

## مقاومت آنتی بیوتیکی گاردنرلاواژینالیس در بیماران مبتلا به واژینوز باکتریایی نسبت به ۲ آنتی بیوتیک مترونیدازول و کلیندامایسین

مریم صالحیان<sup>۱</sup>، نورامیر مظفری<sup>۲\*</sup>، هما فروهش تهرانی<sup>۳</sup>

۱. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری

۲. PH.D میکروبیولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

۳. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مربی دانشگاه علوم پزشکی ایران

\* نشانی برای مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، گروه میکروب شناسی، amirmozafari@yahoo.com

دریافت مقاله: مرداد هشتاد و شش پذیرش برای چاپ: آبان هشتاد و شش

### چکیده

**سابقه و هدف:** واژینوز باکتریایی یکی از شایعترین عوامل واژینوز است. در ابتدا برای تمایز آن از واژینیت های تریکومونایی و قارچی، به آن واژینیت غیراختصاصی گفته می شود. عامل بیماری، گاردنرلا واژینالیس است که در سینترژیسم به همراه باکتری های بی هوازی مانند باکترئوئیدها و گونه های مایکو پلاسما، واژینوز باکتریالی را ایجاد می کند. زنان باردار از نظر ابتلا به این بیماری به عنوان گروه های پرخطر، مطرح می شوند. جهت درمان واژینوز باکتریال از مترونیدازول و کلیندامایسین، بطور معمول استفاده می شود ولی مواردی از مقاومت دارویی هم گزارش شده است. این مطالعه با هدف تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی گاردنرلا واژینالیس انجام شد.

**روش کار:** در این بررسی، ۲۰۰ زن مراجعه کننده به آزمایشگاه های نیلو، آزادی و درمانگاه تأمین اجتماعی ابوریحان شهر تهران، از نظر ابتلا به واژینوز باکتری مورد آزمایش قرار گرفتند. پس از تشخیص بیماری با ۴ روش آزمایشگاهی سنجش pH، تست Whiff، مشاهده Clue cells در لام مستقیم و کشت ترشحات واژینال در محیط اختصاصی کلمبیا آگار حاوی selective supplement *Gardnerella vaginalis* با ترکیب ۳ آنتی بیوتیک نالیدیکسیک اسید، آمفوتیریسین B و جنتامایسین و تأیید آن به وسیله آزمایشات بیوشیمیایی، تست حساسیت آنتی بیوتیکی گاردنرلاواژینالیس نسبت به ۲ آنتی بیوتیک مترونیدازول و کلیندامایسین صورت گرفت.

**یافته ها:** از میان ۲۰۰ بیمار ۱۴ بیمار مبتلا به واژینوز باکتریایی بودند. انجام تست حساسیت آنتی بیوتیکی نشان داد که از ۱۴ سوش جدا شده گاردنرلاواژینالیس، ۴ سوش (۲۸/۵ درصد) مقاوم به مترونیدازول و ۲ سوش (۱۴/۲ درصد) مقاوم به کلیندامایسین بوده اند.

**نتیجه گیری:** نتایج این تحقیق نشان داد که موارد مقاومت دارویی نسبت به مترونیدازول، بیشتر از کلیندامایسین می باشد و بهتر است از کلیندامایسین، جهت درمان واژینوز باکتریایی استفاده گردد. با توجه به مشاهده مقاومت آنتی بیوتیکی در پاره ای از موارد نسبت به این ۲ نوع آنتی بیوتیک، باید در آزمایشگاهها در موارد تشخیص واژینوز باکتریایی، کشت در محیط اختصاصی کلمبیا آگار حاوی آنتی بیوتیک ها و تست حساسیت آنتی بیوتیکی، حتماً صورت گیرد و در صورت مشاهده مقاومت نسبت به هر یک از این ۲ نوع آنتی بیوتیک رایج، از روش درمانی جایگزین و موثر استفاده گردد.

