۱۴).

علاوه بر عوارض فوق، مقاومت میکروارگانیسم‌های ایجادکننده این بیماری به دارو و بروز عودهای مکرر در ۳۰-۵۰ درصد موارد پس از درمان، ضرورت معرفی رژیم درمانی واژینوز باکتریال، جهت بهبود کارایی پایین درمان‌های موجود را روشن می‌سازد (۱۲ و ۱۵).

از کم‌ضررترین درمان‌های پیشنهادی و جایگزین این بیماری، که کارایی آن در محیط آزمایشگاه به اثبات رسیده، جایگزین‌سازی دوباره لاکتوباسیل‌ها (پروبیوتیک‌ها) به وسیله ماست یا کپسول می‌باشد (۱۶).

پروبیوتیک‌ها به میکروارگانیسم‌های زنده‌ای اطلاق می‌شوند که می‌توانند ضمن عبور از دستگاه گوارش زنده بمانند و اثرات سودمند بر میزبان برجا بگذارند (۱۷). از اثرات سودمند پروبیوتیک‌ها می‌توان به کاهش عفونت‌های دستگاه ادراری، تحریک سیستم ایمنی، کاهش کلونیزاسیون هلیکوباکتریلوری، کاهش کلسترول، یوست، کاهش علائم بیماری التهابی روده بزرگ، سندرم

سرویکس از نظر التهاب و یافته‌های غیرطبیعی بررسی شدند. ترشحات از نظر رنگ، قوام و بو مورد ارزیابی قرار گرفتند. نمونه ترشحات از قسمت فوقانی دیواره جانبی واژن توسط سواپ پنبه‌ای بر روی ۲ لام قرار داده شد. به نمونه لام اول پس از قرار گرفتن روی لام، ۱-۲ قطره نرمال سالین افزوده شد و در زیر میکروسکوپ از نظر دیدن سلول‌های کلیدی و وجود تریکوموناواژینالیس مورد بررسی قرار گرفت. در صورت وجود انگل تاژک‌دار تریکومونا، نمونه از مطالعه خارج گردید. نمونه لام دوم با ۱ قطره محلول KOH ۱۰ درصد مخلوط شد و از نظر دیدن دسته‌جات هیف کاندیدا و بوی آمین مورد بررسی قرار گرفت. در صورت وجود عفونت کاندیدایی، نمونه از مطالعه خارج شد. همچنین pH ترشحات واژن با کاغذ pH سنج تعیین گردید. علاوه بر این، شکایات بیماران در چک‌لیست مراجعه اول مددجو ثبت شد.

پس از تشخیص قطعی نمونه‌ها از نظر واژینوز باکتریایی و پس از کدگذاری افراد، بیماران به‌طور تصادفی در یکی از دو گروه درمانی مترونیدازول و ترکیب مترونیدازول با پروبیوتیک‌ها قرار گرفتند. مترونیدازول به‌صورت قرص‌های خوراکی ۲۵۰mg، ۴ بار در روز به مدت ۷ روز تجویز شد. در این پژوهش، پروبیوتیک به‌صورت کپسول‌های Balance شرکت Protexin استفاده شد. این کپسول‌ها حاوی پروبیوتیک‌های لاکتوباسیلوس کازئی (*Lactobacillus casei*)، لاکتوباسیلوس رامنوسوس (*Lactobacillus rhamnosus*)، اس‌ترپتوکوکوس، رموفیلوسوس (*Streptococcus thermophilus*)، بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس (*Lactobacillus acidophilus*)، لاکتوباسیلوس بولگاریس (*Lactobacillus bulgaricus*)، ویتامین A، ویتامین C، ویتامین E و پری‌بیوتیک‌ها می‌باشد و روزانه ۲ عدد از این کپسول باید به‌طور خوراکی تجویز گردد.

