

مقایسه تأثیر کرم واژینال عسل دارچین با کرم واژینال کلوتریمازول در بهبود نشانه‌های واژینیت کاندیدایی در زنان: کار آزمایی بالینی تصادفی

طیبه رسولی^۱، دکتر فاطمه ناهیدی^{۲*}، دکتر فراز مجاب^۳، دکتر ملیحه نصیری^۴، دکتر
حمیده پارساپور^۵

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استاد گروه فارماکونوزی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۰۷

خلاصه

مقدمه: واژینیت کاندیدایی، یکی از دلایل شایع مراجعه زنان به مراکز بهداشتی درمانی است که باعث ایجاد اختلال در کیفیت زندگی بیماران می‌شود. با توجه به اثرات ضد کاندیدایی عسل و دارچین و تمایل به استفاده از گیاهان دارویی و مواد طبیعی، مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر کرم واژینال عسل دارچین در بهبود نشانه‌های واژینیت کاندیدایی انجام گرفت.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی سه‌سوکور در سال ۱۳۹۷ بر روی ۱۰۰ بیمار در شهر همدان انجام شد. بیماران با شکایت بالینی ترشح، سوزش و خارش که از نظر کشت، مبتلا به واژینیت کاندیدایی بودند، در دو گروه ۵۰ نفری کرم واژینال عسل دارچین و کرم واژینال کلوتریمازول وارد مطالعه شدند. یک هفته پس از درمان بیماران از طریق معاینه و کشت بررسی شدند. ابزار پژوهش فرم‌های اطلاعاتی و چک‌لیست مشاهدات بالینی، میکروسکوپ، کاغذ pH سنج و محیط کشت بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و آزمون‌های تی مستقل، من‌ویتنی، کای دو، دقیق فیشر و مک نمار انجام گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در هر دو گروه نشانه‌ها بعد از درمان در مقایسه با قبل از درمان بهبود پیدا کرد ($p < 0/001$). در گروه کرم واژینال عسل دارچین سوزش به‌صورت معنی‌داری کمتر از گروه کلوتریمازول بود ($p = 0/008$). بعد از درمان دو گروه به لحاظ نتایج کشت مشابه بودند ($p = 0/461$).

نتیجه‌گیری: کرم واژینال عسل دارچین در بهبود نشانه‌های واژینیت کاندیدایی مؤثر بود و می‌توان توصیه نمود جایگزین کرم واژینال کلوتریمازول مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: دارچین، عسل، کاندیدیاز ولو واژن، کلوتریمازول

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فاطمه ناهیدی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۰۲۵۱۲
پست الکترونیک: nahidi@sbmu.ac.ir

مقدمه

واژینیت‌ها، شایع‌ترین دلیل مراجعه زنان در سنین باروری به مراکز درمانی است (۱). واژینیت کاندیدایی از مشکلات عمده زنان در سنین باروری است و با ایجاد نشانه‌هایی همچون خارش، سوزش و ترشح، موجب اختلال در کیفیت زندگی زنان می‌شود (۲، ۳). این عفونت یک مشکل جهانی بوده و سالانه میلیون‌ها زن را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. واژینیت کاندیدایی دومین علت واژینوز بعد از واژینوزباکتریال بوده و تقریباً یک سوم موارد واژینیت را شامل می‌شود (۴). شیوع آن در ایران از ۴۵-۲۵٪ گزارش شده است (۱، ۵). کاندیدا آلبیکنس، قارچ فرصت‌طلبی است که مسئول بیش از ۹۰٪ عفونت‌های قارچی واژن است (۶). کاندیدا آلبیکنس در گروه‌های سنی ۲۷-۳۸ سال افزایش یافته است (۷). کلوتریمازول پرمصرف‌ترین داروی مورد استفاده در درمان کاندیدا است و در ۹۰-۸۰٪ موارد باعث از بین رفتن علائم و کشت منفی می‌شود، اما دارای عوارض جانبی است، همچنین استفاده مکرر از آن به دلیل تغییرات ژن‌ها در قارچ و مقاومت دارویی، موجب عدم پاسخ به درمان می‌شود (۵، ۸، ۹). به علت عود مکرر بیماری و عوارض تداوم این مشکل، بسیاری از زنان تمایل به استفاده درمان‌های طبیعی و گیاهی دارند، لذا تحقیقات برای یافتن داروهای مؤثر و با سمیت کمتر ضروری به نظر می‌رسد. عسل که قدمت دو هزار ساله برای درمان زخم دارد، توسط محققین به‌عنوان عامل ضد باکتری و ضدالتهاب، برای درمان زخم توصیه می‌شود (۱۰). همچنین عسل در مقالات معتبر به‌عنوان آنتی‌اکسیدان، آنتی‌باکتریال، ضدقارچ و محافظ کبد معرفی می‌شود (۱۱). اکسیداسیون یک واکنش بیوشیمیایی است که رادیکال‌های آزاد را به واکنش زنجیره‌ای تبدیل کرده و به سلول‌ها و بافت‌ها و اعمال فیزیولوژیکی آسیب می‌رساند (۱۱). عسل دارای مقادیر مناسبی عصاره فنولی است که منبع آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی است (۱۲). عصاره اتانولی در عسل اشکال هیف مانند کاندیدا آلبیکنس را مهار کرده و احتمالاً روی دیواره سلولی قارچ مؤثر است (۱۳). اسیدپتیه پایین، فشار اسمزی بالای عسل و پراکسید

هیدروژن از عوامل تأثیرگذار بر روی میکروارگانیسم‌ها هستند (۱۴، ۱۵).

