

اثرات درمانی کلوتریمازول، نیستاتین و پوویدون ایوداین در درمان واژینیت کاندیدائی

*عبدالمجید فتی^۱، فاطمه توسلی^۲، سیده‌های موسوی^۳، شادیه ابراهیم بشری الامین^۴

^۱استاد گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، ^۲دانشیار گروه زنان و مامائی، ^۳استاد یار گروه فارماکولوژی، ^۴دکترای داروسازی
تاریخ دریافت: ۸۵/۸/۱۱ - تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۰/۳۰

خلاصه

مقدمه: واژینیت کاندیدائی، یکی از شایعترین بیماری‌های قارچی دستگاه تناسلی زنان می‌باشد. هدف از این مطالعه مقایسه سه روش درمانی قرص واژینال کلوتریمازول، قرص واژینال نیستاتین و ژل پوویدون ایوداین (بتادین) با یکدیگر در درمان این بیماری می‌باشد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی طی مدت ۸ ماه از شهریور لغایت فروردین ماه ۱۳۸۴ در زنان مراجعه کننده به درمانگاههای زنان بیمارستان قائم، امام رضا، امام زمان و مرکز بهداشتی علی بن ابیطالب انجام گردید. ابزار گردآوری اطلاعات عبارت بودند از: پرسشنامه، مصاحبه اولیه و نتایج مشاهده و بررسی وجود کاندیدا در ترشحات واژن بر اساس تهیه لام مرطوب، رنگ آمیزی گرم، پاپانیکلاتو و همچنین کشت در محیط کشت سابورود دکستروز آگار. در بین ۳۰۰ زن متاهل که با شکایت ترشحات غیرطبیعی واژینال، مراجعه نمودند، ۱۳۰ بیمار مبتلا به واژینیت کاندیدائی، به عنوان نمونه پژوهش براساس معیار ورود و خروج انتخاب و به طور کاملاً تصادفی در سه گروه درمانی (۱) قرص کلوتریمازول واژینال (۲) قرص نیستاتین واژینال و (۳) ژل بتادین قرار گرفتند. مشخصات فردی، نتایج آزمایشگاهی و درمان در برگه مشاهده و پرسشنامه جمع آوری گردید. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمون کای دو پردازش شد.

نتایج: نتایج نشان داد که در میان افراد مراجعه کننده با علائم واژینیت، ۴۳٪ مبتلا به واژینیت کاندیدائی بودند که بیشتر آنان در گروه سنی ۲۵ تا ۳۵ سال قرار داشتند. از نظر پاسخ درمانی، کلوتریمازول کارآیی بیشتری در درمان واژینیت کاندیدائی نسبت به بتادین نشان داد ولی تفاوت معنی داری با نیستاتین نداشت. همچنین اثرات درمانی نیستاتین در مقایسه با بتادین افزایش معنی داری نشان نداد. میزان عارضه جانبی بدنبال مصرف ژل بتادین بیشتر از قرص کلوتریمازول و نیستاتین بود.

نتیجه گیری: درمان واژینیت کاندیدائی توسط دو داروی کلوتریمازول و نیستاتین با عوارض جانبی کمتری همراه بوده و با توجه به کوتاهتر بودن مدت درمان، مصرف قرص واژینال کلوتریمازول نسبت به دو روش دیگر می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. تحقیق روی گروه‌های بزرگتر توصیه می‌گردد.

کلمات کلیدی: واژینیت کاندیدائی، درمان، کلوتریمازول، نیستاتین، پوویدون ایوداین

*مشهد - بیمارستان امام رضا (ع) - بخش انگل شناسی و قارچ شناسی - پست الکترونیک drafata@yahoo.com

تلفن ۰۵۱۱-۸۵۴۷۲۵۵ - نویسنده رابط

مقدمه

ولوواژینیت کاندیدائی، یکی از شایعترین بیماری‌های دستگاه تناسلی زنان می‌باشد. نزدیک به ۷۵ درصد از تمام زنان در دوره‌ای از زندگی خود، ولوواژینیت قارچی را تجربه می‌کنند و در تقریباً ۴۰ تا ۵۰ درصد آنان وقوع مجدد بیماری مشاهده خواهد شد. متأسفانه این بیماری توسط سازمان‌های بهداشتی، مراکز تحقیقاتی و بودجه‌ای مورد توجه بسیار کمی قرار گرفته است (۱،۲).

