

## اثر ضد قارچی فراکسیون جداسازی شده از عصاره‌ی *آلیوم هیرتیفولیوم* بر کاندیدیازیس واژینال در مقایسه با کلوتریمازول: یک مطالعه‌ی کار آزمایی بالینی دوسوکور

منصور امین<sup>۱</sup>، سوسن اکرمی<sup>۲</sup>، مریم جمالان<sup>۳</sup>، راضیه محمد جعفری<sup>۴</sup>،  
فتح‌اله غلامی بروجنی<sup>۵</sup>، فاطمه مقصودی<sup>۶</sup>، مصطفی جمالان<sup>۷</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** کاندیدیازیس ولوواژینال، یک مشکل بهداشتی مهم و از شایع‌ترین عفونت‌های دستگاه تناسلی زنان است. هدف از مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی تأثیر عصاره‌ی فرموله شده‌ی ضد قارچی واژینوئیل<sup>®</sup> به عنوان فرکسیون خالص شده و فرموله شده از عصاره‌ی اتیل استاتی گیاه *آلیوم هیرتیفولیوم* در درمان واژینیت کاندیدیایی می‌باشد.

**روش‌ها:** فراکسیون‌هایی از عصاره‌ی اتیل استاتی گیاه *آلیوم هیرتیفولیوم* (موسیر کوهی) تهیه و MIC آن‌ها در برابر سویه استاندارد کاندیدا *آلیکس* تعیین شد. مؤثرترین فراکسیون با اثر ضدقارچی فرموله شده و واژینوئیل<sup>®</sup> نامگذاری شد. ۳۰ زن مبتلا به عفونت ولوواژینال کاندیدیازیس تأیید شده به دو گروه تحت تیمار با واژینوئیل<sup>®</sup> و گروه شاهد بدون تغییرات معنی‌داری در سن، سطح تحصیلات و شغل تقسیم شدند. واژینوئیل<sup>®</sup> برای درمان ۱۵ زن (n = ۱۵) استفاده گردید و افراد گروه شاهد (n = ۱۵) تحت درمان استاندارد با کلوتریمازول قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** فراکسیون جدا شده با بیشترین اثر ضدقارچی دارای MIC ۶۰ میکروگرم در میلی‌لیتر در برابر کاندیدا *آلیکس* بود. زنان تحت درمان با واژینوئیل<sup>®</sup> و گروه زنان تحت درمان با کلوتریمازول از نظر سن، وضعیت شغلی و سابقه‌ی بارداری تفاوت معنی‌داری نداشتند. تیمار واژینوئیل<sup>®</sup> منجر به بهبود و تسریع در درمان کامل، کاهش التهاب و کاهش ترشحات غیرطبیعی واژن در زنان مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال در مقایسه با گروه تحت درمان با کلوتریمازول می‌شود.

**نتیجه‌گیری:** واژینوئیل<sup>®</sup> به عنوان کاندید دارویی جدید و مؤثر در درمان زنان مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال و نوع عودکننده‌ی آن در نظر گرفته شود.

**واژگان کلیدی:** کاندیدیاز ولوواژینال؛ کاندیدا *آلیکس*؛ کلوتریمازول؛ *آلیوم*

**ارجاع:** امین منصور، اکرمی سوسن، جمالان مریم، محمد جعفری راضیه، غلامی بروجنی فتح‌اله، مقصودی فاطمه، جمالان مصطفی. اثر ضد قارچی فراکسیون جداسازی شده از عصاره‌ی *آلیوم هیرتیفولیوم* بر کاندیدیازیس واژینال در مقایسه با کلوتریمازول: یک مطالعه‌ی کار آزمایی بالینی دوسوکور. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۹۳): ۸۷۳-۸۷۹

قرمزی و خارش شدید و گاهی زخم‌شدگی همراه است (۱). سالانه میلیون‌ها نفر در سراسر جهان به این عارضه مبتلا می‌شوند (۲). گونه‌های قارچی مختلف ایجاد کننده‌ی این بیماری و مقاوم بودن به درمان‌های

### مقدمه

کاندیدیازیس ولوواژینال، نوعی عفونت معمول دستگاه تناسلی زنان است که با ایجاد ترشحات زرد یا شیری رنگ و پنی‌ری شکل همراه با التهاب،

