

## مقایسه اثر کرم مهبل‌گی و کلوتریمازول بر بهبود

## علائم بالینی واژینیت کاندیدیایی زنان دیابتی

رها پیروزمند<sup>۱</sup>، مهین تفضلی<sup>۲\*</sup>، دکتر حسن رخشنده<sup>۳</sup>، دکتر علی ناصری<sup>۴</sup>، دکتر فریده اخلاقی<sup>۵</sup>، دکتر محمدتقی شاکری<sup>۶</sup>، محمود پریان<sup>۷</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه مامایی، مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشیار گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۶. استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۷. کارشناس ارشد انگل‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۰۸

## خلاصه

**مقدمه:** واژینیت، شایع‌ترین مشکل بیماری‌های زنان است. در بین انواع واژینیت، نوع کاندیدیایی، دومین علت شایع واژینیت زنان می‌باشد. دیابت از عوامل مساعدکننده بیماری قارچی واژن شناخته شده است. درمان مرسوم عفونت کاندیدیایی، کرم واژینال کلوتریمازول است، اما این دارو دارای عوارض جانبی شامل قرمزی، سوزش و تحریکات واژن، بثورات جلدی است. اثرات ضد قارچی و کاهنده قندخون در مطالعات آزمایشگاهی و بالینی نشان داده شده است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر کرم مهبل‌گی و کلوتریمازول در درمان واژینیت کاندیدیایی زنان دیابتی انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده در سال ۹۸-۱۳۹۷ بر روی ۶۸ بیمار دیابتی مبتلا به عفونت کاندیدیایی مهبل در مشهد انجام گرفت. ۳۴ نفر در گروه مریم‌گی و ۳۴ نفر در گروه کلوتریمازول قرار گرفتند. عفونت کاندیدیایی به وسیله علائم بالینی، آزمایش اسمیر مرطوب و کشت ترشحات در محیط سابورو دکستروز آگار تشخیص داده شد. کرم مهبل‌گی و کلوتریمازول شبی یک اپلیکاتور به مدت ۷ شب تجویز گردید و پیگیری  $1 \pm 7$  روز بعد انجام شد. گردآوری داده‌ها با استفاده از چک‌لیست ثبت اطلاعات فردی و ثبت علائم و مشاهدات انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های تی مستقل، کای دو، من‌ویتنی، مک نمار و آزمون ویلکاکسون انجام گرفت. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** بهبود ترشح در گروه مریم‌گی نسبت به کلوتریمازول اختلاف آماری معنی‌داری داشت ( $p < 0/001$ )، در صورتی که بهبود سایر علائم شامل تحریک فرج و مهبل ( $p = 0/317$ )، خارش ( $p = 0/093$ )، سوزش ( $p = 0/383$ ) و درد بعد از مقاربت ( $p = 0/067$ ) در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت.

**نتیجه‌گیری:** کرم مهبل‌گی و کلوتریمازول هر دو سبب بهبود علائم بالینی عفونت کاندیدیایی مهبل شده و اثرات درمانی این دو دارو با هم مشابه است.

**کلمات کلیدی:** دیابت، عفونت کاندیدای مهبل‌گی، مریم‌گی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: مهین تفضلی؛ مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۵۹۱۵۱۱؛ پست الکترونیک: tafazoli18@gmail.com

قارچ ضرورت دارد (۱۴). کلوتریمازول، از رایج‌ترین داروهای مورد استفاده در درمان این عارضه می‌باشد و ضدقارچی است که به‌صورت کرم واژینال، محلول موضعی و قرص واژینال استفاده می‌شود، اما در کنار خاصیت درمانی، دارای عوارضی همچون کهیر، تاول، سوزش، خارش و سایر علائم تحریکی است (۱۵، ۱۶). از آنجایی که روزبه‌روز مقاومت باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها زیادتر می‌شود، نیاز فوری به کشف یا توسعه داروهای جدید و مؤثر برای درمان این عفونت‌ها وجود دارد. قطعاً یکی از راه‌های جایگزین در این زمینه می‌تواند استفاده از طب مکمل و گیاهان دارویی باشد (۱۷، ۱۸). از آنجایی که بیماری دیابت نیز یک بیماری مزمن و ناتوان‌کننده است که بر کیفیت زندگی مبتلایان تأثیر می‌گذارد، گرایش این بیماران به استفاده از روش‌های مکمل و جایگزین در دهه‌های اخیر افزایش یافته است (۱۹، ۲۰). پژوهش‌های فراوانی نشان داده‌اند که بیش از ۴۰۰ گونه گیاهی دارای فعالیت کاهش‌دهنده قندخون بوده و تعداد زیادی از آنها فعالیت ضدقارچی بالایی نیز دارند. مریم‌گلی با نام علمی *salvia officinalis* که گیاه بومی کشورهای حوزه مدیترانه بوده و در ایران نیز رشد می‌کند، سال‌های متعددی به‌عنوان داروی مؤثر گیاهی مورد استفاده بوده است. گیاه مریم‌گلی دارای خواص ضد قارچی، کاهش‌دهنده قندخون، ضد میکروبی و ضد التهابی، کاهنده لیپید خون، تقویت‌کننده سیستم ایمنی، ضد گرگرفتگی در زنان یائسه، ضد درد و ضد تشنج، آنتی‌اکسیدان و ضدسرطان، توقف خونریزی و تمیز نگه داشتن زخم‌ها، و آنتی اسپاسمودیک می‌باشد (۲۱). مطالعه بهرادمش و همکاران (۲۰۱۳) تأثیر آنتی‌اکسیدانی خوبی را برای مریم‌گلی نشان داد (۲۲). ترکیبات عمده موجود در گیاه مریم‌گلی شامل: توجون‌ها، سینئول، کامفر، پی‌نن، سالویجین و فلاونوئیدها است. سالویجین و فلاونوئیدهای موجود در گیاه مریم‌گلی اثر ضد دیابتی و مونوترپن‌ها و سزی‌کوی‌ترین‌ها شامل توجون، پینن، کامفن و ۱ و ۸ سینئول، اثر ضد قارچی دارند (۲۱، ۲۳). آژانس داروی اروپا (EMA)<sup>۱</sup> (۲۰۱۶) توصیه می‌کند مصرف روزانه

