

## **Comparison between the effect of fluconazole and oral protexin combination and fluconazole on the treatment of vulvovaginal candidiasis**

Nouraei S<sup>1</sup>, Amir Ali Akbari S<sup>2\*</sup>, Jorjani M<sup>3</sup>, Alavi Majd H<sup>4</sup>, Ghafoorian A<sup>5</sup>

1- International Branch, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Midwifery, International Branch, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Pharmacology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Department of Biostatistics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 16 Dec. 2013, Accepted: 29 May 2013

### **Abstract**

**Background:** Genital tract infections are one of the main causes of frequent referrals to gynecological clinics. Vulvovaginal candidiasis is the second common infectious vaginitis. On the other hand, probiotics are microorganisms that can have beneficial effects on the host. Noticing the limited number of studies reporting new treatments for this disease, the present study was designed to compare the effects of the combination of fluconazole and oral protexin and fluconazole on the treatment of vulvovaginal candidiasis.

**Materials and Methods:** A double-blind clinical trial was conducted on 90 women who were referred to the 12-e-Bahman Clinic in 2011. The patients were randomly classified into "combination of fluconazole and oral protexin" or "fluconazole and placebo" groups. Data were analyzed by descriptive statistics and inferential statistics (t-test, Chi-square test, Fisher's exact test, and McNemar's test).

**Results:** The combinations, fluconazole-oral protexin and fluconazole-placebo, were equally effective in reduction of complaints and symptoms; however, the effect of fluconazole-oral protexin on dysuria was more (P=0.02). Also, the fluconazole-oral protexin combination elicited a better therapeutic response (P=0.01). In addition, fluconazole-oral protexin combination treatment demonstrated a better recovery time (P=0.04).

**Conclusion:** This study demonstrated that complementary treatment with probiotic lactobacillus increased the efficacy of fluconazole in treatment of vulvovaginal candidiasis. Further research, however, is suggested.

**Keywords:** Fluconazole, lactobacillus, probiotic, vulvovaginal candidiasis

\*Corresponding author:

Address: Department of Midwifery, International Branch, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Email: asa\_akbari@yahoo.com

## مقایسه ترکیب فلوکونازول و پروتکسین خوراکی با فلوکونازول در درمان کاندیدیاز ولوواژینال

سهیلا نورانی<sup>1</sup>، صدیقه امیر علی اکبری<sup>2\*</sup>، معصومه جرجانی<sup>3</sup>، حمید علوی مجد<sup>4</sup>، ایوب غفوریان<sup>5</sup>

- 1- کارشناس ارشد مامایی شعبه بین المللی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- 2- مربی، گروه مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و شهید بهشتی، تهران، ایران
- 3- استاد، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- 4- دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- 5- دستیار داخلی، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 91/10/26 تاریخ پذیرش: 92/03/08

### چکیده

**زمینه و هدف:** عفونت‌های دستگاه تناسلی از علل عمده مراجعه مکرر به مراکز درمانی مربوط به بیماری‌های زنان می‌باشند. کاندیدیاز ولوواژینال دومین عامل شایع واژینیت عفونی می‌باشد. پروبیوتیک‌ها میکروارگانسیم‌های زنده‌ای هستند که می‌توانند اثرات سودمند بر میزبان بگذارند. با توجه به شیوع بیماری و مطالعات محدود در زمینه درمان‌های نوین این بیماری، این مطالعه با هدف مقایسه ترکیب فلوکونازول و پروتکسین خوراکی با فلوکونازول در درمان کاندیدیاز ولوواژینال طراحی گردید.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور، بر روی 90 زن مراجعه‌کننده به درمانگاه 12 بهمن در سال 1390 انجام شد. زنان پس از تشخیص کاندیدیاز ولوواژینال، به صورت تصادفی در دو گروه ترکیب فلوکونازول و پروتکسین خوراکی و فلوکونازول و دارونما قرار گرفتند. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آمار توصیفی و آمار استنباطی جهت مقایسه متغیرهای کمی (آزمون‌های t مستقل، من ویتنی) و کیفی (آزمون مجذور کای، آزمون دقیق فیشر و آزمون مک نمار) تحلیل گردیدند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد ترکیب فلوکونازول و پروتکسین خوراکی با فلوکونازول در کاهش شکایات و علائم به طور یکسان عمل کردند. تنها علامت سوزش ادرار در گروه فلوکونازول و پروتکسین خوراکی معنی‌دار بود ( $p=0/02$ ). همچنین ترکیب فلوکونازول و پروتکسین خوراکی از نظر پاسخ درمانی ( $p=0/01$ ) و مدت زمان بهبودی ( $p=0/04$ ) به صورت معنی‌داری کمتر بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از پژوهش نشان داد درمان مکمل با گونه‌های پروبیوتیکی لاکتوباسیل، کارایی درمان کاندیدیاز ولوواژینال را افزایش می‌دهد. در این زمینه تحقیقات بیشتر توصیه می‌گردد.

**واژه‌های کلیدی:** فلوکونازول، لاکتوباسیل، پروبیوتیک، کاندیدیاز ولوواژینال

\* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه مامایی

Email: asa\_akbari@yahoo.com

## مقدمه

واژینیت شایع‌ترین مشکل ژنیکولوژیکی است که زنان به علت آن در جستجوی درمان بر می‌آیند (1، 2). کاندیدیاز دومین عفونت شایع واژن است. 75 درصد زنان در طول عمر خود حداقل یک‌بار دچار کاندیدیاز ولوواژینال می‌شوند و حدود 45 درصد زنان در هر سال دو نوبت یا بیشتر این بیماری را تجربه می‌کنند و حدود 5 درصد زنان مبتلا به عفونت مزمن و راجعه خواهند شد (3-6).

بیش‌ترین شیوع این بیماری در زنان سنین 35-25 سال می‌باشد. شیوع این عفونت در جوامع مختلف متفاوت گزارش شده است. شیوع واژینیت کاندیدیایی در مشهد 43 درصد (7)، در کرمان 19/8 درصد، در کاشان 22/3 درصد و در ساری 26/7 درصد گزارش شده است (8).