این بیماری توسط انواع مختلف کاندیدا ایجاد می‌گردد. کاندیدا آلیکانس، تاکنون شایعترین جنس در دستگاه تناسلی بوده است و در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد ولوواژینیت کاندیدائی را تشکیل می‌دهد. کاندیدا گلابراتا^۱ دومین عامل شایع بوده و ۵ تا ۱۵ درصد موارد بیماری را شامل می‌شود (۲). موارد متعددی مانند حاملگی، دیابت، مصرف آنتی‌بیوتیک، مصرف ترکیبات ضدبارداری خوراکی و همچنین کورتیکواستروئیدها، با تغییر فلور طبیعی واژن، از عوامل مستعدکننده واژینیت کاندیدائی می‌باشند. اگر چه داروهای ضدقارچی متعددی در درمان واژینیت کاندیدائی وجود دارند ولی اطلاعات مقایسه‌ای کمی در رابطه با فعالیت این داروها در محیط آزمایشگاهی و موجودات زنده انجام گردیده است (۳،۴).

این مطالعه با هدف بررسی فراوانی واژینیت کاندیدائی و عوامل مختلف مستعد کننده آن و همچنین مقایسه اثرات درمانی و عوارض جانبی سه روش متداول درمانی قرص واژینال کلوتریمازول قرص واژینال نیستاتین ژل ۱۰٪ پوویدون ایودین (بتادین) با یکدیگر، انجام گردیده است.

روش کار

این یک مطالعه کارآزمایی بالینی بود که طی مدت ۸ ماه شهریور لغایت فروردین ماه ۱۳۸۴ در درمانگاه‌های زنان بیمارستان قائم، امام رضا، امام زمان و مرکز بهداشتی علی بن ابیطالب انجام گردید. جمعیت مورد مطالعه تعداد ۳۰۰

زن متاهل با ترشحات سفید پنیری نمودار واژینال و از نظر کلینیکی مشکوک به واژینیت کاندیدائی بودند و توسط پزشک متخصص مورد معاینه قرار گرفتند. در کلیه زنان قبل از ورود توسط سوآپ استریل نمونه برداری شده و وجود کاندیدا در ترشحات واژن با روش‌های تهیه لام مرطوب پتاس ۱۰٪ به صورت مستقیم، رنگ آمیزی پاپانیکلاو و گرم و کشت کاندیدا در محیط کشت ساپورد دکستروز آگار به اثبات رسید. ۱۳۰ نفر از زنان، دارای آزمایش مثبت از نظر وجود کاندیدا در ترشحات واژن بودند، که به عنوان نمونه پژوهش در نظر گرفته شدند. خانم‌های باردار و دارای گواتر و سایر بیماری‌های مزمن از مطالعه حذف گردیدند.

زنان مورد مطالعه به طور کاملاً تصادفی به صورت یک در میان در سه گروه درمانی تقسیم شدند.

گروه ۱ (۴۸ نفر، قرص کلوتریمازول واژینال (۱۰۰mg)، شبی یک قرص به مدت هفت شب

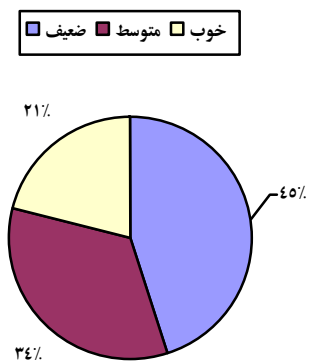
گروه ۲ (۴۳ نفر، قرص نیستاتین واژینال (۱۰۰۰۰۰ واحد) شبی یک عدد به مدت دو هفته

گروه ۳ (۳۹ نفر (گروه شاهد) ژل بتادین ۱۰٪، شبی یک اپلیکاتور، به مدت دو هفته

بیمارانی که پس از یک دوره درمان، هنوز در آزمایش مستقیم و یا کشت مثبت بودند، عدم درمان در نظر گرفته شدند. اطلاعات فردی (نام، سن، شغل، تعداد زایمان، تعیین وضعیت بهداشتی)، وضعیت فعلی بیمار (وضعیت قاعدگی و حاملگی، مصرف دارو، روش پیشگیری از حاملگی، شکایت اصلی بیمار) و تاریخچه قبلی بیمار در پرسشنامه جمع آوری گردید. زمان پیگیری، علائم بیمار، نتیجه آزمایش مجدد و میزان پاسخ به درمان و عوارض جانبی دارو در برگه مشاهده ثبت شد.

