

Research Paper

Comparing the Therapeutic Effects of Boric Acid and Fluconazole in the Treatment of Vaginal Candidiasis



Mahdiss Mohamadianamiri¹, *Ainaz Sourati², Majid Aklamli^{3, 4}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Endometriosis Research Center, School of Medicine, Shahid Akbar-Abadi Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Radiotherapy, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.
3. Department of Anesthesiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Clinical Research Development Unit, Shahid Akbar-Abadi Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



Citation Mohamadianamiri M, Sourati A, Aklamli M. [Comparing the Therapeutic Effects of Boric Acid and Fluconazole in the Treatment of Vaginal Candidiasis (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2024; 33(2):216-227. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.2153.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.2153.1>

Received: 05 Aug 2023

Accepted: 14 Feb 2024

Available Online: 01 Jul 2024

ABSTRACT

Background Candida vaginitis is the second most common cause of vaginitis in women after bacterial vaginitis. Among the approved treatments, boric acid has been proposed as an effective treatment for drug resistance and disease recurrence.

Objective This study compares the effectiveness and side effects of boric acid and fluconazole in the treatment of candida vaginitis.

Methods In this non-random study, 50 women with candida vaginitis, based on clinical and laboratory examinations from Iranian university hospitals were selected based on the convenience sampling method. The patients were randomly divided into two groups as follows: One group received oral fluconazole 150 mg for 3 days and the other group received boric acid suppository 600 mg for 14 days. Improvement was identified by laboratory tests. Analysis and statistical analysis were done with the help of descriptive tests of frequency, frequency percentage, Mean±SD, dispersion index, and chi-square.

Results Seven people from the fluconazole group and five people from the boric acid group still had a positive culture after the end of the treatment period, and the response to the treatment was 78% with boric acid and 69.5% with fluconazole ($P=0.023$). Two people from the boric acid group and three people from the fluconazole group had complications during the treatment, and this difference was not significant ($P>0.05$).

Conclusion Fluconazole and boric acid both improve bacterial vaginitis. However, the success rate of boric acid treatment is higher. Also, the frequency of complications in the group receiving boric acid was less, which can result in the success of treatment with boric acid.

Keywords:

Boric acid, Fluconazole, Vaginitis, Candida

*** Corresponding Author:**

Ainaz Sourati

Address: Department of Radiotherapy, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Tel: +98 (911) 3335193

E-Mail: ainazsourati@yahoo.com



Copyright © 2024 The Author(s);
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction

Vaginal discharge is one of the common reasons for seeking consultation in women. The female reproductive system has a complex microbial flora where many physiological and pathological changes can be observed depending on various factors including age, menstrual period and the use of oral contraceptives. Physiologic vaginal discharge is colorless or white, odorless and without consequences. Studies have shown that the most common causes of abnormal vaginal discharge are candida vaginitis, bacterial vaginitis, and trichomoniasis [1-3]. Diagnosis of candidal vaginitis is based on the patient's symptoms, accurate microscopic evaluation of vaginal secretions and evaluation of vaginal pH [4]. Approved treatments for this disease, which contributes to 41.4% of vaginitis, include a wide range of topical antifungal drugs that are typically used for 1-3 days as well as oral fluconazole 150 mg. Both topical and oral azole drugs cause relief of symptoms and negative culture in 80-90% of patients [5-7]. The treatments used today for chronic and recurrent fungal vaginitis infections are experimental. A one-week treatment with fluconazole can reduce the recurrence rate of vaginal candidiasis [8, 9]. The principles of the treatment are first based on complete treatment, and then maintenance treatment up to six months. Discontinuing the treatment in 50% of patients leads to the return of the infection. In treatment-resistant infections, auxiliary drugs such as ketoconazole and itraconazole should be used along with fluconazole. Considering the importance of knowing the best method of treatment in patients with candidal vaginitis, clinical trials are of particular importance. Considering the importance of the topic, this clinical trial aims to compare the effectiveness of boric acid and fluconazole and their side effects in the treatment of candidal vaginitis to the appropriate treatment method.

Methods

This is a non-blind randomized clinical trial that was conducted from November 2021 to January 2022 on 50 women with candidal vaginitis based on clinical and microbiological examinations who referred to hospitals affiliated to [Iran University of Medical Sciences](#). Patients underwent clinical examination, direct smear of secretions, and cultures of secretions, and were included in the study if candidal vaginitis was confirmed. The observation of cheesy secretions, erythema, edema was considered as an inflammatory sign. Vaginal swab was

performed for direct smear and secretion culture. Diagnosis and confirmation of patients' vaginitis based on the patient's symptoms, accurate microscopic evaluation of vaginal secretions in the laboratory, quantitative evaluation of white blood cells and evaluation of vaginal pH were also performed [4]. Identification of *Candida* species was done by colony morphology, germ tube test, hypha morphology and chlamydospore formation on corn meal agar, triphenyl tetrazolium chloride test, fermentation and absorption of different sugars, and sensitivity test to cycloheximide.

The sample size was determined according to the results of Ray et al. [28] and based on the formula, considering $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, $P1=0.6$, and $P2=0.3$. Based on the results, 46 women in two groups of 23 were considered. With an increase of 10% due to possible sample dropout, 25 people were considered for each group. After confirmation of candidal vaginitis, 46 women were included in the study and 4 were excluded. The obtained information was analyzed in SPSS software, version 26. In the descriptive analysis, frequency, percentage, and Mean $\pm$ SD, were used. To determine the difference between the two groups and also between the two evaluation phases in two groups, chi-square test was used.

Results

The mean age in the boric acid group was 32 ± 5.88 years, and in the fluconazole group as 31.5 ± 3.85 years. The body mass index was 27.9 in the boric acid group and 27.1 in the fluconazole group. The comparison of underlying diseases is shown in [Table 1](#), and the prevalence of symptoms before and after treatment in both groups is shown in [Table 2](#). Side effects of fluconazole use included gastrointestinal side effects among 3 women (13%) while the side effects of boric acid use included burning and skin side effects among 2 women (8.6%), and this difference was not significant ($P>0.05$).