**واژگان کلیدی:** واژینوز باکتریایی، گاردنرلاواژینالیس، محیط کشت اختصاصی، مقاومت آنتی بیوتیکی

### مقدمه

گرم منفی بی هوازی مانند باکترئوئیدها، سبب ایجاد واژینوز باکتریایی می شود.

گاردنرلاواژینالیس دارای سویه های متعددی است و محیط های کشت مختلفی برای جداسازی آن مورد استفاده قرار می گیرد.

واژینوز باکتریایی یکی از شایع ترین عوامل واژینوز می باشد و در بسیاری از مطالعات شیوع آن را ۵۰ - ۴۰ درصد برآورد می کنند. عامل بیماری باکتری کوچک، گرم منفی یا گرم متغیر و پلی مورفیک بنام گاردنرلاواژینالیس است که به همراه گونه های مایکو پلاسما و باکتری های

آمیزی گردید. لام رنگ آمیزی شده با بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر از نظر وجود Clue cells به دقت بررسی شد. با افزودن ۱۰ درصد KOH بر روی ترشحات واژینال، تست Whiff انجام شد. با استفاده از سوآب استریل، ترشحات واژینال بر روی محیط اختصاصی کلمبیاآگار حاوی *Gardenella vaginalis* selective supplement با ترکیب ۲ mg جنتامایسین، ۵mg نالیدیکسیک اسید و ۱mg آفوتربسین B ساخت شرکت هایمیدا (بمبئی هندوستان) کشت داده شد. پلیت های کشت در انکوباتور ۳۷°C به مدت ۷۲-۴۸ ساعت درون جار شمع دار قرار گرفتند. پس از گذشت ۴۸-۷۲ ساعت، به منظور تأیید کشتهای مثبت گاردنرلاواژینالیس، آزمایشات بیوشیمیایی اندول، متیل رد، اوره آز، حرکت، لیزین دکربوکسیلاز، هیدرولیز هیپورات، احیای نیترا، تخمیر کربوهیدرات، اکسیداز و کاتالاز انجام شد و نتایج پس از گذشت ۴۸ ساعت به دقت بررسی شدند. برای تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی باکتری از کلونی های رشد یافته بر روی محیط اختصاصی کلمبیاآگار حاوی آنتی بیوتیک ها، با کمک لوب استریل بر روی محیط شکلات آگار (حاوی خون دفیبرینه گوسفند)، کشت انجام گرفت. پس از ۴۸-۷۲ ساعت گرمخانه گذاری، در یک لوله آزمایش، چند قطره سرم فیزیولوژی استریل ریخته شد و با کمک آنس نوک تیز استریل از کلونی های رشد یافته، برداشته شده و درون سرم فیزیولوژی حل گردید تا کدورتی معادل ۰/۵ مک فارلند حاصل گردد. سپس از سوپانسیون میکروبی حاصله بر روی محیط شکلات آگار، آنتی بیوگرام، انجام شد. با استفاده از پنس استریل، دیسک های آنتی بیوتیکی مترونیدازول ۵۰۰µg و کلیندامایسین ۲۰۰µg بر روی محیط قرار داده شدند. پلیت ها در انکوباتور ۳۷°C به مدت ۴۸ ساعت قرار گرفتند. سپس قطر هاله عدم رشد باکتری اندازه گیری گردید و با اندازه های درج شده در جداول مورد تأیید (ایران طب) مقایسه شد و بر اساس آن، تعداد سوش های مقاوم، حساس و نیمه حساس به مترونیدازول و کلیندامایسین مشخص شدند.