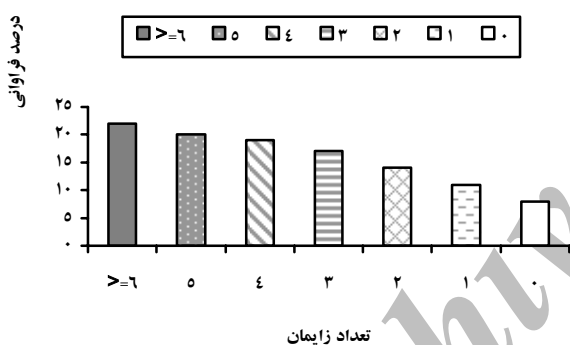
به بیماران توصیه شد که در طی درمان از مقاربت اجتناب ورزند و نکات بهداشتی را در مورد البسه زیر رعایت نمایند و در هنگام قاعدگی درمان را ادامه دهند. از نظر ملاحظات اخلاقی به بیماران در مورد انجام پژوهش اطلاع کافی ارائه

¹C.glabrata



نمودار ۲- فراوانی بیماران مبتلا به واژینیت کاندیدیایی، بر حسب سطح بهداشت، در جمعیت مورد مطالعه

در نمودار ۳ تعداد زایمان زنان مورد مطالعه، بررسی شده است که تعداد زایمان ۲ و بیشتر از ۲ بیشترین درصد افراد مبتلا به عفونت را تشکیل می‌دهند.



نمودار ۳- فراوانی تعداد زایمان در بیماران مبتلا به واژینیت کاندیدیایی، در جمعیت مورد مطالعه

جهت بررسی عوامل مستعد کننده واژینیت کاندیدیایی، اطلاعات مربوط به مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی (OCP)، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف، کورتیکواستروئیدها و ابتلا به بیماری دیابت بررسی گردید. نتایج نشان داد که ۴۰ درصد افراد مورد مطالعه سابقه مصرف همزمان OCP را دارند. ۲۲٪ بیماران آنتی‌بیوتیک و ۱۳ درصد کورتیکواستروئید مصرف نموده‌اند. همچنین نتایج نشان داد که ۱۶ درصد افراد مبتلا، حامله بوده و ۸ درصد نیز به بیماری دیابت مبتلا می‌باشند (نمودار ۴).

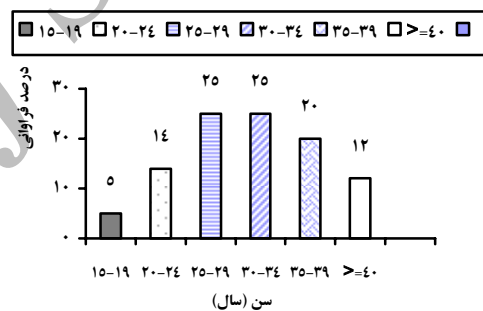
گردید و اطمینان داده شد که کلیه اطلاعات مربوط به پرسشنامه محرمانه باقی خواهد ماند.

اطلاعات جمع‌آوری شده، با استفاده از آمار توصیفی، جداول توزیع فراوانی و آزمون χ^2 در نرم افزار SPSS 11 برای مقایسه اثرات سه روش درمانی، پردازش شد.

نتایج

نتایج نشان داد که فراوانی بیماری در رده سنی ۲۵-۳۴ سال بیشتر از سنین دیگر است.