In the boric acid group, 5 women had a positive culture after the treatment period (78% treatment response). In the fluconazole group, 7 women had a positive culture after the treatment period (69.5% treatment response). It shows the relative superiority of boric acid in improving the results of culture. Among 7 patients who still had positive cultures after the end of fluconazole treatment, 5 had diabetes and pre-diabetes (71%). Among 5 patients who still had positive cultures after finishing the treatment with boric acid, 3 had diabetes and pre-diabetes (40%). This shows the more suitable effect of boric acid in patients with diabetes and relative resistance to fluconazole in diabetic patients.

Table 1. Comparison of underlying diseases between the two groups

Variables	No. (%)		P
	Boric Acid Group	Fluconazole Group	
Marital status	16(64)	17(68)	0.25
Pregnancy	0(0)	0(0)	0
Diabetes and pre-diabetes	6(24)	8(32)	0.13
Other underlying diseases	6(24)	7(28)	0.39

Journal of
Guilan University of Medical Sciences**Table 2.** The symptoms observed before and after treatment in two groups

Symptoms	Boric Acid Group		P	Fluconazole Group		P
	No. (%)			No. (%)		
	Pre-test	Post-test		Pre-test	Post-test	
Itching	20(86)	5(21)	<0.01	18(78)	6(26)	<0.05
Skin irritation	9(39.1)	2(8.6)	<0.05	10(43.4)	3(13)	<0.05
Urinary irritation	5(21.7)	1(4.3)	<0.01	4(17.3)	1(4.3)	<0.05
Secretions	14(16.8)	5(21.7)	<0.05	15(35.2)	6(26)	<0.05
Inflammation	21(91)	5(21.7)	<0.01	23(100)	6(26)	<0.01

Journal of
Guilan University of Medical Sciences

Conclusion

The rate of treatment success in the boric acid group was higher than in the fluconazole group and with fewer side effects, which indicated the superiority of boric acid. The percentage of improvement after treatment with boric acid is 78.2% and after treatment with fluconazole is 69.5%. The results of this study indicate the clinical use of boric acid as the first-line treatment for women with candidal vaginitis.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of Research and Technology, [Iran University of Medical Sciences](#) (Code: IR.IUMS.FMD.REC.1400.389).

Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' contributions

Conceptualization and supervision: Mahdiss Mohamadianamiri; Methodology and project administration: Majid Aklamli; Writing: Ainaz Sourati.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.



مقاله پژوهشی

مقایسه اثر درمانی اسید بوریک و فلوکونازول در درمان کاندیدیازیس واژینال

مهديس محمدیان امیری^۱، آیناز صورتی^۲، مجید اکملی^۳

۱. گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات آندومتریوز، دانشکده پزشکی، بیمارستان شهید اکبر آبادی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. گروه آنکولوژی پرئودرمانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۳. گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۴. واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان شهید اکبر آبادی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.



Citation Mohamadianamiri M, Sourati A, Akaml M. [Comparing the Therapeutic Effects of Boric Acid and Fluconazole in the Treatment of Vaginal Candidiasis (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2024; 33(2):216-227. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.2153.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.2153.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴ مرداد ۱۴۰۲
تاریخ پذیرش: ۲۵ بهمن ۱۴۰۲
تاریخ انتشار: ۱۱ تیر ۱۴۰۳

زمینه و اهداف: واژینیت کاندیدیایی دومین عامل شایع واژینیت در زنان بعد از واژینیت باکتریایی است. در میان درمان‌های تأیید شده بوریک اسید به عنوان درمان مؤثر در مقاومت دارویی و عود بیماری، مطرح شده است.

روش‌ها: این مطالعه به بررسی مقایسه‌ای میزان اثربخشی و عوارض بوریک اسید و فلوکونازول در درمان واژینیت کاندیدیایی پرداخته است. بیمارستان‌های دانشگاه ایران، به صورت در دسترس وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند، یک گروه فلوکونازول خوراکی ۱۵۰ میلی گرم به مدت ۳ روز و گروه دیگر شیاف بوریک اسید ۶۰۰ میلی گرمی به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. بهبودی با بررسی‌های آزمایشگاهی مشخص شد. تجزیه و تحلیل آماری با کمک آزمون‌های توصیفی فراوانی، درصد فراوانی، میانگین، شاخص پراکندگی، انحراف معیار و کای اسکور انجام شد.

نتایج: ۷ نفر از گروه فلوکونازول و ۵ نفر از گروه اسید بوریک بعد از اتمام دوره درمان همچنان کشت مثبت داشتند و پاسخ به درمان ۷۸ درصد با اسید بوریک و ۶۹/۵ درصد با فلوکونازول بود ($P=0/023$). ۲ نفر از گروه اسید بوریک و ۳ نفر از گروه فلوکونازول دچار عوارض حین درمان شدند که این اختلاف معنی دار نبود ($P>0/05$).

نتیجه گیری: فلوکونازول و اسید بوریک، هر دو، باعث بهبود واژینیت باکتریایی می‌شوند. اما درصد موفقیت درمان در اسید بوریک بیشتر است. همچنین فراوانی عوارض در گروه دریافت کننده اسید بوریک کمتر بود که می‌توان موفق تر بودن درمان با اسید بوریک را نتیجه گرفت.

کلیدواژه‌ها:

اسید بوریک،
فلوکونازول، واژینیت،
کاندیدا

* نویسنده مسئول:

آیناز صورتی

نشانی: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پزشکی، گروه آنکولوژی پرئودرمانی.

تلفن: ۳۳۳۵۱۹۳ (۹۱۱) ۹۸+

رایانامه: ainazsourati@yahoo.com



Copyright © 2024 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه

پماد موضعی اسید بوریک، توصیه می‌شود [۱۷-۲۰].

علی‌رغم این موفقیت، اسید بوریک همچنان یک درمان خط دوم است، زیرا مکانیسم دقیق اثر آن ناشناخته است و مطالعات کمتری اثربخشی و اثرات طولانی‌مدت احتمالی آن را ارزیابی کرده است [۲۱، ۲۲]. بوریک اسید به‌عنوان داروی ضد میکروبی وسیع‌الطیف، به شکل شیاف‌های روغنی داخل واژن، استفاده می‌شود. در انتخاب درمان مناسب باید پاسخ به درمان قبلی و هزینه درمان را در نظر داشت.

