ORIGINAL ARTICLE

Effects of Acetic Acid Vaginal Gel on Vulvovaginal Candidiasis: A Double Blind Randomized Controlled Trial

Zahra Rahmani[1],
Sara Sadeghi[2],
Roghieh Mirzakhani[3],
Marzieh Zamaniyan[4,5],
Mahdi Abastabar[6],
Jafar Akbari[7],
Firozeh Kermani[8],
Mohamad Khademlo[9],
Tahereh Shokohi[10]

[1] Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Resident in Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] MSc Student in Medical Mycology, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Infertility Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Assistant Professor, Department of Medical Mycology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[7] Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[8] PhD Student in Medical Mycology, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[9] Associate Professor, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[10] Professor, Department of Medical Mycology, Invasive Fungi Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 5, 2019 ; Accepted March 16, 2020)

Abstract

Background and purpose: It is estimated that 70–75% of women experience one episode of vulvovaginal candidiasis (VVC) during childbearing age and 40-50% suffer from recurrent VVC. Because of the resistance of *Candida* species to certain drugs, such as azoles, physicians tend to use complementary or alternative medicine such as vinegar in treatment of VVC. The current study aimed to determine the therapeutic effects of acetic acid vaginal gel on VVC.

Materials and methods: A double-blind randomized clinical trial was done in women (n=41) with VVC in Sari, Iran. The patients were allocated into two treatment groups to receive either 2% acetic acid vaginal gel + 2% acetic acid intravaginal wash + clotrimazole vaginal cream (n=20) or 2% acetic acid intravaginal wash + clotrimazole vaginal cream (n=21) for 10 days. After treatment, clinical symptoms and mycological cure rate were assessed by culture of vaginal secretions. All yeast isolates were identified by molecular method.

Results: Before the intervention, there were no significant differences in signs and symptoms (P= 0.703), fungal burden rate (low, medium, heavy) (P= 0.092), and causative *Candida* species (P= 0.188) between the two groups. After treatment, an improvement in symptoms was seen in case group but the difference was not significant (P =0.3512). A significant difference was found between the two groups in mycological cure rate (P= 0.0377). *Candida albicans* were the most common species causing the disease.

Conclusion: The study showed that acetic acid vaginal gel could have a significant effect on the definitive cure of VVC.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20190309042978N3)

Keywords: vulvovaginal candidiasis, treatment, acetic acid, vaginal washing, vaginal gel, randomized controlled clinical trial

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 30 (184): 28-39 (Persian).

* **Corresponding Author: Tahereh Shokohi -** Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: shokohi.tahereh@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی ام شماره 184 اردیبهشت سال 1399 (39-28)

اثر ژل واژینال اسیداستیک در درمان ولوواژینیت کاندیدایی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور

زهرا رحمانی[1]
سارا صادقی[2]
رقیه میرزاخانی[3]
مرضیه زمانیان[4,5]
مهدی عباس تبار[6]
جعفر اکبری[7]
فیروزه کرمانی[8]
محمد خادملو[9]
طاهره شکوهی[10]

چکیده

سابقه و هدف: 75-70 درصد زنان بالغ سالم حداقل یک بار در طول دوران باروری ولوواژنیت کاندیدایی را تجربه می‌کنند و 50-40 درصد دچار عود مکرر می‌شوند. بدلیل مقاومت گونه‌های کاندیدا در برابر برخی داروها مانند آزول‌ها، پزشکان به طب مکمل مانند استفاده از سرکه تمایل دارند. ازاین رو مطالعه حاضر به اثرات ژل اسید استیک در درمان ولوواژینال کاندیدیازیس پرداخت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بر روی زنان مراجعه کننده به کلینیک‌های زنان و زایمان شهرساری که دارای علائم عفونت کاندیدایی واژن تایید شده بودند، انجام پذیرفت. 41 بیمار در دو گروه درمانی شامل: ژل واژینال اسیداستیک 2 درصد+ شستشوی داخل واژنی با اسید استیک 2 درصد+کرم واژینال کلوتریمازول(20 نفر در گروه مورد) و شستشوی داخل واژنی با اسید استیک 2 درصد +کرم واژینال کلوتریمازول (21 نفر در گروه شاهد) به‌مدت 10 روز تحت درمان قرار گرفتند. سپس بهبودی از نظر علائم بالینی و آزمایشگاهی ارزیابی وگونه‌های مخمری جدا شده با روش مولکولی شناسایی شد.

یافته‌ها: قبل از مداخله بین دوگروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری ازنظرعلایم بالینی (P=0/703)، میزان بارقارچی (P= 0/092) و گونه کاندیدا (P= 0/188) مشاهده نشد. بعد از 10 روز درمان بهبودی علایم در گروه مورد مشاهده شد ولی به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P= 0/3512). اختلاف معنی‌داری در میزان بهبودی از نظر قارچ‌شناسی در دو گروه مشاهده شد (P=0/0377). کاندیدا آلبیکنس رایج‌ترین عامل بیماری بود.

استنتاج: این مطالعه نشان داد ژل استیک اسید می‌تواند تاثیر بسزایی در بهبود قطعی بیماری داشته باشد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی : IRCT20190309042978N3

واژه های کلیدی: ولوواژینیت کاندیدایی، درمان، اسید استیک، شستشوی داخل واژنی، ژل داخل واژنی، کارآزمایی تصادفی

مقدمه

ولوواژینیت کاندیدایی دومین عفونت شایع واژن است و در 80 تا 85 درصد موارد ناشی از کاندیدا آلبیکنس می‌باشد(1). شیوع موارد ولوواژینیت کاندیدایی ناشی از گونه‌های غیرآلبیکنس 30-10 درصد

مولف مسئول: طاهره شکوهی - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی E-mail: shokohi.tahereh@gmail.com
1. استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. رزیدنت زنان و زایمان، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. مرکز ناباروری، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
6. استادیار، گروه قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
7. استاد، گروه فارموسیوتیکس، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
8. دانشجوی دکترای تخصصی قارچ شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
9. دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
10. استاد، گروه قارچ شناسی، مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1398/10/15 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/10/17 تاریخ تصویب : 1398/12/26