- ۱- استاد، مرکز تحقیقات بیمارهای عفونی و گرمسیری، گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
  - ۲- دانشجوی دکتری تخصصی باکتری‌شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات بیمارهای عفونی و گرمسیری، گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
  - ۳- دانشجوی دکتری تخصصی باکتری‌شناسی، گروه میکروبی‌شناسی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
  - ۴- دانشیار، گروه بیماری‌های زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
  - ۵- دانشیار، گروه بهداشت محیط، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی مازندران، ساری، ایران
  - ۶- کارشناسی ارشد، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبدان، آبدان، ایران
  - ۷- دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبدان، آبدان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل: مصطفی جمالان؛ دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبدان، آبدان، ایران

Email: mjamalanbiochem@abadanums.ac.ir

به داروها و منابع گیاهی، عدم حساسیت به کلوتریمازول، داشتن حداقل سواد برای خواندن و نوشتن. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل موارد زیر بود؛ مصرف آنتی‌بیوتیک و کورتیکو استروئید طی دو هفته‌ی آخر متهی به تیمار دارویی طبق اظهارات شرکت‌کننده، وجود هر گونه زخم یا توده در دهانه‌ی رحم بر اساس مشاهده با اسپکولوم، مصرف سایر داروهای گیاهی در طول مدت مطالعه، خونریزی غیر طبیعی رحم. در اولین مرحله، عصاره‌ی اتیل استاتی آلیوم هیرتیفولیوم (موسیر کوهی) تهیه شد (۱۲). حدود ۳۰۰ گرم پیاز موسیر سفید آلیوم هیرتیفولیوم (*Allium hirtifolium*) در آب شسته و با استفاده از همزن به قطعات کوچک بریده شد. سپس قطعات در ۳۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر خیسانده شده و با استفاده از همزن مغناطیسی به مدت ۵ ساعت هم زده شدند. پس از آن، سوسپانسیون از طریق کاغذ صافی واتمن شماره ۱ صاف شده و عصاره‌ی آبی با اتیل استات به نسبت ۵۰:۵۰ مخلوط شده و به مدت ۱۰ دقیقه هم زده شد. لایه‌ی آلی بالای با استفاده از قیف جداکننده جدا شد و به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید و سپس لایه‌ی اتیل استات برداشته شد. این فرایند ۳ بار تکرار شد و عصاره‌ها در یک روتا اواپراتور (Heidolph، آلمان) در دمای ۵۰ درجه‌ی سانتی‌گراد ادغام و خشک شدند. بازده حاصل از عصاره‌ی وزن شده و در اتانول حل شد. محلول آبی/ اتانولی به دست آمده با استفاده از کروماتوگرافی ستونی سیلیکا ژل به فرکشن‌های مختلف تقسیم شد و فرکشن‌های به دست آمده از نظر فعالیت ضد قارچی (بر ضد کاندیدا/ آلیکنز) مورد بررسی قرار گرفتند. فاز جامد فراکسیون جداسازی شده با استفاده از کروماتوگرافی سیلیکا ژل از عصاره‌ی اتیل استاتی که دارای خاصیت ضد قارچی بود به صورت ۰/۱ درصد در اتانول (مرک، آلمان) با غلظت ۰/۵ درصد و گلیسرول ۵ درصد فرموله شده و واژینوئیل® (Vaginoheal®) نامیده شد.

برای تعیین کم‌ترین غلظت دارای توانایی مهار رشد برای سویه‌ی استاندارد کاندیدا/ آلیکنز (MIC) توسط عصاره‌ی اتیل استاتی جداسازی شده از آلیوم هیرتیفولیوم از روش تست E اصلاح شده استفاده شد (۱۳). در این روش دیسک‌های تهیه شده با غلظت‌های مختلفی از عصاره‌ی اتیل استاتی جداسازی شده از آلیوم هیرتیفولیوم آغشته شد و بر روی محیط کشت استاندارد تهیه شده برای سویه‌ی استاندارد کاندیدا/ آلیکنز قرار گرفتند. مقادیر MIC بالاتر از نقاطی که رشد متراکم سویه‌ی استاندارد کاندیدا/ آلیکنز بر روی دیسک اتفاق بیفتد، تعیین گردید. آزمایش تعیین MIC سه بار به شکل مستقل تکرار گردید.

