

واژینوز باکتریال و پروبیوتیکها

صدیقه امیر علی اکبری^{۱*}، هدی تفضلی هرندي^۲

۱. مربی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. دانش آموخته، کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: واژینوز باکتریال، شایعترین نوع واژینیت در سنین باروری بوده و نوعی تغییر در فلور باکتریایی واژن است که به از بین رفتن باکتری‌های مولد پراکسید هیدروژن و رشد بیش از اندازه باکتری‌ها، با غلبه باکتری‌های بی هوازی می‌انجامد. هرچند مترونیدازول به عنوان موثرترین دارو در درمان این بیماری پیشنهاد شده اما هیچ آنتی بیوتیکی در درمان و پیشگیری از این بیماری به طور کامل موثر نبوده است. باتوجه به عوارض متعدد همراه با داروهای شیمیایی، مقاومت میکروارگانیسم‌ها به این داروها و همچنین احساس نیاز به رژیم درمانی جدید جهت بهبود کارایی درمانهای موجود، نیاز به بررسی مکمل‌ها و روش‌های نوین درمان این بیماری می‌باشد. رایج‌ترین و کم‌ضررترین درمان پیشنهادی و مکمل واژینوز باکتریال که کارایی آن در محیط Invitro به اثبات رسیده است جایگزین سازی دوباره لاکتوباسیل‌ها با ماست یا کپسول (پروبیوتیک‌ها) می‌باشد.

مواد و روش‌ها: پس از جستجو در پایگاههای اطلاعاتی Ovid, Pubmed, Science direct, Scopus و پس از بررسی حدود ۴۰ منبع اطلاعاتی یافته‌های زیر به دست آمد.

یافته‌ها: پروبیوتیک‌ها به میکروارگانیسم‌های زنده‌ای اطلاق می‌شوند که می‌توانند ضمن عبور از دستگاه گوارش زنده بمانند و اثرات سودمند بر میزبان برجا بگذارند. به طور کلی مکانیسم عمل پروبیوتیک‌ها ناشناخته است اما از مکانیسم‌های پیشنهادی درباره تأثیر این مکمل‌ها می‌توان به تولید مواد ضد میکروبی، رقابت بر سر اشغال گیرنده‌های سلولی میزبان، رقابت با میکروب‌های بیماری‌زا بر سر مواد غذایی موجود، توانایی تغییر گیرنده‌های ویژه میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا در سطح سلول‌های میزبان، کاهش PH محیط، افزایش پاسخ ایمنی، کمک به جذب مواد غذایی و ساخت انواع ویتامین‌ها اشاره کرد.

نتیجه گیری:

کلید واژه‌ها: واژینوز باکتریال، پروبیوتیک‌ها، لاکتوباسیل‌ها

مقدمه

می‌باشد (Berek و همکاران ۲۰۰۷، Cunningham، ۲۰۰۹؛ Scott و همکاران، ۲۰۰۸؛ Ryan و همکاران، ۲۰۰۷). میکروبیولوژی این بیماری پیچیده است و شامل ارگانیسم‌های متفاوتی مانند گاردنرلا واژینالیس است که با میکروب‌های بی هوازی مانند گونه‌های موبیلونکوس (Mobilluncus)، پره وتلا (Prevotella)، پیتواستریپتوکوک (Peptostreptococcus)، باکترئیدها (Bacteroid)، ائو باکتریوم (Eobacterium) و مایکوپلازما همونیس ترکیب می‌شوند (Falagas و همکاران، ۲۰۰۳).

شیوع واژینیت در زنان واقع در سنین باروری ۵۰-۴۰ درصد و در جمعیت‌های مختلف ۴۸-۱۱ درصد متفاوت گزارش شده است (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها ۲۰۰۰). در

واژینوز باکتریال، شایعترین نوع واژینیت در سنین باروری بوده و نوعی تغییر در فلور باکتریایی واژن است که به از بین رفتن باکتری‌های مولد پراکسید هیدروژن و رشد بیش از اندازه باکتری‌ها، با غلبه باکتری‌های بی هوازی می‌انجامد. در زنان مبتلا به واژینوز باکتریال غلظت بی هوازیها و نیز گاردنرلا واژینالیس (Gardnerella Vaginalis) و مایکوپلازما همونیس (Mycoplasma hominis) ۱۰۰-۱۰۰۰ برابر زنان طبیعی