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

گزارش شده است، اما در سال‌های اخیر افزایش قابل توجهی در عفونت با گونه‌های غیر آلبیکنس به خصوص کاندیدا گلابراتا و کاندیدا تروپیکالیس مشاهده شده است. این افزایش می‌تواند به علت استفاده گسترده و نابجای آزول‌ها، خوددرمانی و استفاده مکرر و طولانی مدت داروها باشد(4-2). داروهای آزولی قادر به جلوگیری از عود عفونت نیستند و از آن‌جا که فقط بر روی گونه‌های خاصی از کاندیدا اثر می‌کنند، باعث تغییر فلور نرمال واژن و رشد بیش از حد گونه‌های دیگر کاندیدا می‌شوند(5). در نتیجه عدم انتخاب درمان مناسب باعث عود مجدد ولوواژینیت کاندیدایی شده و این سیکل معیوب بدون نتیجه‌گیری استمرار یافته حالت ناامیدی را برای بیمار و پزشک به‌وجود می‌آورد. در حال حاضر در درمان کاندیدیازیس، داروهای سنتتیک تجاری به طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرند. ولی بروز عوارض جانبی و ظهور مقاومت دارویی در میان گونه‌های قارچی، پژوهشگران را تشویق به یافتن ترکیبات و طراحی داروهای جدید برای جایگزینی با داروهای قبلی می‌نماید. روش‌های غیر دارویی شامل استفاده از مواد طبیعی مانند اسید کاپرلیک، اسید بوریک، استفاده از لاکتوباسیل‌های اسیدوفیلوس، سرکه درمانی، ماست درمانی و عصاره‌های گیاهی می‌باشد(8-6). امروزه مطالعات زیادی بر روی ترکیبات و داروهای گیاهی در حال انجام است. احتمالاً این نوع ترکیبات، قابل اطمینان‌تر و ایمن‌تر از ترکیبات با منشأ غیرطبیعی می‌باشند(9). در مطالعات آزمایشگاهی اثرات مهارکنندگی چهار نوع ماده ضد عفونی‌کننده علیه همه میکروارگانیسم‌های مسبب واژنیت جهت دوش (شستشو) واژن در موارد واژینوز باکتریایی، واژینیت استرپتوکوکوکی گروه B و کاندیدیازیس ولوواژن بررسی و سرکه (اسید استیک 5 درصد) به عنوان ماده‌ای غیرمضر و احتمالا مفید در درمان واژینیت تایید شد(10). اخیرا در مطالعه آزمایشگاهی، خاصیت ضد میکروبی سرکه سیب را علیه بعضی از باکتری‌ها و کاندیدا آلبیکنس نشان دادند(11). در یک مدل استوماتیت ناشی از دندان مصنوعی نیز فعالیت ضد قارچی سرکه سیب از نظر کاهش قدرت چسبیدن و تخریب، قابل مقایسه با نیستاتین دانسته شد(12). از دیرباز شستشو (دوش) واژن با ترکیبات مختلف از جمله سرکه (اسید استیک 5 درصد) در بسیار از کشورها به عنوان درمان خانگی ولوواژینیت کاندیدایی در اکثر بیماران است(13). اخیرا در گزارش یک موردی درمان موفق ولوواژینیت کاندیدایی مزمن و عودکننده با استفاده از سرکه سیب(14) و در مطالعه مورد شاهدی اثر دوش سرکه و جوش‌شیرین در درمان مورد مقایسه قرارگرفته است(15). چون تاکنون پژوهش‌های معدود و بعضا با اعتبار کم در این زمینه انجام شده است و با توجه به اهمیت درمان جایگزین ولوواژینیت کاندیدایی، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثرات ژل اسید استیک در درمان ولوواژینیت کاندیدایی به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور در مقایسه با داروی متداول در زنان مراجعه کننده به کلینیک زنان و زایمان بیمارستان امام خمینی و کلینیک تخصصی باغبان ساری انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور است که بر روی زنان دارای علائم عفونت کاندیدایی واژن و نتایج (آزمایش مستقیم و کشت) مثبت که درسال 1396 به درمانگاه زنان بیمارستان امام خمینی و درمانگاه تخصصی طوبی شهر ساری مراجعه نمودند، انجام شد. این مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی با دریافت کد IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1397.1349 و در کمیته اخلاق پژوهش‌های کارآزمایی بالینی با شماره IRCT20190309042978N3 ثبت گردید. با توجه به این‌که تشخیص سریع در جهت درمان به موقع بیمار با داروهای مناسب قسمتی از فرایند مراقبت‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

پزشکی بیمار است، به منظور جلب اعتماد افراد بیمار قبل از ورود به مطالعه، روش اجرا، هدف از انجام مطالعه، مدت زمان مطالعه و مشکلات احتمالی به بیمار توضیح داده شد و پس از کسب رضایت آگاهانه افراد وارد مطالعه شدند.

خصوصیات بیماران: زنان در سنین باروری (55- 18 سالگی) با علایم و نشانه‌های سوزش ادرار، خارش ولوواژن، ترشحات سفید و پنیری شکل واژن که با بررسی‌های آزمایشگاهی عفونت قارچی آن‌ها از نظر کاندیدا مورد تایید قرار گرفته بود، وارد مطالعه شدند. مواردی مانند حاملگی و یا شیردهی، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، ابتلا به بیماری‌های مقاربتی، ابتلا به دیابت، ابتلا به مواد حساسیت‌زا از جمله سرکه، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، ترکیبات ضد قارچ یا داروهای واژینال در دو هفته گذشته، ابتلا به ولوواژینیت راجعه (چهار یا بیش‌تر از چهار بار ابتلا در طول سال)، استفاده از درمان‌های حمایتی دیگر مثل دوش واژینال و جراحی قریب‌الوقوع از مطالعه خارج شدند.

