

بررسی اثر شیاف لاکتوباسیل بر بهبودی و عود بیماران مبتلا به واژینوز باکتریال: یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور

چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۳/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۴/۰۹ آنلاین: ۱۳۹۳/۰۴/۲۵

زمینه و هدف: واژینوز باکتریال شایعترین علت ترشحات غیرطبیعی در زنان سن باروری و یکی از شایعترین علل مراجعه به درمانگاه‌های زنان محسوب می‌شود. از عوامل دخیل در پاتوژنز و عود مکرر این بیماری می‌توان به افزایش pH محیط واژن به دنبال کاهش تعداد لاکتوباسیل‌ها و در نتیجه افزایش تعداد باکتری‌های بی‌هوازی اشاره کرد. شیوع این بیماری بین ۳۰-۱۰٪ ذکر شده است. معیارهای Amsel به‌عنوان آزمونی تشخیصی در واژینیت باکتریایی استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی اثر شیاف لاکتوباسیل بر بهبودی و عود بیماران مبتلا به واژینوز باکتریال انجام گرفت.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، ۱۳۰ بیمار با تشخیص واژینوز باکتریال و استفاده از معیار Amsel با مبنای علائم بالینی، وارد مطالعه شدند. این افراد به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با مترونیدازول خوراکی به‌همراه شیاف لاکتوباسیل و گروه دوم تحت درمان با مترونیدازول و شیاف دارونما قرار گرفتند. پی‌گیری بیماران در هفته یک و چهار درمان انجام شد.

یافته‌ها: بیماران در دو گروه میانگین سنی کمتر از ۳۲ سال داشتند. معیارهای Amsel و میزان بهبودی بیماران در هر دو گروه طی هفته یک و چهار پس از درمان، نسبت به شروع مطالعه به‌طور معناداری بهبود یافت، لیکن در گروهی که مترونیدازول را به‌همراه لاکتوباسیل دریافت کردند نسبت به گروه شاهد در موارد ذکر شده به‌طور معناداری بهبودی بیشتری را نشان دادند ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات حفاظتی لاکتوباسیل‌ها در مقابله با پاتوژن‌های بی‌هوازی و اثرات منفی مترونیدازول بر لاکتوباسیل‌های واژن، استفاده از شیاف لاکتوباسیل همراه با مترونیدازول، به‌خصوص در بیماران با عفونت راجعه مفید می‌باشد.

کلمات کلیدی: واژینوز باکتریال، لاکتوباسیل، مترونیدازول، دوسوکور.

سرور روز افزای^۱
خلدیجه حکمت^۱
کبری شجاعی^۲
پوران‌دخت افشاری^۱
محمد بهادرآم^{۳*}

۱- گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور، اهواز، ایران.
۲- گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری و سلامت جنین، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور، اهواز، ایران.
۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور، اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول: اهواز، بلوار گلستان، خیابان اسفند، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، کمیته تحقیقات دانشجویی
تلفن: ۰۶۱۱-۳۳۶۷۵۲۳
E-mail: mohammadbahadoram@yahoo.com

مقدمه

است که به از بین رفتن لاکتوباسیل‌های مولد پراکسید هیدروژن و رشد بیش از حد باکتری‌ها با غلبه گونه‌های بی‌هوازی شامل گاردنلا واژینالیس، گونه‌های پروتلا، گونه‌های باکتریوید، گونه‌های موبیلونکوس، کوکسی‌های گرم مثبت و مایکوپلاسماها می‌انجامد.^۵ اگرچه واژینوز باکتریال به‌عنوان بیماری خفیفی شناخته می‌شود اما با افزایش خطر عوارض جدی زنان و مامایی مانند افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های منتقله از راه جنسی، عفونت ادراری راجعه و افزایش خطر نئوپلازی داخل اپیتلیال سرویکس همراه می‌باشد. بنابراین تشخیص دقیق و درمان آن مهم است. در شرایط مطلوب درمان واژینوز باکتریال باید

واژینوز باکتریال یکی از شایعترین علل مراجعه بیماران به درمانگاه‌های زنان و مامایی می‌باشد.^۱ شیوع این بیماری در جوامع مختلف متفاوت است. میزان شیوع در ایالات متحده ۲۹/۲٪ و در مطالعات مختلف در ایران، بین ۲۷ تا ۶۵/۷٪ گزارش شده است.^{۳،۴} علائم واژینوز باکتریال شامل افزایش دیزوری خارجی، تحریک و خارش ولو، ترشح واژینال و بوی بد یا ترشح زردرنگ می‌باشد.^۴ واژینوز باکتریال در حقیقت نوعی تغییر در فلور باکتریایی طبیعی واژن