به هر فرد دستورالعمل مصرف دارو داده شد. به افراد توصیه شد که در حین مصرف دارو از مقاربت بدون

داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی در ۱۴ روز قبل از شروع پژوهش، عدم انجام مقاربت و یا دوش واژینال در ۲۴ ساعت گذشته، عدم مصرف الکل و داروهای ضد انعقاد مثل کومادین و دی‌سولفیرام، عدم وجود سایر عفونت‌های واژینال تریکومونایی و کاندیدایی در هنگام مطالعه، عدم وجود بیماری شناخته‌شده طبی مثل دیابت، دیسکرازی‌های خونی، بیماری تیروئید و بیماری‌های کبدی با پرسش از بیمار و اثبات واژینوز باکتریایی براساس معیارهای آملسل بود. عدم تحمل دارو، باردار شدن حین درمان و اجبار به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به‌عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد. داده‌ها به‌وسیله پرسشنامه مربوط به مشخصات جمعیت‌شناختی، چک‌لیست مشاهدات جهت مراجعه اول و دوم بیمار، میکروسکوپ مدل لیکا از کارخانه کشور آمریکا و کاغذ اندازه‌گیری pH مارک مرک آلمان جمع‌آوری گردید. چک‌لیست مورد استفاده شامل سؤالات مرتبط با شکایت‌های بیمار و بررسی معیارهای آملسل بود. برای تعیین اعتبار پرسشنامه و چک‌لیست مشاهده از روش اعتبار محتوا استفاده شد. جهت بررسی پایایی فرم ثبت مشاهده و پرسشنامه مربوط به مشخصات جمعیت‌شناختی به ترتیب از ضریب درجه توافق با استفاده از آماره کاپا و آزمون مجدد استفاده شد. بدین ترتیب که تعداد ۱۰ نفر از مراجعین مبتلا به واژینوز باکتریال، یک‌بار توسط پژوهشگر و بار دیگر توسط یک فرد هم‌تراز مورد سؤال قرار گرفته و هم‌زمان معاینه شدند. در پایان، ضریب کاپا جهت چک‌لیست‌ها تعیین گردید. حداقل ضریب توافق کاپا ۸۰ درصد می‌باشد. جهت سنجش پایایی کاغذ pH از یک فرد، ۵ نمونه تهیه گردید و سپس pH سنجیده شد و با یکسان بودن نتایج پایایی تأیید گردید. جهت سنجش پایایی میکروسکوپ از کالیبره کردن آن با تعداد دیگری میکروسکوپ استاندارد استفاده شد.

نمونه‌ها در وضعیت لیتوتومی قرار گرفته و پس از گذاشتن اسپکولوم استریل بدون ماده لوبریکانت، واژن و

ندارد و دو گروه از این نظر همسان بودند (جدول ۱). واحدهای پژوهش از نظر میزان تحصیلات در ۵ طبقه بیسواد، ابتدایی، راهنمایی، دبیرستان و دانشگاهی و از نظر شغل در ۴ طبقه خانه‌دار، کارگر، کارمند و سایر موارد قرار گرفتند. ۴۷/۵ درصد نمونه‌ها در گروه درمانی مترونیدازول و ۵۲/۵ درصد در گروه درمانی مترونیدازول و پروبیوتیک دارای تحصیلات دبیرستانی و بالاتر و اکثریت واحدهای پژوهش در دو گروه درمانی (۹۲/۵٪) خانه‌دار بودند، با استفاده از آزمون کای اسکویئر تفاوت آماری معناداری بین دو گروه درمانی از نظر سطح تحصیلات و شغل وجود نداشت.

قبل از درمان، تست آمین در ۱۰۰ درصد بیماران در هر دو گروه درمانی مثبت گزارش شد.

از نظر معیارهای آمسل قبل از درمان تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت و در مقایسه نتایج معیارهای آمسل بعد از درمان در دو گروه درمانی مشخص شد که هر دو روش درمانی در برطرف کردن معیارهای آمسل مؤثر و یکسان عمل کرده‌اند ( $P < 0/001$ ) (جدول ۲).

کاندوم، دوش‌های واژینال، اسپرمیسیدها و یا سایر داروهای واژینال و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها خودداری کنند. ۳-۷ روز پس از اتمام درمان، افراد به مرکز مراجعه کردند و معیارهای بالینی آمسل و شکایت بیماران مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج در فرم ثبت مشاهدات ثبت گردید.