*نویسنده مسئول مکاتبات: صدیقه امیر علی اکبری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، گروه مامایی آدرس پست الکترونیک: asa_akbari@yahoo.com

۱۳۸۲). علاوه بر این در مصرف خوراکی و مهبلای این دارو عوارضی دیده می‌شود که شامل کاندیدیاز واژن، کرامپ‌های شکمی یا رحمی، تهوع، طعم فلزی یا بد در دهان، خارش ولو یا پینه و با شیوع کمتر تیره شدن رنگ ادرار، سردرد، سبکی سر، یبوست، کاهش اشتها، اسهال، ترشحات واژینال (غیر کاندیدا)، التهاب ولو، افزایش یا کاهش لکوسیت‌های خون، راش، خشکی دهان و زبان بارداری و در موارد نادر عوارضی نظیر تشنج، نوروپاتی محیطی، آتاکسی و پانکراتیت می‌باشد (Nigweker&Casey، ۲۰۰۴؛ خدام، ۱۳۸۶).

علاوه بر عوارض فوق در هر دو روش درمانی، مقاومت میکروارگانیسم‌های ایجاد کننده بیماری به دارو، همچنین بروز عودهای مکرر در ۵۰-۳۰ درصد موارد پس از درمان، نیاز به رژیم درمانی واژینوز باکتریال جهت بهبود کارایی پایین درمان‌های موجود را لازم می‌سازد (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها ۲۰۰۶، Larsson و همکاران، ۲۰۰۸).

متداول ترین درمان‌های پیشنهادی و جایگزین در این بیماری استفاده از لاکتوباسیل‌ها، انواع روش‌های مهبلای با اسیدبوریک، روغن‌های فرار گیاهی از درخت چای و سیر یا استفاده از ژل‌های اسیدی کننده واژن می‌باشد (Kessel و همکاران، ۲۰۰۳؛ Fiorili، ۲۰۰۵).

از کم عارضه ترین درمان‌های پیشنهادی این بیماری که کارایی آن در محیط آزمایشگاه به اثبات رسیده جایگزین سازی دوباره لاکتوباسیل‌ها به وسیله ماست یا کپسول (پروبیوتیک‌ها) می‌باشد (Kessel و همکاران، ۲۰۰۳). در این روش درمانی، مصرف لاکتوباسیل‌های زنده به طور خوراکی یا واژینال منجر به بازسازی مجدد فلور نرمال واژن توسط لاکتوباسیل‌ها می‌شود (Barrons&Tassone، ۲۰۰۸). پروبیوتیک‌ها، میکروارگانیسم‌های زنده و مشخصی هستند که در صورت مصرف در انسان یا حیوان با اثر بر فلور میکروبی بدن باعث اعمال اثرات مفید بر سلامتی می‌شوند (Stantan و همکاران ۲۰۰۱). پروبیوتیک‌ها مکمل‌های غذایی زنده هستند که جزء فلور طبیعی بدن انسان می‌باشند. این میکروارگانیسم‌ها غیر مضر، غیربیماری‌زا و غیر سمی هستند و می‌توانند ضمن عبور از دستگاه گوارش زنده بمانند و اثرات سودمند بر جای بگذارند (Seren & Dobroys، ۱۹۹۰؛ Lee&Saliman، ۱۹۹۸).

به طور کلی مکانیسم عمل پروبیوتیک‌ها ناشناخته است اما مکانیسم‌های پیشنهادی درباره تأثیر این مکمل‌ها شامل موارد زیر است: تولید مواد ضد میکروبی رقابت بر سر اشغال گیرنده‌های سلولی میزبان، رقابت با میکروب‌های بیماری‌زا بر

مطالعات اپیدمیولوژیک حداقل ۵۰-۳۰ درصد زنان مبتلا به واژینیت، دارای واژینوز باکتریال می‌باشند و در ۲۲-۱۵ درصد زنان حامله یافت می‌شود (Shalev، ۲۰۰۲). در ایران در سال ۱۳۷۹ شیوع واژینوز باکتریال در تهران ۲۳/۳ درصد و در بروجن ۳۹/۹ درصد و در شهرکرد در سال ۱۳۸۳، ۲۸/۶ درصد گزارش شد. (برجیان و همکاران ۱۳۷۹، تقریری و همکاران ۱۳۸۳).