جامعه آماری این پژوهش همه بیماران مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژن براساس آزمایشات مستقیم و کشت بودند که از بین 120 بیمار مراجعه‌کننده بر اساس معیارهای ورود پس از کسب رضایت آگاهانه و کتبی تعیین و توسط رزیدنت زنان به طور تصادفی در دو گروه درمانی قرار گرفتند. 20 نفر در گروه مورد (ژل واژینال اسیداستیک 2 درصد + شستشوی داخل واژنی با اسید استیک 2 درصد + کرم واژینال کلوتریمازول) و 21 نفر درگروه کنترل (شستشوی داخل واژنی با اسید استیک2 درصد + کرم واژینال کلوتریمازول) به مدت 10 روز مورد ارزیابی قرار گرفتند. به هر دو گروه آموزش لازم در خصوص شستشوی داخل واژنی با اسید استیک 2 درصد به صورت چهره به چهره داده شد و پرهیز از مقاربت و یا مقاربت همراه با کاندوم توصیه گردید و از تمامی بیماران تحت درمان خواسته شد در صورت بروز تحریک و تشدید علایم در مدت درمان، به درمانگاه زنان مراجعه کنند. این مطالعه به صورت دو سوکور طراحی شد به طوری‌که پزشک معالج و آزمایشگاه از تخصیص نوع درمان به هر یک از گروه‌های درمانی بی اطلاع بودند. پس از دوره درمانی تمامی بیماران توسط پزشک متخصص زنان از نظر وجود علایم و شکایت مورد ارزیابی قرار گرفتند و با استفاده از دو عدد سواب پنبه ای استریل مرطوب شده با نرمال سالین استریل از ترشحات واژن دو باره نمونه‌برداری انجام گرفت و به آزمایشگاه ارسال شد. بهبودی با حذف علایم بالینی و همچنین عدم رشد مخمر یا کاهش کلنی مخمری در محیط کشت مشخص گردید. لازم به ذکر است که ژل واژینال اسید استیک 2 درصد با کمک متخصص فارماسیوتیکس در دانشکده داروسازی تهیه و در اختیار بیماران گروه مورد قرار گرفت.

بررسی آزمایشگاهی: نمونه ترشحات واژن قبل و بعد از درمان با حفظ شرایط سرما در اسرع وقت مورد ارزیابی آزمایشگاهی قرار گرفت. نمونه سواب اول در شرایط استریل بر روی محیط کشت سابورو دکستروز آگار (SDA, (Merck, Darmstadt, Germany) واجد کلرامفنیکل (Merck, Darmstadt, Germany) و کروم آگار کاندیدا (Quelab LABORATORIES (INC, Montreal Canada) وبه ترتیب در 30و 37 درجه سانتی گراد به مدت دو هفته انکوبه گردید. نمونه سواب دوم بر روی لام منتقل شد و با یک قطره هیدروکسید پتاسیم 10 درصد، سریعاً جهت مشاهده میکروسکوپی مورد بررسی قرارگرفت. تشخیص ولوواژنیت کاندیدایی با مشاهده سلول‌های مخمری و یا هیف کاذب در آزمایش مستقیم و رشد کلنی‌های مخمری در محیط کشت تائید شد. کشت نیمه کمی با استفاده از یک سواب آغشته به ترشحا بیماران دارای علامت ولوواژنیت در تمامی سطح پلیت تلقیح شده و بدین صورت امتیازدهی شد: در صورت رشدکلنی کم‌تر از 10 عدد کلنی (بار قارچی کم)، تعداد10 تا 100 عدد (بار قارچی متوسط) و بیش از 100 عدد (بار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

قارچی شدید) در نظر گرفته شد. کشت نیمه کمی خصوصاً برای ارزیابی اثر مداخله درمانی بسیار مفید است. تشخیص قطعی کاندیداها با روش‌های کلاسیک شامل تست لوله زایا، تولیدکلامیدوکونیدی و تولید کلنی‌های رنگی کاندیدا بر روی محیط کروم آگار انجام شد. استخراج DNA به روش جوشاندن صورت گرفت(16). ناحیه ژنی ITS1-5.8S-ITS2 قطعات DNA ریبوزومی با استفاده از ازپرایمرهای یونیورسال قارچی ITS1 (5´ TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3´) و ITS4 (5´-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3´) تکثیر گردید. واکنش PCR به طور خلاصه، در یک مخلوط شامل بافر واکنش، dNTPs، آنزیم Taq DNA polymerase، پرایمر رفت و برگشت ITS1 و ITS4 نمونه DNA و آب مقطر در دستگاه ترمال سایکلر CR (مدل BIORAD T100) انجام شد. شناسایی گونه‌های کاندیدای جدا شده از موارد ولوواژینیت کاندیدایی، با روش پلی مورفیسم قطعات بعد از هضم آنزیمی (Restriction fragment length polymorphism) محصولات PCR طبق مطالعات قبلی(16) با کمک آنزیم محدودالاثر *Msp*I و بافر آنزیم و آب مقطر به مدت 2 ساعت در 37 درجه سانتی گراد انجام گردید. جهت مشاهده قطعات حاصل از هضم آنزیمی، الکتروفورز بر روی ژل آگارز 2 درصد با ولتاژ 80 به مدت 70 دقیقه انجام شد. جهت تمایز گونه های کمپلکس کاندیدا آلبیکنس مطابق روش قبلی(17) با استفاده از پرایمر رفت (5′-GCTACCACTTCAGAATCATCATC-3′) و برگشت (5′-GCACCTTCAGTCGTAGAGACG-3′) تکثیر بخشی از ژن پروتئین1 دیواره هایفی (HWP1; hyphal wall proteins) ومشاهده تولید باند 940bp در کاندیدا آلبیکنس و 740bp در کاندیدا آفریکانا انجام پذیرفت. 10 درصد از محصولات PCR جهت تایید نتایج حاصل هضم آنزیمی به شرکت ژن فناوران برای تعیین توالی فرستاده شد و توالی حاصل با استفاده از نرم‌افزار BLAST با توالی موجود در بانک ژنی (Gene Bank) مورد مقایسه قرار گرفت و بر اساس تطبیق با 99 تا 100 درصد گونه کاندیدا تعیین شد. فرآیند جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها از طریق نرم‌افزار نسخه SPSS-16 انجام شد و به صورت میانگین ± انحراف معیار یا در صورت غیرنرمال بودن به صورت مد بیان شدند. برای توزیع فراوانی در هر گروه از آزمون‌های T مستقل، Anova وآزمون مجذور کای برای مقایسه بین گروهی و درون گروهی استفاده شد. تمامی تست‌های آماری با احتساب فاصله اطمینان 95 درصد و ضریب آلفای 0/05انجام شدند. در این مطالعه، مقدار *P* کم‌تر از 0/05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سنی افراد مورد مطالعه 8/87 ± 34/98 سال با حداقل سن 18 و حداکثر سن 55 سال بود. 4 نفر (9/8 درصد) از بیماران سابقه مصرف قرص‌های بارداری حاوی استروژن را داشتند. هیچ‌کدام از افراد مورد مطالعه سابقه استفاده از وسایل جلوگیری داخل رحمی، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی را نداشتند. از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد در بدو مطالعه، از نظرمصرف قرص ضدبارداری، تعداد اپی‌زودها و تعداد حاملگی‌ها وجود نداشت (P >0/05) (جدول شماره 1).