عدم وجود هیچ‌یک از چهار معیارهای آمسل و یا وجود یک معیار آمسل، ۳-۷ روز بعد از اتمام درمان، نشان‌دهنده موفقیت درمانی بود و در غیر این صورت شکست درمانی محسوب گردید. داده‌ها در این پژوهش با استفاده از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) و آمار استنباطی (آزمون تی، کای اسکویئر، دقیق فیشر و مک‌نمار) توسط نرم‌افزار SPSS 17 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

### یافته‌ها

نتایج آزمون T نشان داد که بین میانگین سن، سن ازدواج، طول مدت ازدواج، سن اولین بارداری، تعداد بارداری، زایمان، سزارین، زایمان طبیعی، سقط و کورتاژ در بین دو گروه درمانی، تفاوت آماری معناداری وجود

جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرها در دو گروه درمانی مترونیدازول و ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک در زنان مبتلا به واژینوز

#### باکتریال

| نتیجه آزمون |       | مترونیدازول و پروبیوتیک | مترونیدازول | متغیرها                |
|-------------|-------|-------------------------|-------------|------------------------|
| P value     | آماره |                         |             |                        |
| ۰/۸۰۱       | -۰/۲۵ | ۱۹/۵۳±۴/۴۶              | ۱۹/۳±۳/۴۳   | سن ازدواج (سال)        |
| ۰/۰۶        | ۲/۷۹  | ۱۰/۰۵±۶/۹۵              | ۱۴/۳۵±۶/۷۸  | طول مدت ازدواج (سال)   |
| ۰/۱۳۱       | ۱/۵۲  | ۲۰/۴۲±۳/۶۱              | ۲۱/۷۴±۳/۸۹  | سن اولین بارداری (سال) |
| ۰/۲۵۲       | ۱/۱۵  | ۱/۷۵±۱/۲۱               | ۲/۰۵±۱/۱۰   | تعداد بارداری          |
| ۰/۰۶۷       | ۱/۸۵  | ۱/۵۰±۰/۷۱               | ۱/۸۳±۰/۸۴   | تعداد زایمان           |
| ۰/۴۴۷       | ۰/۷۶  | ۰/۵۸±۰/۷۴               | ۰/۴۵±۰/۷۱   | زایمان سزارین          |
| ۰/۱۰۵       | ۱/۶۴  | ۰/۹۰±۰/۸۷               | ۱/۲۸±۱/۱۵   | زایمان طبیعی           |
| ۰/۷۷۶       | -۰/۲۸ | ۰/۱۲±۰/۴۰               | ۰/۱۰±۰/۳۷   | تعداد سقط              |
| ۰/۷۷۱       | -۰/۲۹ | ۰/۱۵±۰/۴۲               | ۰/۱۳±۰/۳۳   | تعداد کورتاژ           |

معناداری را در کاهش این شکایت نشان نداد. آزمون آماری مک‌نمار نشان داد که بین شکایات ترشح واژینال، ترشح بدبو، خارش و سوزش ادرار قبل از درمان و پس از درمان در گروه درمانی مترونیدازول و پروبیوتیک تفاوت آماری معناداری وجود دارد.

آزمون آماری کای‌اسکویر جهت مقایسه ترشح واژینال، ترشح بدبو، سوزش ادرار و خارش بعد از درمان تفاوت آماری معناداری را بین دو گروه نشان نمی‌دهد (جدول ۳).

در پژوهش حاضر، بهبود معیارهای آمسل به‌عنوان پاسخ درمانی در نظر گرفته شد. با توجه به یافته‌های

از نظر شکایت سوزش ادرار و خارش و داشتن ترشحات بدبو قبل از درمان، آزمون کای‌اسکویر مشخص کرد که تفاوت آماری معناداری بین دو گروه درمانی وجود ندارد (جدول ۳).

آزمون آماری مک‌نمار نشان داد که بین شکایات ترشح واژینال، ترشح بدبو و خارش قبل از درمان و پس از درمان در گروه مترونیدازول، تفاوت آماری معناداری وجود دارد ( $P < 0/001$ ).

۲۲/۵ درصد از نمونه‌ها قبل از درمان از سوزش ادرار شاکی بودند، درحالی‌که پس از درمان، این مقدار به ۱۵ درصد کاهش یافت. آزمون آماری مک‌نمار تفاوت آماری

**جدول ۲-** مقایسه توزیع فراوانی واحدهای مورد پژوهش برحسب معیارهای آمسل قبل و بعد از درمان در دو گروه درمانی مترونیدازول و ترکیب