کاندیدا آلبیکانس، تاکنون شایع‌ترین جنس در دستگاه تناسلی بوده و در 80 تا 90 درصد موارد ولوواژینیت کاندیدیایی را تشکیل می‌دهد. کاندیدا گلابراتا دومین عامل شایع بوده و 5 تا 15 درصد موارد بیماری را شامل می‌شود (6، 7). موارد متعددی مانند مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، حاملگی، دیابت، مصرف ترکیبات ضدبارداری خوراکی، مصرف کورتیکواستروئیدها و داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، با تغییر فلور طبیعی واژن، از عوامل مستعد کننده واژینیت کاندیدیایی می‌باشند (7، 9). این بیماری اگر چه تهدید کننده حیات نیست، ولی به دلیل ایجاد علائم و نشانه‌هایی همچون خارش، سوزش، درد هنگام مقاربت و ترشح نه تنها موجب کسالت جسمی، اتلاف وقت و صرف هزینه‌های زیاد جهت درمان بیماران می‌شود بلکه سبب ایجاد صدمات روحی-روانی به ویژه در موارد مزمن، درمان نشده و راجعه به دلیل پایداری این علائم و نشانه‌ها می‌گردد. همچنین بر روی تمایلات جنسی فرد تاثیر می‌گذارد و بدین ترتیب زندگی فرد را مختل می‌سازد (6، 10). کلوتریمازول به عنوان خط اول درمان می‌باشد و در صورت عدم پاسخگویی نیاز به استفاده از فلوکونازول می‌باشد (11، 12). این دارو همانند سایر داروها

دارای عوارض جانبی ناشایع و خفیف بوده و به صورت عدم تحمل گوارش، سردرد و راش‌های پوستی می‌باشد (3).

علیرغم درمان با فلوکونازول عود مجدد بیماری دیده می‌شود و با توجه به این نظریه که کاندیدیاز ولوواژینال موجب تخریب فلور واژن می‌شود، تلاش در جهت پیشگیری از عفونت با استفاده از لاکتوباسیل‌ها (پروبیوتیک‌ها) گزارش شده است (4، 13). پروبیوتیک‌ها میکروارگانسیم‌های زنده‌ای هستند که وقتی توسط میزبان مصرف می‌شوند در سلامتی میزبان اثرات مفیدی به جای می‌گذارند (5، 14).

لاکتوباسیل‌ها، ساکنین طبیعی فلور ولو و واژن هستند و عقیده بر آن است که نقش اساسی در سرکوب پاتوژن‌های بالقوه دارند. لاکتوباسیل‌های تجویز شده به مسیر ژنیتال نقش غالبی به عنوان پروفیلاکسی در بهبود و تقویت دفاع میکروفلورای ژنیتال علیه عفونت‌های باکتریال ایفا می‌کنند (15).

پروبیوتیک‌ها انواع مختلفی دارند که دو گروه عمده آنها لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها هستند (16، 17). بعضی از این مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که لاکتوباسیل‌های پروبیوتیک در درمان کاندیدیاز ولوواژینال بسیار موثر هستند (4، 15). در حالی که برخی دیگر این مطلب را تأیید نمی‌کنند و تأثیرات مثبت پروبیوتیک‌ها در درمان کاندیدیاز ولوواژینال هنوز اثبات نشده و مورد بحث و اختلاف نظر می‌باشد (9، 18، 19).

از دیگر اثرات سودمند پروبیوتیک‌ها می‌توان به کاهش خطر اسهال ناشی از روتا ویروس و اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک، سرطان روده بزرگ، فعالیت ضد کلسترولی و آنتی‌اکسیداتیو، کاهش عفونت‌های هلیکوباکتریلوری، کاهش یبوست، کاهش علائم بیماری التهابی روده بزرگ، کاهش عفونت‌های مجاری ادراری، کاهش عفونت‌های واژن، کاهش عفونت‌های تنفسی و درمان و پیشگیری از آلرژی اشاره کرد (17، 20). با توجه به شیوع نسبتاً بالای کاندیدیاز ولوواژینال در کشور ما و عوارض متعدد همراه با داروهای شیمیایی و مقاومت میکروارگانسیم‌ها به این داروها

و احساس نیاز به رژیم درمانی جهت بهبود کارایی درمان‌های موجود این مطالعه با هدف مقایسه اثر ترکیب فلوکونازول و پروتکسین با فلوکونازول در درمان کاندیدیاز ولوواژینال طراحی گردید.

## مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی 90 زن مراجعه‌کننده به واحد زنان درمانگاه 12 بهمن که وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد، انجام شد. پس از دریافت معرفی نامه کتبی از دانشکده پرستاری و مامایی و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی واحد بین‌الملل و ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با شماره IRCT201106206807N3 و کسب اجازه از ریاست درمانگاه مورد نظر، ابتدا از خانم‌های مراجعه‌کننده به محیط پژوهشی، پرسش‌نامه‌ای مقدماتی تکمیل گردید. ابتدا 102 نفر وارد تحقیق شدند، شرایط ورود به مطالعه شامل زنان 40-18 سال و متأهل، تنها شریک جنسی همسر بودن، عدم وجود حاملگی و شیردهی، قاعده نبودن در هنگام مراجعه، مصرف یک دوره کلوتریمازول و عدم بهبودی، عدم مصرف هر داروی واژینال، آنتی بیوتیک‌ها و داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی و هورمون‌های اگزوژن شامل قرص‌های خوراکی ضد بارداری در طول 2 هفته قبل از شروع پژوهش، عدم انجام مقاربت و یا دوش واژینال در 24 ساعت گذشته، عدم وجود سایر عفونت‌های واژینال تریکومونایی و واژینوز باکتریایی، عدم وجود بیماری شناخته شده طبعی مانند دیابت و سایر بیماری‌های اتو ایمنی با پرسش از بیمار، اثبات کاندیدیاز ولوواژینال بر اساس علائم بالینی، مثبت شدن نمونه هیدروکسید پتاسیم (KOH) و کشت در محیط سابورو دکستروز آگار بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل واکنش‌های حساسیتی به فلوکونازول و پروتکسین، باردار شدن حین درمان، اجبار به استفاده از آنتی بیوتیک‌ها و یا هر نوع داروی ضد قارچ دیگر، در صورت قاعده شدن، استفاده از دوش واژینال حین درمان و مقاربت بدون کاندوم در طی دوره درمان بود.