امام خمینی (ره) و امیرالمومنین شهر اهواز مراجعه کردند انجام شد. حجم نمونه بر اساس مطالعه Jafarzadeh و همکاران با احتساب ۱۰٪ ریزش جهت هر گروه، ۱۳۰ نفر تعیین گردید.^{۱۲} معیارهای ورود به مطالعه سن ۴۵-۱۵ سال، تاهل و وجود فعالیت جنسی و تشخیص واژینوز باکتریال بر اساس معیار آmsel (Amstel) بود.^{۱۳} معیار Amsel با وجود داشتن حداقل سه معیار از چهار معیار زیر برای واژینوز باکتریال تشخیصی در نظر گرفته شد: ۱- ترشحات خاکستری رنگ هموزن واژن. ۲- pH ترشحات واژن بالای ۴/۵-۳. تست ویف مثبت. ۴- حضور سلول‌های کلیدی تریکوموناس متحرک. معیارهای خروج از مطالعه شامل همراهی واژینوز کاندیدیایی و تریکومونایی، حاملگی یا شک به آن، مصرف آنتی‌بیوتیک همزمان و یا ظرف دو هفته گذشته، داشتن بیماری‌های زمینه‌ای و عود مجدد واژینوز باکتریال بود.

بعد از تایید مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز (این مطالعه در بانک کارآزمایی ایران با شماره IRCT2013071914057N1 ثبت گردید) و همچنین دریافت رضایت‌نامه کتبی آگاهانه شرکت‌کنندگان واجد شرایط به صورت تصادفی و بر اساس جدول اعداد تصادفی (دو رقم آخر پرونده) در دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. به هر دو گروه زمانی که بیمار خونریزی قاعدگی نداشت، به مدت هفت روز قرص خوراکی مترونیدازول ۵۰۰ mg (Alborz Darou Pharmaceutical Co., Iran) ۱۲ ساعت داده شد همراه با این درمان، در گروه مورد شیاف واژینال لاکتوباسیل (هر کپسول حاوی ۱۰۸ (L. case, Lyocentre Laboratories, Aurillac, France) به مدت هفت روز یکبار قبل از خواب و به گروه شاهد دارونما توسط شرکت پارس دارو ساخته و به بیماران داده شد.

شرح حال و معاینه بالینی همه‌ی شرکت‌کنندگان، توسط یک ماما و تحت نظارت یک متخصص زنان و زایمان صورت گرفت که نسبت به گروه‌بندی بیماران بی‌اطلاع بودند. برای ارزیابی مطابقت بیماران با معیار Amsel اقدامات زیر بر روی ترشحات واژن به‌طور جداگانه صورت گرفت: بررسی تطابق از نظر شکل، قوام، اندازه و رنگ با معیار Amsel: تست ویف: با چکاندن یک قطره از محلول پتاس ۱۰٪ روی ترشحات واژن.

pH: قرار دادن ترشحات با استفاده از سواب استریل روی کاغذ pH سنج (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) و خواندن آن با توجه به

باکتری‌های بی‌هوازی را مهار کند اما اثری بر لاکتوباسیل‌های واژن نداشته باشد.^۶

درمان انتخابی برای واژینوز باکتریال مترونیدازول است که در ۹۰-۸۰٪ موارد موجب بهبودی می‌شود. هر چند میزان اثربخشی بالای مترونیدازول غیر قابل تردید است لیکن درمان با مترونیدازول محدودیت‌هایی نیز دارد. به‌عنوان مثال، مصرف مترونیدازول در تعدادی از بیماران مقاومت دارویی ایجاد می‌کند و تعداد زیادی از بیماران پس از مصرف دارو دچار واژینیت قارچی می‌شوند.^۳ طولانی بودن دوره درمان، عوارض جانبی و میزان بهبود کمتر از حد مورد انتظار، میزان عود مجدد، همگی از جمله محدودیت‌هایی هستند که ضرورت تجویز داروی موثر دیگری برای درمان واژینوز باکتریال را مشخص می‌کند.^۷