کاندیدیازیس واژینال با عوارض شدید، به یک بیماری متوسط تا شدید با ۴ دوره درگیری در سال و یا بیشتر، به همراه مشاهده میکروسکوپی مخمرهای جوانه‌زن و گهگاه عوامل مستعدکننده‌ای نظیر بارداری، دیابت و نقص ایمنی، گفته می‌شود [۲۳].

در موارد کاندیدیازیس وولوواژینال شدید تجویز دُز دوم فلوکونازول (۱۵۰ میلی گرم) ۷۲ ساعت پس از دُز اول، میزان علاج را از ۶۷ درصد به ۸۰ درصد افزایش می‌دهد [۲۴، ۲۵]. آلودگی با گونه‌هایی غیر از کاندیدا آلبیکنس که اغلب مقاوم به فلوکونازول هستند در زنانی که از کپسول‌های اسید بوریک واژینال (۶۰۰ میلی گرم روزانه) برای حداقل ۱۴ روز استفاده می‌کنند، می‌تواند میزان بهبودی را به ۷۵ درصد افزایش دهد [۲۴-۲۶]. با این حال در برخی مطالعات عوارضی از جمله احساس سوزش و بثورات پوستی برای اسید بوریک گزارش شده است [۲۷].

باتوجه به اهمیت شناخت بهترین شیوه درمانی در مبتلایان به واژینیت کاندیدیایی انجام کارآزمایی‌های بالینی اهمیت ویژه دارند. بر همین اساس و باتوجه به اهمیت موضوع، بر آن شدیم تا در این مطالعه به بررسی مقایسه‌ای میزان اثربخشی بوریک اسید و فلوکونازول و میزان عوارض آن‌ها در درمان واژینیت کاندیدیایی بپردازیم تا با انتخاب روش درمانی مناسب از پیامدهای ناگوار اقتصادی اجتماعی پدیدآمده از واژینیت کاندیدیایی طولانی‌مدت کم کرده و درمان مناسبی را انتخاب کنیم.

روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تصادفی غیرکور است که از آبان تا دی ۱۴۰۰ بر روی ۵۰ نفر از خانم‌های مبتلا به واژینیت کاندیدیایی (براساس بررسی‌های بالینی و میکروبیولوژیک) که به بیمارستان‌های دانشگاه ایران مراجعه کردند، به‌صورت در دسترس انجام شد.

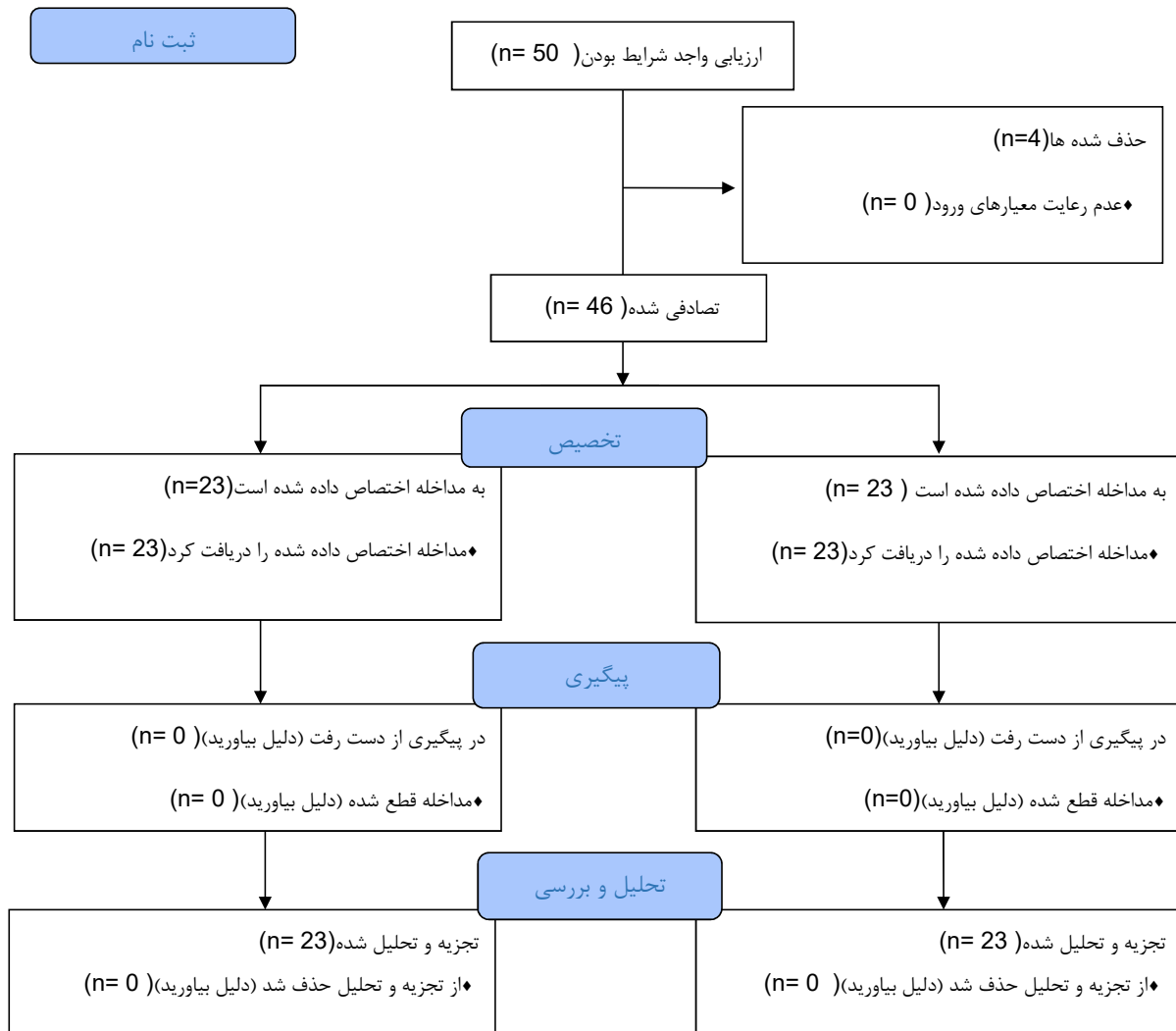
در بدو ورود هدف مطالعه و روش کار به شرکت کنندگان توضیح داده شد و از آن‌ها رضایت نامه ورود به مطالعه اخذ شد. مطالعه به‌صورت میدانی انجام شد و اطلاعات موردنیاز بیماران از سن، وضعیت تأهل، سابقه ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای از جمله دیابت، وضعیت بارداری، سابقه مصرف دارویی، شاخص توده بدنی و سایر اطلاعات موردنیاز از پرونده بیماران استخراج و از چک‌لیست از