## ابزارهای پژوهش عبارت بودند از:

### 1. پرسش‌نامه مربوط به معیارهای ورود به پژوهش

این پرسش‌نامه شامل تمامی اطلاعات مربوط به سن، وضعیت تأهل، وضعیت بارداری و شیردهی، سابقه ابتلا به بیماری‌های قبلی، سابقه استفاده از داروهای قبلی، روش جلوگیری از بارداری و غیره بود.

### 2. پرسش‌نامه مربوط به مشخصات دموگرافیک و سابقه مامایی

این پرسش‌نامه شامل تمامی اطلاعات مربوط میزان تحصیلات، شغل، سن و مدت ازدواج، سن و دفعات بارداری، تعداد و نوع زایمان، تعداد سقط و کورتاژ، وضعیت قاعدگی، وسیله مورد استفاده در زمان قاعدگی، دفعات رابطه جنسی و استحمام بود.

### 3. چک لیست مشاهدات جهت مراجعه اول (پیش از درمان)

بخش اول این پرسش‌نامه مربوط به شکایات بیمار در اولین مراجعه بود که شامل ترشح واژینال، خارش، سوزش ادرار، درد هنگام مقاربت و درد در هنگام ادرار کردن می‌باشد. در بخش دوم علائم بیمار در معاینه در اولین مراجعه بررسی شده بود که شامل التهاب و قرمزی ولو، ترشح واژینال کاندیدیایی، ادم ولو، نمره pH می‌باشد. همچنین در این بخش اطلاعات مربوط به وجود هیف‌های شاخه دار و جوانه‌های کاندیدا در لام مرطوب، نتیجه کشت و نوع عفونت کاندیدیایی گنجانده شده بود.

### 4. چک لیست مشاهدات جهت مراجعه دوم (پس از درمان)

مانند چک لیست اول بود با این تفاوت که در آن در مورد عوارض پس از درمان نیز سوال شده بود.

### 5. چک لیست روزانه مخصوص بیماران

در این پرسش‌نامه، بیماران از روز شروع مصرف دارو تا روز پایان مصرف به صورت روزانه وجود شکایات مذکور در چک لیست مشاهدات و تاریخی را که علائم بیماری آنها کاهش، کاملاً از بین رفته و یا عود کرده را یاد داشت می‌کردند.

افراد در صورت نداشتن ممنوعیت ورود به تحقیق، دارا بودن مشخصات واحد پژوهش، توجه در مورد پژوهش و اهداف آن و کسب رضایت‌نامه شفاهی جهت معاینه و نمونه برداری بررسی شدند. ابتدا در وضعیت لیتوتومی قرار گرفته و پس از گذاشتن اسپکولوم استریل بدون ماده لویریکنات، واژن و سرویکس از نظر التهاب و یافته‌های غیرطبیعی و ترشحات از نظر رنگ، قوام و بو مورد ارزیابی قرار گرفت. نمونه ترشحات از قسمت فوقانی دیواره جانبی واژن گرفته شد و روی 2 لام و 1 پلیت حاوی محیط کشت آگار قرار داده شد. نمونه‌ها از نظر تریکوموناس واژینالیس و واژینوز باکتریایی و کاندیدا مورد بررسی قرار گرفت. به نمونه لام اول، 2-1 قطره نرمال سالین افزوده شد و در زیر میکروسکوپ از نظر وجود سلول‌های کلیدی و تریکوموناس واژینالیس مورد بررسی قرار گرفت. در صورت وجود انگل تاژک دار تریکوموناس واژینالیس نمونه از مطالعه خارج گردید. به نمونه لام دوم، 1 قطره محلول هیدروکسید پتاسیم (KOH) 10 درصد اضافه شد و از نظر دیدن دسته جات هیف کاندیدا و بوی آمین مورد بررسی قرار گرفت. در صورت وجود عفونت واژینوز باکتریایی نمونه از مطالعه خارج گردید. نمونه کشت‌ها نیز در هر روز توسط پژوهشگر به آزمایشگاه بیمارستان طالقانی انتقال داده شد و نتیجه کشت ظرف 48-24 ساعت مورد بررسی قرار می‌گرفت. در ضمن با انجام آزمایش لوله زایا انواع آلیکانسی از انواع غیر آلیکانسی کاندیدا مشخص می‌شد. همچنین PH ترشحات واژن با کاغذ PH سنج تعیین می‌گردید. در نهایت در صورتی که بیمار علائم خارش، ترشح پنیری واژینال و یکی از موارد سوزش ادرار، PH کمتر از 4/5، دیس پارونی، اریتم ولو، ادم ولو را داشت و نیز در صورت مشاهده هیف‌های شاخه دار و جوانه‌های کاندیدا پس از اضافه کردن هیدروکسید پتاسیم (KOH) 10 درصد و مثبت شدن نتیجه کشت در محیط سابورو دکستروز آگار، تشخیص کاندیدیاز ولوواژینال داده شد. از 102 نفر در نهایت 90 نفر پس از کسب رضایت‌نامه کتبی به طور تصادفی در یکی از دو گروه درمانی فلوکونازول و