مطالعات نشان داده‌اند که پس از درمان با مترونیدازول ۷۰-۵۰٪ زنان عود بیماری را تجربه می‌کنند.^۵ یکی از علل مطرح‌شده برای عود بیماری، شکست در برقراری فلور لاکتوباسیل محافظ به‌عنوان فلور غالب پس از درمان می‌باشد.^{۹،۸} استفاده از پروبیوتیک‌ها امروزه به‌جای درمان دارویی مدنظر قرار گرفته است.^۶ مکانیسم‌های فراوانی برای نقش حفاظتی لاکتوباسیل‌ها در محیط واژن مطرح شده است. به‌طور خلاصه لاکتوباسیل‌ها با تولید اسید لاکتیک موجب اسیدی شدن محیط واژن گردیده که این امر از یک‌سو شرایط مطلوبی را برای لاکتوباسیل‌ها و از دیگر سو شرایط نامطلوبی را برای رشد میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا فراهم می‌کند. اسید لاکتیک همچنین باعث تحریک واکنش ایمنی می‌گردد.^{۱۰}

با توجه به شیوع واژینوز باکتریال، عوارض داروها و عود مکرر عفونت و به‌علت تاثیر منفی که آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند مترونیدازول روی لاکتوباسیل‌ها دارند درمان همزمان مترونیدازول با لاکتوباسیل‌ها می‌تواند در درمان و جلوگیری از عود واژینوز باکتریال موثر باشد.^{۱۱} هدف از مطالعه حاضر بررسی اثربخشی شیاف واژینال لاکتوباسیل همراه با مترونیدازول خوراکی در بهبود واژینوز باکتریال بود.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور با روش نمونه‌گیری آسان بر روی ۱۳۰ بیمار مبتلا به واژینوز باکتریال که در تاریخ ۳۰ خرداد تا ۳۰ شهریور سال ۱۳۹۲ به درمانگاه‌های زنان و مامایی بیمارستان‌های

آنالیزها با نرم‌افزار SPSS ویراست ۲۰ انجام شد و سطح معناداری به صورت $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۱۳۰ بیمار شرکت‌کننده در این مطالعه، دو بیمار در گروه مورد به علت عدم استفاده دارو و سه بیمار در گروه شاهد به علت عدم مراجعه جهت پی‌گیری از مطالعه خارج شدند و اطلاعات آنها مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار نگرفت.

میانگین سنی در گروه مورد $31/43 \pm 5/9$ سال و در گروه شاهد $30/4 \pm 7/6$ سال بود. اطلاعات دموگرافیک بیماران دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است. شایعترین شکایت اصلی بیماران در هر دو گروه ترشحات زیاد، سوزش، خارش و درد حین مقاربت بود (۲۴٪).

راهنمای شرکت سازنده. قرار دادن ترشحات با استفاده از سواب استریل روی لام جهت بررسی از نظر سلول‌های کلیدی تریکوموناس متحرک زیر میکروسکوپ در آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی (ره) اهواز در همان روز مطالعه. از بیماران خواسته شد جهت اولین پی‌گیری، یک هفته پس از شروع درمان مراجعه نمایند. در اولین پی‌گیری بیماران بار دیگر جهت بررسی واژینوز باکتریال، طبق معیارهای Amsel مورد معاینات لازم قرار گرفتند. در صورتی که بیماران حداکثر یکی از چهار معیار Amsel را داشتند به عنوان درمان شده در نظر گرفته می‌شدند. در این مرحله مجدداً از شرکت‌کنندگان خواسته شد جهت پیگیری دوم، چهار هفته پس از شروع درمان به منظور بررسی از نظر عود بیماری (با معیارهای Amsel) مراجعه نمایند. برای آنالیز داده‌ها از Student's t-test و آزمون χ^2 به منظور مقایسه دو گروه در آغاز مطالعه و از تست کوکران جهت مقایسه نتایج قبل از درمان، یک هفته و چهار هفته پس از درمان استفاده گردید. کلیه