جدول شماره1: میانگین وانحراف‌استاندارد سن وتعداد حاملگی/فراوانی و درصد فراونی مصرف قرص‌های ضد بارداری و مدت مصرف دارو و تعداد اپی زودها در گروه مورد و شاهد قبل از مداخله دارویی

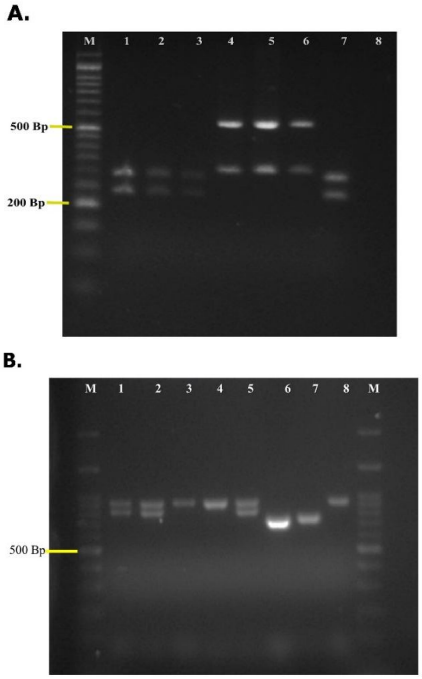
متغیر	گروه: مورد انحراف معیار ±میانگین	گروه: شاهد انحراف معیار ±میانگین	سطح معنی داری
سن (سال)	38/05 ± 8/07	31/62 ± 8/6	0/018
تعداد حاملگی	2/1 ± 0/85	0/95 ± 0/97	0/000
مدت زمان مصرف رژیم دارویی(روز)	7/65 ± 1/23	8/38 ± 1/69	0/122
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
مصرف قرص های ضد بارداری دارد	(15) 3	(4/76) 1	0/269
ندارد	(85) 17	(95/24) 20	
تعداد اپی زود یک بار	(73/5) 25	(88/09) 37	0/843
دوبار	(26/47) 9	(11/90) 5	

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

میانگین زمان مصرف در بین افراد مورد مطالعه 1/51 ±8/02 روز بود. از نظر مدت مصرف رژیم‌های دارویی بین گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P=0/122) (جدول شماره1). همچنین بین گروه مورد و شاهد در بدو مطالعه از نظر علائم و نشانه‌ها با آزمون آماری مجذور کای تفاوت معناداری مشاهده نشد (P=0/703) (جدول شماره 2).

بررسی نتایج کشت و آزمایش مستقیم بر روی بیماران نشان داد که همه افراد مورد مطالعه کشت مثبت داشته‌اند. یک بیمار (2/4 درصد) از گروه شاهد و یک بیمار (2/4 درصد) از گروه مورد با وجود کشت مثبت به دلیل منفی بودن نتیجه آزمایش مستقیم از مطالعه خارج شدند. همانطور که در (جدول شماره2) ملاحظه می‌شود از نظر تعداد کلنی و بار قارچی (شدید، متوسط و خفیف) (P= 0/092) واز نظر گونه کاندیدا مسبب در مبتلایان به ولوواژنیت کاندیدایی در بین گروه مورد و شاهد در بدو مطالعه اختلاف معنی‌داری مشاهد نشد (جدول شماره 2) (P= 0/188). در 29 بیمار (70/7 درصد) میزان بار قارچی شدید و نسبت به سایر حالت‌ها (متوسط و کم) فراوانی بیش‌تری را نشان داده است (P<0/001) (جدول شماره2). تمامی ایزوله‌های مخمری با روش PCR-RFLP و تکثیر ناحیه پروتئین 1 دیواره هایفی در سطح گونه شناسایی شدند (جدول شماره 2) و (تصویر شماره 1 (A و B)). گونه کاندیدا آلبیکنس با فراوانی 36 مورد بیش‌ترین فراوانی را به خود اختصاص داده است (P <0/001). آزمون مجذور کای دو نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد از نظر تعداد و گونه کاندیدا در بدو مطالعه (قبل از درمان) وجود ندارد (جدول شماره 2).

بعد از گذشت حدود10روز درمان تنها 6 مورد (14/6 درصد) از نظر کشت و آزمایش مستقیم مثبت شدند که همه آن‌ها از گروه شاهد شامل 4مورد (66/7 درصد) (3 موردک. آلبیکنس و1 مورد ک. آفریکانا) و 2 مورد (33/3 درصد) ک.گلابراتا بودند. نتایج آماری نشان داد عدم پاسخ به درمان در گروه شاهد به طور معناداری بیش‌تر از گروه مورد بوده است (P=0/010) (جدول شماره 2). از میان این 6 نفر، 3 نفر بار قارچی متوسط و 3 نفر بار قارچی شدید داشتند (P >0/05). در گروه مورد تنها یک بیمار (4/76 درصد) از لحاظ آزمایش مستقیم و کشت مثبت شد وبار قارچی متوسط داشتند. فراوانی و درصد فراوانی علائم گزارش شده بعد از درمان در گروه مورد ترشح (0 درصد) خارش 4 مورد (7/84 درصد) درد در حین مقاربت 3 مورد (5/88 درصد) سوزش 17 مورد (33/33 درصد) بود (جدول شماره 2) و در گروه شاهد ترشح (0 درصد) خارش 3 مورد (5/88 درصد) درد (0 درصد) سوزش 5 مورد (9/8 درصد) بوده که P= 0/351 داشتند (جدول شماره 2).