## مقدمه

واژینیت، شایع‌ترین مشکل بیماری‌های زنان و مسئول ۱۰ میلیون ویزیت مطبی در سال است (۱). در بین انواع واژینیت، نوع کاندیدیایی بعد از واژینوز باکتریال، دومین علت شایع واژینیت زنان می‌باشد (۲). تخمین زده می‌شود که ۷۵٪ از زنان حداقل یک‌بار، ۴۵٪ آنها ۲ بار و ۵٪ زنان نیز بیش از ۴ بار در سال در طول زندگی دچار واژینیت کاندیدیایی می‌شوند. این عفونت را می‌توان در یک سوم زنان بدون علامت و یا در ۷۰٪ زنان در طی یک دوره یک ساله مشاهده کرد (۳). قارچ کاندیدا، جزء فلورهای طبیعی بافت‌های مخاطی از جمله واژن می‌باشد. عامل بیش از ۹۰-۸۵٪ از این موارد، کاندیدا آلبیکنس است، زیرا این مخمر بیش از سایر موارد کاندیدا، تمایل به متصل شدن به مخاط واژن را دارد (۴-۷). بیماران با دیابت ملیتوس در خطر بالای عفونت کاندیدیازیس واژینال هستند. امروزه بیماری کاندیدیازیس واژینال به‌علت مقاومت به درمان و همچنین افزایش خطر عود، به‌عنوان یک مشکل مهم در بیماران دیابتی مطرح می‌باشد (۸). مطالعه گورسوی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که حضور بیشتر کلونیزاسیون کاندیدا آلبیکنس در واژن در بیماران دیابتی وجود دارد (۹). نتایج مطالعه سویوسن و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که در بیماران مبتلا به دیابت، کلونیزاسیون کاندیدا آلبیکنس به میزان ۴۰٪ در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد (۱۰).

میزان شیوع واژینیت کاندیدیایی در ایالات متحده آمریکا و پنج کشور اروپایی حدود ۲۹-۴۹٪ است (۱۱). این میزان در ایران بین ۳۵/۵-۴/۱٪ گزارش شده است (۱۲). علائم مشخصه واژینیت کاندیدیایی، خارش یا سوزش (۲۷٪)، دیزوری (۳۳٪) و یا هر دوی این علائم می‌باشد. خارش ممکن است شدید بوده و در ناحیه مهبل یا فرج احساس شود و سوزش نیز با سوزش ادرار و یا مقاربت دردناک همراه است. ترشحات عفونت کاندیدیایی اغلب به‌صورت پنیری، غلیظ، سفید و تکه‌ای و یا رقیق و آبکی می‌باشد (۱۳). تشخیص با استفاده از شرح‌حال، معاینات بالینی و ارزیابی میکروسکوپی می‌باشد. در صورت واضح نبودن معاینات بالینی و مشاهده میکروسکوپی، کشت

<sup>1</sup> European Medicines Agency

پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق توسط پژوهشگر، واحدهای پژوهش به دو گروه استفاده کننده کرم واژینال کلوتریمازول و مریم‌گلی تقسیم شدند. کرم واژینال کلوتریمازول ۱٪ ساخت شرکت پارس دارو و همچنین مریم‌گلی از مرکز هرباریوم دانشگاه فردوسی مشهد به شماره هرباریوم ۱۳۲۵۲ تهیه شد. اندام‌های هوایی بعد از جمع‌آوری گیاه در مکانی دور از نور مستقیم خورشید و در مقابل جریان هوا خشک شدند. پس از خشک شدن مریم‌گلی و جداسازی اندام‌های هوایی، گیاه توسط آسیاب پودر و با استفاده از اتانول ۷۰٪ عصاره خیسانده تهیه شد؛ بدین‌صورت که ۱۰۰ گرم گیاه داخل ارلن ریخته و ۵۰۰ سی‌سی الکل ۷۰٪ به آن اضافه شد و به مدت ۷۲ ساعت در آون ۴۰ درجه گذاشته شد. پس از حذف حلال، عصاره به‌دست آمده همانند قوام عسل بود که برای تهیه کرم، نگهداری شد. جهت تهیه کرم، ۲ کیلوگرم بیس کرم فارابی تهیه و به ازای هر ۱۰۰ گرم کرم پایه، ۲ گرم عصاره مریم‌گلی به آن اضافه شد و داخل هاون چینی بزرگ زیر هود استریل، مخلوط گردید و کرم ۲٪ تهیه شد.

حجم نمونه با توجه به مطالعه بنائیان بروجنی و همکاران (۲۰۱۵) که میزان پاسخ به درمان در گروه مریم‌گلی و کلوتریمازول به ترتیب ۹۲٪ و ۹۰٪ گزارش شد و با استفاده از نرم‌افزار آماری Pass (نسخه ۱۵) و در نظر گرفتن توان آزمون ۸۰٪ و بازه خطای ۱۰٪ و ریزش ۱۰٪ حجم نمونه، حداقل ۳۷ نفر در هر گروه و در مجموع ۷۴ نفر در دو گروه تعیین گردید (۲۵). بیماران در این مطالعه به‌صورت نمونه‌گیری غیراحتمالی انتخاب شدند، ولی پس از انتخاب در مرحله دوم به‌صورت تصادفی به دو گروه تخصیص یافتند؛ بدین‌ترتیب که با احتساب ۱۰٪ ریزش نمونه، ۷۴ پاکت تهیه و در نیمی از آنها (۳۷ عدد) داروی مریم‌گلی و در نیمی دیگر (۳۷ عدد) داروی کلوتریمازول گذاشته شد و بیماران به ترتیب مراجعه یکی از دو پاکت در اختیارشان قرار می‌گرفت و به یک گروه کرم مهلبی کلوتریمازول ۱٪ و به گروه دیگر کرم مهلبی مریم‌گلی ۲٪ داده می‌شد.