جدول ۱: ویژگی‌های دموگرافیک گروه‌های مورد مطالعه

P	مترونیدازول با دارونما (n=۶۲)		مترونیدازول با لاکتوباسیل (n=۶۳)		گروه	متغیرها
	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
P=۰/۹۲					سن	<۲۰
	٪۹/۷	۶	٪۱۴/۳	۹		۲۰-۳۰
	٪۳۵/۵	۲۲	٪۳۱/۷	۲۰		۳۱-۴۰
	٪۴۳/۵	۲۷	٪۳۹/۷	۲۵		>۴۰
	٪۱۱/۳	۷	٪۱۴/۳	۹		
P=۰/۴۱					تعداد دفعات مقاربت در هفته	یک‌بار
	٪۱۴/۵	۹	٪۲۳/۸	۱۵		دو‌بار
	٪۲۹/۰	۱۸	٪۲۷/۰	۱۷		سه‌بار
	٪۳۷/۱	۲۳	٪۳۸/۱	۲۴		بیش از سه‌بار
	٪۱۹/۴	۱۲	٪۱۱/۱	۷		
P=۰/۲۱					روش پیشگیری	قرص
	٪۲۵/۸	۱۶	٪۲۳/۸	۱۵		کاندوم
	٪۱۲/۹	۸	٪۴/۸	۳		IUD
	٪۸/۱	۵	٪۳/۲	۲		آمپول
	٪۸/۱	۵	٪۱/۶	۱		TL
	٪۱۱/۳	۷	٪۱۲/۷	۸		سایر
	٪۴/۸	۳	٪۱۲/۷	۸		بدون پیشگیری
	٪۲۹/۰	۱۸	٪۴۱/۳	۲۶		
P=۰/۱۶					سابقه عفونت	دارد
	٪۳۷/۱	۲۳	٪۲۵/۴	۱۶		ندارد
	٪۶۲/۹	۳۹	٪۷۴/۶	۴۷		مجموع
	٪۱۰۰/۰	۶۲	٪۱۰۰/۰	۶۳		

نتایج آزمون آماری T و χ^2 نشان داد که در شروع مطالعه بین دو گروه اختلاف آماری معناداری ($P < 0/05$) وجود نداشت.

جدول ۲: مقایسه معیارهای Amsel در گروه تحت درمان با مترونیدازول با لاکتوباسیل (گروه A) و مترونیدازول با دارونما (گروه B): قبل از شروع درمان، هفته اول و چهارم پس از درمان

گروه‌ها	گروه A	گروه B	گروه A	گروه B	گروه A	گروه B	P
معیارهای Amsel	پیش از درمان	پیش از درمان	یک هفته پس از درمان	یک هفته پس از درمان	چهار هفته پس از درمان	چهار هفته پس از درمان	
داشتن ترشح هموزن	۶۳(٪۱۰۰)	۵۹(٪۹۵/۲)	۵(٪۷/۹)	۲۸(٪۴۵/۲)	۱۲(٪۱۹)	۳۷(٪۵۹/۷)	۰/۰۰۰۱
تست ویف مثبت	۶۳(٪۱۰۰)	۶۲(٪۱۰۰)	۷(٪۱۱/۱)	۲۱(٪۳۳/۹)	۱۰(٪۱۵/۹)	۴۶(٪۷۴/۲)	۰/۰۰۰۱
pH بالای ۴/۵	۶۳(٪۱۰۰)	۶۲(٪۱۰۰)	۶(٪۹/۵)	۲۷(٪۴۳/۵)	۹(٪۱۴/۳)	۵۴(٪۹۰/۳)	۰/۰۰۰۱
حضور سلول‌های کلیدی بیش از ۲۰٪	۵۷(٪۹۰/۵)	۵۳(٪۸۵/۵)	۶(٪۹/۵)	۱۷(٪۲۷/۴)	۱۱(٪۱۷/۵)	۴۶(٪۷۴/۲)	۰/۰۰۰۱

جدول ۳: شکایات اصلی بیماران در دو گروه مورد مطالعه

شکایت اصلی	گروه	تعداد	درصد	گروه مورد	تعداد	درصد	گروه شاهد	تعداد	درصد
ترشحات بدبو، ترشحات زیاد، سوزش	۳	٪۴/۸	۳	٪۴/۸	۳	٪۴/۸	۳	٪۴/۸	
ترشحات بدبو، ترشحات زیاد، خارش، درد مقاربت	۶	٪۹/۵	۶	٪۹/۵	۵	٪۸/۱	۵	٪۸/۱	
ترشحات بدبو، ترشحات زیاد، درد مقاربت	۸	٪۱۲/۷	۸	٪۱۲/۷	۱۱	٪۱۷/۷	۱۱	٪۱۷/۷	
ترشحات بدبو، ترشحات زیاد، سوزش، درد مقاربت	۱۵	٪۲۳/۸	۱۵	٪۲۳/۸	۱۲	٪۱۹/۴	۱۲	٪۱۹/۴	
ترشحات بدبو، سوزش، درد مقاربت	۱۰	٪۱۵/۹	۱۰	٪۱۵/۹	۱۴	٪۲۲/۶	۱۴	٪۲۲/۶	
ترشحات زیاد، سوزش، خارش، درد مقاربت	۱۵	٪۲۳/۸	۱۵	٪۲۳/۸	۱۵	٪۲۴/۲	۱۵	٪۲۴/۲	
ترشحات زیاد، ترشحات بدبو، خارش	۶	٪۹/۵	۶	٪۹/۵	۲	٪۳/۲	۲	٪۳/۲	
مجموع	۶۳	٪۱۰۰/۰	۶۳	٪۱۰۰/۰	۶۲	٪۱۰۰/۰	۶۲	٪۱۰۰/۰	