تصویر شماره 1 : A : الکتروفورز ایزوله های بالینی کاندیدا پس از هضم آنزیمی با *MspI* روی ژل آگارز 2/5 درصد شامل: شماره های 1 تا 3 : ک. آلبیکنس، شماره 4 تا 6 :ک. گلابراتا و شماره 7 : ک. آلبیکنس. **B:** الکتروفورز محصولات PCR *ناحیه* ژنی HWP1 بر بر روی مخمر *کاندیدا آلبیکنس* جدا شده از نمونه ترشحات واژن بیماران به منظور تفکیک *کاندیدا آفریکانا* روی ژل آگارز 2/5 درصد شامل: شماره های 1-5: ک. آلبیکنس، شماره های 6 و7: ک. آفریکانا و شماره 8: ک. آلبیکنس. ردیف M مارکر مولکولی 100 جفت بازی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

جدول شماره 2: فراوانی، درصد فراوانی، علائم و نشانه ها، تعدادکلنی و گونه کاندیدا مسبب در مبتلایان به ولوواژنیت کاندیدایی به تفکیک گروه های مورد و شاهد قبل از درمان و بعد از درمان

		قبل از درمان		سطح معنی داری	بعد از درمان		سطح معنی داری
		مورد تعداد (درصد)	شاهد تعداد (درصد)		مورد تعداد (درصد)	شاهد تعداد (درصد)	
علائم	ترشح	20 (34/48)	17 (33/33)		--	--	
	خارش	18 (31/03)	14 (27/45)		4 (7/84)	3 (5/88)	
	درد	1 (1/72)	3 (5/88)		3 (5/88)	--	
	سوزش	19 (32/76)	17 (33/33)		17 (33/33)	5 (9/8)	
تعداد کلنی (بار قارچی)	کمتر از 10 کلونی (جزئی)	2 (10)	1 (4/76)				
	بین 10 تا 100کلونی (متوسط)	7 (35)	2 (9/52)	0/092	1 (4/76)	3 (14/28)	0/037
	بیش از 100 کلونی (شدید)	11 (55)	18 (85/71)			3 (14/28)	
گونه کاندیدا	کروزه ای	1 (5)	0 (0)				
	گلابراتا	2 (10)	2 (9/52)			2 (10)	
	آلبیکنس	12 (57/14)	18 (85)		1 (4/76)	3 (14/28)	
	آلبیکنس-گلابراتا	3 (14/28)	2 (10)	0/188			0/066
	گلابراتا -آفریکانا	1 (4/76)	0 (0)				
	فاماتا -آلبیکنس	1 (4/76)	0 (0)				
	آفریکانا	1 (4/76)	0 (0)			1 (4/76)	

بحث

کاندیدیازیس ولوواژن (VVC) نتیجه رشد بیش از حد یک گونه و یا گونه‌های مختلف کاندیدا در ناحیه واژن می‌باشد و زمانی اتفاق می‌افتد که pH واژن به بیش‌تر از 4/5 برسد. تخمین زده شده است که 75-70 درصد زنان بالغ سالم حداقل یک بار در طول دوران باروری زندگی خود به ولوواژینیت کاندیدایی دچار می‌شوند.

طی پژوهش‌های انجام شده در ایران میزان شیوع آن دربرخی مناطق 22درصد گزارش شده است و تقریبا 50-40درصد حداقل یک بار عود مجدد را تجربه کرده‌اند(18،19). واژینیت کاندیدایی به ندرت یک عامل تهدیدکننده زندگی می‌باشد ولی نتایج مصیبت باری نظیر ابتلای مکرر، صرف هزینه زیاد و ناباروری را به همراه دارد. در حال حاضر در درمان کاندیدیازیس، داروهای سنتتیک تجاری به طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرند ولی بروز عوارض جانبی و ظهور مقاومت دارویی در میان گونه‌های قارچی، پژوهشگران را تشویق به یافتن ترکیبات و طراحی داروهای جدید برای جایگزینی با داروهای قبلی می‌نماید. استفاده از روش‌های غیر دارویی و مواد طبیعی مانند اسید کاپرلیک، اسید بوریک، استفاده از لاکتوباسیل اسیدوفیلوس، سرکه درمانی، ماست درمانی و عصاره‌های گیاهی رو به افزایش است(20). کلوتریمازول، مایکونازول، نیستاتین و ایتراکونازول به صورت موضعی و فلوکونازول بصورت خوراکی در درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد که اخیرا استفاده از فلوکونازول خوراکی به عنوان درمان موثر پیشنهاد می‌شود اما همچنان استفاده از داروهای موضعی مورد استقبال متخصصین زنان و زایمان می‌باشد. از این رو استفاده از داروهای سنتی در جهت کاهش هزینه‌ها و همچنین خود درمانی مورد استقبال جامعه می‌باشد(6).

مطالعاتی که در دهه اخیرانجام شده است به وضوح نشان دهنده اثرات ناخوشایند داروهای شیمیایی درکنار اثرات مفید آن‌ها می‌باشد(20،9). به دلیل افزایش مقاومت دارویی گونه های کاندیدا، بروز ولوواژینیت کاندیدایی مزمن و عود کننده، عوارض جانبی آزول ها و تمایل زنان به استفاده از درمان های طبیعی، در مطالعات اخیر استفاده از درمان های جایگزین مورد توجه بیش‌تری قرار گرفته است(21). از طرفی درمان‌های مکرر موارد مزمن و عودکننده می‌تواند عوارض کبدی و کلیوی را در پی داشته باشد و نیز ممکن است باعث القا مقاومت در قارچ‌ها نیزشود. در سال‌های اخیر مصرف پروبیوتیک به عنوان یک استراتژی جدید در برخورد با ولوواژینیت کاندیدایی و واژینوز باکتریایی (هم در درمان و هم در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

جلوگیری از ابتلا) مطرح شده است(22). یکی از درمان‌های جایگزین، درمان با سرکه است. سرکه حاصل از تخمیر میوه‌های مختلف مثل سیب و انگور و غیره می‌باشدکه به‌طور گسترده‌ای به عنوان درمان مکمل مورد استفاده قرار می‌گیرد و دارای خواص ضد میکروبی نیز است. علی‌رغم این‌که در تحقیقات استفاده از آن به خوبی ثابت نشده است اما به عنوان یک درمان کمکی برای واژینیت به صورت موضعی به‌عنوان دوش واژینال به‌طور وسیعی تجویز و توسط بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد و معمولا عوارض استفاده از سرکه را بعید و قابل اغماض در نظر می‌گیرند. اگر چه مکانیزم درمان واژینیت مشخص نیست اما به نظر می‌رسد باعث تغییر pH واژن می‌شود و محیط واژن را برای رشد قارچ‌ها نامساعد می‌سازد. با این حال، این درمان معایبی نیز به دنبال دارد و عمدتا دارای عوارض جانبی مانند سوزش و یا حتی سوختگی‌های شیمیایی پوست می‌باشد که می‌تواند وضعیت بالینی بیمار را بدتر نماید. بر این اساس سرکه باید با احتیاط استفاده شود(23). انواع مدل‌های درمانی سرکه مانند ژل، لوسیون، شستشو با غلظت‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است(8،15،24). مطالعاتگذشته حاکی از اثرات اسیداستیک در درمان واژینیت‌های غیر کاندیدایی مثل واژینیت تریکومونایی با 100درصد بهبودی می‌باشد(25). همچنین از ژل اسید استیک برای تقویت اسیدیته واژن قبل از درمان با میزوپرستول برای ختم بارداری درسه ماه دوم بارداری استفاده شده که ژل اسید استیک به عنوان یک ترکیب موثر و ایمن برای درمان به همراه با میزوپرستول گزارش شد(8). اسید استیک در تخمیر زایلوز به زایلیتول توسط کاندیدا گیلرموندی نقش داشته است به‌طوری‌که این مخمر در جذب اسید استیک به عنوان یک عامل سم‌زدا تا غلظت یک گرم در لیتر باعث افزایش تخمیر شده و در کاهش رشد قارچ نیز موثر بوده است(26).