چنانچه بیماری با علائم عفونت کاندیدیایی مراجعه می‌نمود، با رعایت نکات اخلاقی و کسب موافقت کتبی از

کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم برگ و ریشه خشک مریم‌گلی در هر فرد مشکلی ایجاد نمی‌کند (۲۴). مطالعه بنائیان بروجنی و همکاران (۲۰۱۵) که با هدف بررسی مقایسه تأثیر آزمایشگاهی عصاره گیاه مریم‌گلی و کلوتریمازول بر روی کاندیدا آلبیکانس جدا شده از واژن زنان مبتلا به واژینیت کاندیدیایی انجام شد، نشان داد که عصاره مریم‌گلی رشد کاندیدا آلبیکانس را به اندازه کلوتریمازول مهار می‌نماید (۲۵). در مطالعه سالاری و همکاران (۲۰۱۶) و الیوریا و همکاران (۲۰۱۹) که با هدف بررسی خواص ضد قارچی گیاه مریم‌گلی در برابر جدایه‌های مختلف کاندیدا انجام شد، جدایه‌های کاندیدا آلبیکانس، کاندیدا کروزه‌ای و کاندیدا تروپیکالیس بیشتر به مریم‌گلی حساس بودند (۲۶، ۲۷). در مطالعه کیان‌بخت و همکار (۲۰۱۳) تحت عنوان ارزیابی اثربخشی عصاره گیاه مریم‌گلی در میزان قند و کلسترول خون بیماران دیابتی تیپ ۲، مریم‌گلی باعث کاهش میزان قندخون، تری‌گلیسیرید و سطح هموگلوبین گلیکوزیله نسبت به گروه کنترل شد (۲۸). مطالعه آهنگری و همکاران (۲۰۱۹) که با هدف تعیین تأثیر قرص واژینال مریم‌گلی به‌تنهایی و همراه با کلوتریمازول بر بهبودی و جلوگیری از عود واژینیت کاندیدیایی انجام شد، نشان داد استفاده از قرص واژینال مریم‌گلی به‌تنهایی و توأم با کلوتریمازول در درمان و پیشگیری از عود واژینیت کاندیدیایی مؤثرتر از کلوتریمازول به‌تنهایی می‌باشد (۲۹).

علی‌رغم انجام تحقیقات متعدد در زمینه خاصیت ضدقارچی مریم‌گلی در شرایط آزمایشگاهی و با توجه به اینکه مطالعه‌ای بر روی تأثیر ضد قارچی گیاه مریم‌گلی در زنان دیابتی یافت نشد، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر کرم مهلبی مریم‌گلی و کلوتریمازول در درمان واژینیت کاندیدیایی زنان دیابتی انجام شد.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی تصادفی دوگروهه از بهمن ماه ۱۳۹۷ تا آخر خرداد ماه ۱۳۹۸ بر روی بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک زنان و دیابت بیمارستان‌های امام رضا (ع) و ام‌البنین (س) مشهد انجام شد.

در صورتی که جواب مثبت می‌شد، به‌عنوان نمونه قطعی وارد پژوهش می‌شدند. سپس از بیمار خواسته می‌شد به‌مدت یک هفته هر شب یک اپلیکاتور پر (۵ گرم) را به‌صورت داخل مهبل‌گی استعمال کند. همچنین تأکید می‌شد تا  $1 \pm 7$  روز پس از اتمام کرم مهبل‌گی جهت پیگیری درمان مراجعه کند. پس از اتمام دوره درمان، بیمار مجدداً تحت معاینه ژنیکولوژی با اسپکولوم قرار می‌گرفت و علائم و نشانه‌های عفونت کاندیدیایی واژن بررسی می‌شد، سپس مجدد نمونه ترشحات گرفته شده و سوآب‌های حاوی نمونه ترشحات واژن به آزمایشگاه انتقال داده می‌شد و در آنجا نمونه مجدداً از نظر اسمیر مستقیم مرطوب با پتاس و کشت ترشحات بررسی می‌شد. در صورتی که جواب اسمیر و کشت منفی بود، موفقیت درمان حاصل شده بود و در صورت عدم موفقیت درمان، به متخصص زنان ارجاع داده می‌شد. هنگام مراجعه جهت پیگیری پس از درمان، فرم علائم و نشانه‌های بالینی بعد از شروع درمان و فرم نتایج آزمایشگاه توسط پژوهشگر تکمیل می‌شد. سپس موفقیت درمانی در دو گروه مداخله و کنترل اندازه‌گیری و مقایسه می‌شد. در این مطالعه موفقیت درمانی به‌صورت کشت و آزمایش مستقیم مرطوب با پتاس منفی از نظر کاندیدا بود.

ابزار گردآوری داده‌ها در این مطالعه شامل فرم‌های مشاهده و مصاحبه بود که فرم‌های مصاحبه شامل: فرم پرسشنامه انتخاب واحدهای پژوهش، فرم اطلاعات (فردی و خانوادگی، دیابت، تغذیه‌ای، زنان و مامایی، بهداشتی، اطلاعات مربوط به عفونت کاندیدیایی، ثبت شاخص توده بدنی)، فرم معاینه و مشاهده علائم و نشانه‌های بالینی قبل و بعد از درمان، فرم بررسی نتایج آزمایشات قبل و بعد از درمان، فرم چک‌لیست مصرف دارو و علائم بالینی در طول دوره درمان و فرم رضایت‌مندی از نتیجه درمان بود. روایی تمام فرم‌ها به‌وسیله روایی محتوای تأیید شد و پایایی این فرم‌ها به‌روش پایایی هم‌ارز (توافق ارزیابان) تعیین شد؛ بدین ترتیب که این فرم‌ها در مورد ۱۰ نفر از واحدهای پژوهش همزمان توسط پژوهشگر و مشاور زنان به‌طور