مترونیدازول و پروبیوتیک در زنان مبتلا به واژینوز باکتریال

| مقایسه درون گروهی | مترونیدازول+پروبیوتیک |      |              |      | مقایسه درون گروهی | مترونیدازول  |      |              |      | معیارهای آمسل      |
|-------------------|-----------------------|------|--------------|------|-------------------|--------------|------|--------------|------|--------------------|
|                   | قبل از درمان          |      | بعد از درمان |      |                   | قبل از درمان |      | بعد از درمان |      |                    |
|                   | تعداد                 | درصد | تعداد        | درصد |                   | تعداد        | درصد | تعداد        | درصد |                    |
| $P < 0/001$       | ۳۵                    | ۸۷/۵ | ۵            | ۱۲/۵ | $P < 0/001$       | ۳۴           | ۸۵   | ۱۰           | ۲۵   | ترشح هموزن خاکستری |
| $P < 0/001$       | ۴۰                    | ۱۰۰  | ۱۵           | ۳۷/۵ | $P < 0/001$       | ۴۰           | ۱۰۰  | ۱۹           | ۴۷/۵ | تست آمین مثبت      |
| $P < 0/001$       | ۳۲                    | ۸۰   | ۹            | ۲۲/۵ | $P < 0/001$       | ۲۹           | ۷۲/۵ | ۹            | ۲۲/۵ | کلوسل              |
| $P < 0/001$       | ۲۰                    | ۵۰   | ۴            | ۱۰   | $P < 0/001$       | ۲۶           | ۶۵   | ۷            | ۱۷/۵ | $PH > 4/5$         |

$P > 0/05$  (بعد از درمان)      مقایسه بین گروه‌ها

**جدول ۳-** مقایسه توزیع فراوانی مطلق و نسبی واحدهای مورد پژوهش برحسب شکایات بیماران قبل و بعد از درمان در دو گروه درمانی

مترونیدازول و ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک در زنان مبتلا به واژینوز باکتریال

| مقایسه درون گروهی | مترونیدازول+پروبیوتیک |      |              |      | مقایسه درون گروهی | مترونیدازول  |      |             |      | شکایات       |
|-------------------|-----------------------|------|--------------|------|-------------------|--------------|------|-------------|------|--------------|
|                   | قبل از درمان          |      | بعد از درمان |      |                   | قبل از درمان |      | پس از درمان |      |              |
|                   | تعداد                 | درصد | تعداد        | درصد |                   | تعداد        | درصد | تعداد       | درصد |              |
| $P < 0/001$       | ۳۸                    | ۹۵   | ۷            | ۱۷/۵ | $P < 0/001$       | ۳۵           | ۸۷/۵ | ۱۴          | ۳۵   | ترشح واژینال |
| $P < 0/001$       | ۲۶                    | ۶۵   | ۶            | ۱۵   | $P < 0/001$       | ۳۱           | ۷۷/۵ | ۹           | ۲۲/۵ | ترشح بدبو    |
| $P < 0/001$       | ۲۱                    | ۵۲/۵ | ۷            | ۱۷/۵ | $P < 0/001$       | ۲۰           | ۵۰   | ۷           | ۱۷/۵ | خارش         |
| $P < 0/001$       | ۱۵                    | ۳۷/۵ | ۴            | ۱۰   | $P = 0/493$       | ۹            | ۲۲/۵ | ۶           | ۱۵   | سوزش ادرار   |

$P = 0/390$  (بعد از درمان)      مقایسه بین گروه‌ها

جدول ۴- مقایسه توزیع فراوانی مطلق و نسبی برحسب پاسخ درمانی واحدهای مورد پژوهش در دو گروه درمانی مترونیدازول و ترکیب

مترونیدازول و پروبیوتیک در زنان مبتلا به واژینوز باکتریال

| پاسخ درمانی  | مترونیدازول |      | مترونیدازول+پروبیوتیک |      | جمع   |      |
|--------------|-------------|------|-----------------------|------|-------|------|
|              | تعداد       | درصد | تعداد                 | درصد | تعداد | درصد |
| موفقیت درمان | ۲۷          | ۶۷/۵ | ۳۵                    | ۸۷/۵ | ۶۲    | ۷۷/۵ |
| شکست درمان   | ۱۳          | ۳۲/۵ | ۵                     | ۱۲/۵ | ۱۸    | ۲۲/۵ |
| جمع          | ۴۰          | ۱۰۰  | ۴۰                    | ۱۰۰  | ۸۰    | ۱۰۰  |

بیماران مبتلا در گروه ژل از ترشح واژینال و ۶۰ درصد از ترشح بدبو شاکی بودند و بعد از درمان تنها ۳۳ درصد از این دو علامت شکایت داشتند (۲۹).