از آزمون آماری χ^2 استفاده شد. $P=۰/۷۴$

در جدول ۲ میزان تغییر در هر کدام از معیارهای Amsel در هر دو گروه نشان داده شده است. بر اساس یافته‌های این جدول و با توجه به آزمون کوکران، معیارهای Amsel در هر دو گروه پیش از درمان، مشابه بوده‌اند. اگر چه در هر دو گروه یک هفته و نیز چهار هفته پس از درمان، معیارهای Amsel به‌طور معناداری بهبود یافته بودند، لیکن در گروه مترونیدازول با لاکتوباسیل هم یک هفته پس از درمان و هم چهار هفته پس از درمان تمامی این معیارها به‌طور معناداری بهبودی بیشتری پیدا کرده بودند ($P<۰/۰۰۰۱$).

در جدول ۲ میزان تغییر در هر کدام از معیارهای Amsel در هر دو گروه نشان داده شده است. بر اساس یافته‌های این جدول و با توجه به آزمون کوکران، معیارهای Amsel در هر دو گروه پیش از درمان، مشابه بوده‌اند. اگر چه در هر دو گروه یک هفته و نیز چهار هفته پس از درمان، معیارهای Amsel به‌طور معناداری بهبود یافته بودند، لیکن در گروه مترونیدازول با لاکتوباسیل هم یک هفته پس از درمان و هم چهار هفته پس از درمان تمامی این معیارها به‌طور معناداری بهبودی بیشتری پیدا کرده بودند ($P<۰/۰۰۰۱$).

یک هفته پس از شروع درمان میزان بهبودی بیماران در گروه مورد ۵۷ نفر (٪۹۰/۵) بود که نسبت به گروه شاهد ۳۴ نفر (٪۵۴/۸) تفاوت معنادار آماری ($P<۰/۰۰۰۱$) را نشان می‌داد. همچنین میزان عود چهار

یک هفته پس از شروع درمان میزان بهبودی بیماران در گروه مورد ۵۷ نفر (٪۹۰/۵) بود که نسبت به گروه شاهد ۳۴ نفر (٪۵۴/۸) تفاوت معنادار آماری ($P<۰/۰۰۰۱$) را نشان می‌داد. همچنین میزان عود چهار

بحث

امروزه مزیت‌های استفاده از پروبیوتیک‌ها برای درمان بسیاری از بیماری‌ها به‌طور کامل آشکار گردیده است. طبق تعریف پروبیوتیک‌ها به میکروارگانیسم‌هایی اطلاق می‌گردند که اگر در مقدار مناسبی تجویز شوند به سلامت بدن میزبان کمک می‌نمایند. لاکتوباسیل‌ها جزو

دسته‌ی پروبیوتیک‌ها می‌باشند که نقش آنها در درمان واژینوز باکتریال مورد بررسی قرار گرفته است.^۶

مکانیسم‌های متعددی برای توجیه اثرات سودمند لاکتوباسیل‌ها در پیشگیری و درمان واژینوز باکتریال مطرح شده است.

مهمترین این مکانیسم‌ها، نقش لاکتوباسیل‌ها به‌عنوان یک منبع مهم تولید اسید در واژن می‌باشد. همان‌طور که می‌دانیم محیط واژن یک محیط کاملاً اسیدی می‌باشد که هرگونه تغییر در pH آن و به‌دنبال قلیایی‌شدن آن، زمینه را برای رشد بسیاری از میکروارگانیسم‌های مخرب از جمله پاتوژن‌های بی‌هوازی فراهم می‌نماید.^{۱۴} لاکتوباسیل‌ها از یک سو با تولید اسید لاکتیک و اسیدی‌تر کردن pH محیط واژن و همچنین تولید عوامل ضد میکروبی نظیر پرواکسید هیدروژن و باکتریوسین‌ها، و از سوی دیگر با تحریک سیستم ایمنی میزبان در مقابل عوامل پاتوژن حفاظت دوجندانی را در مقابل عوامل بیماری‌زا فراهم می‌آورند.^{۱۱} استفاده از لاکتوباسیل‌ها به‌همراه مترونیدازول به احتمال می‌تواند از تاثیر منفی این آنتی‌بیوتیک بر روی لاکتوباسیل‌های فلور واژن بکاهد و موجبات درمان سریعتر و با میزان عود کمتر را فراهم نماید.^{۱۱}