بیمار، ابتدا شرایط ورود و خروج در وی بررسی می‌شد (دیابت بر اساس پرونده پزشکی بیمار) و چنانچه طبق فرم علائم عفونت کاندیدیایی مهبل حداقل ۳ نمره را کسب می‌نمود، به‌عنوان نمونه انتخاب می‌شد. این فرم بر اساس معیار تشخیص بالینی عفونت کاندیدیایی مهبل، شامل ۵ آیتم (التهاب، خارش، ترشح، سوزش و درد هنگام مقاربت) بود که با استفاده از مقیاس شبیه‌سازی بصری (VAS)، به هر یک از آیتم‌ها نمره بین ۱-۳ تعلق می‌گرفت که در مجموع ۱۸ امتیاز می‌شد و بیماری که حداقل نمره ۳ را کسب می‌کرد، از نظر بالینی مبتلا به عفونت بود (۳۰). سپس تحت معاینه ژنیکولوژی قرار می‌گرفت و نمونه ترشحات واژن به‌وسیله سوآب از کلدوساک خلفی واژن گرفته و در ۱ سی‌سی نرمال سالین در داخل لوله آزمایش استریل قرار داده می‌شد، سپس سوآب‌های حاوی نمونه ترشحات واژن در عرض ۲ ساعت به آزمایشگاه مرکزی بیمارستان امام رضا (ع) جهت تهیه لام مرطوب با پتاس برای اسمیر مستقیم و نیز برای انجام کشت در محیط سابورو دکستروز آگار ارسال می‌شد و در آنجا توسط کارشناس ارشد قارچ‌شناسی نمونه مورد بررسی قرار می‌گرفت.

بلافاصله بعد از دریافت نمونه، آزمایشگاه با استفاده از سوآب، لام مستقیم مرطوب با پتاس (KOH) ۱۵٪ تهیه و با عدسی درشت‌نمایی ۴۰، عوامل قارچی مخمری را بررسی می‌کرد. اگر اسمیر مستقیم مرطوب با پتاس مثبت می‌شد، کشت انجام می‌گرفت و چنانچه جواب اسمیر مستقیم مرطوب با پتاس منفی بود، نمونه از مطالعه خارج می‌شد. جهت انجام کشت، یک سوآب روی محیط کشت سابورو دکستروز آگار کشت داده شده و به‌مدت ۴۸ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌گردید. در این مرحله در صورت رشد کلنی‌های مخمری و مشاهده مخمرها و بلاسکوکونیدی در بررسی میکروسکوپی آنها، کاندیدا اثبات می‌گردید. از نظر اخلاقی چون جواب کشت ۷۲-۴۸ ساعت بعد آماده می‌شد، در تمام بیمارانی که طبق فرم علائم عفونت کاندیدیایی مهبل، نمره ۳ را کسب می‌کردند و جواب اسمیر مستقیم مرطوب با پتاس مثبت بود، درمان شروع و اگر جواب اسمیر و کشت منفی می‌شد، درمان قطع و

### یافته‌ها

بر اساس نتایج آزمون شاپیروویلک در جدول ۱، دو گروه تنها از نظر سن همسر نرمال بودند و از نظر سایر متغیرها شامل سن، مدت زمان ابتلاء به دیابت، قندخون ناشتا در آخرین آزمایش، مدت خونریزی عادت ماهیانه، مدت زمان گذشته از اولین روز آخرین قاعدگی، مدت زمان از شروع یک قاعدگی تا شروع قاعدگی بعدی، آخرین زمان ابتلاء به عفونت قارچی و شاخص توده بدنی غیرنرمال بودند.

جداگانه تکمیل گردید، سپس ضریب همبستگی بین نتایج محاسبه و پایایی آن با  $I=0/90$  تعیین گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های آماری تی تست، کای دو، دقیق کای دو، ویلکاکسون و مک نمار انجام گرفت. این مطالعه به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد رسیده و در IRCT با کد IRCT20190221042787N1 ثبت شد.

جدول ۱- نتیجه آزمون شاپیروویلک برای ارزیابی نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی مربوط به مشخصات دموگرافیک در دو گروه کرم مهبل‌ی کلوتریمازول و مریم گلی

| متغیر   | گروه              |                   |
|---|-------------------|-------------------|
|   | کلوتریمازول       | مریم گلی          |
| سن (سال)  | شاپیرو ویلک نتیجه | شاپیرو ویلک نتیجه |
| سن همسر (سال)                                     | ۰/۰۲۶             | ۰/۶۵۵             |
| مدت زمان ابتلا به دیابت (سال)                     | ۰/۲۰۳             | ۰/۰۱۳             |
| مقدار قند خون ناشتا در آخرین آزمایش               | <۰/۰۰۱            | <۰/۰۰۱            |
| مدت خونریزی عادت ماهیانه (روز)                    | <۰/۰۰۱            | <۰/۰۰۱            |
| مدت زمان گذشته از اولین روز آخرین قاعدگی (روز)    | <۰/۰۰۱            | <۰/۰۰۱            |
| مدت زمان شروع یک قاعدگی تا شروع قاعدگی بعدی (روز) | <۰/۰۰۱            | <۰/۰۰۱            |
| آخرین زمان ابتلا به عفونت قارچی (هفته قبل)        | ۰/۰۰۷             | <۰/۰۰۱            |
| شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)              | ۰/۰۰۱             | ۰/۰۳۲             |

در مطالعه حاضر هر دو دارو سبب کاهش میزان ترشح در مبتلایان به ولوواژینیت کاندیدیایی شدند؛ به طوری که این میزان در هر دو گروه طی  $7 \pm 1$  روز بعد از اتمام مداخله کاهش معنی‌داری داشت. در گروه کلوتریمازول ۲۸ نفر (۸۲/۳٪) از بیماران در مرحله قبل از مداخله ترشح متوسط تا شدید داشتند، اما در مرحله بعد این میزان به ۱ نفر (۲/۹٪) رسید. در گروه مریم گلی ۲۴ نفر (۷۰/۶٪) بیماران در مرحله قبل از مداخله ترشح متوسط تا شدید داشتند، اما در مرحله بعد از مداخله فاقد این علامت بودند. میزان بهبود ترشح در گروه کلوتریمازول ۷۹/۴٪ و در گروه مریم گلی ۷۰/۶٪ بود (جدول ۲).