### یافته ها

در میان ۲۰۰ زن مراجعه کننده به مراکز درمانی، واژینوز باکتریال در ۱۴ نفر با ۴ روش تشخیصی آزمایشگاهی، تشخیص داده شد. در این زنان  $\text{pH} > 4/5$  اندازه گیری گردید. با افزودن محلول ۱۰ درصد KOH بر روی ترشحات واژینال، بوی ماهی به وضوح استشمام گردید و تست Whiff مثبت بود. Clue cells در لام مستقیم رنگ آمیزی شده مشاهده گردید. با گذشت زمان ۴۸-۷۲ ساعت پس از کشت ترشحات واژینال بر روی محیط اختصاصی کلمبیاآگار حاوی آنتی بیوتیک ها، کلونی های ریز سرسجافی سفید، خاکستری بر روی پلیت ظاهر شدند. تست های بیوشیمیایی حرکت، اوره آز، اندول، متیل رد، لیزین دکربوکسیلاز، اکسیداز و کاتالاز و احیای نیترا، منفی و تست های هیدرولیز هیپورات و تخمیر گلوکز و مالتوز، مثبت بودند. پس از تشخیص بیماری به کمک ۴ روش تشخیصی آزمایشگاهی سنجش pH، تست Whiff مثبت و مشاهده Clue cells در لام مستقیم رنگ آمیزی شده و کشت در محیط اختصاصی کلمبیاآگار حاوی آنتی بیوتیک ها و تأیید کشت های مثبت گاردنرلاواژینالیس به کمک تست های بیوشیمیایی و انجام آنتی بیوگرام بر روی بیمارانی مشخص شد. از ۱۴ بیمار مبتلا به واژینوز باکتریال ۴ بیمار (۲۸/۵ درصد) مقاوم به مترونیدازول با قطر هاله عدم رشد بیش از ۱۳ mm و ۲ بیمار (۱۴/۲ درصد) مقاوم به کلیندامایسین با قطر هاله عدم رشد برابر یا بیش از ۱۴ mm بودند. ۲۵-۳۰، ۳۰-۳۵، ۳۰-۳۵٪، ۳۰/۷٪، ۷/۷٪، بیمارانی به ترتیب در رده سنی ۲۵-۲۰، ۳۰-۳۵ و ۴۰-۳۵ سال قرار داشتند.

این باکتری به فاکتور (hemin)X و فاکتور V نیازی ندارد. محیط های کشت بلاآگار حاوی خون انسانی به همراه جنتامایسین و آفوتربسین B و نالیدیکسیک اسید، کلمبیا آگار حاوی Colistin.Nalidixic acid و HBT (Human Blood Tween agar) و پروتوز و پیتون-براث برای کشت و جداسازی این باکتری سخت رشد بکار برده شده اند. این باکتری به محیط های غنی حاوی خون، سرم یا نشاسته نیاز دارد. رشد باکتری با غلظت های پایین نمک و یا وجود پراکسید هیدروژن، مهار می شود. گاردنرلاواژینالیس می تواند به سطح سلولهای اپی تلیال واژن چسبیده و سبب آنچه که در مشاهده میکروسکوپی Clue cells نامیده می شود، گردد. مکانیسم ایجاد بیماری، بوسیله توکسینی بوزن مولکولی ۶۳-۶۱ کیلو دالتون است که بر روی اریتروسیت ها اثر می گذارد. لکوسیت های پلی مورفونوکلئر سلول های اندوتلیال انسانی نیز به این توکسین، حساس هستند اما به دوزی بالاتر از میزان لازم برای همولیز اریتروسیت های خونی نیاز دارند. این سیتولیزین سبب تولید کانال هایی به قطر  $30 \text{ \AA}$  در غشای سلول می گردد که در نتیجه یون کلسیم ( $\text{Ca}^{+2}$ ) از این کانال ها عبور کرده و سلول را لیز می کند (۱).

گاردنرلاواژینالیس بوسیله نوتروفیل ها کشته می شود. اپسونیزاسیون، فاگوسیتوز و کشته شدن باکتری بوسیله نوتروفیلها، در نتیجه فعال شدن کمپلمان در مسیر آلترناتیو است (۲). ایمونوگلوبولین ترشحاتی که ممکن است در ترشحات واژینال، وجود داشته باشد، می تواند با پوشاندن گاردنرلاواژینالیس و بلوکه کردن اتصال آن به سلولهای اپی تلیال واژن در مهار واژینوز باکتریایی، مؤثر باشد (۱). التهاب و خارش در واژینوز باکتریایی ملایم تر از کاندیدیازیس و تریکومونیاژیس است. لبه های فرج، فاقد التهاب یا زخم است. در معاینه با اسپکولوم، دیواره واژن فاقد قرمزی است. ترشحات، سفید-خاکستری است که در آن حباب های کوچکی دیده می شود. ترشحات دارای بوی شبیه ماهی هستند. pH ترشحات واژینال در ۹۰ درصد زنان مبتلا به BV، بالاتر از pH طبیعی ۴/۵ است.