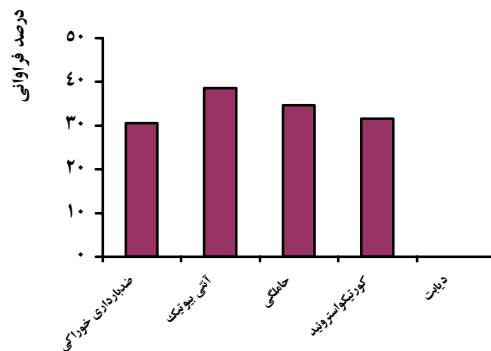
همچنین بیماران ۱۹-۱۵ سال و بیماران بالاتر از ۴۰ سال کمترین میزان فراوانی را نشان می‌دهند (نمودار ۱).



نمودار ۱- فراوانی بیماران مبتلا به واژینیت کاندیدیایی، بر حسب گروه سنی، در جمعیت مورد مطالعه

از نظر شغلی ۸۴/۶ درصد مبتلایان به واژینیت کاندیدیایی خانه‌دار و ۱۵/۴٪ آنان کارمند بودند.

در بررسی وضعیت بهداشتی دسته‌بندی بیماران بر اساس اطلاعات موجود در پرسشنامه و رعایت بهداشت فردی از جمله استفاده از لوازم بهداشتی مورد استفاده هنگام قاعدگی شامل نوار بهداشتی، پنبه و یا دستمال انجام گرفت. نتایج نشان داد که ۴۵/۳۸٪ بیماران وضعیت بهداشتی ضعیف و ۳۳/۸۴ درصد وضعیت متوسط و ۲۰/۷۸ درصد وضعیت بهداشتی خوب دارند.



نمودار ۵- اثرات درمانی و عوارض جانبی سه داروی

کلوتریمازول، نیستاتین، بتادین در بیماران

بحث

کاندیدا آلیکانس دومین علت شایع واژینیت پس از عفونت باکتریال می‌باشد. شیوع این عفونت در جوامع مختلف متفاوت گزارش شده است. حدود ۱/۳ موارد واژینیت به علت عفونتهای قارچی است که عامل آن در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد کاندیدا آلیکس می‌باشد (۲،۵).

مطالعه اخیر میزان فراوانی ۴۳٪ برای واژینیت کاندیدایی در میان بیماران مبتلا به انواع مختلف واژینیت مراجعه کننده به درمانگاههای این مطالعه را نشان می‌دهد. این رقم بالاتر از میزان آلودگی ۲۰ درصدی است که در زنان در سنین فعالیت جنسی تخمین زده شده است (۶). از نظر علائم بالینی در این مطالعه ترشحات واژنی مهم‌ترین علامت در بین بیماران بوده است و بیش از ۸۶٪ بیماران ترشحات غیر طبیعی داشته‌اند. در مطالعات دیگر خارش شایعترین شکایت بیماران گزارش شده است.

نمودار ۴- درصد فراوانی فاکتورهای مستعد کننده واژینیت

کاندیدایی، در جمعیت مورد مطالعه

ترشح واژن شایعترین شکایت کلینیکی در بیماران مبتلا به واژینیت کاندیدایی در این مطالعه می‌باشد (۸۶/۱۵٪) و پس از آن به ترتیب مقاربت دردناک (۷۳/۰۷٪)، خارش (۶۶/۹۲٪) سوزش (۵۷/۶۹٪) و تکرر ادرار (۴۰٪) قرار دارند.

نتایج نشان داد که ۹۳/۷۵٪ بیمارانی که کلوتریمازول استفاده نموده اند، کاملاً درمان شدند. میزان پاسخ درمانی در گروه نیستاتین و بتادین به ترتیب ۸۶ و ۶۶/۶۷ درصد بوده است. همان طور که در نمودار ۵ نشان داده شده است، بین اثرات درمانی گروه کلوتریمازول و بتادین تفاوت معنی داری وجود دارد ($p < 0.05$).

ایجاد عوارض جانبی در سه داروی فوق نیز بررسی گردید. این عوارض شامل سوزش، خارش، بثورات جلدی، تحریک مخاط و ایجاد تورم و قرمزی بودند.

نتایج این پژوهش نشان داد که میزان ایجاد عوارض جانبی در بیماران درمان شده با بتادین بیشتر از دو داروی دیگر می‌باشد و تفاوت معنی داری بین آنها وجود دارد ($p < 0.05$). این در حالی است که دو داروی کلوتریمازول و نیستاتین از نظر ایجاد عوارض جانبی با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند.