میانگین سن زنان مبتلا به دیابت مورد مطالعه در گروه کلوتریمازول  $40/0 \pm 9/7$  و در گروه مریم گلی  $36/2 \pm 9/0$  سال بود که بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/095$ ) و دو گروه از این نظر همگن بودند. در این مطالعه شکایت اصلی ۲۰ نفر (۵۸/۸٪) از افراد گروه کلوتریمازول و ۲۲ نفر (۶۴/۷٪) از افراد گروه مریم گلی خارش بود که بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، فراوانی شکایت اصلی از بیماری بین دو گروه کرم مهبل‌ی کلوتریمازول و مریم گلی بعد از مداخله اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ( $p=0/093$ ).

جدول ۲- توزیع فراوانی زنان مبتلا به دیابت مورد مطالعه بر حسب ترشح مهبل در دو گروه کلوتریمازول و مریم گلی

| نتیجه آزمون          | گروه                        |                          | ترشح مهبل  |
|----------------------|-----------------------------|--------------------------|------------|
|                      | کلوتریمازول<br>تعداد (درصد) | مریم گلی<br>تعداد (درصد) |            |
| Z = -۱/۵<br>*p=۰/۱۳۸ | هیچ                         | ۰ (۰/۰)                  | هیچ        |
|                      | خفیف                        | ۵ (۱۴/۷)                 | ۱۰ (۲۹/۴)  |
|                      | متوسط                       | ۱۵ (۴۴/۱)                | ۱۴ (۴۱/۲)  |
|                      | شدید                        | ۱۳ (۳۸/۲)                | ۱۰ (۲۹/۴)  |
|                      | کل                          | ۳۴ (۱۰۰/۰)               | ۳۴ (۱۰۰/۰) |
| Z = -۳/۶<br>*p<۰/۰۰۱ | هیچ                         | ۲۱ (۶۱/۸)                | ۳۳ (۹۷/۱)  |
|                      | خفیف                        | ۱۲ (۳۵/۳)                | ۱ (۲/۹)    |
|                      | متوسط                       | ۱ (۲/۹)                  | ۰ (۰/۰)    |
|                      | شدید                        | ۰ (۰/۰)                  | ۰ (۰/۰)    |
|                      | کل                          | ۳۴ (۱۰۰/۰)               | ۳۴ (۱۰۰/۰) |

\*آزمون من ویتنی

بر اساس آزمون من ویتنی، دو گروه کرم مهبلگی کلوتریمازول و مریم گلی از نظر میانگین روز از بین رفتن ترشح (p=۰/۰۰۵) و سوزش (p=۰/۰۱۳) اختلاف معنی داری داشتند، ولی از نظر خارش (p=۰/۰۶۳) و مدت زمان از بین رفتن درد مقاربت (p=۰/۲۴۹) تفاوت آماری معنی داری نداشتند (جدول ۳).

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار مدت زمان از بین رفتن خارش، سوزش، ترشح و درد مقاربت زنان مبتلا به دیابت مورد مطالعه

| نتیجه آزمون بین گروهی | گروه   |   | متغیر                                 |
|-----------------------|--|---|---------------------------------------|
|                       | کلوتریمازول (n=۳۴)<br>انحراف معیار ± میانگین | مریم گلی (n=۳۴)<br>انحراف معیار ± میانگین |                                       |
| *p=۰/۰۶۳, Z=-۱/۹      | ۴/۴±۲/۰                                      | ۳/۴±۱/۴                                   | مدت زمان از بین رفتن خارش (روز)       |
| *p=۰/۰۱۳, Z=-۲/۵      | ۳/۷±۱/۸                                      | ۲/۷±۱/۴                                   | مدت زمان از بین رفتن سوزش (روز)       |
| *p=۰/۰۰۵, Z=-۲/۸      | ۴/۵±۲/۴                                      | ۲/۸±۱/۵                                   | مدت زمان از بین رفتن ترشح (روز)       |
| *p=۰/۲۴۹, Z=-۱/۲      | ۴/۳±۱/۸                                      | ۳/۸±۱/۷                                   | مدت زمان از بین رفتن درد مقاربت (روز) |

\*آزمون من ویتنی

کرم مهبلگی مریم گلی در درمان ولوواژینیت کاندیدیایی در مقایسه با کلوتریمازول تفاوت معنی داری نداشت. مطالعه بدیعی و همکاران (۲۰۱۲) و ابودرویش و همکاران (۲۰۱۳) فعالیت ضدقارچ اسانس مریم گلی در برابر گونه‌های سوش استاندارد کاندیدا بررسی کردند و نشان دادند که اسانس مریم گلی قادر به مهار رشد گونه‌های مختلف کاندیدا می‌باشد (۳۱، ۳۲). در مطالعه سوکتو و همکاران (۲۰۱۳) با هدف تأثیر عصاره مریم گلی بر روی کاندیدا آلبیکانس روی سطح رزین دندان مصنوعی، اسانس مریم گلی با غلظت ۲/۷۸ گرم بر لیتر باعث مهار رشد قارچ کاندیدا آلبیکانس شد (۳۳). در مطالعه نیمه تجربی بنائیان بروجنی و همکاران (۲۰۱۵) که با هدف بررسی مقایسه‌ای تأثیر آزمایشگاهی عصاره گیاه مریم گلی و کلوتریمازول بر روی کاندیدا آلبیکانس جدا

در مطالعه حاضر بر اساس فرم پیگیری بعد از درمان، واحدهای پژوهش هیچ موردی از بروز عارضه جانبی یا بدتر شدن علائم بیماری را گزارش نکردند. در گروه کلوتریمازول ۳۴ نفر (۱۰۰٪) و در گروه مریم گلی ۳۳ نفر (۹۷/۱٪) از زنان مبتلا به دیابت مورد مطالعه در نظر داشتند دارو را مجدداً استفاده کنند که بر اساس نتایج آزمون دقیق فیشر، فراوانی استفاده مجدد از دارو در صورت بروز عفونت مهبلگی جدید، در دو گروه معنی دار نبود (p=۱/۰۰۰) و دو گروه از این نظر همگن بودند.