دارونما و ترکیب فلوکونازول و پروبیوتیک قرار گرفتند. به این صورت که توسط یکی از همکاران مرکز ترکیب فلوکونازول و دارونما و نیز ترکیب فلوکونازول و پروبیوتیک که هر کدام کدبندی شده بودند و پژوهشگر از آنها بی اطلاع می‌بود، تجویز می‌گردید و در پایان نمونه‌گیری پژوهشگر از کد مربوط و ترکیبات دارویی آن مطلع می‌شد. به هر فرد دستورالعمل مصرف دارو و توصیه‌های لازم داده شد. در گروه فلوکونازول و دارونما، 2 عدد کپسول 150 میلی‌گرمی و 20 عدد کپسول دارونما به بیماران داده شد. بیماران باید دو کپسول فلوکونازول را با فاصله 72 ساعت (سه روز) مصرف می‌نمودند. کپسول‌های دارونما نیز باید روزانه 2 عدد مصرف می‌گردید (یکی بعد از صرف صبحانه و دیگری بعد از شام). در گروه فلوکونازول و پروتکسین نیز به همین ترتیب عمل گردید با این تفاوت که به جای دارونما به بیماران 20 عدد کپسول پروتکسین داده شد. بیماران 7-5 روز پس از اتمام درمان به مرکز مراجعه نمودند و دوباره علائم بالینی و آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفتند. در صورت فقدان علائم ترشح، خارش و همچنین منفی شدن نتیجه کشت، 7-5 روز بعد از اتمام درمان، موفقیت درمان و در غیر این صورت شکست درمان محسوب گردید. در ضمن یک پمفلت آموزشی تهیه و به کلیه بیماران داده شد. دو گروه از نظر متغیرهای سن، سطح تحصیلات، سن ازدواج، طول مدت ازدواج، سن اولین بارداری و نیز متغیرهای وضعیت مامایی، وضعیت قاعدگی، روش جلوگیری از بارداری و وضعیت بهداشت همسان‌سازی شدند.

تمامی اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) و آمار استنباطی جهت مقایسه متغیرهای کمی (آزمون‌های تی مستقل، من ویتنی) و کیفی (آزمون مجذور کای، آزمون دقیق فیشر و آزمون مک‌نمار) به وسیله نرم افزار آماری SPSS نسخه 17 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و سطح معنی‌داری نیز کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد. این مطالعه دارای تأیید کمیته‌ی

اخلاق واحد بین الملل دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مطابق شماره نامه 116/2801 می باشد.

### نتایج

یافته‌های پژوهش نشان داد میانگین سن در گروه درمانی فلوکونازول و دارونما  $30/24 \pm 5/25$  و در گروه درمانی فلوکونازول و پروتکسین خوراکی  $30/60 \pm 4/86$  بود. تفاوت آماری معنی داری بین میانگین سن در دو گروه درمانی وجود نداشت. نتایج نشان داد 42 نفر (93/3 درصد) افراد گروه درمانی فلوکونازول و دارونما و 37 نفر (82/2 درصد) از افراد گروه درمانی فلوکونازول و پروتکسین خوراکی خانه دار بودند. بین میانگین سن ازدواج، طول مدت ازدواج و سن اولین بارداری، تعداد بارداری، تعداد زایمان، تعداد زایمان سزارین، تعداد زایمان طبیعی، تعداد سقط و تعداد کورتاژ در بین دو گروه درمانی تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت و دو گروه از این نظر همسان بودند.

یافته‌های حاصل از پژوهش نشان دادند اکثریت واحدهای پژوهش در دو گروه درمانی از استخر، حمام عمومی، وان، ژل شستشوی تناسلی استفاده نمی کردند. تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه درمانی وجود نداشت و از این نظر دو گروه همسان می باشند ( $p=0/73$ ).

از 90 (100 درصد) کشت مثبت کاندیدا، 41 مورد (91/2 درصد) از واحدهای پژوهش در گروه درمانی فلوکونازول و دارونما و 42 مورد (93/4 درصد) از واحدهای پژوهش در گروه درمانی فلوکونازول و پروتکسین دارای عفونت کاندیدا آلبیکانس قبل از درمان بودند و دو گروه از این نظر همسان بودند ( $p=0/69$ ).

بین دو گروه درمانی بعد از درمان تفاوت آماری معنی داری در مورد شکایت بیماران وجود نداشت ( $p=0/22$ ). بنابر این هر دو روش درمانی از این نظر موثر بوده و یکسان عمل کرده اند. البته در مورد سوزش ادرار اختلاف معنی دار می باشد ( $p=0/02$  و  $X^2=4/86$ ) و تأثیر فلوکونازول و پروتکسین بر سوزش ادرار بیشتر از فلوکونازول و دارونما بود. (جدول 1).

جدول 1: توزیع فراوانی مطلق و نسبی واحدهای پژوهش برحسب شکایات بیماران قبل و بعد از درمان در دو گروه درمانی فلوکونازول و دارونما و ترکیب فلوکونازول و پروتکسین در زنان مبتلا به کاندیدیاژ ولوواژینال

p	فلوکونازول + پروتکسین تعداد (درصد)	فلوکونازول + دارونما تعداد (درصد)	گروهها	شاخص شکایات
$0 > 0/05$	45 (100)	45 (100)	قبل از درمان	ترشح واژینال
	2 (4/4)	5 (11/2)	* پس از درمان	
$0 > 0/05$	45 (100)	45 (100)	قبل از درمان	خارش
	7 (15/6)	7 (15/6)	** پس از درمان	
	21 (46/7)	23 (51/1)	** قبل از درمان	
$0/02$	4 (8/9)	12 (26/7)	* پس از درمان	سوزش ادرار
	22 (48/9)	28 (62/2)	** قبل از درمان	درد هنگام نزدیکی
$> 0/05$	8 (17/8)	6 (13/4)	** پس از درمان	
	11 (24/4)	9 (20)	** قبل از درمان	درد هنگام ادرار کردن
$> 0/05$	7 (15/6)	3 (6/7)	* پس از درمان	
	$p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.		** آزمون دقیق فیشر	** آزمون کای اسکوتر

وجود نداشت و دو گروه همسان می‌باشند ( $p=0/50$ ). بنابراین این هر دو روش درمانی در مورد  $pH<4.5$  موثر بوده و یکسان عمل کرده‌اند. (جدول 2).