ترشحات واژن یکی از دلایل رایج مشاوره زنان است. دستگاه تناسلی زنان دارای فلور میکروبی پیچیده است و بسته به عوامل مختلفی از جمله سن، دوره قاعدگی و استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی تغییرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک متعددی در آن مشاهده خواهد شد. ترشحات فیزیولوژیک واژن بی‌رنگ یا سفید، بدون بو و بدون عواقب است.

اختلال در عملکرد نرمال واژن عامل مساعدکننده در ایجاد واژینیت است که منجر به ترشحات غیرطبیعی واژن به‌صورت زرد، سبز، قهوه‌ای یا قرمز رنگ، با بوی بد، خارش و سوزش ادرار بسته به عوامل زمینه‌ای می‌شود. مطالعات نشان داده است که شایع‌ترین علل ترشح غیرنرمال واژن، واژینیت کاندیدیایی، باکتریایی و تریکومونیازیس است [۱-۳].

تشخیص واژینیت کاندیدیایی براساس علائم بیمار، ارزیابی دقیق میکروسکوپی ترشحات واژن و ارزیابی PH واژن است [۴]. درمان‌های تأییدشده برای این بیماری که ۴/۱ درصد از انواع واژینیت‌ها را شامل می‌شود، عبارت‌اند از: طیف گسترده‌ای از داروهای موضعی ضدقارچی که به‌صورت تبییک برای ۱ تا ۳ روز مصرف می‌شوند و داروی خوراکی فلوکونازول ۱۵۰ میلی گرم. هم داروهای آزولی موضعی و هم داروهای آزولی خوراکی باعث تسکین علائو و منفی شدن کشت در ۸۰ تا ۹۰ درصد از بیماران می‌شوند [۵-۷]. درمان‌هایی که امروزه برای عفونت‌های واژینیت قارچی مزمن و عودکننده به کار می‌رود تجربی بوده و درمان کامل یک‌هفته‌ای با فلوکونازول می‌تواند میزان عود کاندیدیازیس واژینال را کاهش دهد [۸، ۹]. اصول درمان برپایه درمان کامل و سپس درمان نگهدارنده تا ۶ ماه است. قطع درمان در ۵۰ درصد بیماران منجر به بازگشت عفونت می‌شود. در عفونت‌های مقاوم به درمان باید از درمان‌های کمکی نظیر کتوکونازول و ایتراکونازول به همراه فلوکونازول استفاده کرد [۱۰-۱۲]. باتوجه به اثر بخشی فلوکونازول به‌عنوان داروی مؤثر بر طیف گسترده‌ای از گونه‌های کاندیدا، استفاده از آن برای پیشگیری از ابتلای به واژینیت کاندیدیایی عودکننده، توصیه می‌شود [۱۳]. با این حال در درمان‌های طولانی‌مدت با فلوکونازول، کاندیدا آلبیکنس توانایی مقاوم شدن را دارد [۱۴]. همچنین در مطالعات برای فلوکونازول عوارضی از جمله مشکلات گوارشی مثل اسهال و استفراغ، درد معده و سمیت کبدی دیده شده است [۱۵]. اخیراً به دلیل کاهش پیدایش مهارکننده‌های دارویی در واژن، تمایل به کوتاه کردن زمان درمان با داروهای آزولی به مدت ۳ روز به‌ویژه برای فلوکونازول، افزایش یافته است [۱۶].

هنگام عود بیماری کاندیدیازیس واژینال آن هم پس از استفاده از فلوکونازول به‌عنوان اولین داروی انتخابی برای درمان و یا شک به حضور گونه‌های غیر از کاندیدا آلبیکنس، استفاده از شیاف و



تصویر ۱. دیاگرام consort شرکت کنندگان

مجله دانشکده علوم پزشکی گیلان

جنتامایسین با و بدون سیکلوهگزامید (۰/۰۵ درصد). شناسایی گونه‌های کاندیدا با بررسی مورفولوژی کلنی، آزمایش لوله زایا، مورفولوژی هیف و تشکیل کلامیدوسپور بر روی آرد ذرت آگار، آزمایش تری فنیل تترازولیوم کلراید، تخمیر و جذب قندهای مختلف و حساسیت به سیکلوهگزآمید انجام شد. بیماران مبتلا به سایر عفونت‌های واژینال مثل تریکوموناس واژینالیس یا عفونت‌های باکتریایی از مطالعه خارج شدند. معیار ورود به مطالعه: سن بالای ۱۸ سال و مراجعه به درمانگاه‌های علوم پزشکی ایران با شواهد ابتلا به واژینیت کاندیدیایی براساس بررسی‌های بالینی و میکروبیولوژیک. معیارهای خروج از مطالعه: ابتلای هم‌زمان به بیش از یک عامل

پیش تهیه‌شده برای ثبت داده‌های هریک از گروه‌ها استفاده شد. بیماران تحت معاینه بالینی، اسمیر مستقیم ترشحات و کشت ترشحات قرار گرفتند که در صورت اثبات واژینیت کاندیدیایی وارد مطالعه شدند. مشاهده ترشحات پنیری، اریتم و ادم به‌عنوان نشانه التهابی در نظر گرفته شد. سواب واژینال برای اسمیر مستقیم و کشت ترشحات انجام شد. تشخیص و تأیید واژینیت بیماران براساس علائم بیمار، ارزیابی دقیق میکروسکوپی ترشحات واژن در آزمایشگاه، ارزیابی کمی گلبول‌های سفید و ارزیابی PH واژن انجام شد [۴]. معیارهای تشخیص آزمایشگاهی شامل موارد زیر است:

۱. مشاهده مستقیم مخمر با رنگ‌آمیزی گرم ۲. کشت بر روی سابورو دکستروز آگار مکمل با ۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر

جدول ۱. مقایسه متغیرهای زمینه‌ای بین ۲ گروه اسید بوریک و فلوکونازول

P	تعداد (درصد)		متغیر
	گروه فلوکونازول	گروه اسید بوریک	
۰/۲۵	۱۷(۶۸)	۱۶(۶۴)	تاهل
۰	۰(۰)	۰(۰)	بارداری
۰/۱۳	۸(۳۲)	۶(۲۴)	ابتلا به دیابت و پره دیابت
۰/۳۹	۷(۲۸)	۶(۲۴)	سایر بیماری‌های زمینه‌ای

مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

۲ داروی موردنظر در ۲ گروه همسان شدند. بیماران به صورت تصادفی در ۲ گروه تقسیم شدند که یک گروه فلوکونازول خوراکی به صورت ۱۵۰ میلی گرم در روز به مدت ۳ روز و یک گروه بوریک اسید به صورت شیاف ۶۰۰ میلی گرمی به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. بعد از درمان، معاینه لگن مجدد انجام شد و سوآب واژینال جهت اسمیر و کشت فرستاده شد. درمان قارچی به صورت عدم وجود علائم و رشد کاندیدا در کشت بعد از اتمام درمان تعریف شد. میزان بهبودی علائم در انتهای دوره درمان در دو گروه بررسی و تأیید آن با استفاده از کشت ترشحات انجام شد. همچنین عوارض دارویی بیماران پرسیده و ثبت شد.

اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در آنالیز توصیفی نتایج، از فراوانی و درصد فراوانی و میانگین و شاخص پراکندگی انحراف معیار استفاده شد. برای مشخص کردن ارتباط بین نوع متغیرهای گروه و نوع بیماری، همچنین رفتار ۲ متغیر (زمان در مقابل نوع علائم) در ۲ گروه به طور مستقل از آزمون کای اسکور استفاده شد.

یافته‌ها

بیماری‌زا، بیماران دچار نقص ایمنی، بیمارانی که تمایل به شرکت در مطالعه نداشتند یا امکان پیگیری آن‌ها وجود نداشت، افراد باردار، کسانی که تحت درمان با استروئید بودند، بیمارانی که برای معاینه لگن رضایت ندادند، افرادی که در طی ۳ ماه گذشته برای ترشحات واژن تحت درمان قرار گرفتند و بیماران علامت‌دار که رشد کاندیدا در کشت قارچ در آن‌ها مشاهده نشد.

در تعیین حجم نمونه باتوجه به نتایج مطالعه ری و همکاران [۲۸] و براساس فرمول شماره ۱، با در نظر گرفتن آلفا به میزان ۰/۰۵، بتا به میزان ۰/۲، P1 به میزان ۰/۶ و P2 به میزان ۰/۳، ۴۶ نفر در ۲ گروه ۲۳ نفری وارد مطالعه شدند که با افزایش ۱۰ درصدی برای موارد احتمالی غیرقابل پیگیری ۲۵ نفر در هر گروه وارد شدند.

1.

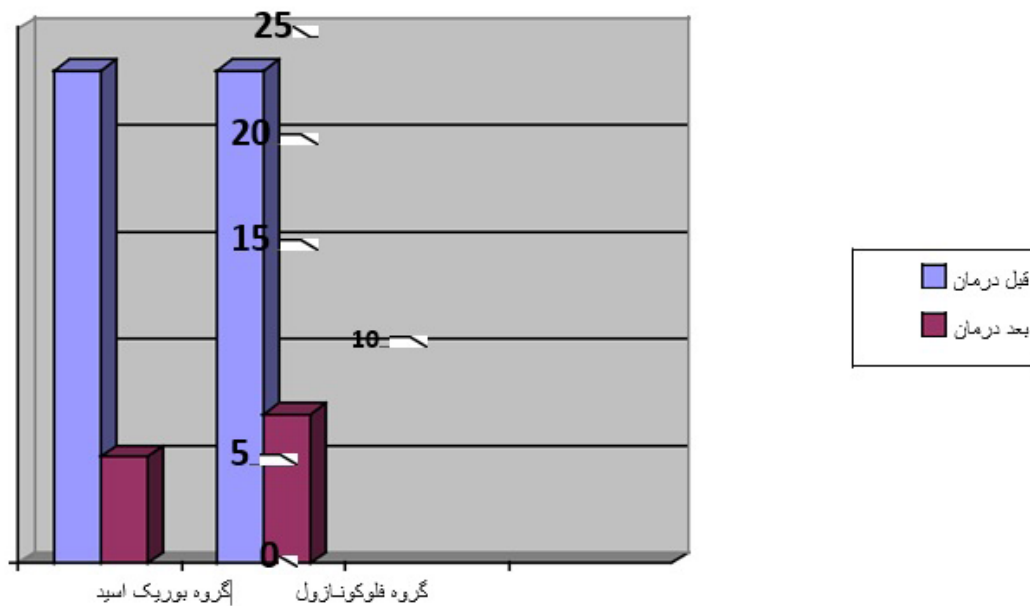
$$N = \frac{[P1 (1-P1)] + [P2 (1-P2)] \times (Z 1-\alpha/2 + Z 1-\beta)^2}{(P1-P2)}$$

پس از تأیید واژینیت کاندیدایی ۴۶ بیمار وارد مطالعه و ۴ نفر از مطالعه خارج شدند (تصویر شماره ۱). بیماران از نظر مصرف

جدول ۲. فراوانی علائم و نشانه‌ها قبل و بعد از درمان در ۲ گروه اسید بوریک و فلوکونازول

P- علائم	گروه اسید بوریک		P	گروه فلوکونازول	
	قبل از درمان (درصد)	بعد از درمان (درصد)		قبل از درمان (درصد)	بعد از درمان (درصد)
خارش	۲۰(۸۶)	۵(۲۱)	<۰/۰۱	۱۸(۷۸)	۶(۲۶)
سوزش پوست	۹(۳۹/۱)	۲(۸/۶)	<۰/۰۵	۱۰(۴۳/۴)	۳(۱۳)
سوزش ادرار	۵(۲۱/۷)	۱(۴/۳)	<۰/۰۱	۴(۱۷/۳)	۱(۴/۳)
ترشحات	۱۴(۶۰/۸)	۵(۲۱/۷)	<۰/۰۵	۱۵(۶۵/۲)	۶(۲۶)
التهاب	۲۱(۹۱)	۵(۲۱/۷)	<۰/۰۱	۲۳(۱۰۰)	۶(۲۶)

مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران



تصویر ۲. مقایسه نتایج کشت ترشحات بیماران قبل و بعد از درمان در هر دو گروه فلوکونازول و اسید بوریک

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دیابت و مقاومت نسبی به فلوکونازول در این گروه بیماران است.