### بحث

در مطالعه حاضر در مقایسه اثر کرم مهبلگی مریم گلی و کلوتریمازول در درمان واژینیت کاندیدیایی زنان دیابتی پس از بررسی علائم بالینی در دو گروه مورد مطالعه،

بیشتر می‌شود. سپس حس درد افزایش می‌یابد که باعث ترشح هورمون سروتونین در مغز می‌شود. درد بیشتر موجب ترشح بیشتر سروتونین و در نتیجه خارش بیشتر می‌شود. فلاونوئیدهای فعال در گیاه مریم‌گلی باعث کاهش التهاب و در نتیجه کاهش درد می‌شوند و کاهش درد بالطبع باعث کاهش بروز خارش می‌شود (۳۵). از جمله نتایج همسو با مطالعه حاضر، مطالعه آننگری بود. در مطالعه حاضر میزان بهبود خارش در افراد مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله در هر دو گروه کاهش معناداری داشت، اما در مطالعه آننگری شکایت اصلی یک هفته قبل از عادت ماهیانه، ترشحات پنیری (۰/۹۴) و در مطالعه حاضر خارش (۰/۵۸/۸) بود. مطالعه جنانی و همکاران (۲۰۱۱) نیز با مطالعه حاضر هم‌راستا بود (۳۶)؛ به طوری که میزان بهبود خارش در گروه مورت ۰/۹۵ و در گروه کلوتریمازول ۰/۶۷/۵ بود. هرچند میزان خارش در افراد مورد مطالعه در هر دو گروه پس از مداخله معنی‌دار بود، ولی این میزان در گروه مورت بیشتر بود. ترکیبات مؤثره هر دو گیاه مورت و مریم‌گلی به هم شبیه می‌باشد. در مطالعه محمد و همکاران (۲۰۱۸) میزان بهبود خارش در گروه درمنه ۰/۵۳/۳ و در گروه کلوتریمازول ۰/۵۷/۹ بود (۳۷). ممکن است تفاوت غلظت و مواد مؤثره دو دارو در مهار رشد کاندیدا، باعث شود که در گیاه درمنه میزان بهبود خارش کمتر از مطالعه حاضر باشد. هرچند در مطالعه صابر محمد نیز شایع‌ترین شکایت بیماران، خارش بود.

در مطالعه حاضر هر دو دارو سبب کاهش مقاربت دردناک در افراد مورد مطالعه شدند، اما این میزان در هر دو گروه طی  $1 \pm 7$  روز پس از اتمام مداخله کاهش معناداری نداشت که با نتایج مطالعه آننگری همخوانی نداشت. علت اینکه میزان بهبود درد پس از نزدیکی در مطالعه آننگری بیشتر از مطالعه حاضر بود، شاید این باشد که در مطالعه آننگری میزان ۴۰۰ میلی‌گرم عصاره جهت تهیه قرص واژینال به کار رفته بود، در حالی که در مطالعه حاضر ۲ میلی‌گرم در هر ۱۰۰ میلی‌لیتر عصاره مریم‌گلی جهت تهیه کرم واژینال به کار رفت. اثرات ضد التهابی و ضد دردی عصاره گیاه مریم‌گلی به علت وجود ترکیباتی مانند فلاونوئیدها و ترپن‌ها است که با توجه به

شده از واژن زنان مبتلا به واژینیت کاندیدیایی انجام شد، مریم‌گلی رشد کاندیدا را با غلظت ۱/۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به میزان ۵۰٪ و با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به میزان ۹۰٪ مهار کرد (۲۵). مطالعه کرکوب و همکاران (۲۰۱۸) که با هدف جداسازی بیوفیلیم ضد کاندیدا با استفاده از ترکیبات بیوشیمیایی اندام‌های هوایی مریم‌گلی سالویا افیسنیالیس در الجزایر انجام شد، نشان داد که عصاره مریم‌گلی در برابر بسیاری از گونه‌های کاندیدا آلبیکانس، پاراپسیلوزیس، کروزه‌ای، تروپیکالیس و همچنین قارچ‌های رشته‌ای مانند گونه‌های اسپرژیلوس و درماتوفیت‌ها اثر مهارکنندگی خوبی دارد (۳۴). تمام این مطالعات که در شرایط آزمایشگاهی انجام شدند، با مطالعه حاضر همسو بودند. تنها مطالعه‌ای که بر روی انسان کار شده است، مطالعه آننگری و همکاران (۲۰۱۹) بود که با هدف بررسی تأثیر قرص واژینال مریم‌گلی به تنهایی و همراه با کلوتریمازول بر بهبودی و جلوگیری از عود واژینیت کاندیدیایی انجام شد که نتایج آن نشان‌دهنده اثر مهارتی قابل قبول قرص واژینال تهیه شده از عصاره گیاه مریم‌گلی بر روی کاندیدا آلبیکانس و گونه‌های مختلف آن بود و نتایج آن با مطالعه حاضر همخوانی داشت. مطالعه آننگری نشان داد که اثر مثبت مریم‌گلی نوع سالویا افیسنیالیس در جلوگیری از رشد قارچی می‌تواند به دلیل وجود سیس‌توجون و کافور باشد. کامفور و بورتول و همچنین ۱، ۸- سینئول در اسانس افیسنیالیس قبلاً به عنوان اجزای مشهور شناخته شده‌ای که مانع رشد قارچ‌ها، به ویژه کاندیدا آلبیکانس می‌شود، شناخته شده است. مکانیسم‌های ضدقارچی آن می‌تواند شامل دخالت در جوانه‌زنی، بیوفیلیم، متابولیسم سلولی، یکپارچگی دیواره سلولی، کشش غشای سلولی یا القاء آپوپتوز باشد (۲۹).