نیستاتین نسبت به بتادین در درمان عفونت کاندیدیایی واژن اثربخشی بیشتری نداشت.

نتایج بدست آمده از مشاهدات کلینیکی، میزان عارضه جانبی بدنال مصرف ژل بتادین را بیشتر از قرص واژینال کلوتریمازول و نیستاتین نشان می‌دهد. بنابراین می‌توان گفت که در درمان عفونت مورد نظر دو داروی کلوتریمازول و نیستاتین سالمتر و مطلوبتر هستند.

اگرچه داروهای ضد قارچی متعددی در درمان واژینیت کاندیدیایی وجود دارند ولی اطلاعات مقایسه‌ای کمی در این زمینه وجود دارد. در مطالعات آزمایشگاهی هم کاندیدیای مقاوم به کلوتریمازول و نیستاتین بسیار اندک گزارش شده اند و هر دو دارو جزو مؤثرترین و کارآمدترین داروها در درمان واژینیت کاندیدیایی بوده‌اند (۱۰،۸،۴). هر چند در مطالعه‌ای درمان واژینال با کلوتریمازول در خانم‌های حامله مبتلا به واژینیت کاندیدیایی موثرتر از درمان با نیستاتین گزارش شده است (۹).

استفاده واژینال از بتادین در درمان واژینیت در مطالعات اخیر نیز انجام شده است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ انجام گرفت، بتادین واژینال در درمان انواع مختلف واژینیت (قارچی یا باکتریال، انگلی) کارایی خوب تا بسیار خوبی نشان داده و ۷۰ تا ۹۰ درصد موارد را درمان نموده است (۱۱). همچنین در مطالعه دیگری، درمان باقرص واژینال بتادین (۲۰۰ میلی گرم) به مدت ۷ شب در درمان مبتلایان به واژینیت که اکثر آنان کاندیدیایی بودند بسیار مؤثر بوده و عوارض جانبی خاصی مشاهده نگردید (۱۲). نتایج بهتر بدست آمده در این مطالعات در مقایسه با مطالعه حاضر را شاید بتوان در نوع فرمولاسیون و نحوه تهیه بتادین واژینال دانست.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده می‌توان چنین نتیجه گرفت که در درمان واژینیت کاندیدیایی دو داروی کلوتریمازول و نیستاتین سالمتر می‌باشند و با توجه به کوتاهتر بودن مدت درمان، مصرف قرص واژینال کلوتریمازول نسبت به دو روش دیگر توصیه می‌گردد.

دیسپارونی، خارش، سوزش و تکرار ادرار به ترتیب از علائم عمده‌ای هستند که با روند نزولی در بیماران این تحقیق مشاهده شده‌اند که با مطالعات دیگران مطابقت دارد (۳،۷). عوامل مستعدکننده بیماری نیز مورد توجه قرار گرفت. چنانچه در نمودار ۲ نشان داده شده است ۴۰٪ بیماران از قرص ضدبارداری استفاده کرده‌اند ولی با توجه به این که این موارد با گروه شاهد مقایسه نشده است، نمی‌توان قرص پیشگیری از بارداری را به عنوان عامل مستعدکننده در نظر گرفت، با این حال می‌توان گفت که بیشترین افرادی که مبتلا به عفونت کاندیدیایی بوده‌اند، OCP مصرف نموده‌اند.

گروه سنی بیماران نیز مورد توجه قرار گرفت. آنچه در این مطالعه بدست آمد مطابق با مطالعات دیگر در ایران و سایر کشورهاست. (۸،۷،۶). در این تحقیق نیز بالاترین میزان شیوع عفونت کاندیدیایی بین سنین ۲۵-۳۵ سالگی بوده است که در این سنین عوامل مؤثری از قبیل تعداد زایمان، فعالیت جنسی، استفاده از روشهای پیشگیری حاملگی در سطح بالاتری در زنان جامعه وجود دارد.