در پژوهش حاضر نیز ترشحات واژینال شایع‌ترین شکایت در واژینوزباکتریال بود. اکثر بیماران انتظار داشتند که پس از درمان و استفاده از دارو، میزان ترشحات واژینال به صفر برسد بنابراین ممکن است ترشحات واژینال طبیعی را نیز به حساب ترشحات عفونی قرار دهند. به‌علاوه در تحقیقات دیگر نیز مشاهده شده است که این شکایت به‌طور کامل رفع نمی‌شود. شکایت از ترشحات بدبوی واژن طبق نتایج حاضر، دومین شکایت شایع در این بیماری می‌باشد. به‌علت عدم رعایت کامل موازین بهداشتی ممکن است پس از درمان نیز این شکایت، کم و بیش در بیماران وجود داشته باشد و به‌طور کامل برطرف نشود. پژوهش حاضر نشان می‌دهد تأثیر مترونیدازول و پروبیوتیک بر سوزش ادرار ۲/۲ برابر بیشتر از مترونیدازول به‌تنهایی می‌باشد.

Balogu و همکاران (۲۰۰۳) نشان دادند که ۸۰ درصد از زنان مبتلا به واژینوزباکتریال قبل از درمان، کلوسل در گستره مرطوب داشتند اما این میزان بعد از درمان به ۲۰ درصد رسید. ۸۰ درصد قبل و ۴ درصد بعد از درمان، تست آمین مثبت داشتند (۳۰). موسوی و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ترشح هموزن سفید خاکستری، در ۱۰۰ درصد بیماران قبل از درمان و در ۲۰ درصد بیماران پس از درمان، سلول کلیدی در ۸۷/۵

پژوهش، ۶۷/۵ درصد در گروه درمانی مترونیدازول و ۸۷/۵ درصد در گروه درمانی مترونیدازول و پروبیوتیک در درمان واژینوز باکتریال موفق بودند. براساس آزمون کای‌اسکویر مشخص گردید که بین دو گروه درمانی مترونیدازول و ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک از نظر موفقیت در درمان، تفاوت آماری معناداری وجود دارد و گروه درمانی مترونیدازول و پروبیوتیک از نظر کارایی درمان، بهتر عمل کردند ( $P=0/032$  و  $X^2=4/588$ ) (جدول ۴).

## بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بین دو گروه درمانی مترونیدازول و ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک از نظر موفقیت در درمان، اختلاف معناداری وجود دارد و ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک از نظر کارایی درمان بهتر عمل کرده است.

در مطالعه Petricevic L و همکاران (۲۰۰۸) که بر روی ۱۲۵ زن واقع در سنین پیش از یائسگی مبتلا به واژینوزباکتریایی انجام شده، ۹۶ درصد افراد در گروه درمانی پروبیوتیک و ۵۳ درصد در گروه درمانی پلاسبو، بهبودی کامل داشتند (۲۸). در این مطالعه، بررسی تک‌تک علایم پس از درمان صورت نگرفته و بهبودی و عدم بهبودی بدون بیان درصد بهبودی قبل و پس از درمان ذکر شده بود.

در مطالعه Sanchez و همکاران (۲۰۰۴) ۹۵ درصد از

پژوهشی، موفقیت درمانی در گروه مترونیدازول واژینال را ۹۵/۵ درصد و در گروه آویشن ۹۳ درصد ذکر کردند (۳۱). حفیظی در پژوهش خود موفقیت درمانی را در گروه میکوسین، ۵۴ درصد و در گروه مترونیدازول، ۵۲ درصد گزارش نمود (۳۳). بدین ترتیب مطالعه ما با بسیاری از مطالعات همسو می‌باشد، اما تفاوت با دیگر مطالعات به دلایلی نظیر استفاده لاکتوباسیل‌ها به تنهایی در برخی مطالعات، تفاوت در کلونی کانت لاکتوباسیل‌ها، استعمال واژینال لاکتوباسیل‌ها و همچنین مصرف کلیندامایسین به جای مترونیدازول برمی‌گردد. مطالعات محدود در زمینه نقش پروبیوتیک‌ها در درمان واژینوز باکتریال، تا حدودی تأثیر این میکروارگانیسم‌های زنده بر بازسازی مجدد فلور نرمال واژن توسط لاکتوباسیل‌ها را نشان می‌دهد که این تأثیر با توجه به مکانیسم‌های متعدد پیشنهادی پروبیوتیک‌ها دور از تصور نمی‌باشد.