طبق مطالعه‌ی ما میزان pH در تمام گروه‌های مورد پژوهش کاهش یافت هر چند که این کاهش در گروه تحت درمان با مترونیدازول به‌همراه لاکتوباسیل به‌طور معناداری کمتر از گروه دیگر بود. Aroucheva و همکاران و Barbes و Boris نیز به نتایج مشابه با مطالعه ما دست یافتند. این پژوهشگران تعداد لاکتوباسیل‌های موجود در ترشحات واژن را به‌عنوان یکی از عوامل تاثیرگذار در pH واژن معرفی نموده‌اند.^{۱۵،۱۴}

برخلاف این مطالعه، Jafarzadeh و همکاران اعلام کردند هر چند استفاده از لاکتوباسیل‌ها موجب کاهش هر چه بیشتر pH واژن می‌گردد ولی این کاهش در مقایسه با سایر رژیم‌های درمانی معنادار نبوده است^{۱۲} که این تفاوت در مطالعات نام‌برده شده می‌تواند ناشی از عدم استفاده از لاکتوباسیل به‌همراه مترونیدازول^{۱۲} و استفاده از لاکتیک اسید^۵ به‌جای لاکتوباسیل بوده باشد.

طبق پژوهش حاضر، در گروه مترونیدازول با لاکتوباسیل ۹۰/۵٪ واحدهای پژوهش و در گروه مترونیدازول ۵۴/۸٪ واحدهای پژوهش یک هفته پس از درمان بهبود یافتند. که به‌طور معناداری دو گروه با هم اختلاف داشتند. همچنین میزان عود در چهار هفته پس از درمان

در گروه مترونیدازول با لاکتوباسیل ۲۲/۲٪ و در گروه مترونیدازول ۷۴/۲٪ بود. به‌طور مشابه Larsson و همکاران در مطالعه‌ای یک سوکور تصادفی نشان دادند در گروهی که با ترکیب استریول و لاکتوباسیل همراه با مترونیدازول درمان شدند میزان پاسخ به درمان ۷۴/۶٪ و در گروه بدون لاکتوباسیل این میزان ۵۵/۶٪ بود. میزان عود بیماری که چهار هفته پس مورد بررسی قرار گرفت در گروه همراه با لاکتوباسیل نسبت به گروه دیگر ۲۰٪ کاهش نشان داد. این پژوهشگران درمان آنتی‌بیوتیک به‌همراه لاکتوباسیل را با هدف عود کمتر واژینوز باکتریال پیشنهاد کردند.^{۱۶} Anukam و همکاران اعلام کردند که اثربخشی درمان با گونه‌های خاصی از لاکتوباسیل‌ها مانند L.reuteri RC-14 و L.rhamnosus GR-1 هم به‌لحاظ میزان بهبودی و هم میزان عود نسبت به رژیم درمانی ژل واژینال مترونیدازول (۷۵/۰٪) موثرتر می‌باشد (۸۵٪ در مقابل ۴۵٪).^{۱۷} مشابه با مطالعه‌ی ما برخی از مطالعات درمان ترکیبی لاکتوباسیل به‌همراه مترونیدازول را از درمان مترونیدازول به‌تنهایی موثرتر دانسته‌اند.^{۱۹،۱۸}

Decena و همکاران بیان داشتند ژل لاکتیک اسید در ترکیب با مترونیدازول در مقایسه با مترونیدازول به‌تنهایی در جلوگیری از عود بیماری (بالاخص در طولانی‌مدت) تاثیر بیشتری دارد. آنها مکانیسم احتمالی را افزایش تعداد کلونی‌های لاکتوباسیل در واژن دانسته‌اند.^۵ برخلاف نتایج مطالعه‌ی ما Eriksson و همکاران بیان داشتند که بیمارانی که پس از درمان با کلیندامایسین، از تامپون‌های حاوی لاکتوباسیل‌های از نوع L. fermentum، L. casei var rhamnosus و L. gasseri، به‌مدت بیش از پنج روز استفاده کردند، میزان بهبودی ۵۶٪ گزارش شد که بین این گروه با گروه تحت درمان با دارونما تفاوت معناداری وجود نداشت.