تشخیص واژینوز باکتریال، از طریق  $\text{pH} < 4/5$ ، ترشحات سفید - خاکستری، تست Whiff مثبت و مشاهده Clue cells در لام مستقیم ترشحات، صورت می گیرد (۳). درمان BV با استفاده از ۲ آنتی بیوتیک مترونیدازول و کلیندامایسین در بیمارانی مبتلا به واژینوز باکتریایی، صورت می گیرد. هر دو دارو به ۲ شکل کپسول های خوراکی و پماد واژینال موجود می باشند (۴). این مطالعه با هدف تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی گاردنرلاواژینالیس در بیمارانی مبتلا به واژینوز باکتریایی نسبت به ۲ آنتی بیوتیک مترونیدازول و کلیندامایسین انجام گرفت.

### روش کار

در این مطالعه مقطعی، ۲۰۰ زن مراجعه کننده به آزمایشگاههای نیلو، آزادی و درمانگاه تأمین اجتماعی ابوریحان شهر تهران از آبان ماه ۱۳۸۴ تا مرداد ماه ۱۳۸۵، در مدت ۱۰ ماه مورد بررسی قرار گرفتند. با تهیه پرسشنامه هایی حاوی مشخصات بیمار مانند سن، دلیل مراجعه، علائم، سابقه استفاده از آنتی بیوتیک یا پمادهای واژینال، سوابق بیمارانی جمع آوری شد. با استفاده از سوآب استریل، از قسمت تحتانی دستگاه تناسلی زنان مراجعه کننده، نمونه برداری به عمل آمد. به منظور تشخیص واژینوز باکتریال از ۴ روش تشخیصی آزمایشگاهی اندازه گیری pH، تست Whiff، مشاهده لام مستقیم و کشت استفاده گردید. ابتدا با نوار pH ترشحات واژینال، اندازه گیری شد. با استفاده از سوآب استریل، گسترشی از ترشحات واژینال بر روی لام آزمایشگاهی، تهیه گردید. گسترش مورد نظر بوسیله حرارت فیکس شد و با استفاده از رنگ گرام، رنگ

## بحث

اگرچه واژینوز باکتریال یک عفونت خفیف محسوب می شود اما یک عامل خطر برای عفونت های زایمان و عفونت های التهابی لگن است. این باکتری در عفونت های رحم، مایع آمنیوتیک و اندومتریت، نقش داشته و می تواند سبب عفونت های اداری نیز شود (۵). در زنان حامله فسفولیپاز A<sub>2</sub> گاردنرلاواژینالیس با تبدیل فسفولیپیدهای مایع آمنیوتیک به آراشیدونیک اسید و تبدیل اسیدهای چرب بلند مایع آمنیوتیک به پروستاگلندین، سبب پارگی قبل از موعد پرده های جنینی و زایمان زودرس می شود (۶). بنابراین بر اساس گزارش مرکز کنترل بیماری های آمریکا (CDC) در سال ۲۰۰۲ میلادی، زنان باردار از نظر ابتلا به این بیماری از گروه های پرخطر محسوب می شوند. ابتلا به واژینوز باکتریال می تواند منجر به سقط جنین شود (۵). اخیراً ابتلا به واژینوز باکتریایی با افزایش میزان انتقال جنسی ویروس نقص سیستم ایمنی تیپ I یا HIV هم ارتباط داده شده است. گاردنرلاواژینالیس، محرک موثری برای بیان ویروس HIV در مونسیت ها می باشد (۷). به همین دلیل، تشخیص و درمان آن از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