در مطالعه حاضر، شکایت اصلی از بیماری مهملی در هر دو گروه خارش بود. میزان خارش بعد از مداخله در دو گروه معنی‌دار نبود و میزان بهبود خارش در گروه مریم‌گلی بیشتر بود. از دلایلی که باعث بهبودی خارش در گروه مریم‌گلی شده است، شاید این مسئله باشد که چون التهاب سبب بروز درد و خارش می‌شود، زمانی که حس درد بر حس خارش حاکم می‌شود، موجب خارش

آزمایش، وضعیت دیابت، متوسط مصرف روزانه ماست ترش، متوسط مصرف روزانه قند، زوجه دیگر همسر، روش پیشگیری از بارداری، مشخصات مربوط به شاخص توده بدنی، تعداد ابتلاء به عفونت قارچی در سال اخیر و آخرین زمان ابتلاء به عفونت قارچی ارتباط معنی داری وجود نداشت.

از محدودیت مطالعه حاضر این بود که با وجود ارائه آموزش‌های لازم در زمینه تغذیه و مصرف دارو در بیماران دیابتی و رعایت نکات بهداشتی به واحدهای پژوهش، احتمال عدم رعایت موازین بهداشتی و نیز احتمال عدم گزارش دقیق علائم توسط واحدهای پژوهش وجود داشت.

### نتیجه گیری

کرم مهبلی مریم گلی و کلوتریمازول هر دو سبب بهبود علائم بالینی عفونت کاندیدایی مهبلی شدند و اثرات درمانی این دو دارو با هم مشابه بود. عصاره مریم گلی رشد کاندیدا آلبیکانس را مهار می‌نماید و ممکن است در درمان واژینیت ناشی از این قارچ مؤثر باشد. پیشنهاد می‌شود این مطالعه در مدت زمان طولانی‌تر به منظور بررسی عود واژینیت ناشی از کاندیدا انجام گیرد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از شورای محترم پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در تصویب و پرداخت هزینه‌های این طرح، ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

دوز دارو در مطالعه آهنگری، این ترکیبات بیشتر بود. همچنین در مطالعه آهنگری به علت اینکه بیماران هر دو نوع قرص واژینال و پلاسبو را هر شب یکجا با هم استفاده می‌کردند، شاید به علت اثرات تلقینی که در بیماران ایجاد می‌کرد، برخی علائم و نشانه‌ها بهبودی بیشتری داشت.

در مطالعه حاضر هر دو دارو سبب کاهش میزان ترشح در مبتلایان به ولوواژینیت کاندیدایی شدند؛ به طوری که این میزان در هر دو گروه طی  $1 \pm 7$  روز بعد از اتمام مداخله کاهش معنی داری داشت. میزان بهبود ترشح در گروه کلوتریمازول  $4/79\%$  و در گروه مریم گلی  $6/70\%$  بود. مطالعه حاضر با مطالعه محمد و همکاران (۲۰۱۸) هم‌راستا می‌باشد (۳۷)؛ به طوری که ترشح در افراد مورد مطالعه پس از مداخله کاهش معنی داری داشت. همچنین مطالعه جنانی و همکاران (۲۰۱۱) با مطالعه حاضر همسو بود (۳۶)؛ به طوری که اختلاف آماری معنی داری بعد از مداخله در بهبود ترشح در گروه مورت نسبت به کلوتریمازول وجود داشت، اما مطالعه آهنگری و همکاران (۲۰۱۹) با مطالعه حاضر هم‌راستا نبود (۲۹). علت اینکه میزان بهبود ترشح بعد از مداخله در مطالعه آهنگری اختلاف آماری معنی دار نداشت شاید این باشد که، مریم گلی حاوی مقادیر فراوانی از فیتواستروژن هاست که این فیتواستروژن‌ها موجب افزایش ترشحات مخاط واژن می‌شود و ممکن است واحد پژوهش این ترشحات را به عنوان ترشحات عفونت کاندیدایی در نظر گرفته است. در مطالعه حاضر بین موفقیت درمانی و سن زنان مبتلا به دیابت، درآمد خانواده، مدت زمان ابتلاء به دیابت، نوع دیابت، مقدار قندخون ناشتا در آخرین

### منابع

1. Vráblik J, Masata J, Jedlicková A, Hájícková M. [Prospective study the prevalence of different candida strains and their sensitivity to different antimycotic treatment in women with vulvovaginal candidiasis]. *Ceska Gynecol* 2007; 72(1):27-32
2. Kennedy MA, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12(6):465-70
3. Mahmoudi Rad M, Zafarghandi A, Amel Zabihi M, Tavallaee M, Mirdamadi Y. Identification of Candida Species Associated with Vulvovaginal Candidiasis by Multiplex PCR. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012; 2012:872169.
4. Alizadeh M, Kolecka A, Boekhout T, Zarrinfar H, Nahzag MAG, Badiee P, et al. Identification of Candida species isolated from vulvovaginitis using matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Curr Med Mycol* 2017; 3(4):21-25.
5. Atabek ME, Akyurek N, Eklioglu BS. Frequency of vaginal candida colonization and relationship between metabolic parameters in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26(5):257-60.