گیاه دارچین با نام علمی سینامومم زیلانیکوم^۱ از تیره لوراسه^۲ است. سینامالدئید ماده مؤثر دارچین، تأثیر ضدالتهابی دارد و COX-2^۳ که یک پیش التهاب است را مهار می‌کند (۱۵). هاویجیترا و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که پوست درخت دارچین و اسانس حاصل از آن، اثر مهارکنندگی قوی روی قارچ‌ها خصوصاً کاندیدا آلبیکنس و بیوفیلم دارد و به‌عنوان ضدقارچ انتخابی می‌تواند استفاده شود (۱۶). همچنین اثر مضر در مطالعات انسانی گزارش نشده است (۱۷). قرار دادن مخلوطی از عسل و پودر دارچین بر روی پوست، عفونت‌های پوستی، اگرما و آکنه را نیز درمان می‌کند (۱۸). واژن زنان دارای فلور نرمال و طبیعی است. استفاده از مواد شیمیایی با تغییر فلور نرمال، امکان عفونت را افزایش می‌دهد.

روش‌های درمانی گیاهی کم‌هزینه، کم‌خطر و در دسترس می‌باشند. همچنین پذیرش افراد نسبت به آن بالا است. استفاده مناسب از ترکیبات گیاهی علاوه بر مؤثر بودن و عوارض کم، گامی مثبت در جهت خودکفایی در صنعت دارو به‌شمار می‌رود. مطالعات مختلفی در مورد فواید مصرف گیاهان و ترکیبات طبیعی وجود دارد، اما به‌دلیل کمبود مطالعات و تناقض در مورد ایمنی و کارایی گیاهان دارویی و مواد طبیعی و عدم بررسی ترکیبات دارچین به‌صورت واژینال در بالین، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر کرم واژینال ترکیبی عسل دارچین در بهبود نشانه‌های واژینیت کاندیدایی انجام گرفت.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی سه‌سوکور از تیر تا آبان ماه ۱۳۹۷ بر روی ۱۰۰ زن ۴۵-۱۵ ساله واجد شرایط ورود به مطالعه در درمانگاه تخصصی و فوق تخصصی مهدیه و بیمارستان فاطمیه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شد. پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق

¹ Cinnamomum zeylanicum

² Lauraceae

³ cyclooxygenase

بزرگ‌نمایی ۱۰ و ۴۰ بررسی شده، اگر سلول‌های کلیدی^۱ یا انگل‌های تاژک‌دار روی لام اول مشاهده می‌شد، با تشخیص گاردنلا یا تریکومونا از مطالعه خارج و درمان مناسب تجویز می‌شد. در صورت مشاهده میسلیوم و بلاستوسپور روی لام دوم، از نظر کاندیدا مثبت در نظر گرفته می‌شد.

ترشحات واژن با استفاده از کاغذ pH سنچ (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany) ارزیابی می‌شد. اگر pH ۴-۴/۵ بود، علامت کاندیدا بوده در چک‌لیست ثبت می‌گردید. در صورت بالا بودن pH به دلیل عفونت مخلوط، از مطالعه خارج و درمان مناسب انجام می‌شد. در صورت مثبت بودن اسمیر از نظر کاندیدا جهت تشخیص نهایی کاندیدا، سوآپ سوم به محیط کشت سابورو دکستروز آگار (2331, Dandurand montreal Canada H5G 3C5) منتقل و توسط پژوهشگر به آزمایشگاه بیمارستان ارسال می‌گردید. نمونه‌ها در دمای ۳۷-۳۰ درجه سانتی‌گراد در انکوباتور گذاشته شده و بعد از ۷۲-۴۸ ساعت کلنی‌های ایجاد شده زیر نظر دکتر آزمایشگاه مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. در صورت مثبت بودن محیط کشت به‌عنوان نمونه قطعی وارد مطالعه می‌شدند. حجم نمونه با در نظر گرفتن فرمول حجم نمونه و نسبت بهبودی در دو گروه مداخله و کنترل به میزان ۸۰-۶۰٪ و خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان ۸۰٪ و احتمال ریزش ۱۰٪ حجم نمونه، ۵۰ نفر در هر گروه تعیین شد (۸، ۲۰). نمونه‌ها با استفاده از توالی تولید شده توسط نرم‌افزار کامپیوتری در دو گروه کرم واژینال کلوتریمازول و کرم واژینال عسل دارچین قرار گرفتند. ابتدا بیماران به‌صورت در دسترس انتخاب شدند و پس از مثبت شدن کشت، بیماران به‌صورت تخصیص تصادفی با استفاده از توالی تولید شده توسط نرم‌افزار تصادفی‌سازی اکسل کامپیوتر در یکی از دو گروه قرار می‌گرفتند. به این‌صورت که مثلاً اگر توالی به شکل (...۱۲۲۲۲۱۱) بود، به‌ترتیب مراجعه، بیمار اول در گروه اول و ۴ نفر بعدی در گروه دوم و دوباره ۲ نفر بعدی در گروه اول قرار می‌گرفتند الی آخر. تیوپ‌های A یا B به‌صورت تصادفی توسط محقق در اختیار بیماران قرار