علت احتمالی این تفاوت با مطالعه‌ی ما به‌احتمال به‌دلیل عدم استفاده از درمان ترکیبی و نیز مدت زمان کمتر استفاده از تامپون و استفاده از تامپون هنگام دوران قاعدگی می‌باشد.^{۲۰} Parent و همکاران مطالعه‌ای را با هدف بررسی مقایسه تاثیر همزمان شیاف واژینال لاکتوباسیل و کلیندامایسین با کلیندامایسین به‌تنهایی به‌صورت دوسوکور انجام دادند. نتایج بررسی‌ها نشان داد که در گروه دریافت‌کننده کلیندامایسین و شیاف واژینال لاکتوباسیل، میزان پاسخ به درمان ۷۷٪ بود و در گروه دریافت‌کننده کلیندامایسین با دارونما، میزان پاسخ به درمان ۲۵٪ بود. چهار هفته پس از شروع درمان این میزان به در گروه لاکتوباسیل به ۸۸٪

لاکتوباسیل‌ها سنجیده شود تا موارد استفاده نادرست یا عدم استفاده احتمالی از اشکال واژینال دارو مشخص گردد. دوره‌های پی‌گیری به‌صورت طولانی‌تری در نظر گرفته شود.

به‌نظر می‌رسد استفاده از لاکتوباسیل‌ها همراه با مترونیدازول به‌احتمال می‌تواند از تاثیر منفی مترونیدازول بر روی لاکتوباسیل‌های فلور واژن بکاهد و موجبات درمان سریعتر را فراهم نماید. با توجه به اثرات مفید و همچنین ایمن و کم‌عارضه بودن لاکتوباسیل‌ها (طبق مطالعات مختلف) استفاده از آنها به‌همراه مترونیدازول به‌خصوص در بیماران با عفونت واژینوز راجعه توصیه می‌شود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی اثر شیاف لاکتوباسیل بر بهبودی و عود بیماران مبتلا به واژینوز باکتریال" مصوب دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز در سال ۱۳۹۲ می‌باشد که با حمایت معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز اجرا شده است.

و در گروه دارونما به ۲۲٪ رسید.^{۱۱} استفاده از لاکتوباسیل در بیماران با عوارض جانبی قابل توجهی همراه نبود و به‌نظر می‌رسد استفاده از آن ایمن و بی‌خطر باشد. چندین محدودیت در این مطالعه وجود دارد که باید در تفسیر نتایج آن در نظر گرفته شود، این مطالعه در محدوده شهر اهواز انجام شده است و به احتمال با توجه به شیوع متفاوت فلور باکتری‌های واژن در جوامع مختلف برای تعمیم نتایج آن به سایر جوامع باید این مسئله را در نظر داشت. از محدودیت‌های دیگر این مطالعه می‌توان به عدم اندازه‌گیری میزان کلونیزیشن لاکتوباسیل‌ها در ترشحات واژن و بررسی ارتباط تعداد کلنی‌ها با pH ترشحات، عدم پی‌گیری طولانی‌مدت و عدم استفاده از سایر گونه‌های لاکتوباسیل اشاره کرد.

پیشنهادات: مطالعات مختلفی به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی گونه‌های مختلف لاکتوباسیل جهت یافتن بهترین و موثرترین گونه لاکتوباسیل صورت گیرد. همزمان در مطالعات میزان کلونیزیشن