واژینوز باکتریایی، یکی از مهمترین عوامل ایجاد شرایط غیرعادی واژن و علائم نامطلوب آن در زنان در سنین باروری است (۸). در بررسی حاضر، تمامی بیماران مبتلا به واژینوز باکتریال در سنین باروری در حداصل ۳۶-۲۰ سال قرار داشتند. بیشترین درصد بیماران مبتلا به میانگین سنی ۲۵-۲۰ سال بودند. زیرا در زنان در سنین باروری، تماس های جنسی بیشتری دیده می شود و نیز احتمال تعدد شرکای جنسی هم وجود دارد و بر اساس مطالعات انجام شده به نظر می رسد که pH بالای مایع منی ممکن است سبب افزایش رشد باکتری گاردنرلاواژینالیس و افزایش خطر ابتلا به BV شود (۱). در پژوهش انجام شده از محیط اختصاصی کلمبیا آگار حاوی آنتی بیوتیک ها برای کشت جداسازی باکتری گاردنرلاواژینالیس استفاده گردید. این محیط با دارا بودن ۳ آنتی بیوتیک نالیدیسیک اسید و آموتریسین B و جنتامایسین، مانع رشد باکتری های گرم مثبت و گرم منفی عضو فلور نرمال واژن و نیز قارچ ها می شود و به این ترتیب جداسازی گاردنرلاواژینالیس، با سهولت بیشتری امکان پذیر است. در زمینه درمان بیماری، اگرچه در شرایط آزمایشگاهی، آمپلی سیلین از فعالیت بالایی علیه گاردنرلاواژینالیس، برخوردار است، اما تجربیات نشان داده است که در درمان واژینوز باکتریایی، به حد کافی موثر نیست زیرا بوسیله پنی سیلیناز تولید شده بوسیله باکترئوئیدها و یا گونه های پروتلا غیر فعال می گردد. مترونیدازول بهترین داروی استفاده شده جهت درمان BV است که به صورت کپسول سهولت های خوراکی ۲۵۰ mg، ۳ بار در روز به مدت ۷ روز یا ۷۵۰ mg، یکبار در روز به مدت ۷ روز و یا رژیم تک دوز ۲g مورد استفاده قرار می گیرد. ترکیب آموکسی سیلین با کلالاتیک اسید در مقایسه با مترونیدازول از نظر تاثیر درمانی، ارزش پایینی دارند. آمپی سیلین و آموکسی سیلین مانع کلونیزاسیون مجدد لاکتوباسیل های طبیعی واژن که بخشی از فرآیند بهبودی بیماری تلقی می گردد، می شوند.

ارزش سفالوسپورین خوراکی در درمان واژینوز باکتریال هنوز مورد بحث است. درمان با تتراسایکلین، اریترومایسین، مایوس کننده بوده است (۳).

Kato و همکارانش نشان دادند که Sita floxacin، در غلظت  $\mu\text{g/ml}$  ۰/۱ اثر مهاری برای گاردنرلاواژینالیس دارد. ممکن است که quinolone ها در درمان آن نقش داشته باشند. در بررسی دیگری نشان داده شده است که سیت فلوئوروکینولون ها در شرایط آزمایشگاهی علیه باکتری های بی هوازی پاتوژن بخش های تحتانی دستگاه تناسلی زنان موثر هستند. Garenoxacin یک des-F(6) quinolone است که فاقد فلونور (۶) است. تحقیقات نشان داده است که این دارو دارای طیف فعالیت گسترده ای علیه باکتری های هوازی و بی هوازی گرم مثبت و گرم منفی است. در شرایط آزمایشگاهی نشان داده شده است که این آنتی بیوتیک علیه گاردنرلاواژینالیس بطور معمول ۲ تا ۴ برابر موثرتر از Levo floxacin عمل می کند. Garenoxacin در شرایط آزمایشگاهی علیه گاردنرلاواژینالیس بسیار موثر است و نیاز به بررسی های فارماکولوژی بیشتری در این زمینه وجود دارد که نه تنها علیه گاردنرلاواژینالیس بلکه علیه سایر باکتری های بی هوازی هم به کار گرفته شود (۹). داروی معمول دیگر در درمان واژینوز باکتریال کلیندامایسین است که فرم خوراکی ۳۰۰ mg، ۲ بار در روز به مدت ۷ روز استفاده می شود. کلیندامایسین و مترونیدازول، هر ۲ دارای فرم پماد درون واژینالی نیز هستند. ژل واژینال مترونیدازول باید ۲ بار در روز به مدت ۵ روز استفاده گردد (۶). عوارض جانبی مصرف مترونیدازول خوراکی شامل عوارض گوارشی مانند تهوع، مزه نامطبوع فلز در دهان، استفراغ و انقباضات شکمی است. عوارض عصبی در درمان طولانی مدت گزارش شده است.