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره IR.SBMU.PHNM.1396.850 و ثبت در مرکز کارآزمایی‌های بالینی به شماره IRCT20180528039889N1 و دریافت معرفی‌نامه برای محیط پژوهش، ابتدا افراد به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. پس از انتخاب واحدهای پژوهش، رضایت آگاهانه از بیماران اخذ شد و نکات اخلاقی طبق بیانیه بازمینی شده هلسینکی (۲۰۱۳) رعایت گردید (۱۹). جهت کسب اطلاعات از پرسشنامه مشخصات فردی و مامایی، چک‌لیست ثبت نشانه‌ها (ترشح، خارش، سوزش، درد لگنی، درد حین مقاربت، سوزش ادرار) استفاده شد. چک‌لیست ثبت نشانه‌ها و مشاهدات، ابزاری محقق‌ساخته است که بعد از مطالعه کتب و مقالات معتبر علمی تدوین و در اختیار ۱۰ تن از اساتید (۸ نفر از اساتید مامایی و بهداشت باروری، یک نفر استاد داروساز و یک نفر از اساتید علوم آزمایشگاهی) دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قرار گرفت و به روش روایی محتوا تعیین اعتبار گردید. جهت پایایی ابزار نیز از روش پایایی هم‌ارز استفاده شد. پس از گرفتن شرح‌حال در صورت داشتن نشانه‌های واژینیت کاندیدیایی، زنان متأهلی که محدوده سنی ۴۵-۱۵ سال داشتند، باردار یا شیرده نبودند، داروهای واژینال در دو هفته اخیر مصرف نکرده بودند و به عسل یا دارچین حساسیت نداشتند و تمایل به شرکت در مطالعه داشتند، وارد مطالعه شدند. در صورت داشتن خونریزی واژینال، مصرف داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی، مصرف کرم واژینال و آنتی‌بیوتیک طی دو هفته گذشته و داشتن مشکل طبی همچون دیابت، افراد از مطالعه خارج می‌شدند.

برای نمونه‌گیری، بیماران در وضعیت لیتوتومی قرار می‌گرفتند. اسپکولوم یک‌بارمصرف بدون لوبریکانت در واژن قرار داده می‌شد و با سه سوآپ پنبه‌ای استریل از ترشحات واژن نمونه برداری صورت می‌گرفت. سوآپ اول با اضافه کردن یک قطره نرمال سالین به لام منتقل شده و با میکروسکوپ (نیکون- ژاپن) بررسی می‌شد. برای بررسی ترشحات از نظر عناصر قارچی، هیدروکسیدپتاسیم ۱۰٪ به لام دوم افزوده و سوآپ دوم روی آن کشیده می‌شد. هر دو لام زیر میکروسکوپ با

¹ Clue Cell

داده شد. طبقه مصرف کرم واژینال و رعایت نکات بهداشتی به بیماران آموزش داده شد. بیماران به مدت ۷ روز از کرم واژینال استفاده کردند. ۴ روز بعد از شروع درمان از نظر بررسی وجود عوارض احتمالی و تأثیر داروها معاینه مجدد شده و ۸ روز بعد از شروع درمان نیز از نظر بهبود نشانه‌های واژینیت کاندیدیایی بررسی شدند. یک هفته پس از درمان مجدداً اسمیر از بیماران تهیه شده و ارزیابی میکروسکوپی و کشت مجدد صورت گرفت. بیماران در صورت عدم مصرف کرم واژینال بیش از یک شب یا ضرورت استفاده از آنتی‌بیوتیک در طی مطالعه، آلرژی به عسل و دارچین و یا عدم تمایل به همکاری از مطالعه خارج می‌شدند. ۲۰ نفر از بیماران به دلیل مثبت نشدن کشت و یک نفر به دلیل افزایش سوزش و خارش از مطالعه خارج و درمان معمول صورت گرفت.

کرم واژینال تحت نظر فارماکونوزیست و در آزمایشگاه گیاهان دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه شد. پوست گیاه دارچین از بازار دارویی تهران در تاریخ خرداد ۹۷ تهیه و با اتانول ۹۶ درجه عصاره‌گیری شد؛ به این صورت که ۵۰۰ گرم گیاه به مدت یک شب در حلال غوطه‌ور شد، سپس حلال جدا شده و مجدداً حلال تازه افزوده شد و این کار ۳ بار تکرار گردید. سپس حلال‌ها با هم مخلوط شده و در حرارت کمتر از ۴۰ درجه سانتی‌گراد تغلیظ شد. نمونه عسل نیز از قمصر کاشان تهیه شد و به نسبت ۳۰٪ عسل و ۲٪ عصاره دارچین کرم واژینال تهیه شد. این دارو در تیوپ‌های ۵۰ گرمی پر شد. کرم واژینال کلوتریمازول ۱٪ نیز از شرکت پارس‌دارو تهیه و با تیوپ‌های مشابه با کرم واژینال عسل دارچین تحت نظر فارماکونوزیست تحت عنوان A و B کدگذاری شده و همراه با ۷

اپلیکاتور جهت استفاده از کرم به صورت واژینال برای هر تیوپ در اختیار محقق قرار گرفت. پژوهشگر، واحدهای پژوهش و متخصص آمار تا انتهای مطالعه از محتوای کرم‌ها اطلاع نداشتند.