Ehrstrom و همکاران در سال ۲۰۱۰ با بررسی ۳۹۹ نمونه واژینال از نظر لاکتوباسیل نشان دادند که دوره کوتاه (۵ روزه) مکمل پروبیوتیکی می‌تواند منجر به کلونیزاسیون واژینال لاکتوباسیل‌های اگزورژن برای بیش از ۶ ماه گردد. زنان گروه مداخله نسبت به گروه پلاسبو، بعد از تجویز باکتری‌های لاکتوباسیل و بعد از دومین قاعدگی، کم‌تر از ترشح بوی بد شکایت داشتند (۳۴). Martinez و همکاران در سال ۲۰۰۹ به این نتیجه رسیدند که در روز ۲۸، اغلب مواردی که با فلوکونازول و پروبیوتیک تحت درمان بودند بهبودی را نشان دادند و هیچ علامتی از ترشح واژینال، خارش، سوزش واژن، دیس پارونی و یا سوزش ادرار نداشتند و در روش کشت مثبت کاندیدا در مقایسه با مواردی که با فلوکونازول و پلاسبو درمان شده بودند کم‌تر شده بود (۳۵). Pirota و همکاران (۲۰۰۴) در یک کارآزمایی بالینی کنترل‌شده تصادفی نشان دادند که نه فرم‌های خوراکی و نه واژینال لاکتوباسیل‌ها که در طول درمان آنتی‌بیوتیک و ۴ روز بعد از اتمام آن مصرف می‌شوند در پیشگیری از ولوواژینیت بعد از درمان آنتی‌بیوتیکی مؤثر

درصد بیماران قبل از درمان و ۱۰ درصد بیماران پس از درمان، تست آمین مثبت در ۱۰۰ درصد بیماران قبل از درمان و ۶/۶ درصد بیماران پس از درمان و  $pH > 4/5$  در ۱۰۰ درصد بیماران قبل از درمان و ۱۳/۳ درصد پس از درمان وجود داشت (۱۳).

مطالعه Simbar و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد که در گروه مترونیدازول، ترشح زیاد از ۱۰۰ درصد به ۹/۳ درصد، بوی آمین از ۸۱/۸ درصد به ۶/۸ درصد، سلول‌های کلیدی از ۹۷/۷ درصد به ۱۸/۶ درصد و  $pH > 4/5$  از ۹۰/۹ درصد به ۴۰/۹ درصد کاهش یافت (۳۱). در تحقیقی دیگر ترشح زیاد در گروه مترونیدازول از ۹۶ درصد به ۳۰ درصد، بوی آمین از ۹۰ درصد به ۱۸ درصد، سلول کلیدی از ۱۰۰ درصد به ۳۰ درصد و  $pH > 4/5$  از ۷۴ درصد به ۲۶ درصد کاهش یافت. در مطالعه Ferris و همکاران (۱۹۹۵) سلول‌های کلیدی پیش از درمان ۸۷/۵ درصد و پس از درمان ۲۷/۵ درصد گزارش شد (۳۲).

طبق مطالعات انجام‌شده لاکتوباسیل‌ها در شرایط آزمایشگاه می‌توانند جایگزین میکروارگانیسم‌های ایجادکننده واژینوز باکتریال شوند (۲۷). در مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها در درمان واژینوز باکتریال، گزارش شد که ۸۳ درصد بیماران در گروه درمانی پروبیوتیک و ۶ درصد بیماران در گروه درمانی لاکتوباسیل پس از درمان، فاقد واژینوز باکتریال بودند (۳۳). در مطالعه Anukam و همکاران (۲۰۰۶)، ۱۰۰ درصد بیماران در گروه پروبیوتیک / آنتی‌بیوتیک و ۷۰ درصد بیماران در گروه پروبیوتیک / پلاسبو، پس از درمان، بهبود یافته بودند (۲۱). در مطالعه‌ای دیگر بهبود در ۶۰ درصد گروه مداخله با لاکتوباسیل گزارش شد در حالی که این میزان در گروه کنترل ۱۶ درصد بود (۲۸). در تحقیق Larsson و همکاران (۲۰۰۸)، ۷۷ درصد در گروه درمانی لاکتوباسیل-آنتی‌بیوتیک و ۷۸ درصد در گروه پلاسبو-آنتی‌بیوتیک پس از درمان از نظر واژینوز باکتریال بهبود یافته بودند (۱۵). Simbar و همکاران (۲۰۰۸) در

نمی‌باشد (۳۶).  
 نتایج حاصل از پژوهش نشان داد اختلاف در پاسخ درمانی در گروه درمانی مترونیدازول و ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک معنادار است. به عبارت دیگر ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک، کارایی درمانی بهتر از مترونیدازول دارد.