مصرف کلیندامایسین می تواند سبب تهوع، استفراغ، جوشهای پوستی، اسهال و کولیت غشای کاذب شود (۱۰). بررسی ها و مطالعات انجام شده نشان داده است که گاهی از اوقات، گاردنرلاواژینالیس نسبت به مترونیدازول و کلیندامایسین، مقاوم است. برخی از بیوتایپ های گاردنرلاواژینالیس، مقاومت بیشتری نسبت به آنتی بیوتیک هایی مانند مترونیدازول نشان می دهند. در حالی که به نظر می رسد آنتی بیوتیک های دارای حلقه بتالاکتام علیه نمونه های جدا شده گاردنرلاواژینالیس در شرایط آزمایشگاهی موثر هستند. تأثیر کلینیکی شان محدود است که ممکن است به دلیل تولید آنزیم بتالاکتاماز توسط باکتری های بی هوازی باشد (۹). پژوهش انجام شده بوسیله Goldstein و همکارانش در سال ۱۹۹۳ نشان داد که ۲۰٪ سویه های گاردنرلاواژینالیس نسبت به مترونیدازول مقاوم هستند. بر اساس مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۲، ۲۹٪ سویه های گاردنرلاواژینالیس نسبت به مترونیدازول مقاوم هستند. بررسی های انجام شده در گذشته نشان داده است که کلیندامایسین علیه گاردنرلاواژینالیس موثرتر از مترونیدازول است (۱۱).

پژوهش صورت گرفته بوسیله Nigle و همکارانش در ۱۹۹۶ نشان داد که ۴۲٪ سویه های گاردنرلاواژینالیس جدا شده از نمونه های بالینی نسبت به مترونیدازول ۵۰  $\mu\text{g}$  کاملاً مقاوم هستند. ممکن است مقاومت به این آنتی بیوتیک ناشی از استفاده گسترده از این دارو در درمان BV باشد. بر اساس این بررسی، نمونه های گاردنرلاواژینالیس مقاوم به مترونیدازول، نسبت به کلیندامایسین ۱۰  $\mu\text{g}$  و ۲۰  $\mu\text{g}$  حساس هستند (۱۲).

روی پلاسمید و یا بر روی کروموزوم ها قرار داشته باشد. به نظر می رسد که ژن های nim، ساخت ۵ - نیتروایمیدازول ردوکتاز را کد می کنند که سبب کاهش تولید مشتقات آمینی دارو می شود و این یک مکانیسم مقاومت می باشد (۱۳). با توجه به مقاومت آنتی بیوتیکی برخی سویه های گاردنرلاواژینالیس نسبت به مترونیدازول و کلیندامایسین که ۲ داروی متداول مورد استفاده جهت درمان واژینوز باکتریال هستند، در مواردی که احتمال ابتلا به این بیماری وجود دارد و یا بیمار دارای علائم آن است و یا روشهای آزمایشگاهی ابتلا به بیماری را نشان می دهد، باید کشت گاردنرلاواژینالیس در محیط های اختصاصی به منظور انجام آنتی بیوگرام و تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی باکتری، حتماً صورت گیرد و در موارد مشاهده مقاومت دارویی، از داروهای جایگزین و موثر استفاده شود.