در صورت عدم درمان، ارجاع بیمار به متخصص زنان همکار طرح صورت می‌گرفت. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و روش‌های آمار توصیفی، میانگین و انحراف معیار، و آزمون‌های کای دو، دقیق فیشر و مک نمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ نفر از بیمارانی که مبتلا به عفونت کاندیدیایی واژن بودند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند در دو گروه ۵۰ نفری عسل دارچین و کلوتریمازول وارد مطالعه شدند. میانگین سنی واحدهای پژوهش $36/22 \pm 30/22$ سال با محدوده ۴۵-۱۵ سال بود. قبل از درمان بین گروه‌های کرم واژینال عسل و دارچین با کرم واژینال کلوتریمازول از نظر متغیرهای وزن، قد، شاخص توده بدنی، تعداد زایمان، بچه زنده، سقط، نوع زایمان، تعداد مقاربت در هفته، شغل بیمار، شغل همسر و نوع مسکن تفاوتی وجود نداشت و همسان بودند. ۸۷ نفر (۸۷٪) از بیماران خانه‌دار بودند. ۴۰ نفر (۴۰٪) تحصیلات ابتدایی داشتند. ۳۵ نفر (۳۵٪) افراد از روش پیشگیری منقطع استفاده می‌کردند و دو گروه از نظر نوع روش پیشگیری تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (۰/۳۶۹= p). برخی مشخصات فردی به تفکیک گروه‌ها در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و مامایی

متغیر	گروه		
	مشخصات	گروه عسل دارچین	گروه کلوتریمازول
سن (میانگین ± انحراف معیار)	۳۱/۵۸±۶/۹۵	۲۹±۷/۵۹	*./۰۸۰
قد (میانگین ± انحراف معیار)	۱۶۱/۵۶±۵/۹۱	۱۶۰/۱۶±۵/۱۸	*./۲۱۱
وزن (میانگین ± انحراف معیار)	۶۸/۰۴±۱۲/۵۶	۶۴/۷۰±۱۱/۶۷	*./۱۷۲
سطح تحصیلات تعداد (درصد)	بی سواد	۲ (۴)	۲ (۴)
	ابتدایی	۱۷ (۳۴)	۲۳ (۴۶)
	دیپلم	۱۷ (۳۴)	۱۴ (۲۸)
دانشگاهی	۱۴ (۲۸)	۱۱ (۲۲)	***./۳۷۸
	۱۳ (۲۶)	۱۴ (۲۸)	
روش جلوگیری تعداد (درصد)	IUD	۴ (۸)	۶ (۱۲)
	آمپول‌های تزریقی	۲ (۴)	۲ (۴)
	روش منقطع	۲۰ (۴۰)	۱۵ (۳۰)
	لوله بستن	۶ (۱۲)	۲ (۴)
	هیچ روشی	۵ (۱۰)	۱۱ (۲۲)

*آزمون تی تست **آزمون کای دو ***آزمون من ویتنی

کلوتریمازول بهبود نشانه‌های ترشح، خارش، درد حین مقاربت، درد زیر شکم و سوزش ادرار مشاهده شد. سوزش قبل از درمان در ۳۵ نفر (۷۰٪) از گروه کرم واژینال عسل و دارچین و ۴۰ نفر (۸۰٪) از گروه کرم واژینال کلوتریمازول وجود داشت و دو گروه همسان بودند ($p=۰/۲۴۸$). بعد از درمان فقط در ۱ نفر (۲٪) از گروه عسل دارچین، سوزش مشاهده شد، درحالی‌که در گروه کلوتریمازول ۱۰ نفر (۲۰٪) هنوز سوزش داشتند. بر اساس نتایج آزمون دقیق فیشر، کرم واژینال عسل دارچین بر روی بهبود سوزش مؤثرتر از کرم واژینال کلوتریمازول بود ($p=۰/۰۰۸$) (جدول ۲).

متغیرهای بهداشتی شامل استفاده از لباس زیر نخی، دوش واژینال، خشک کردن بعد از دستشویی، آفتاب انداختن لباس زیر و استفاده از استخرهای عمومی قبل از درمان در دو گروه مشابه بودند. قبل از درمان دو گروه از نظر نشانه‌های ترشح، خارش، سوزش، درد زیر شکم، درد حین مقاربت و سوزش ادرار یکسان بودند. بر اساس نتایج آزمون مک نمار در هر دو گروه نشانه‌ها بعد از درمان در مقایسه با قبل از درمان بهبود پیدا کرده بود ($p<۰/۰۰۱$) (جدول ۲). بر اساس نتایج آزمون کای دو، بعد از درمان در گروه کرم واژینال عسل و دارچین همانند گروه کرم واژینال