برای بررسی میزان ترکیبات فنولی موجود در فرکشن جداسازی شده از عصاره‌ی اتیل استاتی استخراج شده از آلیوم هیرتیفولیوم با خاصیت ضد قارچی (واژینوئیل®) از روش ارائه شده توسط

رایج، یکی از مشکلات مطرح در درمان بانوان مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال است (۳). قارچ کاندیدا (*Candida*)، جزء فلورهای طبیعی موجود در بافت‌های مخاطی مختلف از جمله واژن می‌باشد. در شرایط تغییر اکوسیستم واژن، این فلور طبیعی به صورت پاتوژن درآمد و می‌تواند سبب ایجاد عفونت کاندیدیازیس ولوواژینال شود (۴).

بنابر برآوردهای موجود، تقریباً ۱۰ درصد بیماران مبتلا به عفونت کاندیدیازیس ولوواژینال، به درمان آغازین پاسخ مناسبی نمی‌دهند (۵). داروهایی از قبیل مترونیدازول، کلیندامایسین، ترکیبات آزول مانند کلوتریمازول، هیدروکورتیزون و غیره در درمان این گونه بیماری‌ها و البته انواعی از بیماری‌های دیگر تجویز می‌شوند که البته هر کدام عوارض جانبی مربوط به خود را نیز دارند. از طرف دیگر، امروزه با توجه به توصیه‌ی سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration) FDA و ایجاد و گسترش درمان‌های طبی جایگزین، استفاده از گیاهان دارویی به عنوان منابع طبیعی، زمینه‌ای مساعد جهت گرایش مردم به سمت این گونه موارد را به وجود آورده است (۶). در مورد گیاهان جنس آلیوم علاوه بر اثرات ضد میکروبی، اثرات ضد سرطانی این گیاهان نیز در مطالعات انجام شده به اثبات رسیده است (۷). گیاه آلیوم هیرتیفولیوم (*Allium hirtifolium*) یا Persian shallot یکی از گونه‌های ارزشمند در دسته‌ی آلیوم است که از پیازهای آن معمولاً به عنوان داروی سنتی در درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌شود (۸). به دلیل سمیت پایین، علاقه‌ی زیادی به استفاده از *A. hirtifolium* به عنوان منبع دسته‌ای از مواد فیتوشیمیایی فعال زیستی با خاصیت ضد میکروبی در برابر گونه‌های کاندیدا وجود دارد (۹-۱۱). در مطالعه‌ی حاضر، تأثیر عصاره‌ی فرموله شده‌ی ضد قارچی واژینوئیل® (Vaginoheal®) به عنوان فرکسیون خالص شده و فرموله شده از عصاره‌ی اتیل استاتی گیاه آلیوم هیرتیفولیوم در درمان واژینیت کاندیدیایی مورد بررسی قرار گرفت.

## روش‌ها

سویه‌ی استاندارد کاندیدا/ آلیکنز (PTCC: 5027) به صورت آمپول لیوفیلیزه از مرکز کلکسیون قارچ انستیتو پاستور (تهران، ایران) تهیه شد. تمامی موارد مورد نیاز جهت کشت استاندارد کاندیدا/ آلیکنز و همچنین خالص‌سازی و تهیه‌ی عصاره از برند سیگما-آلدريج (سنت لوئیس، ایالات متحده) و یا مرک (دارمست، آلمان) تهیه شد. این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل؛ دارا بودن سن حداقل ۱۸ و حداکثر ۵۰، متأهل بودن فرد، تک همسر بودن شوهر، رضایت کامل و مستند برای شرکت در مطالعه، عدم وجود حساسیت خاص یا عام

کلوتریمازول واژینال ۱ درصد (تولید شرکت ایران ناژو) داده شد تا دو بار در روز به مدت یک هفته استفاده نمایند. این مطالعه دارای کد اخلاق در پژوهش به شماره‌ی IR.AJUMS.REC.1399.564 صادره از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و کد IRCT به شماره‌ی IRCT20190728044356N1 می‌باشد.

**آنالیز آماری:** مقادیر و نتایج به دست آمده با استفاده از تست Chi-Square و Fisher's exact بررسی و مقایسه شدند. کلیه‌ی تحلیل‌ها و نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام و استخراج گردید. فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد و  $P \leq 0.05$  به عنوان میزان معنی‌داری محاسبه شده است.

### یافته‌ها

بهترین میزان MIC بر علیه کاندیدا آلیکنس ۶۰ میلی‌گرم در لیتر به دست آمد (شکل ۱). فراکسیون‌ی که دارای بیشترین اثر ضد قارچی مشاهده شده بود حاوی  $0.9 \pm 80/1$  میلی‌گرم بر گرم ترکیبات فنولی بر پایه‌ی تانیک اسید و  $0.4 \pm 47/05$  میلی‌گرم بر گرم ترکیبات فلاونوئیدی بر پایه‌ی کوئرستین بود.



شکل ۱. میزان MIC فرکشن‌های جداسازی شده از عصاره‌ی ایتل استانی استخراج شده از آلیوم هیرتیفولیوم با خاصیت ضد قارچی با استفاده از دیسک‌های آغشته شده به عصاره بر علیه سویه استاندارد کاندیدا آلیکنس (اعداد بر حسب میلی‌گرم در لیتر می‌باشند)

حداقل غلظت بازدارنده‌ی کلوتریمازول با استفاده از روش

Singleton و Slinkard با کمی تغییرات استفاده شد (۱۴). با استفاده از منحنی نمودار استاندارد تانیک اسید ترسیم شده، میزان غلظت تمام ترکیبات فنولیک موجود در فرکشن جداسازی شده از عصاره‌ی ایتل استانی استخراج شده از آلیوم هیرتیفولیوم با خاصیت ضد قارچی بر حسب میلی‌گرم به عنوان معادل اسید تانیک محاسبه شد (۱۴).

میزان ترکیبات فلاونوئیدی در فرکشن جداسازی شده از عصاره‌ی ایتل استانی استخراج شده از آلیوم هیرتیفولیوم با خاصیت ضد قارچی با استفاده از روش پیشنهاد شده توسط Chang و همکاران در سال ۲۰۰۲ اندازه‌گیری شد (۱۵). در این روش میزان فلاونوئید تمام محلول با استفاده از روش رنگ سنجی آلومینیوم کلراید مورد بررسی قرار می‌گیرد. در ابتدا، ۲ میلی‌لیتر از فرکشن جداسازی شده از عصاره‌ی ایتل استانی استخراج شده از آلیوم هیرتیفولیوم با خاصیت ضد قارچی با ۲ میلی‌لیتر از محلول آلومینیوم کلراید ۲ درصد ترکیب شده و پس از ۱۵ دقیقه نگهداری در دمای اتاق میزان جذب محلول تهیه شده در طول موج ۷۶۰ نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر (U-2001, Hitachi Instrument Inc, Tokyo, Japan) بررسی شد. به منظور رسم نمودار استاندارد از غلظت‌های ۱، ۲، ۵، ۷/۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر کوئرستین استفاده شد.

نمونه‌ی ترشحات واژینال به وسیله‌ی سوآپ استریل از فورنیکس خلفی افراد مشکوک به ابتلا به واژینیت کاندیدیایی توسط پزشک متخصص زنان و نازایی پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه توسط بیماران داوطلب گرفته شد و جهت آزمایش، کشت نمونه و تأیید وجود قارچ کاندیدا آلیکنس به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشگاه جندی شاپور اهواز ارسال گردید. سوآپ‌ها به آزمایشگاه منتقل شد و بر روی محیط اختصاصی کروم آگار کاندیدا کشت گردید. پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت انکوباسیون در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد کلنی‌های رشد کرده طبق دستورالعمل شرکت سازنده محیط کشت و کلنی‌هایی که با رنگ‌های مختلف تشکیل می‌شود، شناسایی شدند (۱۶). با توجه به مطالعه‌ی فلاحتی و همکاران (۱۷) و با استفاده از نرم‌افزار آماری (Number Cruncher Statistical System) NCSS، ضریب اطمینان ۹۵ درصد و توان ۹۰ درصد، تعداد ۳۰ نمونه بیمار کشت مثبت به عنوان اندازه‌ی نمونه محاسبه گردید. پس از تشخیص آزمایشگاهی و مثبت شدن کشت افتراقی کاندیدا و تأیید نهایی ابتلا به واژینیت کاندیدیایی با نظر پزشک متخصص و ارزیابی pH ترشحات، بررسی میکروسکوپی و کشت ترشحات، افراد تأیید شده به صورت تصادفی به دو گروه ۱۵ نفره تقسیم شدند که به گروه مداخله اول داروی واژینوئیل® داده شد. ۲ سی‌سی از دارو در عمق واژن با استفاده از اپلیکاتور استریل به صورت دوبار در روز به مدت ۵ شبانه روز تلفیح شد. به گروه مداخله‌ی دوم داروی معمول

عمده‌ای از افراد تیمار شده با استفاده از عصاره‌ی واژینوئیل<sup>®</sup> (در حدود ۸۶/۶۶ درصد) میزانی قابل قبول می‌باشد. از سوی دیگر در حالی که در ۳۳/۳۳ درصد از افراد تیمار شده با کلوتریمازول ترشحات غیرطبیعی واژن همچنان یک هفته پس از طی طول درمان وجود داشت، هیچ‌کدام از افراد تیمار شده با واژینوئیل<sup>®</sup> دارای ترشحات غیرطبیعی واژن یک هفته پس از طی طول درمان نبودند (جدول ۲). در رابطه با عود عفونت که موردی رایج در واژینیت هم می‌باشد نیز داروی واژینوئیل<sup>®</sup> تهیه شده در مقایسه با کلوتریمازول، مؤثرتر واقع شد (جدول ۲).

### بحث

ایجاد کاندیدیاز و لوواژینال معمولاً به اختلال در تعادل بین کلونیزاسیون واژینال کاندیدا/ و محیط میزبان طی تغییرات فیزیولوژیکی یا غیرفیزیولوژیکی نسبت داده می‌شود (۱۸). کلوتریمازول عمدتاً به صورت موضعی در درمان عفونت‌های واژن و پوست ناشی از مخمرها و درماتوفیت‌ها استفاده می‌شود و در شرایط آزمایشگاهی، بیشترین فعالیت را در برابر گونه‌های کاندیدا/، تریکوفیتون و میکروسپوروم دارد (۱۹).

گیاهان دارویی، عصاره‌ی خام یا ترکیبات خالص شده از آن‌ها پتانسیل گسترده‌ای را به عنوان درمانی مؤثر برای بیماری‌های مختلف از خود نشان داده‌اند (۲۰). بر اساس گزارشات موجود، عصاره‌ی موسیر دارای اثرات ضدباکتریایی، ضدقارچی، آنتی‌اکسیدانی، ضدهللیکوباکتر پیلوری و خواص ضدعفونی‌کننده‌ی اثبات شده‌ی است. علاوه بر این، فعالیت ضد تکثیری عصاره‌ی کلروفومی موسیر ایرانی، آلیوم آسکولونیکوم بر روی رده‌های سلولی تومور توسط Ghodrati و همکاران گزارش شده است (۲۱).

در مطالعات پیشین، Amin و همکاران نشان دادند که شالومین، یک فراکسیون اتیلن استاتی از آلیوم اسکالونیکوم، اثرات ضد باکتریایی و ضدقارچی قابل توجهی بر علیه *B. subtilis*، *S. aureus*، *C. humicolus*، *A. niger*، *E. coli*، *T. rubrum* دارد. شالومین، همچنین مقاومت حرارتی قابل توجهی داشته و در محدوده‌ی pH وسیعی فعال است (۱۲).

میکروداپلوشن تعیین شد. برای جمعیت مورد آزمایش مخمرهای کاندیدا/، مقادیر MIC کلوتریمازول از ۰/۰۰۸ تا ۸ میلی‌گرم در لیتر تخمین زده شد. در حدود ۸۸ درصد از سویه‌های جداسازی شده (سویه‌ی وحشی) دارای MIC کمتر از ۱ میلی‌گرم در لیتر بودند در حالی که در ۳/۲ درصد از موارد MIC بالاتر ۱ میلی‌گرم در لیتر برای دیگر سویه‌های کاندیدا/ آلیکنس گزارش شد. دو گروه داوطلب از نظر سن داوطلبان، شغل و همچنین تعداد دفعات حاملگی دارای تفاوت معنی‌داری نبودند (جدول ۱).

جدول ۱. گروه‌بندی بیماران داوطلب جهت تیمار واژینال با دو داروی

### کلوتریمازول و واژینوئیل

متغیرها	تیمار شده		P
	واژینوئیل n = ۱۵	کلوتریمازول n = ۱۵	
سن	۳۱/۲ ± ۷/۰۹	۳۴/۷۳ ± ۱۰/۳۵	۰/۲۹۳
شغل	۴	۷	۰/۲۴۳
	۱۰	۶	
	۱	۲	
سابقه‌ی حاملگی	۱/۵۳ ± ۰/۹۷	۱/۸ ± ۱/۵۸	۰/۵۹

نتایج درمان صورت گرفته با دو داروی واژینوئیل<sup>®</sup> فرموله شده و داروی کلوتریمازول تهیه شده در جدول ۲ خلاصه شده است. از میان ۱۵ نفری که با داروی واژینوئیل<sup>®</sup> تحت درمان قرار گرفتند، ۱۳ نفر بهبودی کامل نشان دادند (۸۶/۶۶ درصد) در حالی که این عدد برای درمان با کلوتریمازول تنها ۴۶/۶۶ درصد بود. با توجه به مورد یاد شده، ۵۳/۳۳ درصد از افرادی که با کلوتریمازول تیمار شده بودند و ۱۳/۳۳ درصد از افرادی که با واژینوئیل<sup>®</sup> تیمار شده بودند به شکل کلی بهبود نیافتند. میزان عود عفونت در افراد تیمار شده با کلوتریمازول، ۲۶/۶۶ و برای افراد تیمار شده با واژینوئیل<sup>®</sup> تنها ۶/۶۶ درصد بود. میزان کاهش سوزش دستگاه تناسلی افراد درمان نشده در افراد تیمار شده با کلوتریمازول، ۴۶/۶۶ درصد و برای افراد تیمار شده با واژینوئیل<sup>®</sup> تنها ۶/۶۶ درصد بود که با توجه به درمان قسمت

جدول ۲. نتایج تیمار واژینال با دو داروی واژینوئیل و کلوتریمازول ( $P \leq ۰/۰۵$  به عنوان میزان معنی‌داری در نظر گرفته شد)

متغیرها	نوع درمان		P	آزمون
	واژینوئیل	کلوتریمازول		
درمان کامل (درصد)	۸۶/۶۶	۴۶/۶۶	۰/۰۲	Chi-Square
عدم درمان کامل (درصد)	۱۳/۳۳	۵۳/۳۳	۰/۰۲	Chi-Square
عود عفونت (درصد)	۶/۶۶	۲۶/۶۶	۰/۳۳	Fisher's exact test
کاهش سوزش (درصد)	۶/۶۶	۴۶/۶۶	۰/۰۳۵	Fisher's exact test
ترشحات غیرطبیعی (%)	۰	۳۳/۳۳	۰/۰۴۲	دقیق فیشر (fisher exact)

کاندیدیازیس ولوواژینال تنها در ۶/۶۶ درصد از بیماران تیمار شده با واژینوهیل<sup>®</sup> مشاهده گردید که این میزان به طور قابل توجهی کمتر از میزان عفونت در افراد تیمار شده با کلوتریمازول می‌باشد. با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد که عصاره‌ی فرموله شده‌ی واژینوهیل<sup>®</sup> می‌تواند به شکل مؤثری جهت درمان کاندیدیازیس ولوواژینال و کاندیدیازیس عودکننده‌ی ولوواژینال مورد بررسی بیشتر و در نهایت استفاده‌ی عمومی قرار بگیرد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر به نظر می‌رسد که عصاره‌ی فرموله شده‌ی واژینوهیل<sup>®</sup> را می‌توان به شکل مؤثری جهت درمان کاندیدیازیس ولوواژینال و کاندیدیازیس عودکننده‌ی ولوواژینال مورد استفاده قرار داد. بر همین اساس، بررسی بیشتر و در نهایت امکان استفاده‌ی عمومی و تهیه‌ی دارویی این ماده‌ی مؤثره پیشنهاد می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی (OG-9942) در رشته‌ی میکروبی‌شناسی پزشکی می‌باشد که در دانشگاه جندی شاپور اهواز تصویب شد و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اهواز به انجام رسید.

علاوه بر این، خاصیت ضدویروسی شالومین در مقالات مختلفی تأیید و گزارش شده است. پیش از این، اثرات شالومین در درمان موفقیت‌آمیز تبخال و زگیل تناسلی گزارش شده بود (۲۲، ۲۳).

در مطالعه‌ای دیگر، اثر ضدباکتریایی و ضدخمیری گیاه *A. hirtifolium* بررسی شده و میزان MIC عصاره‌های مختلف تهیه شده از این گیاه دارویی مورد سنجش قرار گرفته است (۲۴). در مطالعه‌ای که توسط Ghahremanimajd و همکاران انجام شد نیز همسو با نتایج این بررسی میزان MIC عصاره‌ی تهیه شده از این گیاه دارویی برای گونه‌ی کاندیدا آلبیکنز تعیین گردیده و سایر خواص ضد میکروبی این گیاه مفید مورد اشاره بوده است (۲۵).

نتایج به دست آمده در این طرح پژوهشی نشان داد که تیمار موضعی با استفاده از واژینوهیل<sup>®</sup> می‌تواند به طور مؤثری باعث درمان کامل، کاهش سوزش و کاهش ترشحات غیر طبیعی واژن در افراد مبتلا به کاندیدیاز ولوواژینال در مقایسه با افراد مبتلا به کاندیدیاز ولوواژینال تیمار شده با دز پیشنهاد شده کلوتریمازول گردید. در حالی که کنترل مؤثر کاندیدیازیس عودکننده‌ی ولوواژینال با استفاده از درمان سرکوب‌کننده و نگهدارنده‌ی فلوکونازول قابل دستیابی است، همواره تا حدودی امکان عود مجدد عفونت وجود دارد (۲). همان گونه که در این مطالعه نشان داده شد، عود عفونت

### References

1. Moreira D, Paula CR. Vulvovaginal candidiasis. Journal Citation Reports 2006; 92(3): 266-7.
2. Nwokolo NC, Boag FC. Chronic vaginal candidiasis. Drugs & Aging 2000; 16(5): 335-9.
3. Ayyıldız A, Akgül KT, Cebeci Ö, Nuhoğlu B, Çaydere M, Üstün H, et al. Intraurethral honey application for urethral injury: an experimental study. Int Urol Nephrol 2007; 39(3): 815-21.
4. Katz VL. Comprehensive gynecology. Philadelphia, PA: Mosby; 2007.
5. De Pádua R, Guilhermetti E, Svidzinski TE. In vitro activity of antifungal agents on yeasts isolated from vaginal secretion. Acta Scientiarum 2003; 25(1): 51-4.
6. Vardi A, Barzilay Z, Linder N, Cohen HA, Paret G, Barzilai A. Local application of honey for treatment of neonatal postoperative wound infection. Acta Paediatr 1998; 87(4): 429-32.
7. Bianchini F, Vainio H. Allium vegetables and organosulfur compounds: do they help prevent cancer? Environ Health Perspect 2001; 109(9): 893-902.
8. Mozaffarian V. A dictionary of Iranin plant names [in Persian]. Tehran, Iran: Farhang Moaser Publications; 1996.
9. Khodavandi A, Alizadeh F, Namvar F, Rosfarizan M, Chong P. Anti-Candida potential of Allium ascalonicum Linn: antibiofilm activity and biomolecular mechanism of action. J Pure Appl Microbiol 2014; 8(2): 349-56.
10. Diba A, Alizadeh F. In vitro and in vivo antifungal activity of Allium hirtifolium and Allium sativum. Avicenna J Phytomed 2018; 8(5): 465-74.
11. Sadri A, Khodavandi A, Alizadeh F. Quorum-sensing quenching compounds Allium sativum, Allium hirtifolium and Allium cepa: the probable quorum-sensing quenching compounds against Candida albicans. Biosci Biotech Res Asia 2016; 13(3): 1457.
12. Amin M, Montazeri EA, Mashhadizadeh MA, Sheikh AF. Characterization of shallot, an antimicrobial extract of Allium ascalonicum. Pak J Med Sci 2009; 25(6): 948-52.
13. Matuschek E, Åhman J, Webster C, Kahlmeter G. Antimicrobial susceptibility testing of colistin-evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, and Acinetobacter spp. Clin Microbiol Infect 2018; 24(8): 865-70.
14. Slinkard K, Singleton VL. Total phenol analysis: automation and comparison with manual methods. Am J Enol Vitic 1977; 28(1): 49-55.
15. Chang CC, Yang MH, Wen HM, Chern JC. Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. JFDA 2002; 10(3): 178-82.
16. Dehghan P, Kharazi M, Yazdani M, Zomorodian K, Chadeganipour M, Akbari M. Diagnosis of Candida

- Species isolated from patients with vaginal Candidiasis and healthy individuals based on clinical symptoms and paraclinical evidences [in Persian]. *J Isfahan Med Sch* 2012; 30(209): 1662-9.
17. Falahati M, Fateh R, Sharifynia S, Kanani A, Memar AR, Dabbaghiyan FH. Anticandidal effects of shallot extracts against chronic candidiasis agents [in Persian]. *Razi J Med Sci* 2012; 19(100): 22-8.
  18. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42(6): 905-27.
  19. Sawyer PR, Brogden R, Pinder K, Speight T, Avery G. Clotrimazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs* 1975; 9(6): 424-47.
  20. Lee DY, Li QY, Liu J, Efferth T. Traditional Chinese herbal medicine at the forefront battle against COVID-19: Clinical experience and scientific basis. *Phytomedicine* 2021; 80: 153337.
  21. Ghodrati Azadi H, Ghaffari SM, Riazi GH, Ahmadian S, Vahedi F. Antiproliferative activity of chloroformic extract of Persian Shallot, *Allium hirtifolium*, on tumor cell lines. *Cytotechnology* 2008; 56(3): 179-85.
  22. Amin M, Kapadnis BP. Heat stable antimicrobial activity of *Allium ascalonicum* against bacteria and fungi. *Indian J Exp Bio* 2005; 43(8): 751-4.
  23. Amin M, Pipelzadeh MH, Mehdinejad M, Rashidi I. An in vivo toxicological study upon shallomin, the active antimicrobial constitute of persian shallot (*Allium hirtifolium*, Boiss) extract. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* 2012; 7(1): 17-21.
  24. Karunanidhi A, Ghaznavi-Rad E, Jeevajothi Nathan J, Mohd Fauzi F, Lung L, Hamat R, et al. Antifungal and antibiofilm activity of Persian shallot (*Allium stipitatum* Regel.) against clinically significant *Candida* spp. *Trop Biomed* 2018; 35(3): 815-25.
  25. Ghahremani-majd H, Dashti F, Dastan D, Mumivand H, Hadian J, Esna-Ashari M. Antioxidant and antimicrobial activities of Iranian mooseer (*Allium hirtifolium* Boiss) populations. *Horticulture, Environment, and Biotechnology* 2012; 53(2): 116-22.

## The Antifungal Effect of the Fraction Isolated from *Allium Hirtifolium* Extract on Vaginal Candidiasis in Comparison with Clotrimazole: A Double-Blind Clinical Trial Study

Mansour Amin<sup>1</sup>, Susan Akrami<sup>2</sup>, Maryam Jamalana<sup>3</sup>, Raziye Mohammad Jafari<sup>4</sup>,  
Fatollah Gholami-Borujeni<sup>5</sup>, Fatemeh Maghsodi<sup>5</sup>, Mostafa Jamalana<sup>7</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Candidiasis is an important health problem and one of the most common infections of the female genital tract. The purpose of this study is to evaluate the effect of the formulated antifungal extract of Vaginiheal® as a purified and formulated fraction of the ethyl acetate extract of *Allium hirtifolium* plant in the treatment of candidal vaginitis.

**Methods:** Fractions were prepared from ethylene acetate extract of *Allium hirtifolium* (mountain shallot) and their MIC against *Candida albicans* was determined. The most effective fraction with an anti-fungal effect was formulated and named Vaginiheal®. In total 30 women with confirmed vulvovaginal candidiasis infection were divided into two groups, one treated with Vaginiheal® and the other as control group without significant changes in age, education level, and occupation. Vaginiheal® was used to treat 15 women (n = 15) and the control group (n = 15) was treated with Clotrimazole.

**Findings:** The isolated fraction with the greatest antifungal effect had a MIC of 60 µg.ml<sup>-1</sup> against *Candida albicans*. There was no significant difference between the women treated with Vaginiheal® and the group of women treated with Clotrimazole in terms of age, employment status, and pregnancy history. Our obtained results showed, Vaginiheal® treatment can lead to improvement and acceleration of complete treatment, reduction of inflammation, and decreasing of abnormal vaginal secretions in women with vulvovaginal candidiasis compared to the group treated with Clotrimazole.

**Conclusion:** Vaginiheal® should be considered as a new and effective medicinal option in the treatment of women with vulvovaginal candidiasis and its recurrent type.

**Keywords:** Vulvovaginal Candidiasis; *Candida Albicans*; Clotrimazole; *Allium*

**Citation:** Amin M, Akrami S, Jamalana M, Mohammad Jafari R, Gholami-Borujeni F, Maghsodi F, et al. **The Antifungal Effect of the Fraction Isolated from *Allium Hirtifolium* Extract on Vaginal Candidiasis in Comparison with Clotrimazole: A Double-Blind Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2023; 40(693): 873-9.

1- Professor, Infectious and Tropical Diseases Research Center, Health Research Institute, Department of Microbiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- PhD Student, Infectious and Tropical Diseases Research Center, Health Research Institute, Department of Microbiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- PhD Student of Microbiology, Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

4- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

5- Associate Professor, Department of Environmental Health Engineering, School of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

6- MSc, Department of Biostatistics, School of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

7- Associate Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

**Corresponding Author:** Mostafa Jamalana, Associate Professor, Department of Biochemistry, Abadan Faculty of Medical Sciences, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran; Email: mjamalana@abadanums.ac.ir