دریک مطالعه آزمایشگاهی، اثرات ضد قارچی سرکه‌های سیب، خرما و انگور در مقایسه با داروی ضد قارچی فلوکونازول بروی کاندیدا آلبیکنس و کاندیدا گلابراتا جدا شده از موارد مبتلا به ولوواژینیت کاندیدایی بررسی و اثرات ضد قارچی قابل توجه سرکه انگور و سیب، بر رشد مخمرها گزارش شد(27). در بین کارآزمایی‌های دارویی انجام شده مطالعات معدودی از نظر نوع مداخله با مطالعه ما قابل مقایسه است. یکی از آن مطالعات،کارآزمایی بداغ آبادی و همکاران است(15) که به مقایسه اثردوش آب سرکه وآب و جوش‌شیرین بر روی مبتلایان به عفونت کاندیدایی واژن پرداخته و تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های درمانی مشاهده نکردند. لازم به ذکر است که گروه های درمانی با مطالعه حاضر همخوانی نداشته ولی نظیر مطالعه حاضر جهت مقایسه دو روش درمان بهبودی آزمایشگاهی و منفی شدن کشت مدنظر قرار گرفته است. در مطالعه حاضر تاثیر ژل اسید استیک در درمان ولوواژینیت کاندیدایی با مقایسه با درمان رایج کلوتریمازول مشهود بود. طبق نتایج به دست آمده در این مطالعه تنها یک ایزوله کاندیدا آلبیکنس بعد از درمان با ژل اسید استیک مشاهده شد که با مطالعه Moosa در بررسی فعالیت داروی ضد قارچ فلوکونازول بر علیه کاندیدا آلبیکنس در حضور اسید استیک مشابه بوده هرچند که از لحاظ نوع دارو آزول متفاوت بوده است(28). در مطالعات مختلف اثرات سینرژیستیک اسید استیک و فلوکونازول وکاسپوفونژین در مهار رشد کاندیدا آلبیکنس و کاندیدا گلابراتا گزارش شده است(29،28). شایع‌ترین شکل ترکیبی علائم در زنان مبتلا به VVCو RVVC وجود همزمان سوزش وخارش و ترشح می‌باشد به‌طوری‌که عمده‌ترین علائم گزارش شده درمطالعه حاضر به ترتیب خارش (29/36 درصد)، سوزش(33/03 درصد)، ترشحات غیر طبیعی (33/94 درصد) بوده که با یافته‌های دیگر مطالعات همخوانی دارد(2،30،31).

نتایج حاصل ازشناسایی گونه‌های جدا شده به روش PCR-RFLP نشان داده است که همچنان کاندیدا آلبیکنس به عنوان گونه غالب جداسازی شده از نمونه‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

کاندیدیازیس ولوواژن بوده و کاندیدا گلابراتا درمقام بعدی قرار دارد. این نتایج مشابه نتایج حاصل از مطالعه قره قانی وهمکاران بوده که گونه های غالب جدا شده از نمونه‌های بالینی شامل کاندیدا آلبیکنس (86 درصد) و به دنبال آن ک. گلابراتا (3/77 درصد)، ک. کروزه‌ای (3 درصد) و در 9 مورد همزمان چند گونه‌ی کاندیدا (multiple *Candida* species) از نمونه ترشح واژن بیمار جدا شده است(32). نتایج پژوهش‌های دیگر نیز بیش‌ترین گونه جدا شده از نمونه بالینی را کاندیدا آلبیکنس (86/2 درصد) اختصاص داده و کاندیداهای غیر آلبیکنس شامل کاندیدا گلابراتا (7/9 درصد) و کاندیدا کفایر (3/9 درصد) و کاندیدا تروپیکالیس (1/9 درصد) در مرتبه‌های بعدی بوده است(33).

در مطالعه شکوهی و همکاران نیزگونه‌های مخمری جدا شده شامل 80/9 درصد گونه کاندیدا آلبیکنس و 13 درصد کاندیدا گلابراتا بوده و نقش سایر گونه‌های مسبب دیگر شامل کاندیدا کروزه‌ای، کاندیدا کفیر، کاندیدا پاراپسیلوزیس و کاندیدا تروپیکالیس بسیار ناچیز بوده است(34). مطالعات مشابه دیگر در ایران نیز گونه‌های شایع را به‌ترتیب کاندیدا آلبیکنس(42/5 درصد)، کاندیدا گلابراتا (21/9 درصد) و کاندیدا دابلینیینسیس (16/4 درصد) گزارش نمودند و برفزونی جداسازی گونه‌های کاندیدا غیرآلبیکنس نسبت به‌گونه‌های آلبیکنس تاکید داشتند(2). در مطالعه‌ای که اخیرا در شهر بابلسر انجام گرفت، شایع‌ترین گونه جداسازی شده کاندیدا آلبیکنس (44/21 درصد) بوده و کاندیدا لوزیتانیا (18/95 درصد)، کاندیدا پاراپسیلوزیس (13/69 درصد) و کاندیدا گلابراتا (8/42 درصد) در مراتب بعدی قرار داشتند. در حالی که روش شناسایی این دو مطالعه مشابه هم بوده است، تفاوت نتایج متاثر از موقعیت جغرافیایی و جمعیت مورد بررسی گزارش گردید. در این مطالعه با توجه به جداسازی گونه نوظهور کاندیدا لوزیتانیا به‌عنوان شایع‌ترین گونه بعداز کاندیدا آلبیکنس بر انجام بررسی اپیدمیولوژیک نظارتی در راستای آگاهی از پراکندگی گونه‌ها و وضعیت حساسیت به داروهای ضد قارچی تاکید گردید(35).