جدول ۲ - فراوانی نشانه‌های بیماری قبل و بعد از درمان

نشانه	گروه‌ها		قبل از درمان		بعد از درمان	
	عسل دارچین تعداد (درصد)	کلوتریمازول تعداد (درصد)	عسل دارچین تعداد (درصد)	کلوتریمازول تعداد (درصد)	عسل دارچین تعداد (درصد)	کلوتریمازول تعداد (درصد)
ترشح	۴۵ (۹۰)	۴۴ (۸۸)	۷۴۹ (۰/۷۴۹)	۹ (۱۸)	۹ (۱۸)	>۰/۹۹۹
خارش	۴۰ (۸۰)	۳۹ (۷۸)	۸۰۶ (۰/۸۰۶)	۵ (۱۰)	۵ (۱۰)	>۰/۹۹۹
سوزش	۳۵ (۷۰)	۴۰ (۸۰)	۲۴۸ (۰/۲۴۸)	۱ (۲)	۱۰ (۲۰)	**./۰۰۸
زیر شکم درد	۳۰ (۶۰)	۲۷ (۵۴)	۵۴۵ (۰/۵۴۵)	۵ (۱۰)	۲ (۴)	**./۴۳۶
درد حین مقاربت	۳۶ (۷۲)	۳۲ (۶۴)	۳۹۱ (۰/۳۹۱)	۶ (۱۲)	۶ (۱۲)	>۰/۹۹۹
سوزش ادرار	۲۷ (۵۴)	۲۲ (۴۴)	۳۱۷ (۰/۳۱۷)	۵ (۱۰)	۴ (۸)	۰/۷۲۷
	***سطح معنی داری		$p<۰/۰۰۱$			

*آزمون کای دو، **آزمون دقیق فیشر، ***آزمون مک نمار

بر اساس نتایج آزمون مک نمار، ارزیابی میکروسکوپی اسمیر مرطوب سالین و پتاس مثبت قبل از درمان در مقایسه با بعد از درمان در هر دو گروه کاهش معنی داری داشت ($P < 0/001$). بر اساس نتایج آزمون کای دو، مقایسه بین گروه‌ها تفاوت آماری معنی داری نداشت، یعنی هر دو درمان کرم واژینال عسل دارچین و کرم واژینال کلوتریمازول از نظر میکروسکوپی در دو گروه

یکسان عمل کرده بودند ($p = 0/476$, $p = 0/235$). قبل از درمان تمام نمونه‌ها در دو گروه کشت مثبت داشتند. بعد از درمان ۳۸ نفر (۷۶٪) از گروه درمانی کرم واژینال عسل و دارچین و ۴۱ نفر (۸۲٪) از گروه کرم واژینال کلوتریمازول کشت منفی گردید. مقایسه بین گروه‌ها تأثیر یکسان هر دو درمان در منفی شدن محیط کشت را نشان داد ($p = 0/461$) (جدول ۳).

جدول ۳- فراوانی نمونه مرطوب با سالین، پتاس و کشت در محیط سابورو دکستروز آگار قبل و بعد از درمان در دو گروه

شاخص مثبت	گروه‌ها		قبل از درمان		بعد از درمان	
	عسل دارچین	کلوتریمازول	سطح معنی داری*	سطح معنی داری*	عسل دارچین	کلوتریمازول
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
اسمیر مرطوب سالین	۴۴ (۸۸)	۴۰ (۸۰)	۰/۲۷۵	۰/۴۷۶	۱۰ (۲۰)	۱۳ (۲۶)
اسمیر مرطوب پتاس	۴۸ (۹۶)	۴۵ (۹۰)	۰/۲۴۰	۰/۲۳۵	۱۴ (۲۸)	۹ (۱۸)
کشت	۵۰ (۱۰۰)	۵۰ (۱۰۰)	-	۰/۴۶۱	۱۲ (۲۴)	۹ (۱۸)

*آزمون کای دو

بحث

به دلیل شیوع بالای واژینیت کاندیدیایی در زنان و افزایش مقاومت نسبت به اغلب داروها، تمایل به مصرف مواد موجود در طبیعت و خصوصاً گیاهان افزایش یافته است. با توجه به مطالعات انجام گرفته بر روی اثرات ضد کاندیدیایی عسل و تأثیر بالینی و آزمایشگاهی دارچین بر میکروارگانیسم‌ها، هیچ مطالعه‌ای در مورد ترکیب عسل دارچین و اثرات موضعی آن بر واژینیت کاندیدیایی یافت نشد، لذا مطالعه حاضر جهت بررسی تأثیر این ترکیب بر بهبود واژینیت کاندیدیایی انجام شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کرم واژینال ترکیبی عسل دارچین به اندازه کرم واژینال کلوتریمازول در بهبود نشانه‌های واژینیت کاندیدیایی مؤثر است. از سوی دیگر مشاهده شد که ترکیب عسل با دارچین می‌تواند سوزش واژن را بیشتر از کلوتریمازول بهبود بخشد.

نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه سیفی و همکاران (۲۰۱۸) که تأثیر ژل واژینال عسل و کلوتریمازول را سنجیدند و نشان دادند عسل همانند کلوتریمازول بر روی نشانه‌های واژینیت مؤثر است، مطابقت داشت (۲۰). مطالعه کارآزمایی بالینی نبی میبدی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که مخلوط خاکشیر عسل خارش، سوزش، ترشح و درد حین نزدیکی را در مبتلایان به سرویسیت

بهبود می‌بخشد (۲۱). فاضل و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که ترکیب عسل و کلوتریمازول بهتر از کلوتریمازول به تنهایی نشانه‌ها را بهبود می‌بخشد (۲۲). مطالعه بنائیان و همکاران (۲۰۱۷) که از عسل و کلوتریمازول استفاده کرده بودند، مشابه با مطالعه حاضر، کاهش سوزش را در گروه عسل گزارش کردند (۲۳). مطالعه ادیبان فرد و همکاران (۲۰۱۵) بهبود سوزش ولو را بین دو گروه زیره سیاه و کلوتریمازول نشان داد (۲۴). ابراهیمی و همکاران (۲۰۱۵) نیز کاهش سوزش واژن را در گروه سیر و فلوکونازول نشان دادند که به دلیل اثرات ضدقارچی سیر است (۲۵).