بحث

در مطالعه حاضر اثر درمانی اسید بوریک و فلوکونازول در درمان کاندیدیازیس واژینال با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج این مطالعه استفاده بالینی از اسید بوریک به عنوان خط اول درمان برای بیماران را بیان کرد. میزان موفقیت درمان در گروه اسید بوریک نسبت به گروه فلوکونازول بیشتر و با عوارض جانبی کمتر مشاهده شد که نشان از برتری اسید بوریک بود.

مطالعه پل نیرجسی و همکاران [۲۹] کشت مخمری ترشحات واژینال را استاندارد طلایی جهت تشخیص قطعی کاندیدا معرفی کرده است. اما نامارتا کالیا و همکارانش [۳۰] کشت ترشحات به همراه معاینه واژن و بررسی شکایت بیمار را جهت تأیید تشخیص در نظر گرفته‌اند. زیرا میکروبیوتای واژن که برای یک زن خوب است ممکن است برای دیگران دردسرساز باشد. ما نیز در این مطالعه از روش مشاهده شواهد بالینی، بررسی علائم بیمار و کشت ترشحات جهت تشخیص قطعی استفاده کردیم.

تا به امروز اسید بوریک به عنوان درمان خط اول در نظر گرفته نمی‌شود. در مطالعه حاضر، اسید بوریک با درمان خط اول، یعنی فلوکونازول مقایسه شد (۷۸/۲ درصد در مقابل ۶۹/۵ درصد). نتایج این مطالعه همسو با مطالعات قبلی در بیماران غیردیابتی مبتلا به کاندیدیازیس وولوواژینال و کاندیدا گلابراتا گزارش شده است [۳۱، ۳۲]. در سال ۱۹۷۴، سویت و همکاران [۳۳] برای اولین بار اسید بوریک را به عنوان یک داروی ایمن، مؤثر و ارزان

در مجموع ۵۰ بیمار دارای واژینیت کاندیدا در این مطالعه وارد شدند. بیماران به طور تصادفی در ۲ دسته ۲۵ نفری درمان با شیاف اسید بوریک و کپسول فلوکونازول قرار گرفتند. میانگین سنی در گروه اسید بوریک $32.5/88$ سال و در گروه فلوکونازول $31/53/85$ سال و شاخص توده بدنی در گروه اسید بوریک $27/9$ و در گروه فلوکونازول $27/1$ بود. مقایسه متغیرهای زمینه‌ای (جدول شماره ۱) و فراوانی علائم قبل و بعد از درمان در گروه شیاف اسید بوریک و در گروه کپسول فلوکونازول در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

عوارض مصرف فلوکونازول شامل عوارض گوارشی در بین ۳ نفر (۱۳ درصد) و عوارض مصرف بوریک اسید شامل سوزش و عوارض پوستی در بین ۲ نفر (۸/۶ درصد) بود که این اختلاف معنی‌دار نبود ($P > 0.05$).

در گروه درمان با بوریک اسید ۵ نفر از بیماران بعد از طی دوره درمان، کشت مثبت داشتند (پاسخ به درمان ۷۸ درصد با بوریک اسید) و در گروه درمان با فلوکونازول ۷ نفر از بیماران بعد از طی دوره درمان، کشت مثبت داشتند (پاسخ به درمان ۶۹/۵ درصد با فلوکونازول) که نشان از برتری نسبی اسید بوریک در بهبود نتایج کشت بیماران دارد (تصویر شماره ۲). به علاوه از ۷ بیماری که بعد از اتمام دوره درمان با فلوکونازول همچنان کشت مثبت داشتند ۵ نفر مبتلا به دیابت و پره دیابت بودند (۷۱ درصد) اما از ۵ بیماری که بعد از اتمام دوره درمان با بوریک اسید همچنان کشت مثبت داشتند ۳ نفر مبتلا به دیابت و پره دیابت بودند (۴۰ درصد) که نشانه پاسخ مناسب‌تر اسید بوریک در بیماران مبتلا به

بهبود ویژگی‌های بالینی واژینیت کاندیدیایی در ۲ گروه درمانی رخ داده و قابل مقایسه بود. با این حال، ما نمی‌توانیم سوگیری را در تجزیه و تحلیل این پیامد حذف کنیم، زیرا محقق معاینه بالینی قبل و پس از درمان انجام داده است و ممکن است موفقیت درمان صرفاً به استفاده از اسید بوریک مرتبط نباشد و تغییر سبک زندگی بتواند به جای داروهای ضدقارچی سیستمیک قوی در درمان بیماران مؤثر باشد [۳۶].

نتیجه‌گیری

درصد بهبودی بعد از درمان با اسید بوریک، ۷۸/۲ درصد و بعد از درمان با فلوکونازول، ۶۹/۵ درصد بوده است. به‌طور کلی می‌توان گفت اسید بوریک در مقایسه با فلوکونازول اثرات درمانی مطلوب‌تری بر درمان کاندیدیازیس واژینال دارد ($P=0/023$). همچنین با مقایسه فراوانی عوارض بین ۲ گروه، دیده شد عوارض در گروه دریافت‌کننده اسید بوریک (۲ نفر، ۸/۶ درصد) کمتر از گروه دریافت‌کننده فلوکونازول (۳ نفر، ۱۳ درصد) بروز یافته است که این اختلاف معنی‌دار نبود ($P>0/05$).