### نتیجه گیری

درمان مکمل با گونه‌های پروبیوتیکی لاکتوباسیل، کارایی درمان واژینوز باکتریال را افزایش داد. تحقیقات بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از پایان‌نامه خانم هدی تفضلی هرندی دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به راهنمایی خانم صدیقه امیرعلی اکبری و طرح تحقیقاتی به شماره ۱۳۸۹/۲۵/۱۲/۱۰۲۳۹ پ در سال ۱۳۸۹ در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی می‌باشد. از همکاری کلیه مراکز و واحدهای مورد پژوهش صمیمانه سپاس‌گزاری می‌شود.

Marcone و همکاران (۲۰۰۷) در تحقیق خود پس از ۹۰ روز پیگیری بیماران به این نتیجه رسیدند که درمان ترکیبی با پروبیوتیک، میزان عود واژینوز باکتریال را کاهش می‌دهد (۳۷). همچنین Senok و همکاران (۲۰۰۹) به اثربخشی بیشتر ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک‌ها نسبت به سایر رژیم‌ها در درمان واژینوز باکتریال دست یافتند (۳۸). Tsvetkov (۲۰۰۷) پس از سه ماه پیگیری، عود کم‌تر در گروه درمان با پروبیوتیک را گزارش کردند (۳۹).

Per-Göran و همکاران (۲۰۰۸) در پیگیری شش ماهه بیماران به تأثیر مثبت پروبیوتیک در عود بیماری دست یافتند (۴۰).

در پژوهش حاضر، مترونیدازول و ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک در کاهش شکایات ترشحات واژن، بوی بد ترشحات، خارش و سوزش ادرار به‌طور یکسان عمل کردند. همچنین کلیه معیارهای آمسل قبل و بعد از درمان شامل ترشح هموزن سفید-خاکستری، تست آمین مثبت، وجود کلوسل در گستره مرطوب و  $\text{pH} > 4/5$  در دو گروه به‌طور یکسان بهبود یافت.

### References

1. Berek JS, Novak E. Berek and Novak's Gynecology. 14th ed. Philadelphia: Mosby Publication. 2007:411-2
2. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams obstetrics. 23rd ed. New York: Medical Publishing Division. 2009;381
3. Center for Disease Control and Prevention. 2000. [Home Page]. [on line]. [www.cdc.gov/niosh/ocas/pdfs/abrwh/2008/tr010808](http://www.cdc.gov/niosh/ocas/pdfs/abrwh/2008/tr010808). [10 sep 2008].
4. Borjian S, Shojaei H, Shabani M, Deris F. [Diagnosis of Gardenella associated vaginosis in Borujen women's outpatient Clinic, 2000 (Persian)]. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences. 2002; 3(4):38-44.
5. Taghriri A, Danesh A. [Bacterial vaginosis in patients referring to medical centers in shahrekord 2004-2005, (Persian)]. FEYZ. 2006;9(4):31-5.
6. The Clinical Information Service (2008) [Home Page]. [on line]. <<http://www>. Up to date. Com. Do>. [14 December 2009].
7. Ness R, Hiller S, Richter H, Soper D, Stamm C, McGregor J, Bass DC, Sweet RL, Rice P. Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli and facultative bacteria in the vagina. Obstetrics and Gynecology. 2000;100(4):765-72.
8. Brotman R, Klebanoff M, Nansel T, Andrews W, Schwebke J, Zhang J, et al. A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis- a marginal structural modeling analysis. Am J Epidemiol. 2008;168(2):188-96
9. Afrakhteh M, Mahdavi A, Velayi N. [The relation between bacterial vaginosis and urinary infection. (Persian)]. Zanzan Medical University Journal. 2003;11(42):37-42.
10. Center for Disease control and Prevention 2007. [Home page]. [on line]. <http://www.cdc.gov/std/bv>. [1 Jun 2008].