در مطالعه حاضر تأثیر کرم واژینال عسل دارچین و کلوتریمازول روی خارش بعد از ۸ روز در هر دو گروه یکسان بود که مشابه مطالعه بنائیان و همکاران (۲۰۱۷) بود، آنان نیز هیچ تفاوتی در خارش بین دو گروه عسل و کلوتریمازول مشاهده نکردند (۲۳). عبدالمنعم و همکاران (۲۰۱۲) که در مطالعه خود از ترکیب عسل و ماست استفاده کرده بودند، مشخصات ضدالتهابی عسل را باعث تسکین نشانه‌های کاندیدا دانستند (۲۶). درویشی و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که اثرات درمانی کرم ماست و عسل نه تنها مشابه کلوتریمازول است، بلکه در تسکین برخی نشانه‌ها همچون خارش و التهاب تأثیر

۵۰٪ افزایش دادند (۸، ۲۰) که از این جهت با مطالعه حاضر همخوانی نداشت. شاید این تفاوت به این دلیل است که در مطالعه حاضر به عسل، ۲٪ دارچین نیز اضافه شد. از طرف دیگر این کاهش غلظت عسل در مطالعه حاضر باعث کاهش ویسکوزیته عسل و استفاده راحت تر به صورت واژینال شد، ضمناً استفاده از کرم واژینال عسل دارچین از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است. همچنین سیفی و همکاران از عسل به صورت ژل واژینال استفاده کردند، در حالی که در مطالعه حاضر به صورت کرم واژینال استفاده شد. در مطالعه ال ویلی و همکاران (۲۰۰۵) مشابه مطالعه حاضر، حداقل غلظت مؤثر عسل بر کاندیدا، ۳۰٪ بیان شد (۳۰). محمدی و همکاران (۲۰۱۴) دارچین را بر روی بهبود زخم اپی زیاتومی مؤثر دانستند (۳۱). در مطالعه عبدالمنعم و همکاران (۲۰۱۲) نیز کشت به طور قابل توجهی بهبود در هر دو گروه ماست و عسل با کلوتریمازول را نشان داد (۲۶). اسمولاریته عسل در مهار کلونیزاسیون گونه های کاندیدا مؤثر است (۲۷).

در مطالعه حاضر عارضه دارویی خاصی مشاهده نشد. فقط در گروه کرم واژینال عسل دارچین، سوزش و خارش یک نفر شدت یافت که از مطالعه خارج و درمان معمول انجام گرفت؛ اما عبدالمنعم و همکاران (۲۰۱۲) عوارض جانبی را در گروه مطالعه و کنترل گزارش کردند. شاید این تفاوت به دلیل باردار بودن گروه های مورد مطالعه آنان و یا تفاوت در ترکیب عسل های مناطق جغرافیایی مختلف باشد (۲۶). در حالی که در مطالعه حاضر نیز مانند مطالعه ادیبان فرد و همکاران (۲۰۱۵)، عارضه ای از کلوتریمازول مشاهده نشد (۲۴). همچنین در مطالعه حاضر کرم ترکیبی عسل دارچین فاقد هرگونه عارضه بود، راحت استفاده می شد و تداوم استفاده در بیماران بیشتر بود، لذا توصیه به استفاده از آن به جای کرم واژینال کلوتریمازول می تواند مورد توجه باشد.

از محدودیت های مطالعه حاضر، فقدان پیگیری بیماران برای تشخیص عود بود. همچنین عدم تشخیص نوع کاندیدا از محدودیت های دیگر مطالعه به شمار می رود که در مطالعات آینده می تواند مورد توجه قرار گیرد. علی رغم محدودیت ها، معرفی یک ترکیب جدید طبیعی

بیشتری دارد (۲۷). این تفاوت می تواند به این دلیل باشد که آنان عسل را با ماست ترکیب کردند، اما در مطالعه حاضر عسل با دارچین ترکیب شده بود. در مطالعه حاضر درد حین نزدیکی و سوزش ادرار در هر دو گروه کاهش یافت که با مطالعه ابراهیمی و همکاران (۲۰۱۵) که نشان دادند درد حین نزدیکی بعد از درمان در هر دو گروه سیر و فلوکونازول مشابه است، همخوانی داشت (۲۵). عسل تولید پروستاگلاندین در بافت را کاهش می دهد و ادم، التهاب و درد را کم می کند (۲۷). همچنین در مطالعه حاضر ترشح در هر دو گروه کاهش یافت، در حالی که در مطالعه درویشی و همکاران (۲۰۱۵)، کاهش ترشح در گروه ماست و عسل نسبت به گروه کلوتریمازول بیشتر بود و این تفاوت می تواند ناشی از ماست ترکیب شده با عسل باشد (۲۷).