References

1. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, Stevens C, DeRouen T, Holmes KK. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(4):819-28.
2. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis* 2007;34(11):864-9.
3. Ashraf-Ganjui T, Shahabi M. Epidemiology and risk factors of aetrial vaginosis in women visiting the gynecologic clinic of Bahonar Hospital of Kerman University of Medical Sciences in 2002. *J Kerman Univ Med Sci* 2003;10(4):200-10.
4. ACOG Committee on Practice Bulletins Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: Vaginitis. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1195-1206.
5. Decena DC, Co JT, Manalastas RM Jr, Palaypayon EP, Padolina CS, Sison JM, et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32(2):243-51.
6. Menard JP. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies. *Int J Womens Health* 2011;3:295-305.
7. Holley RL, Richter HE, Varner RE, Pair L, Schwebke JR. A randomized, double-blind clinical trial of vaginal acidification versus placebo for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2004;31(4):236-8.
8. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, Nyirjesy P, Wiesenfeld HC, Peipert J, et al. Suppressant antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1283-9.
9. Fiorilli A, Molteni B, Milani M. Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarboxylic-carbopol acidic vaginal gel: results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120(2):202-5.
10. Tärnberg M, Jakobsson T, Jonasson J, Forsum U. Identification of randomly selected colonies of lactobacilli from normal vaginal fluid by pyrosequencing of the 16S rDNA variable V1 and V3 regions. *APMIS* 2002;110(11):802-10.
11. Woodward C, Fisher MA. Drug treatment of common STDs: Part II. Vaginal infections, pelvic inflammatory disease and genital warts. *Am Fam Physician* 1999;60(6):1716-22.
12. Jafarzadeh H, Ivanbagha R, Hasanzadeh D, Barhaghi MH, Melli MS, Poorasl AM. Comparison of the effect of Lactobacillus acidophilus suppository and metronidazol vaginal tablet on aetrial vaginosis. *Hayat* 2011;17(3):17-31.
13. Jafarnejad F, Nayeбан S, Ghazvini K. Diagnostic value of Amsel's clinical criteria for diagnosis of bacterial vaginosis. *Iranian J Obstet Gynecol* 2010;13(1):33-8.
14. Boris S, Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect* 2000;2(5):543-6.
15. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, Shott S, Faro J, Simoes JA, et al. Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):375-9.
16. Larsson PG, Brandsborg E, Forsum U, Pendharkar S, Andersen KK, Nasic S, et al. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis* 2011;11:223.
17. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 2006;8(12-13):2772-6.
18. Donders GG, Van Bulck B, Van de Walle P, Kaiser RR, Pohligh G, Gonser S, et al. Effect of lyophilized lactobacilli and 0.03 mg estriol (Gynoflor®) on vaginitis and vaginosis with disrupted vaginal microflora: a multicenter, randomized, single-blind, active-controlled pilot study. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70(4):264-72.

19. 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 Infect* 2006;8(6):1450-4.
20. Eriksson K, Carlsson B, Forsum U, Larsson PG. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Derm Venereol* 2005;85(1):42-6.
21. Parent D, Bossens M, Bayot D, Kirkpatrick C, Graf F, Wilkinson FE, et al. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied Lactobacilli acidophili and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittelforschung* 1996;46(1):68-73.

The effects of lactobacillus suppositories in the recovery and recurrence of bacterial vaginosis: a double-blind randomized clinical trial

Abstract

Received: 12 Jun. 2014 Accepted: 30 Jun. 2014 Available online: 16 Jul. 2014

Soror Roozafzay M.Sc.¹
Khadijeh Hekmat M.Sc.¹
Kobra Shojaei Ph.D.²
Pourandokht Afshari M.Sc.¹
Mohammad Bahadoram M.D.^{3*}

1- Department of Midwifery, Reproductive Health Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Department of Obstetrics and Gynecology, Fertility Infertility and Perinatology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (AJUMS), Ahvaz, Iran.

3- Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (AJUMS), Ahvaz, Iran.

* Corresponding author: Esfand Ave., Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +98-611-3367543
E-mail: mohammadbahadoram@yahoo.com

Background: Bacterial vaginosis (BV) is the most prevalent causes of abnormal secretion in women at fertility age. Also, Bacterial vaginosis is one of the most common diseases in women who refer to gynecology clinic. The main cause of the pathogenesis is increasing pH of vagina due to reduced number of lactobacillus and growth of anaerobic bacteria. Prevalence of BV varies between 10 to 30 percent in different societies. Amsel criteria is used as diagnostic test in BV. This interventional study was designed to assess the impact of vaginal lactobacillus suppository and metronidazole compared to metronidazole alone on the recovery and recurrence of bacterial vaginosis.

Methods: This study was a prospective, randomized, double-blind clinical trial which was conducted on 130 women with bacterial vaginosis to compare the effects of vaginal lactobacillus suppository and metronidazole. Bacterial vaginosis was diagnosed using Amsel criteria that based on some clinical symptoms. Patients were divided into two groups, first group were treated with oral metronidazole plus lactobacillus and second group were treated with metronidazole alone. Patients were followed-up one week and four weeks after initiation of the treatment.

Results: One hundred and thirty women completed the study. Patients were followed at one and four weeks after initiation of intervention. Amsel criteria and recovery rate in both groups compared before treatment one and four weeks after treatment. The criteria and treatment were significantly improved, but this improvement was higher and statistically significant in the metronidazole plus Lactobacillus group compared to second group ($P < 0.0001$).

Conclusion: The protective effects of lactobacillus in dealing with anaerobic pathogens as well as the negative impact of metronidazole on lactobacillus of vaginal flora, use of lactobacillus along with metronidazole especially in patients with recurrent infections is recommended. In other words, using lactobacillus with metronidazole for treatment of bacterial vaginosis is more effective than metronidazole alone.

Keywords: bacterial vaginosis, double-blind method, lactobacillus, metronidazole.