11. Akbarian A, Akhlaghi L, Ourmazdi H, Foroohesh H, Falahati M, Farokhnejad R. [An investigation on coincidence of Trichomoniasis and bacterial Vaginosis and their effects on pregnant women referred to Shahid Akbarabadi maternity hospital in Tehran during 2002-2003. (Persian)]. *Razi Journal of Medical Sciences* 2005;12(46):227-34.
12. Center for Disease control and Prevention. 2005. [Home page]. [on line]. . <http://www.cdc.gov/std/bv>. [11 feb 2008].
13. Musavi S, Behrouzi R. [The comparison between clindamycin and metronidazole on treatment of bacterial vaginosis (Persian)]. *Gilan Medical University Journal*. 2003;12(48)25-32.
14. Khoddam R. *Iran generic drug*. 4th ed. Tehran: Diba Publication. 2007; 259.
15. Larsson P, Stray-Pedersen B, Rytting K, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6- month double blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Woman's Health*. 2008; 8(3):1-8.
16. Van Kessel K, Assefi N, Morrazzo J, Eckert L. Common complementary and alternative therapies for yeast vaginitis and bacterial vaginosis: a systematic review. *Obstetrics and Gynecological Survey (OGS)*. 2003; 58(5):351-8.
17. Lee YK, Saliminen S. The coming of age if probiotics. *Trends Food Science*. 1998;6:241-50.
18. Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009;28(2):30-40.
19. Ohashi Y, Ushida K. Health-beneficial effects of probiotics: Its mode of action. *Animal Science Journal*. 2009;80(4):361-71
20. Lee J, Peak N, Kwon O, Hahm K. Anti-inflammatory actions of probiotics through activating suppressor of cytokine signaling (SOCS) expression and signaling in Helicobacter pylori infection: a novel mechanism. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25(1):194-202.
21. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic lactobacillus rhamnosus GR-1 and lactobacillus reuteri RC-14: Randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes and Infection*. 2006;8:1450-4.
22. Szajewska H, Chmielewska A. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterology*. 2010;16(1):69-75.
23. Perino A, Cabras S, Obinu D, Sforza L. Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists. *European Annals of Allergy and Immunology*. 2009; 41(1):3-16.
24. Jonkers D, Stockbrugger R. Review article: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Allimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;4(2):133-48.
25. Guillemard E. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *The British Journal of Nutrition*. 2010;103(1):58-68.
26. Kalliomaki M, Antoine J, Herz U, Rijkers TG, Wells MJ, Hercenier A. Guidance for evidence for beneficial effect of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *The Journal of Nutrition*. 2010;140(3):713-21.
27. Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier C. Adhesion of human probiotic lactobacillus rhamnosus to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infectious Diseases*. 2008;(article Id: 569640)1-5
28. Petricevic L, Unger MF, Viernstein H, Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology Reproductive Biology*. 2008;141(1):54-7.
29. Sanchez S, Garcia P, Thomas K, Catlin M, Holmes K. Intra vaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatine ovules for bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2004;191(6):898-906.
30. Balogu E, Ozyazici M, Baloglu A, ova L. A randomized controlled trial of a new ovule formulation of orinidazole for the treatment of bacterial vaginosis. *Journal Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2003;28(2) 131-6.
31. Simbar M, Azarbad Z, Mojab F, Majd HA. A comparative study of the therapeutic effects of the zatarina multiflora vaginal cream and metronidazole vaginal gel on bacterial vaginosis. *Phytomedicine*. 2008;15(12):102-3.
32. Ferris D, Litaker M, Woodward L, Mathis D, Hendrich H. Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. *J Fam Pract*. 1995;41(5):433-9.

33. Hafizi Moori M, Dolatian M, Naghash A, Moatar F, Alavi Majd H. [The comparison of the effect of micosin vaginal cream (Made of garlic) and metronidazole vaginal gel on treatment of bacterial vaginosis (Persian)]. Arak Medical University Journal. 2010;13(3):33-44.
34. Ehrstrom S, Daroczy K, Rylander E, Samuelsson C, Johannesson U, Anzen B, et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Journal Microbes and Infection*. 2010;12:691-9.
35. Martinez R, Franceschini S, Patta M, Quintana S, Candido R, Ferreira J, et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC -14. *The Society for Applied Microbiol, Letter in Applied Microbiol*. 2009;48:269-74.
36. Pirotta M, Gunn J, Chondros P, Grover S, O'Malley P, Hurley S, et al. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial. *British Medical Journal*. 2004;329:548-52.
37. Marcone V, Calzolari E, Bertini M. Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences. *New Microbiol*. 2008; 31(3):429-33.
38. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006289.
39. Goran P, Stray-Pedersen B, Røytting K, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Women's Health*. 2008; 8:3.
40. Tsvetkov K, Vasileva P, Petkova U. Probiotics in the treatment and prevention of bacterial vaginosis relapses. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007;46 Suppl 2:41-4.