در یک مطالعه آزمایشگاهی افروزان و همکاران (۲۰۱۸) ترکیبات دی کلرومتان و اتانول را از پروپولیس چهار منطقه ایران استخراج کرده و اثرات ضد کاندیدا آلبیکنس آن را نشان دادند (۲۸). جولیانتی و همکاران (۲۰۱۷) با استفاده از ترکیب عسل و دارچین بر روی باکتری های مولد آکنه نشان دادند که عسل خاصیت ضدالتهابی و ضد قارچی دارد و مانند یک آنتی بیوتیک طبیعی عمل می کند. عسل منبعی از آنتی اکسیدان ها است و رادیکال های آزاد را کنترل می کند. همچنین با آزاد شدن پراکسید هیدروژن، رشد قارچ مهار می شود. از طرف دیگر سینامالدهید موجود در دارچین تولید اکسیدنیتریک را مهار کرده و تأثیر ضدالتهابی دارد (۱۸). مواد اصلی ضدالتهابی دارچین، پلی فنل بالای آن است. همچنین پروتئین C، یک نشانگر التهاب است و در عفونت های مزمن بالا می رود. استفاده از دارچین سطح سرمی آن را کاهش می دهد (۲۹). به نظر می رسد استفاده از دارچین می تواند تأثیر عسل را بیشتر کند.

روش استاندارد تشخیص کاندیدا، کشت است. مطالعه حاضر نیز نشان داد که کرم واژینال عسل و دارچین در منفی کردن محیط کشت با کرم واژینال کلوتریمازول یکسان عمل می کند. سیفی و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه خود بیان کردند که عسل با غلظت ۳۰٪ تأثیری بر منفی کردن محیط کشت ندارد و غلظت عسل را به

که به آسانی تهیه شده و به راحتی استفاده می‌گردد و بدون عارضه خاصی است و همچنین طراحی مطالعه به صورت سه سوکور، داشتن گروه کنترل و تصادفی کردن نمونه‌ها، از نقاط قوت و افزایش اعتبار مطالعه حاضر محسوب می‌شود.

در مطالعه حاضر برای اولین بار از ترکیب عسل و دارچین استفاده شد. شاید بتوان از مطالعات انجام شده این نتیجه را گرفت که عسل در ترکیب با مواد دیگر تأثیر بیشتری بر میکروارگانیسم‌ها دارد و دلیلی بر تأیید این فرضیه باشد که ترکیب عسل و دارچین بر بهبود نشانه‌های واژینیت کاندیدایی مؤثر است.

نتیجه‌گیری

کرم واژینال ترکیبی عسل و دارچین در کاهش نشانه‌های بیماری همانند کرم واژینال کلوتریمازول مؤثر است و از نظر بهبودی در نشانه سوزش و التهاب مؤثرتر از کرم واژینال کلوتریمازول است و عارضه‌ای بر روی واحدهای پژوهش ندارد. به دلیل ایجاد مقاومت دارویی نسبت به داروهای موجود و استقبال بیماران از ترکیبات

طبیعی موجود در طبیعت، کرم واژینال ترکیبی عسل و دارچین می‌تواند درمان مناسبی برای واژینیت کاندیدایی به شمار رود.

تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از یافته‌های پایان‌نامه دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.PHNM.1396.850 و شماره ثبت کارآزمایی بالینی IRCT20180528039889N1 می‌باشد. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، کارکنان محترم آزمایشگاه بیمارستان فاطمیه همدان خصوصاً آقای دکتر نجفی و خانم صحرایی و از تمام شرکت‌کنندگان در مطالعه که ما را در انجام پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود. نویسندگان هیچ‌گونه حمایت مالی برای تحقیق، نوشتن و یا انتشار این مقاله دریافت نکردند و از نظر تضاد منافع، هیچ تضاد منافی برای اعلام وجود نداشت.

منابع

1. Fouladi Z, Afshari P, Gharibi T, Dabbagh MA. The comparison of *Zataria multiflora* boiss (Avishan Shirazi) and Clotrimazol vaginal cream in the treatment of *Candidiasis vaginitis*. ISMJ 2009; 12(3):214-24. (Persian).
2. Burkman RT. Berek & Novak's gynecology. JAMA 2012; 308(5):516-7.
3. Nyirjesy P. *Vulvovaginal candidiasis* and bacterial vaginosis. Infect Dis Clin North Am 2008; 22(4):637-52.
4. Workowski KA, Berman SM. Centers for disease control and prevention sexually transmitted disease treatment guidelines. Clin Infect Dis 2011; 53(Suppl 3):S59-63.
5. Akbarzadeh M, Bonyadpoor B, Pak-Shir K, Mohagheghzade A. Agents of vaginitis symptoms in selected clinics in Shiraz University of Medical Sciences. J Arak Univ Med Sci 2011; 13(3):20-2. (Persian).
6. González-Burgos E, Gómez-Serranillos M. Natural products for *Vulvovaginal Candidiasis* treatment: evidence from clinical trials. Curr Top Med Chem 2018; 18(15):1324-32.
7. Khorsand I, Nehzag G, Ali M, Zarrinfar H, Fata A, Naseri A, et al. Frequency of variety of *candida* species in women with *candida* vaginitis referral to clinical centers of Mashhad, Iran. Iran J Obstet Gynecol Infertile 2015; 18(168):15-22. (Persian).
8. Seifi Nader Goli Z, Nahidi F, Safaeean A, Javadzadeh Y, Eteraf Oskouee T. The effect of honey vaginal gel and clotrimazole vaginal cream on vaginal normal flour in women with vaginitis candidiasis. Iran J Obstet Gynecol Infertile 2016; 19(37):32-9. (Persian).
9. Hampe IAI, Friedman J, Edgerton M, Morschhauser J. An acquired mechanism of antifungal drug resistance simultaneously enables *Candida albicans* to escape from intrinsic host defenses. PLoS Pathog 2017; 13(9):e1006655.
10. Chan BK, Haron H. Insights into putative health implications of gelam (*Melaleuca cajuputi*) honey: evidence from in-vivo and in-vitro studies. Med Sci 2016; 4(1):E3.
11. Meo SA, Al-Asiri SA, Mahesar AL, Ansari MJ. Role of honey in modern medicine. Saudi J Biol Sci 2017; 24(5):975-8.
12. Biluca FC, Braghini F, Gonzaga LV, Oliveira Costa AC, Fett R. Physicochemical profiles, minerals and bioactive compounds of stingless bee honey (Meliponinae). J Food Compos Anal 2016; 50:61-9.
13. Gućwa K, Kusznerewicz B, Milewski S, Van Dijck P, Szweida P. Antifungal activity and synergism with azoles of polish propolis. Pathogens 2018; 7(2):E56.

14. Gambo S, Ali M, Diso S, Abubakar N. Antibacterial activity of honey against staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa isolated from infected wound. *Pharmacol Pharm Rep* 2018; 1(3):13-21.
15. McLoone P, Oluwadun A, Warnock M, Fyfe L. Honey: a therapeutic agent for disorders of the skin. *Cent Asian J Glob Health* 2016; 5(1):241.
16. Hovijitra RS, Choonharuangdej S, Srithavaj T. Effect of essential oils prepared from Thai culinary herbs on sessile *Candida albicans* cultures. *J Oral Sci* 2016; 58(3):365-71.
17. Ranasinghe P, Jayawardena R, Galappaththy P, Constantine GR, De Vas Gunawardana N, Katulanda P, et al. Efficacy and safety of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013; 30(4):506-7.
18. Julianti E, Rajah KK, Fidrianny I. Antibacterial activity of ethanolic extract of cinnamon bark, honey, and their combination effects against acne-causing bacteria. *Sci Pharm* 2017; 85(2):E19.
19. Fadaei F, Zahedi L, Farahani Z, Ghasemzadeh N. Review of the two version of declaration of Helsinki (2013 and 2008): challenges and changes. *J Med Ethics Hist Med* 2016; 9(3):75-92. (Persian).
20. Seifinadergoli Z, Nahidi F, Safaiyan A, Javadzadeh Y, Eteraf-Oskouei T. Comparison of the efficacy of honey gel and clotrimazole cream in the treatment of vaginal candidiasis symptoms: a randomized clinical trial. *Electron Physician* 2018; 10(6):6904-11.
21. Nabimeybodi R, Meyari A, Vahiddastjerdi M, Hajimehdipoor H, Ghasemi E, Bioos S, et al. The effect of flixweed-honey vaginal product on cervicitis: a clinical trial. *Res J Pharm* 2018; 5(2):41-9.
22. Fazel N, Hashemian M. P528 The effect of honey on vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 107:S563. (Persian).
23. Banaeian S, Sereshti M, Rafieian M, Farahbod F, Kheiri S. Comparison of vaginal ointment of honey and clotrimazole for treatment of vulvovaginal candidiasis: a random clinical trial. *J Mycol Med* 2017; 27(4):494-500.
24. Fard FA, Zahrani ST, Bagheban AA, Mojab F. Therapeutic effects of nigella sativa linn (black cumin) on *Candida albicans* vaginitis. *Arch Clin Infect Dis* 2015; 10(1):1-15.
25. Ebrahimi F, Dolatian M, Moatar F, Majd HA. Comparison of the therapeutic effects of Garcin((R)) and fluconazole on *Candida vaginitis*. *Singapore Med J* 2015; 56(10):567-72.
26. Abdelmonem AM, Rasheed SM, Mohamed AS. Bee-honey and yogurt: a novel mixture for treating patients with vulvovaginal candidiasis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(1):109-14.
27. Darvishi M, Jahdi F, Hamzegardeshi Z, Goodarzi S, Vahedi M. The comparison of vaginal cream of mixing yogurt, honey and clotrimazole on symptoms of vaginal candidiasis. *Glob J Health Sci* 2015; 7(6):108-16.
28. Afrouzan H, Tahghighi A, Zakeri S, Es-haghi A. Chemical composition and antimicrobial activities of Iranian propolis. *Iran Biomed J* 2018; 22(1):50-65.
29. Vallianou N, Tsang C, Taghizadeh M, Davoodvandi A, Jafarnejad S. Effect of cinnamon (*Cinnamomum Zeylanicum*) supplementation on serum C-reactive protein concentrations: a meta-analysis and systematic review. *Complement Ther Med* 2019; 42:271-8.
30. Al-Waili NS. Mixture of honey, beeswax and olive oil inhibits growth of staphylococcus aureus and *Candida albicans*. *Arch Med Res* 2005; 36(1):10-3.
31. Mohammadi A, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Fardiazar Z, Effati-Daryani F. Effects of cinnamon on perineal pain and healing of episiotomy: a randomized placebo-controlled trial. *J Integr Med* 2014; 12(4):359-66.
- 32.