هر چند که نزدیک به ۸۵٪ بیماران این تحقیق از نظر شغلی خانه‌دار بودند، لیکن نمی‌توان شغل را به عنوان یک عامل مؤثر در عفونت کاندیدیایی در نظر گرفت. نمودار ۲ که سطح بهداشت در مبتلایان به عفونت کاندیدیایی را نشان می‌دهد این نکته را مشخص می‌سازد که سطح بهداشت رابطه مستقیمی با میزان ابتلا به عفونت قارچی واژن می‌تواند داشته باشد.

نکته بسیار جالب رابطه مستقیم تعداد زایمان با میزان درصد عفونت کاندیدیایی واژن می‌باشد. چنانچه می‌دانیم در زمان بارداری شرایط رشد قارچ کاندیدا در واژن بهتر فراهم می‌شود و بنابراین هر دوره بارداری شرایط آلودگی را بیشتر فراهم می‌سازد و این عفونت در حاملگی شایعتر است ضمن این که تعداد زایمان با میزان سواد و فرهنگ بیماران نیز تقریباً نسبت مستقیمی دارد (۹-۶).

از نظر پاسخ درمانی، کلوتریمازول کارآیی بیشتری در درمان واژینیت کاندیدیایی نسبت به بتادین نشان داد ولی تفاوت معنی‌داری با نیستاتین وجود نداشت. همچنین در این مطالعه

تشکر و قدردانی

آزمایشگاه انگل شناسی و فارچ شناسی بیمارستان امام رضا (ع)
صمیمانه تقدیر می گردد.

از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه در
خصوص تهیه داروهای مورد نیاز این پژوهش و همچنین از
اعضای محترم هیئت علمی گروه زنان و مامائی و پرسنل

References:

- 1- Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR. Vulvovaginal candidiasis: epidemiological, diagnostic and therapeutic considerations. **Am J Obstet Gynecol** 1998; 178 (2): 203 – 211.
 - 2- Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. **Int J Gynecol Obstet**. 2000; 71: 21–27.
 - 3- Moreira D, Paula CR. Vulvovaginal candidiasis **Int J Gynaecol Obstet** 2006 Mar; 92(3):266-7. Epub 2006 Jan 24
 - 4- Ferahbas A, Koc AN, Uksal U, Aygen E, Mistik S, Yildiz S. Terbinafine versus itraconazole and fluconazole in the treatment of Vulvovaginal candidiasis **Am J Ther** 2006 Jul-Aug;13(4):332-6.
 - 5 -Konje JC, Otolorin EO, Ogunniyi JO, Obisesan KA, Ladipo OA. The prevalence of Gardnerella vaginalis, Trichomonas vaginalis and Candida albicans in the cytology clinic at Ibadan, Nigeria. **Afr J Med Med Sci** 1991 Mar; 20(1):29-34.
 - 6- Kinghorn GR. Medical overview of vaginal candidiasis. **Int J Gynecol obster** 1992; 37: 3-8.
- ۷- محمدی، پرویز: انگل شناسی پزشکی جلد اول، تک باخته شناسی، انتشارات ویراستار، ۱۳۷۳، ص: ۸۵-۸۴
- 8- Sojakova M, Liptajova D, Simoncicova M, Borovsky M, Subik J. [Vulvovaginal candidiasis and sensitivity of pathogens to antimycotics. **Ceska Gynekol** 2003 Jan; 68(1): 24-9.
 - 9- Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy . **Cochrane Database Syst Rev** 2001; 4: 225.
 - 10- Ellabib MS, ElJariny IA. In vitro activity of 6 antifungal agents on candida species isolated as causative agents from vaginal and other clinical specimens. **Saudi Med J** 2001 Oct; 22(10): 860-3.
 - 11- Petersen EE, Weissenbacher ER, Hengst P, Spitzbart H, Weise W, Wolff F, Dreher E, Ernst U, Della Casa V, Pohlig G, Graf F, Kaiser RR. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled multicentric clinical study. **Arzneimittelforschung** 2002; 52(9): 706-15.
 - 12- Yu H, Tak-Yin M. The efficacy of povidone-iodine pessaries in a short, low-dose treatment regime on candidal, trichomonal and non-specific vaginitis. **Postgrad Med J** 1993; 69 Suppl (3): 58-61.