6. Khorsand I, Ghanbari Nehzag MA, Zarrinfar H, Fata A, Naseri A, Badiee P, et al. Frequency of variety of *Candida* species in women with *Candida* vaginitis referred to clinical centers of Mashhad, Iran. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(168):15-22.
7. Kord Z, Fata A, Zarrinfar H. Molecular Identification of *Candida* species isolated from patients with vulvovaginitis for the first time in Mashhad. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 20(4):50-578.
8. Kayama Y, Raaz U, Jagger A, Adam M, Schellinger IN, Sakamoto M, et al. Diabetic Cardiovascular Disease Induced by Oxidative Stress. *Int J Mol Sci* 2015; 16(10):25234-63.
9. Gursoy S, Koçkar T, Atik SU, Önal Z, Önal H, Adal E. Autoimmunity and intestinal colonization by *Candida albicans* in patients with type 1 diabetes at the time of the diagnosis. *Korean J Pediatr* 2018; 61(7):217-220.
10. Soyucen E, Gulcan A, Aktuglu-Zeybek AC, Onal H, Kiykim E, Aydin A. Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. *Pediatr Int* 2014; 56(3):336-43.
11. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17(3):340-5.
12. Naeimi B, Mirhendi H, Khamisipour G, Sadeghzadeh F, Ahmadi B. *Candida africana* in recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) patients: frequency and phenotypic and genotypic characteristics. *J Med Microbiol* 2018; 67(11):1601-1607.
13. Jacob L, John M, Kalder M, Kostev K. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in gynecological practices in Germany: A retrospective study of 954,186 patients. *Curr Med Mycol* 2018; 4(1):6-11.
14. Belayneh M, Sehn E, Korownyk C. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(6):455.
15. Berek JS. *Pelvic Pain and Dysmenorrhea*. Berek & Novak's Gynecology. 15nd ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins; 2012. p.470-504.
16. Matheson A, Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57(2):139-145.
17. Bahmani M, Vakili Saatloo N, Maghsoudi R, Momtaz H, Saki K, Kazemi-Ghoshchi B, et al. A comparative study on the effect of ethanol extract of wild *Scrophularia deserti* and streptomycin on *Brucella melitensis*. *J Herbmec Pharmacol* 2013; 2(1):17-20.
18. Katirae F, Eydi S, Bamonar A, Zarrinfar H, Khosravi A. Comparison of MICs of some Iranian herbal essences against azole resistance and azole susceptible of *Candida Albicans*. *Journal of Medicinal Plants* 2008; 7(27):37-44.
19. Esmailzadeh A, Zarrinfar H, Fata A, Sen T. High prevalence of candiduria due to non-albicans *Candida* species among diabetic patients: A matter of concern? *J Clin Lab Anal* 2018; 32(4):e22343.
20. Job KM, Kiang TK, Constance JE, Sherwin CM, Enioutina EY. Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 4. Canada and United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9(12):1597-1609.
21. Ghorbani A, Esmailizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J Tradit Complement Med* 2017; 7(4):433-440.
22. Behradmanesh S, Derees F, Rafieian-kopaei M. Effect of *Salvia officinalis* on diabetic patients. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2):51-54.
23. Zivkovic J, Ristić M, Kschonsek J, Westphal A, Mihailović M, Filipović V, et al. Comparison of Chemical Profile and Antioxidant Capacity of Seeds and Oils from *Salvia sclarea* and *Salvia officinalis*. *Chem Biodivers* 2017; 14(12).
24. BWP DA, CONSULTATION E, BWP AB, CHMP AB. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use; 2006
25. Banaeian Boroujeni Sh, Mobini Gh, Rafeian Kopaei M, Rasti Boroujeni M, Sereshti M, Validi M. A comparative study of the effects of Clotrimazole and *Salvia officinalis* extract against vaginal *Candida albicans* isolated from women with candidacies vaginitis. *Yafteh* 2015; 17(1):95-103.
26. de Oliveira JR, Vilela PGDF, Almeida RBA, de Oliveira FE, Carvalho CAT, Camargo SEA, et al. Antimicrobial activity of noncytotoxic concentrations of *Salvia officinalis* extract against bacterial and fungal species from the oral cavity. *Gen Dent* 2019; 67(1):22-26.
27. Salari S, Bakhshi T, Sharififar F, Naseri A, Ghasemi Nejad Almani P. Evaluation of antifungal activity of standardized extract of *Salvia rhytidea* Benth.(Lamiaceae) against various *Candida* isolates. *J Mycol Med* 2016; 26(4):323-330
28. Kianbakht S, Dabaghian FH. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2013; 21(5):441-6.
29. Ahangari F, Farshbaf-Khalili A, Javadzadeh Y, Adibpour M, Sadeghzadeh Oskouei B. Comparing the effectiveness of *Salvia officinalis*, clotrimazole and their combination on vulvovaginal candidiasis: A randomized, controlled clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45(4): 897-907.
30. Fazel N, Hashemian M, Ramezani M, Akaberi A. Comparative effect alone honey and mix with clotrimazole on vaginitis candidacies. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2012; 14(8):48-54.
31. Abu-Darwish MS, Cabral C, Ferreira IV, Gonçalves MJ, Cavaleiro C, Cruz MT, et al. Essential oil of common sage (*Salvia officinalis* L.) from Jordan: assessment of safety in mammalian cells and its antifungal and anti-inflammatory potential. *BioMed Res Int* 2013; 2013: 538940.

32. Badiee P, Nasirzadeh AR, Motaffaf M. Comparison of *Salvia officinalis* L. essential oil and antifungal agents against candida species. *Journal of Pharmaceutical Technology and Drug Research* 2012; 1:7.
33. Sookto T, Srithavaj T, Thaweboon S, Thaweboon B, Shrestha B. In vitro effects of *Salvia officinalis* L. essential oil on *Candida albicans*. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013; 3(5):376-80.
34. Kerkoub N, Panda SK, Yang MR, Lu JG, Jiang ZH, Nasri H, et al. Bioassay-Guided Isolation of Anti-Candida Biofilm Compounds From Methanol Extracts of the Aerial Parts of *Salvia officinalis* (Annaba, Algeria). *Front Pharmacol* 2018; 9:1418.
35. Meer S. *Rook's textbook of dermatology*: Blackwell Publishing Ltd; 2010
36. Janani F, Akbari S, Delfan B, Toulabi T, Ebrahim Zadeh F, Motamedi M. A Comparative study of effect of myrtus vaginal cream and clotrimazol vaginal cream in the treatment of vaginal candidiasis. *scientific magazine yafte* 2011; 13(1):35-43.
37. Saber Mohammad A, Ebrahimzadeh Zagami S, Golmakani N, Asili MJ, Naseri A, Parian-Novghani M, et al. Comparison of the Effects of Artemisia Vaginal Cream and Clotrimazole on Vaginal Candidiasis Infection. *Acta facultatis medicae Naissensis* 2018; 35(4):299-310.
- 38.