از جمله محدودیت‌های این طرح می‌توان به ناقص بودن اطلاعات درج‌شده در پرونده بیماران اشاره کرد. از دیگر محدودیت‌ها می‌توان به از دست دادن پیگیری اشاره کرد که برای جبران آن به حجم نمونه ۱۰ درصد افزوده شد. بنابراین یک مطالعه موردشاهدی آینده‌نگر مورد نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه توسط کمیته اخلاق گروه تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ایران با شماره IR.IUMS.FMD. REC.1400.389 تصویب شد.

حامی مالی

این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت‌نویسندگان

نگارش پیش‌نویس، نهایی‌سازی نوشته: آیناز صورتی؛ مفهوم سازی، نظارت: مهدیس محمدیان امیری؛ روش‌شناسی، مدیریت پروژه: مجید اکملی

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

برای درمان کاندیدیازیس واژینال معرفی کردند. در مطالعه لاوازا و همکاران [۲۰] استفاده از اینال اسیدبوریک ایمن بوده و کاهش عوارض جانبی مورد بررسی قرار گرفت. همچنین اسکمیت و همکاران نشان دادند اسید بوریک ممکن است با مهار چندین مسیر متابولیک از جمله گلیکولیز، تخمیر و فعالیت میتوکندریایی [۳۴] در مهار رشد بسیاری از گونه‌های کاندیدا، مؤثر باشد [۳۵].

سوبل و همکاران [۳۲] بهبود بالینی را در ۸۱ درصد و درمان کامل عفونت قارچی را در ۷۷ درصد از بیماران غیردیابتی مبتلا به واژینیت کاندیدا (ترولوپسیس) گلابراتا تحت درمان با اسید بوریک واژینال گزارش کردند. همچنین گزارش‌هایی از پاسخ درمانی بهتر به اسید بوریک در مقایسه با فلوکونازول در زنان غیر دیابتی وجود دارد [۳۶، ۳۵].

در مطالعه ری و همکاران [۲۸]، سوبل و همکاران [۳۷] و سالاما و همکاران [۳۵] اسید بوریک یک داروی مؤثر در برابر کاندیدیازیس وولوواژینال بود که تأییدکننده نتایج مطالعه ما است.

دُزهای اسید بوریک مورد استفاده برای درمان کاندیدیازیس وولوواژینال از شیاف ۶۰۰ میلی‌گرم ۱ بار در روز به مدت ۷ روز تا ۲ بار در روز به مدت ۱۴ روز متغیر است [۲۸، ۳۷]. ما نیز در این مطالعه از شیاف ۶۰۰ میلی‌گرمی به مدت ۱۴ روز استفاده کردیم.

درمان با اسید بوریک (۶۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۴ روز)، به‌جز احساس سوزش موضعی و اریتم وستیبولار در بعضی از بیماران، بی‌خطر است [۲۸، ۳۲]. ۲ نفر از بیماران ما نیز این عارضه جانبی را گزارش کردند که بعد از قطع درمان عوارض ایجادشده نیز از بین رفت و بیماران دچار مشکل جدی نشدند.

از ۷ بیماری که بعد از اتمام دوره درمان با فلوکونازول همچنان کشت مثبت داشتند، ۵ نفر مبتلا به دیابت و پره دیابت بودند (۷۱ درصد) اما از ۵ بیماری که بعد از اتمام دوره درمان با اسید بوریک همچنان کشت مثبت داشتند، ۲ نفر مبتلا به دیابت و پره دیابت بودند (۴۰ درصد). با مقایسه این آمار می‌توان پاسخ مناسب‌تر بوریک اسید در بیماران مبتلا به دیابت و مقاومت نسبی به فلوکونازول در افراد دیابتی را نتیجه گرفت و همسو با مطالعه مارچیم و همکاران می‌توان به این نتیجه رسید که اسید بوریک در درمان بیماران مقاوم به داروهای آزولی، نقش مهمی دارد [۳۸].

ری و همکاران نیز [۲۸] با بررسی کاندیدیازیس وولوواژینال در بیماران مبتلا به دیابت شیرین دریافتند تنها یک‌سوم بیماران مبتلا به دیابت و کاندیدیازیس وولوواژینال، به فلوکونازول با دُز ۱۵۰ میلی‌گرم پاسخ می‌دهند. همچنین مطالعاتی دال بر رشد مکرر کاندیدا در افراد مبتلا به دیابت کنترل‌نشده دیده شده است.