بین نسبت افراد در دو گروه درمانی از نظر موفقیت در درمان اختلاف معنی‌داری وجود دارد و گروه درمانی فلوکونازول و پروتکسین از نظر کارایی درمان بهتر عمل کردند ( $p=0/01$  و  $X^2=6/7$ ) (جدول 3).

در دو گروه درمانی بین التهاب و قرمزی ولو و ادم ولو قبل از درمان و پس از درمان اختلاف معنی‌دار وجود نداشت. با استفاده از آزمون آماری مشخص گردید که پس از درمان، بین دو گروه درمانی از نظر التهاب و قرمزی ولو ( $p=0/18$ ) و ادم ولو ( $p=0/53$ ) اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد. بنابراین این هر دو روش درمانی در برطرف کردن علائم بیماران موثر بوده و یکسان عمل کرده‌اند. در مورد  $pH<4.5$  در هر دو گروه درمانی اختلاف معنی‌دار

جدول 2. توزیع فراوانی مطلق و نسبی واحدهای پژوهش برحسب علائم بیماران قبل و بعد از درمان در دو گروه درمانی فلوکونازول و دارونما و ترکیب فلوکونازول و پروتکسین در زنان مبتلا به کاندیدیاز ولوواژینال

شاخص علائم	گروه‌ها	فلوکونازول + دارونما تعداد (درصد)	فلوکونازول + پروتکسین تعداد (درصد)	p بین گروه‌ها
التهاب و قرمزی ولو	**قبل از درمان	10 (22/2)	17 (37/8)	$> 0/05$
	*پس از درمان	3 (6/7)	7 (15/6)	
ادم ولو	**قبل از درمان	18 (40)	15 (33/4)	$> 0/05$
	**پس از درمان	7 (15/6)	5 (11/1)	
$pH<4.5$	**قبل از درمان	41 (91/2)	42 (93/4)	$> 0/05$
	**پس از درمان	42 (93/4)	44 (97/8)	

\*آزمون دقیق فیشر \*\*آزمون کای اسکوئر  $p<0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول 3. توزیع فراوانی مطلق و نسبی واحدهای پژوهش بر حسب پاسخ درمانی در دو گروه فلوکونازول و ترکیب فلوکونازول و پروتکسین در زنان مبتلا به کاندیدیاز ولوواژینال

پاسخ درمانی	فلوکونازول + دارونما تعداد (درصد)	فلوکونازول + پروتکسین تعداد (درصد)	p
موفقیت درمان	27 (60)	38 (84/4)	0/01
شکست درمان	18 (40)	7 (15/6)	$0 > 0/05$

از نظر مدت زمان بهبودی بهتر عمل کرده است ( $t = -2/04$ ) و ( $p=0/04$ ).

در اکثر واحدهای پژوهش در هر دو گروه درمانی فلوکونازول و دارونما و در گروه درمانی فلوکونازول و پروتکسین عارضه‌ای را به همراه نداشتند است

میانگین مدت زمان بهبودی در گروه فلوکونازول و پروتکسین کمتر از گروه فلوکونازول و دارونما بوده است ( $2 \pm 5/36$  در برابر  $1/85 \pm 6/22$ ). با استفاده از آزمون آماری مشخص گردید که اختلاف معنی‌دار بین دو گروه درمانی وجود دارد و گروه درمانی فلوکونازول و پروتکسین

تهوع 3 (6/7 درصد) از بالاترین فراوانی در گروه درمان فلوکونازول و دارونما می‌باشد.

### بحث

نتایج حاصل از پژوهش نشان داد درمان مکمل با گونه‌های پروبیوتیکی لاکتوباسیل، کارایی درمان کاندیدیاز ولوواژینال را افزایش داد. در مطالعه‌ای که توسط مارتینز و همکاران، مشابه مطالعه حاضر بر روی زنان مبتلا به کاندیدیاز ولوواژینال انجام شد مشخص گردید درمان با فلوکونازول و پروبیوتیک نسبت به فلوکونازول و پلاسبو کارایی درمان کاندیدیاز ولوواژینال را افزایش می‌دهد که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (4).

در پژوهش حاضر ملاحظه شد شایع‌ترین شکایت در هر دو گروه خارش و ترشحات واژینال می‌باشد. در بین علایم نیز ادم ولو شایع‌ترین علامت بود و التهاب و قرمزی ولو در رتبه بعدی قرار داشت. در مطالعه رمضانی تهرانی و همکاران، ترشحات غیر طبیعی با نسبت شانسی 1/9 (فاصله اطمینال 95 درصد: 1/3-2/7) ( $p=0/001$ ) و خارش با نسبت شانسی 1/5 (فاصله اطمینال 95 درصد: 1/01-2/2) ( $p=0/04$ ) به عنوان متغیرهای اصلی واژینت کاندیدایی بودند که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (23).

یافته‌های پژوهش نشان داد 41 نفر (91/2 درصد) از واحدهای پژوهش در گروه درمانی فلوکونازول و دارونما و 42 نفر (93/4 درصد) از واحدهای پژوهش در گروه درمانی فلوکونازول و پروتکسین دارای علامت  $pH < 4/5$  قبل از درمان بودند.

اسپیروف و فریتز معتقدند که عفونت کاندیدایی به طور معمول در فاز پس از قاعدگی رخ می‌دهد. زیرا طی قاعدگی  $pH$  واژن در حدی است که امکان لکونیزه شدن ارگانسیم کاندیدا را فراهم می‌نماید (24).

کمالی و همکاران نشان دادند که کلیه افراد در دو گروه قبل از درمان دارای  $pH$  ترشحات واژن بیش از 3/9 بودند (25).

رونمان و همکاران اظهار داشتند  $pH$  واژن در زنان سالم و نیز در زنان مبتلا به کاندیدیاز ولوواژینال طبیعی و در حدود 4/5 است که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (26).

یافته‌ها نشان داد هر دو روش درمانی در بهبود شکایات یکسان عمل کرده‌اند ولی تأثیر فلوکونازول و پروتکسین بر سوزش ادرار بیشتر از فلوکونازول و دارونما بوده است.