در ۲۸/۵ درصد بیماران مبتلا به واژینوز باکتریال مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به مترونیدازول و در ۱۴/۲ درصد بیماران مبتلا، مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به کلیندامایسین وجود داشت. مقاومت نسبت به مترونیدازول اغلب با غیرفعال شدن عامل ضد میکروبی ارتباط داده می شود. بررسی ها نشان می دهد که آنزیم هایی که در واکنشهای انتقال الکترون در باکتری های بی هوازی نقش دارند ممکن است مسئول کاهش اثر آنتی بیوتیک ها باشند. یکی از این آنزیم ها، کمپلکس آنزیمی پیرووات اکسید و ردوکتاز یا (POR) است. مهار فعالیت نیتروایمیدازول ها ممکن است بوسیله رادیکال های آمینوتیول و رادیوپروتکتورها که هر دو در سلول های طبیعی وجود دارند، صورت گیرد. در بررسی های انجام شده نشان داده شده است که در برخی سویه های مقاوم به مترونیدازول، ژن های خاص مقاومت نسبت به ایمیدازول وجود دارد. این ژن ها در باکترئیدها، nim نامیده شده است. که ممکن است بر

## REFERENCES

1. B.W. Catlin. Gardnerella vaginalis : Characteristics , clinical consideration and controversies : Clin Microbiol Rev. 1992; 5(3) : 213-237.
2. Clark L. Phagocytosis and killing of Gardnerella vaginalis by human neutrophils. J Clin pathol. 1985; 38(7): 747-749.
3. Mandel, Douglas and Bennet's. Principles and practice of infectious disease fifth ed, Philadelphia : Churchill living stone ; 2000 P 2383-2385.
4. Christopher CJ, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant woman with asymptomatic bacterial vaginosis. N Engl J Med 2000; 342 : 534-540.
5. Korenek Pat , Britt Robin , Hawkins Christine. Differentiation of the vaginosis – Bacterial vaginosis , And Cytolytic vaginosis. The internet Journal of Advanced Nursing Practice 2003; Volume 6 , Number 1.
6. Mc Coy MC, Katz VL, Kuller JA, Killam AP, Livengood CH. Bacterial vaginosis in pregnancy: An approach forth 1990s. obstet & Gynecol survey 1995; 50;482-488.
7. Kambo Sewan N, Gray RH. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and Bacterial vaginosis Lancet 1997; 350 , 546-550.
8. Soper DE. Gynecologic sequelae of bacterial vaginosis. Inter national Journal of Gynecology & obstetrics 1999 ; 67: 525-528.
9. Goldstein Ellie JC, Citron Diane M, C. verni Merriam , Yumi A , Warren Kerin L, Tyrrell Helen T. In Vitro Activities of Garenonacin (BMS 284750) against 108 clinical Isolates of Gardnerella vaginalis. Antimicrobial Agents and chemo therapy 2002; 42(12): 3995-3996.
10. Majeroni Barbara. Bacterial vaginosis ; An update. American family physician 1998; vol. 57 , No.6.

11. De Backer Elleen , Varhelst Rita, Verstraelen Hans , Claeys Greet, Verschraegen Gerda , Temmerman Marleen , Vaneechoutte Mario . Antibiotic susceptibility of Atopobium vaginae. BMC Infectious Disease 2006; 6(51) : 1186 .
12. Nigel W, Mclean A, Mc Groarty . Growth inhibition of metronidazol – susceptible and Metronidazole – resistant strains of Gardnerella vaginalis by lactobacilli invitro. APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, 1996 ; 62(3) : 1089-1092 .
13. Diniz Claudio Galuppo , Farias Luizm, AuxiliadoraR Maria , Carvalho , Edson R.Jeffery Smith. Differential gen expression in a Bacteroides fragilis metro nidazol- vesistant mutant. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2004 54(1) : 100-108.