در مطالعه حاضر 3 گونه(9/52 درصد) کاندیدا آفریکانا با استفاده از روش ملکولی (PCR) قطعه ژنی HWP1 از 42 گونه کمپلکس آلبیکنس جداشده از بیماران مبتلا به ولوواژینیت، شناسایی گردید. این گونه در مطالعاتی در اروپا، آفریقا، آسیا قبلا گزارش شده بود(29،38-36). درحالی که در ایران در دو مطالعه در سال 2015 (39) و 2019 (35) به ترتیب 4/38 درصد و 2/11 درصد از کمپلکس کاندیدا آلبیکنس جداسازی شده از واژن کاندیدا آفریکانا مورد شناسایی قرار گرفت. در مطالعه دیگری در اهواز در سال 2015 یک مورد آفریکانا از نمونه واژن خانم سالم بدون علائم کاندیدایی جداسازی گردید(40).

در مطالعه‌ای در ترکیه از 376 گونه کمپلکس آلبیکنس، سه مورد آفریکانا از نمونه واژن جداسازی شد(41). دربررسی دیگری درترکیه از 195گونه کمپلکس آلبیکنس هیچ موردی از کاندیدا آفریکانا گزارش نگردید و این درحالی است که در برخی از مطالعات مشابه از کشورهای اروپایی از 16-6 درصد بیماران مبتلا به ولوواژینیت ک.آفریکانا جدا شده است(42).

در مطالعه ما تمام افراد با کرم واژینال کلوتریمازول و شستشوی داخل واژنی با اسید استیک2 درصد به مدت دو هفته تحت درمان قرار گرفتند؛ نکته مورد توجه تاثیر ژل استیک اسید 2 درصد در گروه مورد میباشد. نتایج نشان داد در گروه شاهد پس از اتمام دوره درمان تقریبا یک سوم افراد آزمایش مستقیم و کشت مثبت داشتند. در گروه مورد تنها یک مورد از لحاظ آزمایش مستقیم و کشت مثبت بود. با توجه به افزایش روزافزون موارد مزمن و عودکننده ولوواژنیت کاندیدایی، استفاده از داروهای غیر شیمیایی می‌تواند کمک‌کننده باشد. در مطالعه حاضر یافته‌ها نشان داد که ژل استیک اسید می‌تواند تاثیر بسزایی در بهبود قطعی (منفی شدن کشت) بیماری داشته باشد. با این وجود

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

پیشنهاد می‌شود مطالعات کارآزمایی تصادفی کنترل شده با حجم نمونه بیش‌تر انجام گیرد تا ارزیابی بهتری ارائه گردد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه دوره دستیاری خانم دکتر سارا صادقی و دوره کارشناسی ارشد خانم رقیه میرزاخانی است که با شماره طرح تحقیقاتی 1349 مصوب شده بود. بدینوسیله از تمامی بیماران، معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و واحد توسعه بالینی بیمارستان امام خمینی ساری و پرسنل خدوم آزمایشگاه قارچ شناسی کلینیک تخصصی باغبان و گروه قارچ شناسی دانشکده پزشکی که در اجرای این طرح همکاری‌های لازم را داشتند، تقدیر و تشکر می گردد.

References

1. Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici GL, Di Francesco S. The recurrent vulvovaginal candidiasis: proposal of a personalized therapeutic protocol. ISRN Obstet Gynecol 2011; 2011.
2. Hedayati MT, Taheri Z, Galinimoghadam T, Aghili SR, Charati JY, Mosayebi E. Isolation of different species of Candida in patients with vulvovaginal candidiasis from Sari, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology 2015; 8(4).
3. Aalei B, Touhidi A. Prevalence of candida vaginits among symptomatic patients in Kerman. Journal of Qazvin University of Medical Sciences 2000; 13; 42-48.
4. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of Candida species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. J Clin Microbiol 2005; 43(5): 2155-2162.
5. Sobel JD .Treatment of vaginal Candida infections. Expert Opin Pharmacother 2002; 3(8): 1059-1065.
6. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, etal. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30(4): 662-678.
7. Iavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM, Falagas ME. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. J Women's Health 2011; 20(8): 1245-1255.
8. Abd-El-Maeboud KH, Ghazy A, Ibrahim A, Hassan N, El-Bohoty A, Gamal-El-Din I. Vaginal acidity enhancement with a 3% acetic acid gel prior to misoprostol treatment for pregnancy termination in the midtrimester. Int J Gynecol Obstet 2012; 119(3): 248-252.
9. Lisboa C, Santos A, Dias C, Azevedo F, Pina Vaz C, Rodrigues A. Candida balanitis: risk factors. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2010; 24(7): 820-826.
10. Pavlova SI, Tao L .In vitro inhibition of commercial douche products against vaginal microflora. Infect Dis Obstet Gynecol 2000; 8(2): 99-104.
11. Yagnik D, Serafin V, Shah JA. Antimicrobial activity of apple cider vinegar against Escherichia coli, Staphylococcus aureus and Candida albicans; downregulating cytokine and microbial protein expression. Sci Rep 2018; 8(1): 1-2.
12. Mota AC, de Castro RD, de Araújo Oliveira J, de Oliveira Lima E. Antifungal activity of apple cider vinegar on Candida species involved in denture stomatitis. J Prosthodon 2015; 24(4): 296-302.
13. Aral SO, Mosher WD, Cates WJr. Vaginal douching among women of reproductive age

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

in the United States: 1988. Am J Public Health 1992; 82(2): 210-214.