مارتینز و همکاران اظهار داشتند که 55 نفر (100 درصد) افراد در هر دو گروه درمانی فلوکونازول و پروبیوتیک و فلوکونازول و دارونما از ترشح واژینال به همراه حداقل یک علامت خارش، سوزش واژینال، دیس پارونی و سوزش ادرار شکایت داشتند این در حالی است که بعد از درمان تنها 3 نفر (10/3 درصد) افراد در گروه درمانی فلوکونازول و پروبیوتیک و 9 نفر (34/6 درصد) افراد در گروه درمانی فلوکونازول و دارونما از ترشح واژینال به همراه حداقل یک علامت خارش، سوزش واژینال، دیس پارونی و سوزش ادرار بعد از درمان شکایت داشتند ( $p=0/03$ ) که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (4).

در مطالعه تفضلی و همکاران که مشابه پژوهش حاضر می‌باشد و با هدف مقایسه اثر مترونیدازول با ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک در درمان واژینوز باکتریال انجام شده بود، یافته‌های حاصل از مطالعه آنها نشان داد که بین ترشح واژینال، ترشح بدبو، سوزش ادرار و خارش بعد از درمان اختلاف معنی‌دار بین دو گروه درمانی وجود ندارند، البته در مورد سوزش ادرار  $p=0/06$  گزارش شد که  $p$  در آستانه معنی‌داری بوده و نشان می‌دهد تأثیر مترونیدازول و پروبیوتیک بر سوزش ادرار بیشتر از مترونیدازول به تنهایی می‌باشد (27).

نتایج نشان داد هر دو روش درمانی در برطرف کردن علائم بیماران موثر بوده و یکسان عمل کرده‌اند.

راید و همکاران بیان کردند که بهبود علایم واژینال در گروه درمان شده با لاکتوباسیل های خوراکی رامنوسوس و فرمنتوم 12 نفر (30 درصد) در مقایسه با گروه درمان شده با پلاسبو 4 نفر (12 درصد) بود که نشان‌دهنده



در نتیجه بدین وسیله لاکتوباسیل‌ها (پروبیوتیک‌ها) باعث منفی شدن متغیرهای آزمایشگاهی می‌شوند (30)

راید و همکاران عنوان کرده‌اند که سورفاکتانت زیستی تولید شده توسط لاکتوباسیلوس فرمنتوم RC-14 باعث مهار چسبندگی کاندیدا آلبیکانس به دیواره‌های واژن می‌شود و با این مکانیسم لاکتوباسیل‌ها از عفونت کاندیدیایی جلوگیری می‌کنند (28).

مارتینز و همکاران بیان کردند 55 نفر (100 درصد) افراد در هر دو گروه درمانی دارای کشت مثبت قبل از درمان از نظر وجود کاندیدا بودند. پس از درمان تنها 3 نفر (10/3 درصد) افراد در گروه درمانی فلوکونازول و پروبیوتیک و 10 نفر (38/5 درصد) افراد در گروه درمانی فلوکونازول و دارونما دارای کشت مثبت کاندیدا بعد از درمان بودند ( $p=0/01$ ) که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (4).

استریس و همکاران بیان کردند که لاکتوباسیل‌هایی که مقادیر زیاد  $H_2O_2$  ترشح می‌کنند رشد کاندیدا آلبیکانس را قوی‌تر و سریع‌تر از سایر گونه‌های دیگر مهار می‌کنند (31).

با توجه به یافته‌های پژوهش 27 نفر (60 درصد) افراد در گروه درمانی فلوکونازول و دارونما و 38 نفر (84/4 درصد) افراد در گروه درمانی فلوکونازول و پروتکسین موفق در درمان کاندیدیاز ولوواژینال بودند و مشخص گردید که بین دو گروه درمانی فلوکونازول و دارونما و فلوکونازول و پروتکسین از نظر موفقیت در درمان اختلاف معنی‌دار وجود دارد و گروه درمانی فلوکونازول و پروتکسین از نظر کارایی درمان بهتر عمل کردند ( $p=0/01$  و  $X^2=6/7$ ).

در مطالعه راید سه مکانیسم مبنی بر این‌که پروبیوتیک‌ها می‌توانند عملکرد آنتی‌بیوتیک‌ها را تقویت کنند و کارایی درمان را افزایش دهند عبارت بودند از: 1- پروبیوتیک‌ها خطر عفونت‌های اضافه شده ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها را در روده و واژن کاهش می‌دهند. 2- پروبیوتیک‌ها مواد آنتی‌باکتریال ترشح می‌کنند که جمعیت‌های پاتوژن را به طور موضعی در موکوس کاهش

کارآمدی بالقوه دو لاکتوباسیل خوراکی رامنوسوس و فرمنتوم می‌باشد و با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (28).

مارتینز و همکاران نشان دادند تنها 2 نفر (6/9 درصد) افراد در گروه درمانی فلوکونازول و پروبیوتیک و 1 نفر (3/8 درصد) افراد در گروه درمانی فلوکونازول و دارونما دارای  $pH > 4/5$  بعد از درمان بودند که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (4).

فالانگاس و همکاران معتقدند که مکانیسم حفظ pH پایین با مصرف لاکتوباسیل‌ها (پروبیوتیک‌ها) به این صورت است که لاکتوباسیل‌ها، اسید لاکتیک و سایر مواد را ترشح می‌کنند و موجب حفظ pH پایین در واژن می‌شود لذا از رشد بیش از حد پاتوژن‌ها در واژن پیشگیری می‌شود (9).

در مطالعه هیلتون و همکاران مشخص گردید که تمام زنان مبتلا به کاندیدا که با شیاف‌های واژینال لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس درمان شده بودند بهبود قابل توجه علائم را ذکر می‌کردند و معلوم شد که اریتم و ترشح واژن آنها در طول مطالعه کاهش یافته است که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (29).

در تحقیق حاضر هر دو روش درمانی در برطرف کردن متغیرهای آزمایشگاهی (وجود هیف در لام مرطوب، نتیجه کشت در محیط آگارو عفونت آلبیکانسی) یکسان عمل کرده‌اند.

بر اساس نظریه بوریس و همکاران می‌توان دریافت که لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی و لاکتوباسیلوس جنسینی در محیط آزمایشگاه به کاندیدا آلبیکانس متصل می‌شوند. این اتصال باعث کاهش چسبندگی کاندیدا آلبیکانس بر روی سلول‌های اپی‌تلیوم واژن زنان مبتلا به کاندیدا می‌شود. لذا کاهش این عامل موجب پیشگیری از کاندیدیاز ولوواژینال خواهد شد. در نهایت تجمع لاکتوباسیل‌ها با کاندیدا باعث پیشگیری علیه عفونت‌های واژن به خصوص کاندیدا می‌شود و از اتصال کاندیدا به گیرنده‌های اپی‌تلیوم واژن جلوگیری می‌کند و

در مطالعه مارتینز و همکاران در هر دو گروه درمانی فلوکونازول و پروبیوتیک و فلوکونازول و دارونما عوارض خاصی بیان نشد که با مطالعه ما هم خوانی دارد (4). 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 داروهای دیگر به جای فلوکونازول می‌باشد. مطالعات محدود در زمینه تأثیر پروبیوتیک‌ها در درمان کاندیدیاز ولوواژینال، 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. با توجه به این که کاندیدیاز ولوواژینال دومین عفونت واژن است و بعد از واژینوز باکتریال علت اصلی مراجعه زنان به درمانگاه‌های بیماری‌های زنان می‌باشد و همچنین به علت عوارض متعدد همراه با داروهای شیمیایی و مقاومت میکروارگانیسم‌ها به این داروها نیاز به رژیم درمانی مکمل را پر رنگتر می‌کند. لذا مطالعات بیشتر جهت تأیید تأثیر پروبیوتیک‌ها در واژینیت‌ها به ویژه واژینیت کاندیدیایی ضروری می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

بر اساس این مطالعه تأثیر فلوکونازول و پروتکسین در کاهش شکایت سوزش ادرار بیشتر از فلوکونازول و دارونما بوده است. در مورد سایر شکایات، علائم و نتیجه کشت هر دو گروه درمانی به طور یکسان عمل کردند. نتایج حاصل از پژوهش نشان داد ترکیب فلوکونازول و پروتکسین در پاسخ به درمان بهتر عمل کرده بود. به عبارت دیگر فلوکونازول و پروتکسین کارایی درمان فلوکونازول تنها را افزایش می‌دهد. همچنین میانگین مدت زمان بهبودی در گروه درمانی ترکیب فلوکونازول و پروتکسین کمتر بود. در پایان لازم به ذکر است که از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به عدم رعایت بهداشت

می‌دهند تا آنتی‌بیوتیک‌ها بهتر عمل کنند. 3- ایمنی عمومی موکوزال را تقویت می‌کنند که موجب کمک به ریشه کن شدن پاتوژن‌ها در موکوس می‌شود (14).

مارینا و همکاران در مطالعه خود بیان کردند استفاده از فلوکونازول به همراه پروبیوتیک در درمان عفونت کاندیدا می‌تواند اثر سینرژیک برای حفظ هموستاز و تعادل فلور واژن داشته باشد. این نظریه می‌تواند دلیلی برای عملکرد بهتر فلوکونازول و پروبیوتیک در مطالعه ما داشته باشد (32).

مارتینز و همکاران بیان کردند که میزان پاسخ مثبت به درمان در گروه درمانی فلوکونازول و پروبیوتیک 52 نفر (89/7 درصد) و در گروه درمانی فلوکونازول و دارونما 45 نفر (61/5 درصد) بوده است. این نتایج نشان‌دهنده میزان درمان موفقیت‌آمیز عفونت در مصرف پروبیوتیک می‌باشد. آنها دلایل موفقیت در درمان با پروبیوتیک را مهار رشد کاندیدا آلیکانس در واژن و تقویت سیستم ایمنی واژن، روده کوچک، کولون و یا کاهش قارچ‌ها در رکتوم و واژن عنوان کردند و با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (4).

در مطالعه تفضلی و همکاران که مشابه پژوهش حاضر می‌باشد و با هدف مقایسه اثر مترونیدازول با ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک در درمان واژینوزباکتریال انجام یافته بود، موفقیت درمانی در گروه مترونیدازول را 27 نفر (67/5 درصد) و در گروه ترکیب مترونیدازول و پروبیوتیک 35 نفر (87/5 درصد) ذکر کردند (27)

یافته‌های حاصل از این پژوهش نشان داد که اکثر واحدهای پژوهش در هر دو گروه درمانی فلوکونازول و دارونما و در گروه درمانی فلوکونازول و پروتکسین عارضه‌ای را به همراه نداشتند.

فالانگاس و همکاران بیان می‌کنند به طور کلی پروبیوتیک‌ها بی خطر محسوب می‌شوند. خصوصاً وقتی که استفاده از داروهای ضد قارچی کتراندیکاسیون داشته و موجب عوارض می‌شود می‌توان از پروبیوتیک‌ها استفاده شود که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد (9)

candidiasis. *Microbes and Infection*. 2010;12(10):691-9.

6. Akbarzadeh M, Bonyadpoure B, Pacshir K, Mohagheghzadeh A. Causes and clinical symptoms of vaginal candidiasis in patients referring to selective clinics of Shiraz University of Medical Sciences (2009). *Arak Medical University Journal*. 2010;13(3):12-20.

7. ati A, Tavassoli F, Mousavi Seyed H, Ibrahim Amin SB. Therapeutic effects of clotrimazole, nystatin and Povidon Iodine povidone iodine in the treatment of *Candida vaginitis*. *Mashhad J Med Univ*. 2006; 49 (94):373-8.[persian]

8. Bibi Sh, Tohidi A. The incidence of candida vaginitis in women who referred to Kerman Health Center. *Qazvin J Med Univ*. 2000;13:42-8.[Persian]

9. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58(2):266-72.

10. Kariman N, Shafayi Z, Afrakhteh M, Vlaie N, Ahmadi M. Comparison of fluconazole and clotrimazole in the treatment of Vulvovaginal *Candida albicans*. *Kermanshah J Med Univ*. 2002; 6(3):17-9.[Persian]

11. Varney H, Kriebs JM, Gegor CL. *Varney's Midwifery 4e*: Jones & Bartlett Learning; 2004.p. 135-7.

12. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *The Lancet*. 2007;369(9577):1961-71.

13. Shi Y, Chen L, Tong J, Xu C. Preliminary characterization of vaginal microbiota in healthy Chinese women using cultivation-independent methods. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2009;35(3):525-32.

14. Reid G. Probiotics to prevent the need for, and augment the use of, antibiotics. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2006;17(5):291-2.

15. Rönnqvist D, Forsgren-Brusk U, Husmark U, Grahn-Håkansson E. *Lactobacillus fermentum* Ess-1 with

به طور کامل توسط نمونه‌ها با وجود توضیحات کامل به بیماران و ارائه برگه ویژه مراقبت‌های بهداشتی در این زمینه اشاره کرد که سعی شد با ارتباط بیشتر پژوهشگر با واحدهای پژوهش تعدیل گردد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را نسبت به همکاری واحد بین‌الملل و دانشکده‌ی پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و ریاست و پرسنل محترم درمانگاه 12 بهمن و پرسنل گرامی آزمایشگاه بیمارستان طالقانی و کلیه زنان شرکت‌کننده در مطالعه که در این پژوهش ما را یاری فرمودند، اعلام می‌نمایند. این مقاله حاصل پایان نامه سهیلا نورائی دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی واحد بین‌الملل با عنوان "مقایسه ترکیب فلوکونازول و پروتکسین خوراکی با فلوکونازول در درمان کاندیدیاز ولوواژینال" می‌باشد.

### منابع

1. Berkowitz R, Barbieri R, Dunaif A, Ryan K. *Kistner's gynecology and women's health*. Mosby Inc. 1999:345-93.
2. Berek JS, Novak E. *Berek and Novak's gynecology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p. 411-2.
3. Gibbs RS, Danforth DN. *Danforth's obstetrics and gynecology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.322-4.
4. 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* GR1 and *Lactobacillus reuteri* RC14. *Letters in applied microbiology*. 2009;48(3):269-74.
5. Ehrström S, Daroczy K, Rylander E, Samuelsson C, Johannesson U, Anzén B, et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal

25. Kamali F, Ghariby T, Naiemi B, Afshari P. Effects of single dose fluconazole compared with the dose response and recurrence in treatment of recurrent Candida vaginitis. Iran South Med J. 2003;1(6):25-30.[Persian]
26. Runeman B, Rybo G, Forsgren-brusk U, Larkoe O, Larsson P, Faergemann J. The vulvar skin microenvironment: impact of tight-fitting underwear on microclimate, pH and microflora. Acta dermatovenereologica. 2005;85(2):118-22.
27. Tafazzoli Harandi H. The Comparison of Metronidazole and the combination of Metronidazole and Probiotic on Treatment of Bacterial Vaginosis. Tehran: School of Nursing and Midwifery Shahid Beheshti University of Medical sciences; 2011.[Persian]
28. Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, et al. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR $\square$ 1 and L. fermentum RC $\square$ 14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo $\square$ controlled trial in 64 healthy women. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2003;35(2):131-4.
29. Hilton E, Rindos P, Isenberg HD. Lactobacillus GG vaginal suppositories and vaginitis. Journal of Clinical Microbiology. 1995;33(5):1433-5.
30. Boris S, Suárez JE, Vázquez F, Barbés C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. Infection and immunity. 1998;66(5):1985-9.
31. Strus M, Brzywczy-Wloch M, Kucharska A, Gosiewski T, Heczko PB. Inhibitory activity of vaginal Lactobacillus bacteria on yeasts causing vulvovaginal candidiasis. Med Dosw Microbiol. 2005;57:7-17.
32. Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici G, Di Francesco S. The recurrent vulvovaginal candidiasis: proposal of a personalized therapeutic protocol. ISRN obstetrics and gynecology. 2011;2011.
- unique growth inhibition of vulvo-vaginal candidiasis pathogens. Journal of medical microbiology. 2007;56(11):1500-4.
16. Fernandez M, Boris S, Barbes C. Probiotic properties of human lactobacilli strains to be used in the gastrointestinal tract. Journal of Applied Microbiology. 2003;94(3):449-55.
17. Khanafari A, Esmaeilzadeh M, Akhavan Sepahi A. Potential ability of probiotics isolated from Iranian local yogurts to produce lactacins. Iranian J of Nutri Scien & Food Technol. 2009;4(1):67-78. [Persian]
18. 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. BMJ: British Medical Journal. 2004;329(7465):548-9.
19. Williams AB, Yu C, Tashima K, Burgess J, Danvers K. Evaluation of two self-care treatments for prevention of vaginal candidiasis in women with HIV. Journal of the Association of Nurses in AIDS Care. 2001;12(4):51-7.
20. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. Clinical therapeutics. 2008;30(3):453-68.
21. Oriel J, Partridge BM, Denny MJ, Coleman J. Genital yeast infections. British medical journal. 1972;4(5843):761-4.
22. Ventolini G, Baggish MS, Walsh PM. Vulvovaginal candidiasis from non-albicans species: retrospective study of recurrence rate after fluconazole therapy. Journal of reproductive medicine. 2006;51(6):475-8.
23. Ramezani Tehrani F, Farahmand M, Abedini M, Hashemi Z. Prevalence of vaginitis in Iranian women- symptoms and clinical association. Med Scien J of Islamic Azad Univ. 2012;322(1):62-8.[Persian]
24. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9<sup>th</sup> ed: lippincott Williams & wilkins; 2005.p.518-22.