References

- [1] Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D. Sexually transmitted infections in pregnancy: Prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sexually Transmitted Infections*. 2005; 81(4):294-302. [DOI:10.1136/sti.2002.004077] [PMID]
- [2] Becker M, Stephen J, Moses S, Washington R, Maclean I, Cheang M, et al. Etiology and determinants of sexually transmitted infections in Karnataka State, south India. *Sexually Transmitted Diseases*. 2010; 37(3):159-64. [DOI:10.1097/OLQ.0b013e3181bd1007] [PMID]
- [3] Prasad D, Parween S, Kumari K, Singh N. Prevalence, etiology, and associated symptoms of vaginal discharge during pregnancy in women seen in a tertiary care Hospital in Bihar. *Cureus*. 2021;13(1). [DOI:10.7759/cureus.12700]
- [4] Sparks JM. Vaginitis. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1991; 36(10):745-52. [PMID]
- [5] Sobel JD. Pathogenesis of Candida vulvovaginitis. *Current Topics in Medical Mycology*. 1989; 3:86-108. [DOI:10.1007/978-1-4612-3624-5_5] [PMID]
- [6] Bitew A, Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: Species distribution of Candida and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Women's Health*. 2018; 18(1):94. [DOI:10.1186/s12905-018-0607-z] [PMID]
- [7] Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Nioti E, Hamilos G, Kasimati A. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of Candida isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*. 2019; 62(8):692-7. [DOI:10.1111/myc.12946] [PMID]
- [8] Fakhim H, Vaezi A, Javidnia J, Nasri E, Mahdi D, Diba K, et al. Candida Africana vulvovaginitis: Prevalence and geographical distribution. *Journal de Mycologie Médicale*. 2020; 30(3):100966. [DOI:10.1016/j.mycmed.2020.100966] [PMID]
- [9] Zeng X, Zhang Y, Zhang T, Xue Y, Xu H, An R. Risk factors of vulvovaginal Candidiasis among women of reproductive age in Xi'an: A cross-sectional study. *BioMed Research International*. 2018; 2018:9703754. [DOI:10.1155/2018/9703754] [PMID]
- [10] Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal Candidiasis. *Annals of Epidemiology*. 2017; 27(9):575-82.e3. [DOI:10.1016/j.annepidem.2017.08.010] [PMID]
- [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. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2013; 17(3):340-5. [DOI:10.1097/LGT.0b013e318273e8cf] [PMID]
- [12] Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, Sobel R, Williams VL, Yu Q, et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Women's Health*. 2019; 19(1):48. [DOI:10.1186/s12905-019-0748-8] [PMID]
- [13] Story K, Sobel R. Fluconazole prophylaxis in prevention of symptomatic candida vaginitis. *Current Infectious Disease Reports*. 2020; ;22(1):2. [DOI:10.1007/s11908-020-0712-7] [PMID]
- [14] Lu H, Shrivastava M, Whiteway M, Jiang Y. Candida albicans targets that potentially synergize with fluconazole. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021; 47(3):323-37. [DOI:10.1080/1040841X.2021.1884641] [PMID]
- [15] Egunsola O, Adefurin A, Fakis A, Jacqz-Aigrain E, Choonara I, Sammons H. Safety of fluconazole in paediatrics: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 69(6):1211-21. [DOI:10.1007/s00228-012-1468-2] [PMID]
- [16] Goje O. Genitourinary Infections and Sexually Transmitted Diseases. In: Jonathan S. Berek DLB, editor. *Berek & Novak's Gynecology*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
- [17] van Schalkwyk J, Yudin MH; INFECTIOUS DISEASE COMMITTEE. Vulvovaginitis: Screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015; 37(3):266-74. [DOI:10.1016/S1701-2163(15)30316-9] [PMID]
- [18] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62(4):e1-50. [DOI:10.1093/cid/civ933] [PMID]
- [19] Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by Candida glabrata: Use of topical boric acid and flucytosine. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003; 189(5):1297-300. [DOI:10.1067/S0002-9378(03)00726-9] [PMID]
- [20] Iavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM, Falagas ME. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: The clinical evidence. *Journal of Women's Health*. 2011; 20(8):1245-55. [DOI:10.1089/jwh.2010.2708] [PMID]
- [21] Prutting SM, Cervený JD. Boric acid vaginal suppositories: A brief review. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 1998; 6(4):191-4. [DOI:10.1002/(SICI)1098-0997(1998)6:43.O.CO;2-6] [PMID]
- [22] De Seta F, Schmidt M, Vu B, Essmann M, Larsen B. Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of Candida vaginitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 63(2):325-36. [DOI:10.1093/jac/dkn486] [PMID]
- [23] Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *The Lancet*. 2007; 369(9577):1961-71. [DOI:10.1016/S0140-6736(07)60917-9] [PMID]
- [24] Collins LM, Moore R, Sobel JD. Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by Candida albicans. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020; 24(1):48-52. [DOI:10.1097/LGT.0000000000000496] [PMID]
- [25] Gunther LS, Martins HP, Gimenès F, Abreu AL, Consolaro ME, Svidzinski TI. Prevalence of Candida albicans and non-albicans isolates from vaginal secretions: Comparative evaluation of colonization, vaginal candidiasis and recurrent vaginal candidiasis in diabetic and non-diabetic women. *São paulo Medical Journal*. 2014; 132(2):116-20. [DOI:10.1590/1516-3180.2014.1322640] [PMID]

- [26] Crouss T, Sobel JD, Smith K, Nyirjesy P. Long-term outcomes of women with recurrent vulvovaginal candidiasis after a course of maintenance antifungal therapy. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2018; 22(4):382-6. [DOI:10.1097/LGT.0000000000000413] [PMID]
- [27] Hadrup N, Frederiksen M, Sharma AK. Toxicity of boric acid, borax and other boron containing compounds: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021; 121:104873. [DOI:10.1016/j.yrtph.2021.104873] [PMID]
- [28] Ray D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Goswami D, Mandal P, et al. Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care*. 2007; 30(2):312-7. [DOI:10.2337/dc06-1469] [PMID]
- [29] Nyirjesy P, Brookhart C, Lazenby G, Schwebke J, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis: A review of the evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2022; 74(Supplement_2):S162-8. [DOI:10.1093/cid/ciab1057] [PMID]
- [30] Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: A critical review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020; 19(1):5. [DOI:10.1186/s12941-020-0347-4] [PMID]
- [31] Redondo-Lopez V, Lynch M, Schmitt C, Cook R, Sobel JD. *Torulopsis glabrata* vaginitis: Clinical aspects and susceptibility to antifungal agents. *Obstetrics & Gynecology*. 1990; 76(4):651-5. [PMID]
- [32] Sobel JD, Chaim W. Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: Retrospective review of boric acid therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 1997; 24(4):649-52. [DOI:10.1093/clind/24.4.649] [PMID]
- [33] Swate TE, Weed JC. Boric acid treatment of vulvovaginal candidiasis. *Obstetrics & Gynecology*. 1974; 43(6):893-5. [PMID]
- [34] Schmidt M, Tran-Nguyen D, Chizek P. Influence of boric acid on energy metabolism and stress tolerance of *Candida albicans*. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018; 49:140-5. [DOI:10.1016/j.jtemb.2018.05.011] [PMID]
- [35] Salama OE, Gerstein AC. Differential response of *Candida* species morphologies and isolates to fluconazole and boric acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022; 66(5):e02406-21. [DOI:10.1128/aac.02406-21] [PMID]
- [36] Kalkan Ü, Yassa M, Sandal K, Teki A, Kiliç C, Gülümser Ç, et al. The efficacy of the boric acid-based maintenance therapy in preventing recurrent vulvovaginal candidiasis. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021; 38(4):461-5. [DOI:10.52142/omujecm.38.4.11]
- [37] Sobel J, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018; 19(9):971-7. [DOI:10.1080/14656566.2018.1476490] [PMID]
- [38] Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstetrics & Gynecology*. 2012; 120(6):1407-14. [DOI:10.1097/AOG.0b013e31827307b2] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank