

بررسی مقایسه‌ای درصد موفقیت درمانی شیاف واژینال فیتوواژکس و قرص خوراکی مترونیدازول در زنان مبتلا به واژینوز باکتریال

فرزانه جعفرنژاد^۱، مهین کیانی مسک^{۲*}، دکتر حسن رخشنده^{۳،۴}، دکتر محمد
تقی شاکری^۵

۱. مربی گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استادیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استاد گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۳/۱۷

خلاصه

مقدمه: واژینوز باکتریال شایع‌ترین علت واژینیت است که به تنهایی مسئول ۵۰٪ تمام موارد واژینیت می‌باشد. مترونیدازول خط اول درمان محسوب می‌شود، اما سرطان‌زایی و مقاومت به مترونیدازول گزارش شده است. با توجه به اثرات آنتی‌باکتریال گیاهان دارویی از جمله سیاه‌دانه بر علیه میکروب‌ها و قارچ‌ها، مطالعه حاضر با هدف مقایسه درصد موفقیت درمانی شیاف واژینال سیاه‌دانه (با نام تجاری فیتوواژکس) و قرص خوراکی مترونیدازول در زنان مبتلا به واژینوز باکتریال انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی سه‌سوکور در سال ۹۵-۱۳۹۴ بر روی ۵۷ بیمار مبتلا به واژینوز باکتریال مراجعه کننده به مراکز بهداشتی درمانی تحت پوشش مرکز بهداشت شماره ۲ مشهد انجام شد. واحدهای پژوهش به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. به افراد گروه مداخله شیاف واژینال فیتوواژکس ۱٪ یک بار در روز و قرص خوراکی پلاسبو دو بار در روز به مدت ۷ روز و به افراد گروه کنترل قرص خوراکی مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرمی دو بار در روز و شیاف واژینال پلاسبو یک بار در روز به مدت ۷ روز داده شد. ۱۰-۷ روز پس از اتمام درمان، موفقیت درمان در هر دو گروه با استفاده از معیارهای بالینی آموخته‌شده بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های تی مستقل، کای اسکوئر، دقیق فیشر و مک نمار انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه درصد موفقیت درمانی واژینوز باکتریال در زنان گروه شیاف واژینال فیتوواژکس ۷۴/۲٪ و گروه قرص خوراکی مترونیدازول ۶۹/۲٪ بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0/05$).
نتیجه‌گیری: شیاف واژینال فیتوواژکس به اندازه قرص خوراکی مترونیدازول در درمان علائم و نشانه‌های واژینوز باکتریال مؤثر است و می‌تواند گزینه مناسبی جهت درمان واژینوز باکتریال باشد.

کلمات کلیدی: سیاه‌دانه، فیتوواژکس، مترونیدازول، موفقیت درمانی، واژینوز باکتریال

* نویسنده مسئول مکاتبات: مهین کیانی مسک؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۳۲۵۹۸۳۶۵-۰۵۱؛ پست الکترونیک: mahin.kiani91@gmail.com

مقدمه

واژینوز باکتریال شایع‌ترین علت واژینیت در زنان در سنین باروری بوده و نوعی تغییر در فلور باکتریایی واژن است که به از بین رفتن باکتری‌های مولد پراکسید هیدروژن و رشد بیش از حد باکتری‌ها با غلبه بر باکتری‌های بی‌هوازی اطلاق می‌گردد (۱، ۲). ۵۰٪ زنان مستعد به واژینوز باکتریال فاقد علامت هستند، ولی در صورت علامت‌دار بودن، شایع‌ترین علامت آن ترشحات واژینال بدبو به دنبال مقاربت یا حین خونریزی قاعدگی و بدون وجود علائم التهابی و قرمزی دیواره‌های واژن می‌باشد (۲، ۳). عوارض مرتبط با واژینوز باکتریال در زنان شامل آندومتریس پس از زایمان یا سقط، افزایش خطر عفونت پس از هیستروکتومی، سلولیت کاف واژن، عفونت زخم به دنبال برش سزارین، بیماری التهابی لگن، پارگی زودتر از موعد پرده‌های جنینی، زایمان زودرس، کوریوآمینیوتیت، سقط، عفونت‌های ادراری راجعه، افزایش خطر نئوپلازی داخل اپی‌تلیال سرویکس و انتقال HIV می‌باشد (۱، ۴، ۵). شیوع کلی آن در جهان ۱۵-۱۰٪، در آمریکا ۲۹٪ و در زنان باردار بین ۲۳-۹٪ گزارش شده است (۶، ۷). میزان شیوع واژینوز باکتریال در سال ۱۳۷۹ در بروجن ۳۹/۹٪ و در سال ۱۳۹۰ در میان زنان ایرانی ۱۳/۷٪ گزارش شده است (۸، ۹). مترونیدازول خوراکی با میزان بهبودی ۸۴-۷۵٪ به‌عنوان درمان استاندارد در درمان واژینوز باکتریال مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲). بر اساس توصیه مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، مترونیدازول خط اول درمان محسوب می‌شود، ولی دارای عوارضی شامل: ایجاد طعم فلزی در دهان، اختلالات گوارشی (درد و کرامپ‌های شکمی، تهوع و استفراغ) (۱۰)، خواب‌آلودگی، سرگیجه، واکنش دی‌سولفیرام با الکل (۱۱)، ایجاد توهم و هذیان، تشدید علائم اسکیزوفرنی، ایجاد حمله مانیا (۱۲)، کاهش هورمون‌های گنادوتروپین، تستوسترون و اسپرماتوژنز (۱۳) می‌باشد. هرچند مترونیدازول به‌عنوان مؤثرترین دارو در درمان این بیماری تشخیص داده شده است، اما در سال‌های اخیر گزارش‌هایی مبنی بر کارسینوژن بودن این دارو و مقاومت دارویی نسبت به مترونیدازول و

عودهای مکرر به علت تشکیل بیوفیلم گاردنرلاواژینالیس در واژن مشاهده شده است (۱۳، ۱۴).

با توجه به موارد ذکر شده، ضرورت معرفی رژیم درمانی واژینوز باکتریال جهت بهبود کارایی درمان‌های موجود روشن می‌شود. با گسترش شاخه‌های مختلف علوم، استفاده از مواد شیمیایی در تولید داروها، توجه محققان را به خود جلب کرده است، اما عوارض آن طی مدت زمان کوتاهی شناخته شد. لذا پژوهشگران مجدداً مجبور به استفاده از ترکیبات گیاهی در درمان بیماری شدند (۱۵). از طرفی استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به افزایش مقاومت‌های دارویی علیه این داروها شده است. همین موضوع یکی از دلایل استفاده رو به رشد از گیاهان به‌عنوان مواد طبیعی کم‌خطر، در دسترس و ارزان قیمت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سنتتیک، در درمان عفونت‌های میکروبی بوده است. همچنین داروهای گیاهی نزد مردم دارای مقبولیت بیشتری در هنگام مصرف هستند (۱۶). این دلایل علت افزایش موج جدید مطالعات گسترده و معرفی اثرات ضد میکروبی گیاهان مختلف در سال‌های اخیر بوده است. در این میان گیاهان دارویی به‌خصوص مواردی که خاصیت ضد میکروبی آنها در مطالعات دیگر مشخص شده، توجه محققان را به خود جلب کرده است. تاکنون اثرات ضد واژینوز باکتریال چندگونه گیاهی از جمله سیر، گل‌راعی و آویشن در سال‌های اخیر گزارش شده است (۱۹-۱۷).

سیاه‌دانه گیاهی است که در طب سنتی به‌عنوان داروی گیاهی ضد میکروبی از آن نام برده می‌شود. سیاه‌دانه با نام علمی "نایجلاساتیوا" و نام تجاری "فیتووژکس" از خانواده آلاله (Ranunculaceae) می‌باشد. سیاه‌دانه در مناطق مختلف جنوب غرب اروپا، شمال آفریقا و جنوب غربی آسیای بومی شده و کشت می‌شود و در ایران نیز در اراک و اصفهان به فراوانی می‌روید. دانه این گیاه بخش دارویی آن را تشکیل می‌دهد که حاوی روغن، پروتئین، اسیدهای آمینه، استرول‌های گیاهی، آلکالوئیدها (نیجلیسین، نیجلیدین)، کینون‌ها (تیموکینون و تیموهیدروکینون)، ساپونین‌ها و اسانس

¹ phytovagex

تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با مقایسه اثر سیاه‌دانه و مترونیدازول در درمان واژینوز باکتریال در ایران صورت نگرفته است، لذا با توجه به مطالعات محدود در این زمینه و عوارض جانبی مترونیدازول و مقاومت میکروارگانیسم‌ها به این دارو و احساس نیاز به درمانی جهت بهبود کارایی درمان‌های موجود، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر مترونیدازول با سیاه‌دانه در درمان واژینوز باکتریال انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی سه‌سوکور از تیر ماه سال ۱۳۹۴ تا شهریور ماه ۱۳۹۵ بر روی ۵۷ زن مراجعه کننده به دو مرکز از مراکز بهداشتی-درمانی تحت پوشش مرکز بهداشت شماره ۲ مشهد به نام‌های مراکز سلامت جامعه شهری چهارده معصوم و همت‌آباد (هر دو منطقه به لحاظ اقتصادی-فرهنگی درحاشیه شهر مشهد می‌باشند) انجام شد. جامعه مورد مطالعه زنان غیر باردار (مراجعه کننده به دو مرکز فوق)، ۱۵-۴۹ ساله، دارای سیکل قاعدگی منظم و شکایت از ترشحات واژینال بدبو بودند. حجم نمونه با توجه به فرمول «مقایسه نسبت‌ها در دو جامعه مستقل» و با در نظر گرفتن $p_1=0/88$ برای شیاف فیتوواژکس و $p_2=0/2$ برای قرص مترونیدازول و همچنین $\beta=0/3$ و $\alpha=0/61$ ، ۲۱ نفر در هر گروه محاسبه شد که با در نظر گرفتن ریزش نمونه طی اجرای پژوهش، ۳۱ نفر در هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه قرص خوراکی مترونیدازول ۵ نفر (۲ نفر به دلیل عدم مراجعه پس از درمان، ۱ نفر به دلیل داشتن مقاربت جنسی محافظت نشده و ۲ نفر به دلیل استفاده نامنظم دارو) از مطالعه حذف شدند؛ بدین ترتیب تعداد بیماران گروه قرص خوراکی مترونیدازول به ۲۶ نفر کاهش یافت و در گروه شیاف واژینال فیتوواژکس ریزش نمونه وجود نداشت و در مجموع ۵۷ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند.

پژوهشگر پس از تأیید پژوهش توسط کمیته اخلاق و دریافت معرفی‌نامه رسمی از دانشکده پرستاری و مامایی مشهد و ارائه آن به رئیس مرکز بهداشت شماره ۲ و با

فرار است (۲۰). خاصیت ضد باکتریایی سیاه‌دانه مربوط به اسانس آن می‌باشد، به این صورت که ماده مؤثر سیاه‌دانه حاوی ۲/۵-۰/۴٪ اسانس است که این اسانس حاوی کارواکرول، تیمول، پی سیمین، آنتول و پاراسیمین می‌باشد که به همراه تیموکینین موجب خاصیت ضد باکتری سیاه‌دانه می‌شوند (۲۴-۲۱).

کارواکرول و تیمول با تغییر در نفوذپذیری غشای سلول، موجب اختلال در عملکرد سلول و مرگ باکتری‌ها می‌شوند (۲۵). آلوز و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند باکتری‌های واژینوز باکتریال تمایل به تشکیل بیوفیلم دارند که بیشترین موارد مربوط به گاردنرلا واژینالیس مشاهده شد (۲۶). همچنین چایب و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند تیموکینین موجود در سیاه‌دانه قدرت مهار و جلوگیری از تشکیل بیوفیلم باکتری‌ها را دارد (۲۷). همچنین سیاه‌دانه موجب افزایش تحریک سیستم ایمنی می‌شود که این امر موجب افزایش کارایی آن در برابر انواع بیماری بوده است (۲۸).

عصاره تهیه شده از این گیاه مانع رشد و یا از بین رفتن میکروارگانیسم‌ها شده است. به عنوان مثال بررسی اثر ضد میکروبی سیاه‌دانه بر روی اشیریشیاکلی، پسودومونا آئروژینوزا، استافیلوکوک اورئوس، سالمونلاتیفی، ویبریوکلرا، پروتئوس ولگاریس، کلبسیلا پنومونیه و کاندیدیا (۲۹، ۳۰) بیانگر مؤثر بودن احتمالی این گیاه بر روی باکتری‌های بی‌هوازی واژینوز باکتریال می‌باشد.

در سیاه‌دانه حداقل غلظت مهار در باکتری‌های گرم مثبت و منفی ۰/۴-۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و حداقل غلظت کشندگی در باکتری‌های گرم مثبت و منفی ۰/۲-۰/۷ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر می‌باشد (۳۳). دوز قابل تحمل خوراکی سیاه‌دانه در موش ۲ گرم بر کیلوگرم به مدت ۵ روز و در انسان ۲ گرم روزانه به مدت ۲۸ روز می‌باشد (۳۴). همچنین سمیت کبدی عصاره متانولی سیاه‌دانه در دوز ۶ گرم بر کیلوگرم در روز به مدت ۱۴ روز متوالی با اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی بررسی شد که تغییرات دژنراتیو در سلول‌های کبدی مشاهده نشد و این بیانگر غیر سمی بودن عصاره سیاه‌دانه در آزمون سمیت حاد می‌باشد (۲۲).

کسب اجازه از مسئولین مراکز سلامت مورد نظر جهت جمع‌آوری واحدهای پژوهش اقدام کرد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: وجود حاملگی، شیردهی و یائسگی، قاعده بودن در هنگام مراجعه، مصرف داروهای واژینال، آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی در ۱۴ روز قبل از شروع پژوهش، مصرف الکل و داروهای ضد انعقاد مانند کومادین و دی‌سولیفرام، انجام مقاربت و یا دوش واژینال در ۲۴ ساعت گذشته، وجود سایر عفونت‌های واژینال تریکومونایی و کاندیدیایی و سرویسیت در هنگام مطالعه، وجود بیماری‌های شناخته شده طبی مانند دیابت، دیسکرازی‌های خونی، بیماری تیروئید و بیماری کبدی، داشتن خونریزی‌های غیرطبیعی رحمی، استفاده از IUD، غیر نرمال بودن سرویکس، پاپ اسمیر غیر طبیعی، وجود بیماری‌های التهابی لگن و وجود شرکای جنسی بود. اثبات واژینوز باکتریال بر اساس معیارهای آملسل بود. معیارهای آملسل شامل: ترشحات مهلبی رقیق، یکنواخت سفید - خاکستری یا سفید متمایل به زرد، PH مهلبی بیشتر یا مساوی ۴/۵، تست ویف مثبت و وجود سلول‌های کلیدی در نمونه اسمیر مرطوب مهبل بود. بر اساس معیار آملسل در صورتی تشخیص واژینوز باکتریال مطرح می‌شود که حداقل ۳ معیار از ۴ مورد فوق مثبت شود.

عدم تحمل دارو، اجبار به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، خودداری از مصرف دارو بیش از یک بار، استفاده از داروهای ضد واژینوز باکتریال دیگر همراه با داروهای داده شده، داشتن مقاربت جنسی بدون استفاده از کاندوم و همچنین پریود شدن طی مدت درمان به عنوان معیارهای خروج حین مطالعه در نظر گرفته شدند.

ابزار گردآوری داده‌ها شامل پرسشنامه مشخصات فردی و شکایت بیمار، فرم ثبت اطلاعات مربوط به شاخص توده بدنی و تشخیص بیماری قبل و بعد از درمان و فرم ثبت اطلاعات بر اساس کارت مصرف دارو بود که روایی آن‌ها به روش روایی محتوا تعیین شد؛ به این ترتیب که پس از مطالعه کتب و نشریات علمی در زمینه موضوع تحقیق، فرم‌های مربوطه تحت نظر استاتید راهنما و مشاور تنظیم شد و پس از نظرات اصلاحی ۱۰ نفر از

اعضای هیئت علمی گروه مامایی دانشکده پرستاری و مامایی مشهد منظور شد و فرم‌های نهایی تنظیم و جهت گردآوری داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

پایایی فرم‌های مصاحبه شماره ۱ (فرم انتخاب واحد پژوهش)، فرم مصاحبه شماره ۲ (مشخصات واحد پژوهش در بدو ورود به مطالعه)، فرم شماره ۳ (پیگیری پس از اتمام درمان)، فرم ثبت اطلاعات بر اساس کارت مصرف دارو و تخفیف علائم و نشانه‌ها و کارت کنترل مصرف دارو از طریق پایایی درونی و با محاسبه ضریب همبستگی آلفای کرونباخ سنجیده شد؛ بدین‌صورت که طی مطالعه مقدماتی و با مشارکت ۱۰ نفر از واحدهای پژوهش که همکاری بیشتری با پژوهشگر داشتند، در یک‌بار سنجش فرم‌ها تکمیل شد. سپس ضریب همبستگی آلفای کرونباخ برای آن تعیین شد که پایایی آنها به ترتیب با ۰/۹۱، ۰/۸۵، ۰/۸۳، ۰/۸۸ و ۰/۸۰ مورد تأیید قرار گرفت و در مطالعه استفاده شد.

پایایی فرم مشاهده شماره ۱ و چک لیست ثبت اطلاعات مربوط به شاخص توده بدنی و تشخیص بیماری به روش پایایی هم ارز تعیین شد؛ به این ترتیب که این فرم‌ها در مورد ۱۰ نفر از واحدهای پژوهش همزمان توسط پژوهشگر و استاد راهنما تکمیل شد، سپس ضریب همبستگی بین نتایج ۰/۷۹ به دست آمد. در تمام طول مدت مطالعه تمام معاینات بالینی توسط پژوهشگر انجام شد. پایایی مهارت پژوهشگر در معاینه واژینال به روش توافق ارزیابان تعیین شد؛ به این ترتیب که این فرم‌ها در مورد ۱۰ نفر از واحدهای پژوهش همزمان توسط پژوهشگر و استاد راهنما طی مطالعه مقدماتی و در یک‌بار سنجش انجام شد و ضریب همبستگی اسپیرمن برای تعیین میزان همبستگی معاینه واژینال دو نفر مورد استفاده قرار گرفت که با $I=0/79$ تأیید شد.

در این مطالعه روش نمونه‌گیری در مرحله اول غیر احتمالی آسان و در مرحله دوم با تخصیص تصادفی بود. زنانی که با علائم واژینوز باکتریال مراجعه می‌کردند و دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، به عنوان واحد پژوهش در نظر گرفته شدند. سپس به صورت تصادفی به دو گروه شیاف واژینال باکتریال و قرص خوراکی مترونیدازول که در بسته‌بندی کاملاً یکسان و دارای

در این مطالعه شیاف واژینال فیتوواژکس تولید شرکت داروسازی سبز داروی اصفهان توسط استاد مشاور داروساز از این شرکت تهیه و در اختیار کمک پژوهشگر قرار گرفت. همچنین کمک پژوهشگر قرص مترونیدازول خوراکی ۲۵۰ میلی‌گرمی ساخت شرکت پارس دارو را از داروخانه تهیه کرد. همچنین قرص و شیاف‌های پلاسبو (از نظر رنگ، اندازه، شکل ظاهری مشابه قرص مترونیدازول و شیاف فیتوواژکس) به سفارش پژوهشگر در آزمایشگاه صنعتی دانشکده داروسازی مشهد ساخته شد و توسط کمک پژوهشگر تحویل گرفته شد.

کمک پژوهشگر کیسه‌های نایلونی جهت قرص‌ها و قوطی پلاستیکی جهت نگهداری شیاف‌ها تهیه نمود. سپس قرص‌های خوراکی مترونیدازول را از بسته‌های خود خارج نمود و به تعداد ۲۸ عدد در هر کیسه نایلونی قرار داد. قرص‌های خوراکی پلاسبو را نیز که کاملاً مشابه قرص‌های خوراکی مترونیدازول بود به تعداد ۲۸ عدد در کیسه‌های نایلونی قرار داد. شیاف‌های واژینال فیتوواژکس را نیز از بسته‌های خود خارج نمود و به تعداد ۷ عدد در قوطی‌های پلاستیکی قرار داد. شیاف‌های واژینال پلاسبو را نیز که کاملاً مشابه شیاف‌های فیتوواژکس بود به تعداد ۷ عدد داخل قوطی‌های پلاستیکی قرار داد. لازم به ذکر است قوطی و کیسه‌های نایلونی نیز مشابه هم بودند. سپس کمک پژوهشگر به طور تصادفی به آن‌ها گروه F و D نامید؛ به طوری که در گروه F شیاف واژینال فیتوواژکس و قرص خوراکی پلاسبو و در گروه D قرص خوراکی مترونیدازول و شیاف واژینال پلاسبو و در هر گروه ۷ عدد اپلیکاتور قرار داد و سپس در اختیار پژوهشگر قرار داد. پژوهشگر پس از تأیید تشخیص بالینی واژینوز باکتریال در واحد پژوهش بسته‌های مورد نظر (گروه D یا F) را در اختیار واحد پژوهش قرار داد و به واحد پژوهش توصیه نمود شیاف‌ها را هر شب یک عدد به مدت ۷ شب به صورت واژینال استفاده کند و قرص‌ها را هر ۱۲ ساعت دو عدد به مدت ۷ روز استفاده کند. به واحدهای پژوهش طبقه استعمال دارو و استفاده از اپلیکاتور و رعایت نکات بهداشتی آموزش داده شد و از آنها خواسته شد که ظروف پلاستیکی حاوی شیاف‌ها را در طبقه فوقانی

برچسب F و D بودند، تخصیص یافتند. روش تخصیص تصادفی بدین صورت بود که در روز اول نمونه‌گیری در مرکز سلامت جامعه شهری چهارده معصوم، پژوهشگر با انداختن سکه روزهای زوج و فرد را به کدهای درمانی F و D تخصیص داد. توضیح اینکه تخصیص روزها در دو مرکز متضاد یکدیگر بوده است؛ به نحوی که روزهای زوج مرکز چهارده معصوم با روزهای فرد مرکز همت‌آباد تخصیص به یک کد درمانی داشت.

در این مطالعه نمونه‌ها پس از دادن رضایت‌نامه آگاهانه کتبی و تکمیل فرم مصاحبه جهت انتخاب واحد پژوهش توسط پژوهشگر، تحت معاینه لگنی و نمونه‌برداری قرار گرفتند. واحدهای پژوهش در وضعیت لیتاتومی قرار گرفته و مهبل و ولو از نظر وجود التهاب و قرمزی بررسی شد، سپس پژوهشگر با قرار دادن اسپیکولوم استریل یک‌بار مصرف سرویکس را از نظر التهاب، قرمزی و ترشحات را از نظر شکل، رنگ، بو و قوام بررسی و سایر واژینیت‌ها را رد نمود. در صورت داشتن ترشحات سفید خاکستری هموزن و یکنواخت، مقداری از ترشحات توسط سواپ پنبه‌ای استریل از ترشحات بخش فوقانی دیواره‌های جانبی و خلفی گرفته شد. ترشحات سواپ بلافاصله روی یک لام قرار داده شد و به آن یک قطره محلول هیدروکسید پتاسیم ۱۰٪ اضافه و لام از نظر بوی آمین (تست ویف) بررسی شد و در صورت استشمام بوی آمین تست مثبت بود.

جهت تعیین PH مهبل از کاغذ PH سنج (مرک آلمان با محدوده ۱۴-۰) استفاده شد. PH مهبل یک دقیقه پس از تماس نوار PH سنج با دیواره واژن، توسط پژوهشگر اندازه‌گیری شد. پس از تغییر رنگ با رنگ‌های استاندارد روی جعبه توسط پژوهشگر تطبیق داده شد. در صورتی که PH بیشتر یا مساوی ۴/۵ ($PH \leq 6$) بود، تست ویف مثبت تلقی می‌شد.

پژوهشگر پس از انجام معاینه، اسپیکولوم را خارج و فرم مشخصات فردی و شکایت بیمار و فرم ثبت اطلاعات مربوط به شاخص توده بدنی و تشخیص بیماری را تکمیل نمود و کارت کنترل مصرف دارو را به واحد پژوهش می‌داد و در مرحله بعد برای واحد پژوهش دارو تجویز می‌شد.

یخچال و دور از دسترس اطفال نگه دارد و از آنها خواسته شد در طی درمان مقاربت جنسی نداشته و یا از کاندوم استفاده نمایند و از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر داروهای واژینال خودداری کنند.

همچنین کارت کنترل مصرف دارو به واحدهای پژوهش داده شد و پژوهشگر آموزش‌های لازم را در مورد نحوه تکمیل آن به واحدهای پژوهش داد و از واحدهای پژوهش خواسته شد این فرم را تکمیل و در مراجعه بعدی همراه خود بیاورند. همچنین جهت آگاهی واحدهای پژوهش در پشت کارت کنترل مصرف دارو، اطلاعاتی به زبان ساده در مورد رعایت نکات بهداشتی ذکر شد.

واحدهای پژوهشی که دوره درمان را تکمیل نمودند، در صورتی که ۷-۱۰ روز پس از اتمام درمان عادت ماهیانه نبودند، توسط پژوهشگر تحت معاینه ژنیکولوژیک جهت بررسی سه معیار آمسل قرار گرفتند و فرم ثبت اطلاعات شاخص توده بدنی و تشخیص بیماری بعد درمان و فرم ثبت اطلاعات بر اساس کارت کنترل مصرف دارو تکمیل

شد. موفقیت درمان به صورت عدم وجود هر سه معیار آمسل بود و در غیر این صورت شکست درمانی محسوب می‌شد. در صورت عدم درمان بیمار، درمان مجدد طبق نظر متخصص محترم زنان صورت گرفت.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و روش‌های آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) و آزمون‌های تی مستقل، کای اسکوئر، دقیق فیشر و مک نمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج آزمون تی، بین سن، شاخص توده بدنی، مدت زمان ازدواج، شاخص توده بدنی، فاصله زایمان و تعداد زایمان در بین دو گروه درمانی تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت و دو گروه از این نظر همگن بودند ($p > 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرها در دو گروه درمانی شیاف واژینال فیتوواژکس و قرص خوراکی مترونیدازول در

زنان مبتلا به واژینوز باکتریال

سطح معنی‌داری*	گروه		متغیرها
	فیتوواژکس میانگین ± انحراف معیار	مترونیدازول میانگین ± انحراف معیار	
۰/۹۱۸	۳۲/۴ ± ۸/۴	۳۲/۱ ± ۷/۹	سن (سال)
۰/۶۳۵	۲۵/۹ ± ۴/۳	۲۶/۵ ± ۵/۷	شاخص توده بدنی
۰/۷۷۴	۱۲/۷ ± ۸/۶	۱۲/۱ ± ۷/۴	مدت ازدواج (سال)
۰/۲۳۵	۵/۹ ± ۴/۲	۴/۷ ± ۲/۸	فاصله زایمان (سال)
۰/۴۸۸	۲/۴ ± ۱/۱	۲/۲ ± ۱/۲	تعداد زایمان

* آزمون تی مستقل

مترونیدازول خانه‌دار بودند. واحدهای پژوهش از نظر شغل همسر در ۴ طبقه کارمند، کارگر، آزاد و بیکار قرار گرفتند. شغل همسر ۱۴ نفر (۴۵/۲٪) از زنان در گروه درمانی شیاف فیتوواژکس و ۱۳ نفر (۵۰٪) زنان در گروه قرص مترونیدازول آزاد بود. واحدهای پژوهش از نظر میزان درآمد خانواده در سه طبقه بیشتر از حد کفاف، در حد کفاف و کمتر از حد کفاف قرار گرفتند. میزان درآمد خانواده ۲۳ نفر (۷۴/۲٪) از زنان گروه شیاف فیتوواژکس و ۲۱ نفر (۸۰/۸٪) از زنان گروه مترونیدازول خوراکی در

واحدهای پژوهش از نظر میزان تحصیلات در ۵ طبقه خواندن و نوشتن، ابتدایی، راهنمایی، متوسطه و عالی قرار گرفتند. ۱۲ نفر (۳۸/۷٪) از افراد در گروه درمانی شیاف واژینال فیتوواژکس و ۱۲ نفر (۴۶/۲٪) از زنان در گروه درمانی قرص خوراکی مترونیدازول تحصیلات ابتدایی داشتند. همچنین واحدهای پژوهش از نظر شغل در سه طبقه خانه‌دار، محصل یا دانشجو و شاغل قرار گرفتند. ۲۶ نفر (۸۳/۹٪) از افراد گروه درمانی فیتوواژکس و ۲۶ نفر (۱۰۰٪) از زنان در گروه

معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($p > 0.05$) و در مقایسه نتایج معیارهای آمسل بعد از درمان در دو گروه درمانی مشخص شد که هر دو روش درمانی در برطرف کردن معیارهای آمسل مؤثر و یکسان عمل کرده‌اند (جدول ۲).

حد کفاف بود. بر اساس آزمون دقیق کای اسکوتر، بین دو گروه درمانی از نظر تحصیلات، شغل، شغل همسر و میزان درآمد خانواده تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0.05$). قبل از درمان نتیجه تست آمین، pH واژن، ترشحات هموژن سفید- خاکستری واژن در ۱۰۰٪ بیماران در هر گروه درمانی مثبت گزارش شد. از نظر معیارهای آمسل قبل از درمان تفاوت آماری

جدول ۲- مقایسه توزیع فراوانی زنان مبتلا به واژینوز باکتریال مورد مطالعه بر حسب معیارهای آمسل در قبل و بعد از درمان در دو گروه شیاف واژینال فیتوواژکس و قرص خوراکی مترونیدازول

معیارهای آمسل	متغیر		فیتوواژکس		سطح معنی‌داری*		مترونیدازول		سطح معنی‌داری*	
	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد
ترشحات هموژن سفید- خاکستری	۳۱	۸	۱۰۰/۰	۲۵/۸	۲۶	۰/۰۰۳	۲۶	۰/۰۰۳	۲۶	۰/۰۰۳
تست وایف مثبت	۳۱	۷	۱۰۰/۰	۲۲/۶	۲۶	۰/۰۰۱	۲۶	۰/۰۰۱	۲۶	۰/۰۰۱
میزان pH بیشتر از ۴/۵	۳۱	۸	۱۰۰/۰	۲۵/۸	۲۶	۰/۰۰۳	۲۶	۰/۰۰۳	۲۶	۰/۰۰۳

* آزمون مک نمار

پس از درمان در گروه مترونیدازول تفاوت آمای معنی‌داری وجود داشت ($p < 0.001$). همچنین بر اساس آزمون آماری مک نمار، بین علائم و نشانه‌های خارش، سوزش، دیسپارونی، التهاب، بوی ترشحات قبل و پس از درمان در گروه فیتوواژکس تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت ($p < 0.001$) (جدول ۳).

بر اساس آزمون تی مستقل، بین دو گروه درمانی از نظر شکایت خارش، سوزش، دیسپارونی، التهاب و بوی ترشحات قبل از درمان تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p = 0.236$). بر اساس آزمون آماری مک نمار، بین علائم و نشانه‌های خارش، سوزش، دیسپارونی، التهاب، بوی ترشحات قبل و

جدول ۳- مقایسه توزیع فراوانی زنان مبتلا به واژینوز باکتریال مورد مطالعه بر حسب شکایت بیماران در قبل و بعد از درمان در دو گروه شیاف واژینال فیتوواژکس و قرص خوراکی مترونیدازول

شکایات	متغیر		فیتوواژکس		سطح معنی‌داری*		مترونیدازول		سطح معنی‌داری*	
	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد
خارش	۱۲	۱	۳۸/۷	۳/۲	۹	۰/۰۰۱	۹	۰/۰۰۱	۹	۰/۰۰۱
سوزش	۱۸	۶	۵۸/۱	۱۹/۴	۱۲	۰/۰۰۱	۱۲	۰/۰۰۱	۱۲	۰/۰۰۱
دیسپارونی	۶	۲	۱۹/۴	۶/۵	۸	۰/۰۰۱	۸	۰/۰۰۱	۸	۰/۰۰۱
التهاب	۷	۰	۲۲/۶	۰/۰	۷	۰/۰۰۱	۷	۰/۰۰۱	۷	۰/۰۰۱

* آزمون مک نمار

اسکوتر، بین دو گروه درمانی از نظر موفقیت درمان تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p = 0.678$) و گروه درمانی مترونیدازول و فیتوواژکس از نظر کاری مشابه هم عمل کردند (جدول ۴).

در مطالعه حاضر، بهبود معیارهای آمسل به عنوان پاسخ درمانی در نظر گرفته شد. با توجه به یافته‌های پژوهش ۱۸ نفر (۶۹/۲٪) در گروه درمانی مترونیدازول و ۲۳ نفر (۷۴/۲٪) در گروه درمانی فیتوواژکس در درمان واژینوز باکتریال موفق بودند. بر اساس کای

جدول ۴- توزیع فراوانی زنان مبتلا به واژینوز باکتریال مورد مطالعه بر حسب شاخص‌های موفقیت درمانی واژینوز باکتریال پس از درمان در دو گروه شیاف واژینال فیتوواژکس و قرص خوراکی مترونیدازول

شاخص موفقیت درمانی واژینوز باکتریال	فیتوواژکس		مترونیدازول		سطح معنی‌داری*
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
برطرف شدن ترشحات سفید خاکستری	بلی	۲۳	۷۴/۲	۱۸	۶۹/۲
	خیر	۸	۲۵/۸	۸	۳۰/۸
	کل	۳۱	۱۰۰/۰	۲۶	۱۰۰/۰
منفی شدن تست ویف	بلی	۲۴	۷۷/۴	۲۰	۷۶/۹
	خیر	۷	۲۲/۶	۶	۲۳/۱
	کل	۳۱	۱۰۰/۰	۲۶	۱۰۰/۰
PH کمتر از ۴/۵	بلی	۲۳	۷۴/۲	۱۸	۶۹/۲
	خیر	۸	۲۵/۸	۸	۳۰/۸
	کل	۳۱	۱۰۰/۰	۲۶	۱۰۰/۰

* آزمون کای اسکوئر

بحث

در این مطالعه برای اولین بار تأثیر فیتوواژکس بر درمان واژینوز باکتریال مشابه با مترونیدازول نشان داده شد. در مطالعه سویزی (۲۰۰۷) تحت عنوان "مقایسه اثر درمانی شیاف واژینال سیاه‌دانه (۰/۲) با شیاف واژینال کلوتریمازول در درمان کاندیداز واژن"، موفقیت درمانی در زنان تحت درمان با شیاف واژینال کلوتریمازول ۶۲٪ و در گروه شیاف واژینال سیاه‌دانه ۸۴٪ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود. در این مطالعه موفقیت درمان گروه سیاه‌دانه با موفقیت درمان فیتوواژکس با مطالعه حاضر همخوانی داشت که از علل این همخوانی می‌توان به ماده مؤثر فیتوواژکس (سیاه‌دانه) اشاره کرد. سیاه‌دانه با داشتن ترکیباتی همچون تیمول و کارواکرول، خاصیت ضد قارچی دارد (۳۰). نتایج مطالعه مورسی (۲۰۰۰)، حنفی و همکار (۱۹۹۱)، اریسی و همکاران (۲۰۰۵)، حسین‌زاده و همکاران (۲۰۰۷) و سلمان خان و همکار (۲۰۰۸) نشان داد که سیاه‌دانه دارای اثرات آنتی باکتریال علیه باکتری‌های گرم مثبت و منفی می‌باشد (۳۶-۳۴، ۳۰، ۲۳) که نتایج این مطالعات با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت.

در مطالعه مورسی (۲۰۰۰) با هدف "بررسی اثر آنتی میکروبیال عصاره سیاه‌دانه در باکتری‌های گرم مثبت و منفی"، ۱۶ گونه باکتری گرم منفی و ۶ گونه گرم مثبت بررسی شد. در این مطالعه سیاه‌دانه اثر مهاری بر روی

هر ۲۲ گونه باکتری گرم مثبت و منفی داشت و همچنین در این مطالعه اثر سیاه‌دانه بر روی باکتری‌های گرم منفی بیشتر از باکتری‌های گرم مثبت بود (۳۳). نتایج مطالعه حنفی و همکار (۱۹۹۱) با عنوان "مطالعه فعالیت آنتی‌باکتریال سیاه‌دانه" نشان داد که سیاه‌دانه اثر مهاری بر روی باکتری‌های گرم منفی از جمله استافیلوکوک اورئوس، اش‌ریشیاکلی، پسودومونا آئروژینوزا و کاندیدا آلبیکنس دارد (۳۴). مطالعه اریسی و همکاران (۲۰۰۵) با عنوان "بررسی اثر آنتی میکروبیال روغن سیاه‌دانه" که بر روی ۲۴ گونه باکتری گرم مثبت و منفی انجام شد، نشان داد سیاه‌دانه با غلظت ۱٪ و ۲٪ اثر مهاری بر روی ۲۴ گونه باکتری گرم منفی و گرم مثبت دارد (۳۵). در مطالعه سلمان خان و همکار (۲۰۰۸) که با هدف بررسی فعالیت آنتی باکتریال سیاه‌دانه انجام شد، اثر آنتی‌باکتریال سیاه‌دانه بر روی ۷ گونه از باکتری‌های گرم مثبت و منفی بررسی شد و نشان داد سیاه‌دانه اثر مهاری بر روی باکتری‌های گرم مثبت و منفی دارد (۳۶). مطالعه حسین‌زاده و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد اسانس متانولی و کلروفرمی سیاه‌دانه خاصیت میکروبی علیه اش‌ریشیاکلی دارد. همچنین این مطالعه نشان داد اسانس سیاه‌دانه با دوزهای پایین اثر بیشتری دارد (۲۳).

در مطالعه سیمبر و همکاران (۲۰۰۸) تحت عنوان "مقایسه تأثیر کرم واژینال آویشن شیرازی و ژل واژینال مترونیدازول بر واژینوز باکتریال"، موفقیت درمان در زنان

فاگوسیت شده از ۳-۱ ذره به ۲۰-۴ ذره در هر سلول افزایش نشان داد. نتایج این مطالعه نشان داد که سیاه‌دانه همچنین موجب افزایش لنفوسیت و منوسیت‌های خون محیطی می‌شود (۲۸).

همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد سیاه‌دانه همانند مترونیدازول تأثیر آنتی‌بیوتیکی مشابه در برطرف کردن شکایت‌های بیماری و معیار آمسل در افراد مبتلا به واژینوز باکتریال دارد. در مطالعه حاضر ترشحات هموزن یکنواخت خاکستری از ۱۰۰٪ به ۲۲/۶٪، میزان pH بیش از ۴/۵ از ۱۰۰٪ به ۲۵/۸٪ و تست ویف از ۱۰۰٪ به ۲۲/۶٪ کاهش یافت. در مطالعه سیمبر و همکاران (۲۰۰۸) ترشحات هموزن خاکستری از ۱۰۰٪ به ۹/۳٪ و تست ویف از ۸۱/۸٪ به ۶/۸٪ و pH بیشتر از ۴/۵ از ۹۰/۹٪ به ۴۰/۹٪ کاهش یافت (۱۹). این نتایج با مطالعه حاضر همخوانی داشت که از علل همخوانی می‌توان به اثر آویشن و خاصیت ضد میکروبی تیمول و کارواکرول اشاره کرد.

در مطالعه حاضر بیماران در هر دو گروه از بوی بد ترشحات و سوزش شاکی بودند. در این مطالعه بوی بد ترشحات از ۱۰۰٪ به ۲۵/۸٪ و سوزش از ۵۸/۱٪ به ۱۹/۴٪ کاهش یافت که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود. در مطالعه سیمبر و همکاران (۲۰۰۸) نیز بیماران از ترشحات واژینال و بوی بد شاکی بودند که در این مطالعه ترشح واژینال از ۷۴٪ به ۱۹٪ و بوی بد ترشحات از ۷۲٪ به ۱۴٪ کاهش یافت (۱۹).

در مطالعه سویزی (۲۰۰۷) شکایت اصلی بیماران درمان شده با شیاف سیاه‌دانه و شیاف کلوتریمازول واژینال در درجه اول ترشحات غیرطبیعی و در درجه دوم تحریک ولو (ژنییتال خارجی) بود. این مطالعه نشان داد پس از درمان ۶۶٪ زنان در گروه شیاف واژینال کلوتریمازول و ۸۸٪ زنان در گروه سیاه‌دانه از شکایت اصلی خود رها شده‌اند و علائم بالینی رفع شده بود که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($p=0/013$) (۳۰). نتایج مطالعه سویزی با مطالعه حاضر همخوانی داشت که از علل آن می‌توان به ماده مؤثره فیتوواژکس (سیاه‌دانه) اشاره کرد.

تحت درمان با کرم واژینال آویشن شیرازی ۹۲/۰٪ و در گروه ژل واژینال مترونیدازول ۰/۷۵٪، ۹۵/۵٪ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتایج این مطالعه به نوعی با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت، زیرا در مطالعه حاضر درصد موفقیت درمانی شیاف فیتوواژکس و قرص مترونیدازول خوراکی از نظر آماری معنی‌دار نبود که از علل این همخوانی می‌توان به خاصیت آنتی‌باکتریال آویشن شیرازی اشاره کرد. آویشن شیرازی با داشتن ترکیبات فنلی مانند تیمول و کارواکرول خاصیت آنتی‌باکتریال علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را دارد. سیاه‌دانه نیز به دلیل داشتن ترکیباتی همچون کارواکرول و تیمول، خاصیت آنتی‌باکتریال علیه باکتری‌های واژینوز باکتریال دارد (۱۹).

تیمول و کارواکرول از طریق تغییر در نفوذپذیری غشای سلول، اثر خود را اعمال می‌کنند (۲۵). تیموکینین و دی‌هیدروتیموکینین از طریق افزایش خواص ایمنی‌زایی سلول‌های T اثر خود را اعمال می‌کنند. همچنین تیموکینین از تشکیل بیوفیلم باکتری‌ها جلوگیری می‌کند (۲۷). آلوز و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند باکتری‌های واژینوز باکتریال تمایل به تشکیل بیوفیلم دارند که بیشترین موارد مربوط به گاردنرلا واژینالیس مشاهده شد (۲۶).

مطالعه چاپ و همکاران (۲۰۱۱) تحت عنوان "بررسی فعالیت آنتی‌باکتریال تیموکینین در سیاه‌دانه و جلوگیری از تشکیل بیوفیلم باکتری‌ها"، نشان داد تیموکینین قادر به مهار بیوفیلم و جلوگیری از تشکیل آن می‌باشد. همچنین این مطالعه نشان داد حداقل غلظت مهارکنندگی سیاه‌دانه در استافیلوکوک اورئوس و استافیلوکوک اپیدرمیس ۳۲-۸ میکروگرم می‌باشد (۲۷). سیاه‌دانه موجب افزایش تحریک سیستم ایمنی می‌شود که این امر موجب افزایش کارایی آن در برابر انواع بیماری بوده است. مطالعه دلیرژ و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد سیاه‌دانه موجب افزایش نسبت سلول‌های T کمکی به T سرکوب‌کننده و افزایش سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود. در این تحقیق افزایش در شاخص بیگانه‌خواری (تعداد ماکروفاژهایی که بیگانه‌خواری کرده‌اند) و سرعت بیگانه‌خواری بررسی شد. تعداد ذرات

و شیاف واژینال فیتوواژکس در بهبود معیارهای آمسل تأثیر یکسان داشتند. به نظر می‌رسد شیاف واژینال فیتوواژکس می‌تواند جایگزین مناسبی برای قرص خوراکی مترونیدازول در درمان واژینوز باکتریال زنان به‌شمار آید.

تشکر و قدردانی

این مطالعه منتج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مامایی مصوب دانشگاه علوم پزشکی مشهد است که با شماره IRCT2015020320925N1 در مرکز کارآزمایی بالینی ثبت شده است. بدین‌وسیله از شورای محترم پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد و دانشکده پرستاری و مامایی مشهد و کارکنان مرکز بهداشت چهارده معصوم و همت‌آباد مشهد و همچنین از واحدهای پژوهش که در انجام این مطالعه همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

در مطالعه حاضر یکی از عوارض جانبی شیاف واژینال فیتوواژکس، سوزش مختصر واژن بود که در ۸ نفر (۱۲/۹٪) در دو روز اول درمان مشاهده شد که به نظر می‌رسد این عارضه مربوط به تیمول باشد (۱۹)، در حالی که در مطالعه سویزی چنین عارضه‌ای گزارش نشده است و از این جهت با مطالعه حاضر همخوانی نداشت. از محدودیت‌های این مطالعه این بود که وجود سلول‌های کلیدی در نمونه‌ها و اسمیر مرطوب به دلیل پرهزینه بودن، وقت‌گیر بودن و نیاز به وجود متخصصین و امکانات آزمایشگاهی، بررسی نشد که با در نظر گرفتن وجود سه معیار آمسل سعی در کنترل آن شد.

نتیجه‌گیری

قرص خوراکی مترونیدازول و شیاف واژینال فیتوواژکس در کاهش شکایت مبتلایان به واژینوز باکتریال به صورت یکسان عمل کردند. همچنین قرص خوراکی مترونیدازول

منابع

- Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A. Kistner's gynecology and women's health. New York: Mosby Incorporated; 1999.
- Novak E, Berek JS. Berek & Novak's gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Hacker NF, Gambone JC, Hobel CJ. Hacker & Moore's essentials of obstetrics and gynecology. New York: Elsevier Health Sciences; 2015.
- Varney H, Kriebs JM, Gegor CL. Varney's midwifery. Massachusetts: Jones & Bartlett Learning; 2004. P. 445-7.
- Marshall JE, Raynor MD. Myles' textbook for midwives. New York: Elsevier Health Sciences; 2014.
- Dadhwal V, Hariprasad R, Mittal S, Kapil A. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnant women and predictive value of clinical diagnosis. Arch Gynecol Obstet 2010; 281(1):101-4.
- Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 national health and nutrition examination survey data. Obstet Gynecol 2007; 109(1):114-20.
- Borjian S, Shojaei H, Shabani M, Deris F. Diagnosis of gardenella associated vaginosis in Borujen women's outpatient Clinic, 2000. J Shahrekord Univ Med Sci 2002; 3(4):38-44. (Persian).
- Farahmand M, Abedini M, Hashemi Z. Prevalence of vaginitis in Iranian women--symptoms and clinical association. Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch 2012; 22(1):62-8. (Persian).
- Mitchell H. Vaginal discharge--causes, diagnosis, and treatment. BMJ 2004; 328(7451):1306-8.
- Brandt M, Abels C, May T, Lohmann K, Schmidts-Winkler I, Hoyme U. Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 141(2):158-62.
- Zahiroddin R, Dibajnia P, Ershadi M. Metronidazole exacerbates Schizophrenia neuropsychiatry symptoms about two cases. J Microbiol Knowl 2009; 1(4):59-62. (Persian).
- Sohrabi D, Alipour M, Awsat Mellati A. Effect of metronidazole on spermatogenesis, plasma gonadotrophins and testosterone in rats. Int J Reprod BioMed 2007; 5(2):69-72.
- Nagaraja P. Antibiotic resistance of Gardnerella vaginalis in recurrent bacterial vaginosis. Indian J Med Microbiol 2008; 26(2):155-7.
- Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev 1999; 12(4):564-82.
- Mosaddegh M, Naghibi FI. Traditional medicine: past & present. Tradit Med Mater Med 2002; 1:2-20.
- Mohammadzadeh F, Dolatian M, Jorjani M, Majd HA, Borumandnia N. Comparing the therapeutic effects of garlic tablet and oral metronidazole on bacterial vaginosis: a randomized controlled clinical trial. Iran Red Crescent Med J 2014; 16(7):e19118.

18. Mohammadzadeh Z, Mohammadalizadeh Charandabi S, Farshbaf Khalili A, Javadzadeh Y. The effect of hypericum perforatum vaginal gel in treatment of bacterial vaginosis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 16(56):17-27. (Persian).
19. Simbar M, Azarbad Z, Mojab F, Majd HA. A comparative study of the therapeutic effects of the *Zataria multiflora* vaginal cream and metronidazole vaginal gel on bacterial vaginosis. *Phytomedicine* 2008; 15(12):1025-31.
20. Nickavar B, Mojab F, Javidnia K, Amoli MA. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Z Naturforsch C* 2003; 58(9-10):629-31.
21. El-Dakhkhny M, Madi N, Lembert N, Ammon H. *Nigella sativa* oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *J Ethnopharmacol* 2002; 81(2):161-4.
22. Vahdati-Mashhadian N, Rakhshandeh H, Omidi A. An investigation on LD50 and subacute hepatic toxicity of *Nigella sativa* seed extracts in mice. *Pharmazie* 2005; 60(7):544-7.
23. Hosseinzadeh H, Fazly Bazzaz BS, Haghi MM. Antibacterial activity of total extracts and essential oil of *Nigella sativa* L. seeds in mice. *Pharmacologyonline* 2007; 2:429-35.
24. Bakathir HA, Abbas NA. Detection of the antibacterial effect of *nigella sativa* ground seeds with water. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2011; 8(2):159-64.
25. Sabzali S, Bakhtiyari S, Rostamzad A, Zamanian Azodi M. Comparison of antibacterial effect of *Thymbra spicata*'s essential oils with common therapeutic antibiotics. *Res Med* 2013; 36(5):1-6.
26. Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an in vitro biofilm formation model. *J Infect Dis* 2014; 210(4):593-6.
27. Chaieb K, Kouidhi B, Jrah H, Mahdouani K, Bakhrouf A. Antibacterial activity of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* and its potency to prevent bacterial biofilm formation. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11(1):29.
28. Delirejh N, Morshedi A, Athari SS. Survey of the effect of powder *nigella sativa* (black seed) in increasing of monocyte phagocytosis in quinea pig. *Horizon Med Sci* 2010; 16(3):55-63.
29. Agarwal R, Kharya MD, Shrivastava R. Antimicrobial & anthelmintic activities of the essential oil of *Nigella sativa* Linn. *Indian J Exp Biol* 1979; 17(11):1264-5.
30. Sovizi B. comparison of the effect of *Nigella Sativa* suppository with Clotrimazole vaginal tablet in treatment of vaginal candidiasis. [PhD Dissertation]. Mashhad, Iran: Mashhad University of Medical Sciences, School of Medicine; 2007. (Persian).
31. Akloul R, Benkaci-Ali F, Zerrouki M, Epe G. Composition and biological activities of the essential oil of *Nigella sativa* seeds isolated by accelerated microwave steam distillation with cryogenic grinding. *Am J Essent Oils Natur Prod* 2014; 1(3):23-33.
32. El-Tahir KE, Bakeet DM. The black seed *Nigella sativa* Linnaeus-A mine for multi cures: a plea for urgent clinical evaluation of its volatile oil. *J Taibah Univ Med Sci* 2006; 1(1):1-19.
33. Morsi NM. Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiol Pol* 2000; 49(1):63-74.
34. Hanafy MS, Hatem ME. Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cumin). *J Ethnopharmacol* 1991; 34(2-3):275-8.
35. Arici M, Sagdic O, Gecgel U. Antibacterial effect of Turkish black cumin (*Nigella sativa* L.) oils. *Grasas Aceit* 2005; 56(4):259-62.
36. Salman MT, Khan RA, Shukla I. Antimicrobial activity of *Nigella sativa* Linn. seed oil against multi-drug resistant bacteria from clinical isolates. *Indian J Natl Prod Res* 2008; 7(1):10-4.
- 37.