بررسی تأثیر ژل واژینال عسل و کرم واژینال کلوتریمازول بر فلور طبیعی واژن زنان مبتلا به واژینیت کاندیدایی

زهرا سیفی نادرگلی[۱]، دکتر فاطمه ناهیدی[۲*]، دکتر عبدالرسول صفائیان[۳]، دکتر یوسف جوادزاده[۴]، دکتر طاهره اعتراف اسکوئی[۵]

۱. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، شعبه بین الملل دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه آمار، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۴. استاد گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۵. دانشیار گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۷/۱۹ **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۵/۱۰/۰۷

خلاصه

مقدمه: لاکتوباسیلوس مهم‌ترین عامل حفظ فلور طبیعی واژن است. عدم وجود آن، زمینه را برای ابتلاء به عفونت-های قارچی فراهم می‌آورد. شایع‌ترین دلیل مراجعه زنان به مراکز درمانی واژینیت کاندیدیایی است که برای درمان آن از داروهای شیمیایی آزول، با عوارض جانبی بسیار استفاده می‌شود. عسل یکی از درمان‌های غیرشیمیایی با خاصیت ضد قارچی است که به‌نظر می‌رسد قدرت حفظ فلور طبیعی واژن را داشته باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر ژل واژینال عسل با کرم واژینال کلوتریمازول بر فلور طبیعی واژن در زنان مبتلا به واژینیت کاندیدایی انجام شد.

روش‌کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور در سال ۱۳۹۴ بر روی ۱۰۶ زن مبتلا به واژینیت کاندیدایی در مراکز بهداشتی منتخب شهر تبریز انجام شد. نمونه‌ها با شکایت سوزش، خارش و داشتن کشت آزمایشگاهی مثبت و سایر معیارهای ورود وارد مطالعه شدند، سپس به صورت تصادفی در دو گروه ۵۳ نفره کرم واژینال کلوتریمازول و ژل واژینال عسل قرار گرفتند. پس از پایان دوره درمان ۸ روزه مجدداً کشت و معاینه انجام و نتایج در دو گروه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲)، Minitab، آزمون‌های فریدمن، جنرال میکس مدل، کای دو و تی مستقل با مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در گروه عسل بعد از تکمیل دوره درمان و بهبود علائم بالینی، میزان لاکتوباسیل‌ها افزایش یافت که نسبت به قبل درمان اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۰۱$). در گروه کلوتریمازول اختلاف معنی‌داری در فراوانی میزان لاکتوباسیل قبل و بعد از درمان مشاهده نشد ($p=۰/۷۰۵$).

نتیجه‌گیری: عسل در مقایسه با کلوتریمازول علاوه بر برای درمان واژینیت کاندیدیایی، فلور طبیعی واژن را تغییر نمی‌دهد.

کلمات کلیدی: عسل، فلور نرمال واژن، کلوتریمازول، کاندیدیاز، لوواژینال

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر فاطمه ناهیدی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. **تلفن:** ۸۸۲۰۲۵۱۲-۰۲۱؛
پست الکترونیک: nahidifateme@yahoo.com

مقدمه

لاکتوباسیلوس، شایع‌ترین فلور طبیعی واژن است که در حفظ شرایط میکروبیولوژی واژن اهمیت زیادی دارد. بر هم خوردن فلور طبیعی واژن، زمینه ابتلاء به عفونت‌های قارچی را فراهم می‌آورد. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، فلور طبیعی واژن را بر هم می‌زند و با کاهش تعداد لاکتوباسیل‌ها و دیگر ارگانیسم‌های فلور طبیعی، امکان رشد بیشتر قارچ‌ها (از جمله کاندیدا) را فراهم می‌کند (۱). واژینیت‌ها شایع‌ترین دلیل مراجعه زنان در سنین باروری به مراکز درمانی می‌باشند (۲). واژینیت کاندیدایی، دومین عفونت شایع واژن است (۳، ۴). کاندیدیا یا برفک، دومین فرم شایع ولوواژینیت در آمریکا است (۲۰ تا ۲۵٪ کل موارد) و حدود ۷۵٪ زنان در طی عمر خود حداقل یک‌بار کاندیدیاز ولوواژینال را تجربه می‌کنند. عواملی که باعث استعداد ابتلاء به کاندیدیاز واژن می‌شوند شامل: آنتی‌بیوتیک تراپی، بارداری، دیابت ملیتوس کنترل نشده، استفاده از کنتراسپتیوهای خوراکی (به ویژه فرمولاسیون با دوز بالا)، سرکوب سیستم ایمنی و پوشیدن لباس‌های زیر تنگ و مصنوعی می‌باشند (۵-۹). شایع‌ترین علامت ولوواژینیت کاندیدیایی، خارش و سپس سوزش واژن است (در بیش از ۹۰٪ موارد). ترشحات می‌تواند آبکی تا غلیظ و یکنواخت باشد. سوزش واژن، درد هنگام مقاربت، سوزش ولو و حساسیت ولو ممکن است وجود داشته باشد (۱۰، ۱۱). روش‌های دارویی شامل: درمان‌های موضعی با آزول‌ها مانند کلوتریمازول در ۹۰-۸۰٪ موارد باعث از بین رفتن علائم و کشت منفی می‌شود. علائم معمولاً طی ۳-۲ روز از بین می‌روند (۱۰). داروهای موضعی آزول، متداول‌ترین روش درمان آن است (۴). روش‌های غیر دارویی مورد استفاده شامل: دوش واژینال با بتادین، مصرف داخل واژینال محلول ویوله دوژانسیه ۱٪، استفاده از ویتامین‌های A، C، B، E و روی، کاهش مصرف قند، شکر، قهوه و قطع مصرف دخانیات و الکل، خوردن ماست غیر پاستوریزه، دوش واژینال با جوش شیرین و استفاده از ژل شیرین بیان است (۶). وجود محدودیت‌هایی نظیر تعداد کم انواع داروهای ضد قارچی، سمی بودن آن‌ها برای سلول‌های بدن یا کاهش حساسیت یک سری از گونه‌های کاندیدیا به این داروها و عود مکرر بیماری، همواره به عنوان معضل اساسی در درمان این بیماری‌ها مطرح بوده‌اند. لذا وجود چنین عواملی باعث شده است تا توجه پژوهشگران به سوی داروهای گیاهی جدید معطوف شود (۱۲، ۱۳). عسل از زمان‌های قدیم به عنوان بخشی از طب سنتی به کار می‌رفته است. همچنین به عنوان آنتی‌اکسیدان، آنتی باکتریال، آنتی تومور، ضد التهاب و ضد ویروس و همچنین در درمان زخم‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۴). ترکیب شیمیایی عسل متنوع و پیچیده است؛ به طوری‌که چهار پنجم وزن عسل را کربوهیدرات و بقیه آن را پروتئین، املاح معدنی، عناصر معطر، آنزیم‌ها، ویتامین، گرده گل و مقدار کمی آب تشکیل می‌دهد. مؤسسه استاندارد ترکیه و انجمن اتحادیه اروپا، متوسط درصد ساکاروز عسل استاندارد را تا حد ۵٪ تعیین کرده‌اند (۱۵). PH عسل ایران بین ۸/۴-۵/۳ گزارش شده است (۱۶). گزارش شده که عسل در غلظت‌های مختلف، رشد باکتری‌های پاتوژن از جمله کاندیدیا را محدود می‌کند. کمترین غلظتی از عسل که برای مهار کاندیدیا لازم است در حدود ۵۰-۳۰٪ و در برخی گزارشات ۷۵-۲۵٪ است (۱۳، ۱۷، ۱۸). در مطالعه عبدالمنعم و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی ۱۲۹ زن باردار دارای ولوواژینیت کاندیدایی انجام گرفت، عسل با ماست در درمان علائم بالینی بیماران بهتر از ترکیبات آزول بود (۱۷). مطالعه ال ویلی و همکاران (۱۹۹۹) نشان داد که استعمال موضعی عسل در ترمیم بازشدگی‌های بعد از عمل سزارین مؤثر است. در این مطالعه مشخص شد عسل در رفع عفونت‌های باکتریایی و ترمیم زخم مؤثرتر از ضدعفونی کننده‌های موضعی از جمله بتادین است. این محققین نتیجه گرفتند عسل در ترمیم بازشدگی‌ها کم هزینه، مؤثر و بی‌نیاز به زدن بخیه می باشد (۱۸). در مطالعه مرکان و همکاران (۲۰۰۷) در ترکیه خاصیت ضد میکروبی گروهی از عسل‌های تهیه شده از مناطق مختلف ترکیه به صورت آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج به دست آمده تعداد زیادی از عسل‌ها رشد باکتری‌ها را مهار کردند (۱۹). انتخاب بهترین روش درمانی که بر اساس نتایج

بالینی و میکروسکوپی باعث کوتاه شدن دوره درمان و کاهش میزان عود شود، از اهمیت بسزایی برخوردار است (۲۰).

در مطالعه طباطبایی چهر و همکاران (۲۰۱۲) که تأثیر موم عسل را بر روی۳۰ نمونه بررسی کرده بودند کاهش میزان عود با موم عسل را بعد از ۴۵ روز مشاهده کردند (۲۱). همچنین در مطالعه موسوی و همکاران (۲۰۱۱) که با کرم واژینال بره موم عسل انجام شد، کاهش تعداد کلونی مشاهده گردید. در مطالعات دیگر، عسل در ترکیب با سایر مواد از جمله نشاسته و یا ماست مورد استفاده قرار گرفته و مؤثر بوده است. تأثیر عسل خالص بر روی Candida Aalbicans تنها در محیط آزمایشگاه مورد بررسی قرار گرفته و در بالین مورد استفاده قرار نگرفته است و با در نظر گرفتن اینکه داروهای شیمیایی دارای عوارض جانبی می‌باشند و در بسیاری از بیماران به دلایل مختلف مقاومت در برابر داروهای ضد قارچی وجود دارد (۳، ۱۸) و با در نظر گرفتن این مطلب که داروهای شیمیایی دارای عوارض جانبی می‌باشند و در بسیاری از بیماران به دلایل مختلف مقاومت در برابر داروهای ضد قارچی وجود دارد، مطالعه حاضر برای یافتن دارویی مؤثر و کم عارضه به بررسی و مقایسه تأثیر ژل واژینال عسل با کرم کلوتریمازول بر روی فلورطبیعی واژن زنان مبتلا به واژنیت کاندیدایی پرداخت.

روش‌کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور در سال ۱۳۹۴ بر روی ۱۰۶ نمونه از زنان مراجعه کننده به مراکز بهداشتی منتخب شهر تبریز و با هدف مقایسه تأثیر ژل واژینال عسل با کرم واژینال کلوتریمازول بر روی فلور طبیعی واژن زنان مبتلا به واژینیت کاندیدایی انجام شد. زنانی که با شکایت سوزش و خارش مراجعه می کردند و کشت واژینال آنها مثبت می شد وارد مطالعه می شدند. همچنین سایر معیارهای ورود شامل، قرار داشتن در سن باروری، عدم وجود بارداری، عدم استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف از یک ماه قبل و همچنین نداشتن سابقه بیماری صرع، دیابت، بیماری قلبی، فشار خون بالا، بیماری تیروئید و آرتروز پیشرفته بود. با اطمینان ۹۵٪ و توان ۹۵٪، حجم نمونه بر اساس داده‌های بررسی با ۹۴٪ بهبودی در گروه کلوتریمازول و در ۶۸٪ گروه عسل و استفاده از فرمول مقایسه، برابر با ۵۳ نفر در گروه شاهد و ۵۳ نفر در گروه مورد به دست آمد. با روش تصادفی ساده، ۱۰۶ بیمار دارای معیارهای ورود به مطالعه به دو گروه عسل و کلوتریمازول تقسیم شده و داده‌های مورد نیاز قبل از مداخله، ۴ روز بعد و ۸ روز بعد از مداخله جمع‌آوری و آنالیز شد. عسل مورد استفاده در این مطالعه توسط زنبور عسل از گرده گل‌های بهاری دامنه کوه سبلان شهر اردبیل تهیه شده و درجه خلوص و تست میکروبی آن توسط کارشناس جهاد کشاورزی تبریز تعیین گردید. درصد ساکاروز عسل مورد استفاده ۰/۸۳٪ بود که مطابق با میزان استاندارد بین‌المللی (حداکثر ۵٪) بود. نسبت فروکتوز به گلوکوز نیز ۱/۷۸ بود که در مقایسه با میزان استاندارد (حداقل ۰/۹) نرمال بود. از لحاظ میکروبی نیز عسل مورد استفاده در حد قابل قبول بود. جهت ساخت ژل، همه مراحل فرمولاسیون توسط دکتر داروساز در آزمایشگاه دانشکده داروسازی تبریز انجام گرفت.

در این مطالعه ابتدا غلظت عسل بر اساس پایداری ژل ۳۰٪ تعیین شد. مواد پایه ژل، بر اساس مواد موجود در پایه ژل واژینال تعیین شد و سپس ژل تهیه شده با رعایت شرایط استریل به داخل تیوب تخلیه شد. کرم واژینال کلوتریمازول ۱٪ با رعایت شرایط استریل به داخل تیوب‌هایی مشابه ژل واژینال عسل تخلیه شد. سپس این تیوپ‌ها توسط دکتر داروساز به دو گروه A و B کدگذاری شدند. به دلیل ملاحظات اخلاقی، از آنجایی که ژل واژینال عسل اولین بار بر روی مخاط انسان مورد استفاده قرار می‌گرفت، قبل از شروع تحقیق، ژل تهیه شده توسط پژوهشگر و ۵ نفر از بستگان نزدیک وی بطور داوطلبانه مورد استفاده قرار گرفت تا از نظر عدم بروز عوارض جانبی جدی بررسی شود. در ابتدا برای تعیین حداکثر غلظت عسل مؤثر، ابتدا عسل ۳۰٪ در ۳۰ نمونه که از نظر کاندیدا مثبت بودند، به صورت پایلوت مورد استفاده قرار گرفت و تمامی مراحل پژوهش طی شد. پس از ۸ روز بیماران از لحاظ علائم بالینی بهبود یافتند،

ولی اکثریت آن‌ها از نظر کشت آزمایشگاهی مثبت بودند. با توجه به نتایج مطالعه، برای تأثیرپذیری بیشتر، غلظت عسل را تا ۵۰٪ افزایش دادیم و مطالعه را با عسل ۵۰٪ انجام دادیم. در مرحله بعد فرم رضایت‌نامه آگاهانه از واحدهای پژوهش اخذ گردید و نمونه‌ها جهت معاینه و نمونه‌برداری مورد بررسی قرار گرفتند. سپس یک شرح حال مختصر از بیماران گرفته شد و در صورت داشتن سوزش و خارش، پرسشنامه مقدماتی تکمیل شد و در صورت نداشتن ممنوعیت ورود به مطالعه و دارا بودن معیارهای ورود، در مورد پژوهش به آنها توضیح داده شد. ابتدا یک اسپکولوم یک‌بار مصرف بدون استفاده از لوبریکانت در واژن گذاشته و نشانه‌های بیماری در چک لیست مشاهدات ثبت شد در مرحله بعد با دو سواب پنبه استریل از ترشحات واژن نمونه‌گیری شد. سواب اول روی سه لام کشیده شد. روی لام اول ۲-۱ قطره محلول نرمال سالین و لام دوم محلول پتاس ۱۰٪ ریخته شد و لام سوم رنگ‌آمیزی گرم شد. لام اول زیر میکروسکوپ با بزرگ‌نمایی ۱۰ بررسی شد. در صورت مشاهده سلول‌های کلیدی یا انگل‌های تاژک‌دار با تشخیص گاردنلا یا تریکومونا از مطالعه خارج شد و لام دوم نیز زیر میکروسکوپ با بزرگ‌نمایی ۱۰ بررسی شد. در صورت مشاهده میسیلیوم و بلاستوسپور، تست اسمیر از نظر کاندیدا مثبت بود و در صورت متصاعد شدن بوی آمین، تست ویف مثبت بوده و با تشخیص عفونت گاردنلایی یا تریکومونایی از مطالعه خارج شد. لام سوم از نظر باکتری‌های گرم و عناصر قارچی و لاکتوباسیل‌ها مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور رنگ‌آمیزی گرم استفاده شد. سپس با استفاده از کاغذ PHسنج ترشحات واژن ارزیابی شد. در صورت PH کمتر از ۴/۵-۴ نشانگر عفونت کاندیدایی بود و در چک لیست مشاهدات ثبت شد. در غیر این‌صورت نمونه با تشخیص عفونت مخلوط از مطالعه خارج می شد. در صورت مثبت شدن اسمیر از نظر کاندیدا، سواب دوم داخل لوله حاوی سالین نرمال برای انتقال به محیط کشت سابرو دکستروز آگار جهت تشخیص نهایی نوع کاندیدیا به آزمایشگاه ارسال شد. محیط کشت طبق روش توصیه شده توسط کارخانه سازنده توسط پژوهشگر آماده شد و ۲۰ سی‌سی در شرایط استریل بر روی هر یک از پلیت‌های استریل با ضخامت ۸ میلی‌متر ریخته شد و بعد از آماده شدن محیط کشت، نمونه از بیماران گرفته شد و در داخل لوله حاوی نرمال سالین به آزمایشگاه فرستاده و توسط پژوهشگر به روش خطی بر روی محیط کشت، کشت داده شد. نمونه‌های کشت داده شده بر روی محیط سابرو دکستروز آگار در دمای ۳۷-۳۰ درجه و به مدت ۷۲-۴۸ ساعت در داخل انکوباتور گذاشته شد و کلونی‌های ایجاد شده بر روی این محیط، پس از ۷۲ ساعت توسط پژوهشگر و با نظارت دکتر آزمایشگاه مورد ارزیابی میکروسکوپی قرار گرفت. کلونی‌های ایجاد شده بر روی محیط سابرو دکستروز آگار شناسایی و تفسیر شدند. Candida Albicans با روش لوله زایا که استاندارد طلایی برای تشخیص آن است، تشخیص داده شد؛ به این ترتیب که از نمونه‌های کشت مثبت از نظر قارچ با آنس برداشته شده و در لوله حاوی سرم انسانی ریخته می‌شد. در صورت رشد، Candida Albicans تشخیص داده می‌شد. در این پژوهش تمامی گونه‌های کاندیدا وارد مطالعه شدند. سپس نمونه‌ها به صورت تصادفی و با استفاده از نرم‌افزار تصادفی‌سازی کدگذاری شده و افراد در دو گروه کرم واژینال کلوتریمازول و ژل واژینال عسل قرار گرفتند. ۵ گرم ژل واژینال عسل ۵۰٪ و ۵ گرم کرم واژینال کلوتریمازول ۱٪، هر شب یک اپلیکاتور، به مدت ۸ شب به بیماران تجویز شد. به تمامی نمونه‌ها دستورالعمل مصرف دارو و توصیه‌های بهداشتی داده شد. به افراد توصیه شد در حین مصرف دارو از مقاربت بدون کاندوم، دوش‌های واژینال، مصرف سایر داروهای واژینال و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها خودداری کنند. بعد از گرفتن نتایج قطعی از آزمایشگاه مبنی بر رشد قارچ بر روی محیط کشت و تأیید کاندیدا با افراد تماس گرفته می‌شد و از آن‌ها خواسته می‌شد روز چهارم بعد از شروع مصرف دارو به درمانگاه مراجعه کنند. چگونگی رعایت نکات بهداشتی توسط بیماران و هرگونه عوارض جدی مورد ارزیابی قرار گرفت. مرحله بعدی پیگیری بعد از تکمیل دوره درمان بود بیماران از نظر علائم و نشانه‌های بیماری ارزیابی می‌شدند و در برگه ثبت مشاهدات ثبت می‌شد. همچنین ارزیابی میکروسکوپی از

بیماران به عمل می‌آمد و مجدداً اسمیر تهیه شده و رنگ‌آمیزی گرم می‌شد. اسمیر اول رنگ‌آمیزی شده در گروه عسل و کلوتریمازول با اسمیر دوم مقایسه و اسمیر اول و دوم هر دو گروه نسبت به هم مقایسه شدند. در صورت افزایش و یا عدم تغییر تعداد لاکتوباسیل‌ها بعد از درمان در گروه عسل و کاهش و یا از بین رفتن لاکتوباسیل‌ها بعد از درمان در گروه کلوتریمازول، نتیجه تحقیقات قبلی تأیید می‌شد. سپس کشت مجدد از بیماران تهیه گردید و نتایج درمان یا عدم درمان در فرم مشاهدات ثبت شد. در صورت عدم بهبودی و شکست درمان با ژل واژینال عسل، از بیمار خواسته شد تا روز بعد مراجعه کند و درمان معمول با کرم واژینال کلوتریمازول به مدت ۸ روز را دریافت کند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و Minitab و آزمون فریدمن و جنرال میکس مدل انجام شد. جهت مقایسه متغیرهای فردی پیش از مداخله از آزمون‌های کای دو و تی مستقل استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

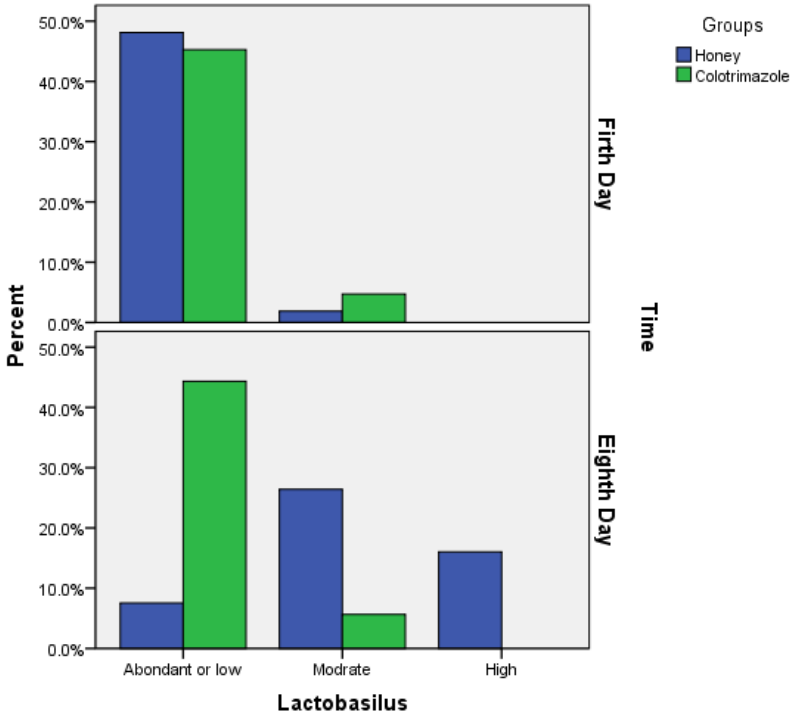
یافته‌ها

در این مطالعه بین دو گروه درمانی عسل و کلوتریمازول، از نظر متغیرهای فردی نظیر: سن، سن همسر، تعداد افراد خانوار، تعداد حاملگی، تعداد زایمان، تعداد بچه‌های زنده، موارد نزدیکی در هفته، وزن، شاخص توده بدنی، سواد مادر و پدر، مالکیت خانه، مصرف الکل و سیگار، داشتن زایمان سزارین و یا سقط، وضعیت قاعدگی و سابقه عفونت پیشین تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. روش پیشگیری از حاملگی در ۳۲ نفر (۶۰٪) از گروه عسل و ۳۹ نفر (۷۴٪) از گروه کلوتریمازول IUD بود. بر اساس آزمون کای دو، بین دو گروه از لحاظ نوع روش پیشگیری از بارداری اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/۱۴۸).

جدول ۱- مقایسه تعداد لاکتوباسیل‌ها در ترشحات دو گروه درمانی عسل و کلوتریمازول قبل و بعد از تکمیل دوره درمان در زنان مبتلا به واژینیت کاندیدایی

گروه درمانی		عسل		کلوتریمازل	
زمان بررسی		روز یکم	روز هشتم	روز یکم	روز هشتم
لاکتوباسیل‌ها	کم یا بندرت	۵۱ (۱۰۰٪)	۸ (۲۰٪)	۴۸ (۹۰٪)	۴۷ (۹۰٪)
	متوسط	۲ (۰٪)	۲۸ (۵۰٪)	۵ (۱۰٪)	۶ (۱۰٪)
	زیاد	۰ (۰٪)	۱۷ (۳۰٪)	۰(۰٪)	۰(۰٪)
آزمون فریدمن		p<۰/۰۰۱***		p=۰/۷۰۵	

بررسی فراوانی لاکتوباسیل در شروع درمان و بعد از تکمیل درمان در دو گروه درمانی عسل و کلوتریمازول نشان داد که میزان لاکتوباسیل در گروه عسل قبل از درمان در ۱۰۰٪ موارد در حد کم بود. پس از تکمیل درمان، این مقدار در ۲۰٪ موارد در حد کم، ۵۰٪ در حد متوسط و در ۳۰٪ موارد در حد زیاد بود. آزمون آماری فریدمن اختلاف معنی‌داری را در فراوانی میزان لاکتوباسیل در دو زمان مختلف نشان داد، به عبارتی بعد از تکمیل درمان، میزان لاکتوباسیل افزایش پیدا کرده بود (p<۰/۰۰۱). در گروه کلوتریمازول، قبل از درمان میزان لاکتوباسیل در ۹۰٪ موارد در حد کم و ۱۰٪ در حد متوسط بود. پس از تکمیل درمان، در ۹۰٪ موارد در حد کم و ۱۰٪ در حد متوسط بود. آزمون فریدمن اختلاف معنی‌داری را در فراوانی میزان لاکتوباسیل دو زمان مختلف نشان نداد (p=۰/۷۰۵). در مورد تعداد لاکتوباسیل‌ها در ارزیابی قبل از درمان و پس از تکمیل دوره درمان در دو گروه درمانی عسل و کلوتریمازول، آزمون میکس مدل تفاوت آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد، یعنی عسل باعث افزایش لاکتوباسیل‌ها در افراد مبتلا به واژینیت کاندیدایی شده بود (p<۰/۰۰۱). بر اساس نمودار ۱، میزان لاکتوباسیل‌ها در گروه عسل در پایان دوره درمان نسبت به گروه کلوتریمازول افزایش داشت.



نمودار ۱- تعداد لاکتوباسیل‌ها در ترشحات واژینال دو گروه درمانی عسل و کلوتریمازول قبل و بعد از تکمیل دوره درمان در زنان مبتلا به واژینیت کاندیدایی

نتایج بررسی اسمیر مرطوب با محلول هیدروکسید پتاسیم قبل و بعد از درمان در دو گروه درمانی عسل و کلوتریمازول در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول۲- مقایسه محیط کشت سابرودکستروزآگار و اسمیر مرطوب در دو گروه درمانی عسل و کلوتریمازول قبل و پس از تکمیل دوره درمان در زنان مبتلا به واژینیت کاندیدایی

گروه درمانی			عسل		کلوتریمازل	
زمان بررسی			روز یکم	روز هشتم	روز یکم	روز هشتم
محیط کشت سابرودکستروز آگار		منفی	۰(۰٪)	۲۶ (۵۰٪)	۰(۰٪)	۴۳ (۸۰٪)
		مثبت	۵۳ (۱۰۰٪)	۲۷ (۵۰٪)	۵۳ (۱۰۰٪)	۱۰ (۲۰٪)
آزمون مک نمار			$p<$ ۰/۰۰۱***		$p<$ ۰/۰۰۱***	
Mix Model			نایکسانی دو روش درمانی p=۰/۰۰۵***، نایکسانی زمان در هر یک از دو روش درمانی $p<$ ۰/۰۰۱***			
اسمیر مرطوب با KOH		منفی	۱۰ (۲۰٪)	۳۴ (۶۰٪)	۶ (۱۰٪)	۴۵ (۸۰٪)
		مثبت	۴۳ (۸۰٪)	۱۹ (۴۰٪)	۴۷ (۹۰٪)	۸ (۲۰٪)
آزمون مک نمار			$p<$ ۰/۰۰۱***		$p<$ ۰/۰۰۱***	
Mix Model			نایکسانی دو روش درمانی p= ۰/۲۲۹، نایکسانی زمان در هر یک از دو روش درمانی $p<$ ۰/۰۰۱***			

بر اساس نتایج آزمون مک نمار، در دو گروه عسل و کلوتریمازول، فراوانی اسمیر مرطوب مثبت قبل و بعد از درمان کاهش معنی‌داری داشت (p=۰/۰۰۱). این در حالی است که آزمون میکس مدل تفاوت آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد؛ بدین معنا که عسل و کلوتریمازول در منفی کردن اسمیر مرطوب مثبت مشابه هم عمل کرده بودند (p=۰/۲۲۹۱).

در بررسی محیط کشت سابرودکستروزآگار، بر اساس نتایج آزمون مک نمار، در دو گروه عسل و کلوتریمازول فراوانی محیط کشت قبل و بعد از درمان کاهش

معنی‌داری داشت (p<۰/۰۰۱). همچنین آزمون میکس مدل تفاوت آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد، یعنی عسل و کلوتریمازول در منفی کردن محیط کشت مثبت مشابه هم عمل کرده بودند (p=۰/۰۰۵).

بحث

لاکتوباسیل‌ها، غالب میکروارگانیسم واژن در زنان قبل یائسگی است که دیگر میکروفلورهای واژن را کنترل می‌کند و به این ترتیب از عفونت‌های باکتریایی واژن و عفونت‌های مجاری ادراری پیشگیری می‌کند. در مطالعه استروس و همکاران (۲۰۰۵) این خاصیت لاکتوباسیل‌ها به دلیل تولید پراکسید اکسیژن گزارش شد (۲۲). مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی یک سوکور انجام شد. بر اساس نتایج این مطالعه، عسل با غلظت ۵۰٪ توانست رشد کاندیدا را به میزان بالایی مهار کند. اثر عسل بر روی کاندیدا قبلاً نیز گزارش شده و نشان داده شده است که عسل وابسته به دوز، باعث مهار رشد کاندیدا می‌شود (۱۴، ۲۳). در مطالعه ال‌ویلی و همکاران (۲۰۰۵) عسل در غلظت‌های مختلف، رشد کاندیدا را مهار کرد (۲۴). در مطالعه بنائیان (۲۰۱۳) نیز عسل با غلظت ۷۵٪ و بالاتر توانست رشد کاندیدا را به میزان بالایی مهار کند، بدون اینکه تأثیری بر رشد لاکتوباسیل‌ها داشته باشد (۴). دلیل اینکه عسل با چه مکانیسمی باعث مهار رشد میکروارگانیسم‌ها می‌شود، دقیقاً معلوم نیست، ولی گفته شده عسل به دلیل داشتن خاصیت اسموتیکی، دارای خواص ضد میکروبی است. این خاصیت با مکانیسم خروج آب از سلول باکتری، رشد باکتری را مهار می‌کند. قارچ‌ها به طور کلی نسبت به خاصیت اسموتیک بالا مقاوم‌تر از باکتری‌ها هستند. وجود مشتقات گیاهی از جمله فلاونوئیدها در عسل و تحریک سیستم ایمنی با تحریک سیتوژنز لنفوسیت‌های T و B به وسیله فعال کردن نوتروفیل‌ها نیز می‌تواند باعث افزایش خواص آنتی‌بیوتیکی عسل شود (۱۴، ۲۳، ۲۵). در مطالعه حاضر تحریک سیستم ایمنی به موجب تأثیر عسل چون که در بالین انجام گرفته بود، وجود داشت ولی در مطالعه بنائیان و همکاران چون مطالعه در محیط آزمایشگاه انجام یافته بود، وجود نداشت. بر اساس نتایج مطالعه حاضر عسل هیچ‌گونه اثر مهاری بر رشد لاکتوباسیلوس نداشت که با مطالعه بنائیان (۲۰۱۳) همخوانی داشت (۴). با توجه به اینکه لاکتوباسیلوس یک فلور طبیعی واژن است، اثر ضد کاندیدایی عسل بدون تأثیر بر رشد لاکتوباسیلوس اهمیت زیادی پیدا می‌کند، چرا که عسل بدون تغییر فلور طبیعی واژن می‌تواند رشد کاندیدا را مهار کند.

با توجه به تأثیر ژل واژینال عسل در درمان کاندیدیاز ولوواژینال بدون تأثیر بر فلور نرمال واژن، پیشنهاد می‌شود که در تحقیقات دیگر و با تعداد نمونه بیشتر از این روش درمانی برای درمان انواع دیگر واژینیت استفاده گردد. انتظار می‌رود با پژوهش‌های بیشتر ژل واژینال عسل به عنوان جانشینی مناسب برای داروهای ضد قارچ شیمیایی مطرح شود.

نتیجه‌گیری

ژل واژینال عسل می‌تواند به همراه داروهای ضد قارچی برای درمان واژینیت کاندیدایی به کار رود، بدون اینکه تأثیری بر روی فلور نرمال واژن داشته باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات تمام پرسنل زحمتکش پایگاه بهداشتی شهریار به ویژه سرکار خانم ایزدی و همچنین پرسنل شاغل در آزمایشگاه بیمارستان زکریا به ویژه خانم اسداله‌زاده و تمام مددجویانی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Najafi R. Comparison the effectiveness of cinnamon oral capsule with clotrimazole vaginal cream for treatment of women with vaginal candidiasis at centers of Shahid Beheshti University Medical Sciences 2013. [Masters Thesis]. Tehran, Iran: Shahid Beheshti University Faculty of Midwifery and Nursing; 2013. (Persian).
2. 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).
3. Mousavi MS, Keshavarz T, Montaseri H, Pakshir K, Yazdani M, Zare N, et al. A comparative study on the therapeutic effect of the propolis vaginal cream and clotrimazole on candida vulvovaginitis in reproductive aged women. J Isfahan Med Sch 2011; 28(117):1-9. (Persian).
4. Banaean-Boroujeni S, Rasti-Boroujeni M, Moghim H, Validi M, Mobini G, Kazemian A. In vitro effect of honey on Candida albicans and lactobacillus. J Shahrekord Univ Med Sci 2010; 11(4):52-8. (Persian).
5. Gharekhani P, Sadatin A. Cardinal manifestations & management of diseases (CMMD). Tehran: Noure Danesh; 2005.
6. Dunnihoo DR. Fundamentals of gynecology and obstetrics. New York: Lippincott; 2010.
7. Danforth DN. Danforth's obstetrics and gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
8. Bolouri F, Moghadami Tabrizi N, Davari Tanha F, Niroomand N, Azmoodeh A, Emami S, et al. Effectiveness of fluconazole for suppressive maintenance therapy in patients with RVVC: a randomized placebo-controlled study. Iran J Pharm Res 2010; 8(4):307-13.
9. Novak E. Berek & Novak's gynecology. Philadelpia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
10. Krmstji A, Khajeh F, Amirian M. Compration clinical method for vaginit diagnosis with laboratory method. J Hormozghan Univ Med Sci 2005; 9(2):131-6. (Persian).
11. Katiraee F, Eidi S, Bahonar AR, Zarrinfar H, Khosravi AR. Comparision of MICs of some Iranian herbal essences against Azole resistance and Azole susceptible of Candida Albicans. J Med Plants 2008; 3(27):37-44.
12. Mahdavi Omran S, Maliji G, Sefidgar A, Yosefi M, Haji Ahmadi M, Moosavi S, et al. Effect of honey from north of Iran on candida albicans. J Babol Univ Med Sci 2008; 10(5):15-22. (Persian).
13. Al-Waili NS. Investigating the antimicrobial activity of natural honey and its effects on the pathogenic bacterial infections of surgical wounds and conjunctiva. J Med Food 2004; 7(2):210-22.
14. Theunissen F, Grobler S, Gedalia I. The antifungal action of three South African honeys on Candida albicans. Apidologie 2001; 32(4):371-9.
15. Kamerford J. Honey therapy benefit and profit's honey and bee's honey treatment of diseases. Tehran: Atash; 2013.
16. Kačániová M, Melich M, Kňazovická V, Felšöciová S, Sudzinová J. The antimicrobial activity of honey and propolis against yeasts Candida species. Sci Papers Anim Sci Biotechnol 2009; 42(2):167-73.
17. 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.
18. Al-Waili NS, Saloom KY. Effect of topical honey on post-operative wound infections due to gram positive and gram negative bacteria following caesarean sections and hysterectomies. Eur J Med Res 1999; 4(3):126-30.
19. Mercan N, Guvensen A, Celik A, Katircioglu H. Antimicrobial activity and pollen composition of honey samples collected from different provinces in Turkey. Nat Prod Res 2007; 21(3):187-95.
20. Boukraa L, Benbarek H, Moussa A. Synergistic action of starch and honeyagainst Candida albicans in correlation with diastase number. Braz J Microbiol 2008; 39(1):40-3.
21. Tabatabaei-Chehr M. Mortazavi. Comparation on the therapeutic effect of the propolis vaginal and clotrimazol vaginal. NCNPMP،Bojnored Khorasan Shomali university of medical sciences 2012.
22. Strus M, Kucharska A, Kukla G, Brzychczy-Włoch M, Maresz K, Heczko PB. The in vitro activity of vaginal Lactobacillus with probiotic properties against Candida. Infect Dis Obstet Gynecol 2005; 13(2):69-75.
23. Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. Arch Med Res 2005; 36(5):464-7.
24. Al-Waili NS, Akmal M, Al-Waili FS, Saloom KY, Ali A. The antimicrobial potential of honey from United Arab Emirates on some microbial isolates. Med Sci Monit 2005; 11(12):BR433-8.
25. Küçük M, Kolaylı S, Karaoğlu Ş, Ulusoy E, Baltacı C, Candan F. Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia. Food Chem 2007; 100(2):526-34.