14. Ozen B, Baser M. Vaginal Candidiasis Infection Treated Using Apple Cider Vinegar: A Case Report. Altern Ther Health Med 2017; 23(7): 260-262.
15. Bodagh Abadi M, Behnam Vashani HR. A comparative study of vinegar solution bath and soda solution bath in the treatment of Candida vaginitis in Sabzevar clinic in 1379-80. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences 2002; 8(4): 65-71.
16. Shokohi T, Hashemi Soteh MB, Saltanat Pouri Z, Hedayati MT, Mayahi S. Identification of Candida species using PCR-RFLP in cancer patients in Iran. Indian J Med Microbiol 2010; 28(2): 147-151.
17. Abastabar M, Hosseinpoor S, Hedayati MT, Shokohi T, Valadan R, Mirhendi H, et al. Hyphal wall protein 1 gene: A potential marker for the identification of different Candida species and phylogenetic analysis. Curr Med Mycol 2016; 2(4): 1-8.
18. Hasanvand S, Azadegan Qomi H, Kord M, Didehdar M. Molecular epidemiology and in vitro antifungal susceptibility of Candida isolates from women with vulvovaginal candidiasis in northern cities of Khuzestan province, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology 2017; 10(8): e12804.
19. Aminimoghaddam S, Batayee SS, Maghsoudnia A, Mohammadi M. Update of Vaginitis for obstetricians: A Review. Razi Journal of Medical Sciences 2018; 24(163): 48-57.
20. Hastings-Tolsma M, Terada M. Complementary medicine use by nurse midwives in the US. Complement Ther Clin Pract 2009; 15(4): 212-219.
21. Nicholls S, MacCallum DM, Kaffarnik FA, Selway L, Peck SC, Brown AJ. Activation of the heat shock transcription factor Hsf1 is essential for the full virulence of the fungal pathogen Candida albicans. Fungal Genetic Biol 2011; 48(3): 297-305.
22. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. 2nd ed. Philadelphia: Lea & febiger; 1992, 81-104.
23. Felix TC, de Brito Röder DVD, dos Santos pedroso R. Alternative and complementary therapies for vulvovaginal candidiasis. Folia Microbiol 2019; 64(2): 133-141.
24. Wilson JD, Shann S, Brady SK, Mammen-Tobin AG, Evans AL, Lee RA. Recurrent bacterial vaginosis: the use of maintenance acidic vaginal gel following treatment. Int J STD AIDS 2005; 16(11): 736-738.
25. Aghajani Delavr M. Effect of the concentrated water and salt and diluted vinegar on the treatment of Trichomoniasis vaginitis. J Mazandaran Univ Med Sci 1996; 6(12): 78-97.
26. Felipe MG, Vieira DC, Vitolo M, Silva SS, Roberto IC, Manchilha IM. Effect of acetic acid on xylose fermentation to xylitol by Candida guilliermondii. J Basic Microbiol 1995; 35(3): 171-177.
27. Bagheri M, Mahmoudi Rad M, Mansouri A, Younespour S, Taheripanah, R. A comparison between antifungal effect of Fumaria officinalis, Echinacea angustifolia, vinegar, and fluconazole against Candida albicans and Candida glabrata isolated from vagina candidiasis. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 2015; 17(136): 1-9.
28. Moosa MY, Sobel JD, Elhalis H, Du W, Akins RA. Fungicidal activity of fluconazole against Candida albicans in a synthetic vagina-simulative medium. Antimicrob agents chemother 2004; 48(1): 161-167.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]

29. Ullah A, Chandrasekaran G, Brul S, Smits GJ. Yeast adaptation to weak acids prevents futile energy expenditure. Front Microbiol 2013; 4: 142.
30. Nazeri M, Mesdaghnia E, Moravej SAR, Atabakhshiyan R, Soleymani F. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and frequency of Candida species in women. J Mazand Univ Med Sci 2012; 21(86): 254-262.
31. Tarry W, Fisher M, Shen S, Mawhinney M. Candida albicans: the estrogen target for vaginal colonization. J Surg Res 2005; 129(2): 278-282.
32. Gharaghani M, Ahmadi B, Sisakht MT, Ilami O, Aramesh S, Mouhamadi F, et al. Identification of Candida species isolated from vulvovaginal candidiasis patients by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) in Yasuj southwestern Iran. Jundishapur Journal of Microbiology 2018; 11(8): e65359.
33. Roshan R, Sabokbar A, Badali H. Identification of Candida species isolated from vulvovaginal candidiasis using PCR-RFLP. International Journal of Molecular and Clinical Microbiology 2014; 4(2): 406-410.
34. Shokohi T. Survey of Candida Vulvovaginitis in Outpatients Referred to Gynecology-Obstetrics Clinics of Sari. (1993-94). J Guilan Univ Med Sci 1996; 18-19(5): 22-27.
35. Hashemi SE, Shokohi T, Abastabar M, Aslani N, Ghadamzadeh M, Haghani I. Species distribution and susceptibility profiles of Candida species isolated from vulvovaginal candidiasis, emergence of C. lusitaniae. Curr Med Mycol 2019; 5(4): 26-34.
36. Sharma C, Muralidhar S, Xu J, Meis JF, Chowdhary A. Multilocus sequence typing of Candida africana from patients with vulvovaginal candidiasis in New Delhi, India. Mycoses 2014; 57(9): 544-552.
37. Shan Y, Fan S, Liu X, Li J. Prevalence of Candida albicans-closely related yeasts, Candida africana and Candida dubliniensis, in vulvovaginal candidiasis. Medical Mycology 2014; 52(6): 636-640.
38. Alonso-Vargas R, Elorduy L, Eraso E, Cano FJ ,Guarro J, Pontón J, et al. Isolation of Candida africana, probable atypical strains of Candida albicans, from a patient with vaginitis. Med Mycol 2008; 46(2): 167-170.
39. Yazdanparast SA, Khodavaisy S, Fakhim H, Shokohi T, Haghani I, Nabili M, et al. Molecular characterization of highly susceptible Candidaafricana from vulvovaginal candidiasis. Mycopathologia 2015; 180(5-6): 317-323.
40. Seifi Z, Mahmoudabadi AZ. *Candida africana*, a first case from Iran, susceptibility to antifungals, evaluation extracellular enzymes and biofilm formation. Jundishapur Journal of Microbiology 2013.
41. Hazirolan G, Altun HU, Gumral R, Gursoy N, Otlu B, Sancak B. Prevalence of Candida africana and Candida dubliniensis, in vulvovaginal candidiasis: first Turkish Candida africana isolates from vulvovaginal candidiasis. Journal de Mycologie MÚdicale 2017; 27(3): 376-381.
42. Borman AM, Szekely A, Linton CJ, Palmer MD, Brown P, Johnson EM. Epidemiology, antifungal susceptibility, and pathogenicity of Candida africana isolates from the United Kingdom. J Clin Microbiol 2013; 51(3): 967-972.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-08-24]