این واژینیت در ۷۵-۵۰ درصد موارد بدون علامت بوده و در سایر موارد خود را به صورت ترشحات با بویی شبیه بوی ماهی به ویژه پس از نزدیکی یا حین خونریزی قاعدگی و بدون وجود علائم التهابی و قرمزی دیواره‌های واژن نشان می‌دهد (up to date 2009).

تصور می‌شود قلیایی شدن مکرر واژن بر اثر نزدیکی و یا استفاده از دوش‌های واژینال و همچنین استفاده از IUD (Intra uterine device) و مصرف آنتی بیوتیک از عوامل ایجاد کننده واژینوز باکتریال می‌باشد (Ness و همکاران، ۲۰۰۲؛ برجیان و همکاران ۱۳۷۹، Brotman و همکاران، ۲۰۰۸؛ افراخته و همکاران، ۱۳۸۲).

روش کار

پس از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus, Pubmed, Science direct, Ovid و پس از بررسی حدود ۴۰ منبع اطلاعاتی یافته‌های زیر به دست آمد.

در مطالعات متعدد ارتباط واژینوز باکتریال با عواقب نامطلوب گزارش شده است. زنان مبتلا به این بیماری در معرض خطر بیماری‌های التهابی لگن به دنبال سقط، توسعه بیماری‌های التهابی لگن و عفونت‌های پس از جراحی، عفونت‌های کاف واژن به دنبال هیستریکتومی، سیتولوژی غیرطبیعی سرویکس، استعداد ابتلا به بیماری‌های منتقله جنسی و ایدز، عفونت‌های ادراری، پارگی زودرس پرده‌های جنینی، لیبر و زایمان پره ترم، کوریوآمینیوتیت، اندومتریوتیت پس از زایمان، عفونت رحم به دنبال سزارین، بروز وزن کم هنگام تولد و مرگ جنینی قرار دارند (Berek و همکاران، ۲۰۰۷؛ مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها ۲۰۰۷، Gregor&French، ۲۰۰۰؛ up to date، برجیان و همکاران ۱۳۷۹ افراخته و همکاران ۱۳۸۲، اکبری و همکاران ۱۳۸۲).

هرچند متروئیدازول، به عنوان موثرترین دارو در درمان این بیماری پیشنهاد شده اما هیچ آنتی بیوتیکی در درمان و پیشگیری از این بیماری به طور کامل موثر نبوده است (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها ۲۰۰۲، موسوی و بهروزی

انجام شد، ۷۲ زن ۶۵ - ۵۵ ساله که مبتلا به هیچ گونه خونریزی و یا ترشحات غیر طبیعی واژن نبودند وارد مطالعه شدند افراد تحت هورمون تراپی از مطالعه حذف شدند. زنانی که امتیاز نوجنت ۶ - ۴ داشتند در مطالعه وارد شدند (استفاده از رنگ امیزی گرم و نمره دهی براساس معیارهای نوجنت از ابزارهای تشخیصی واژینوز باکتریال است. در این سیستم امتیاز دهی بر اساس مورفوتیپ های گاردنرلا، باکترئید و لاکتوباسیلوس نمرات ۰ تا ۱۰ داده میشود. نمره ۰ تا ۳ نرمال و نمره ۴ تا ۱۰ را باید واژینوز باکتریال در نظر گرفت). زنان گروه مداخله کپسولهای پروبیوتیک دریافت نمودند به زنان گروه کنترل هم پلاسبو لاکتوز به شکل روزانه داده شد. مطالعه ۱۴ روز به طول انجامید و آخرین نمونه گیری واژینال یک روز پس از اتمام داروها انجام شد.

میانگین امتیاز نوجنت با استفاده از آزمون من ویتنی سنجیده شد. جهت آنالیز آماری از اس پی اس اس نسخه ۱۱ استفاده گردید. نمره ۹ نفر در گروه مداخله و ۲۵ نفر در گروه کنترل بدون تغییر ماند. ۲۱ نفر در گروه مداخله (۶۰ درصد) و ۶ نفر در گروه کنترل (۱۶ درصد) حداقل ۲ امتیاز کاهش داشتند. تفاوت های درون گروهی در تعداد بیمارانی که بهبود یافته اند معنی دار بود (P: ۰/۰۰۰).

نتایج مطالعه نشان داد که مصرف روزانه ۲ عدد کپسول حاوی لاکتوباسیل در زنان یائسه باعث بهبود واژینوز باکتریال میشود. در این مطالعه پروبیوتیکهای خوراکی باعث بهبود قابل توجهی در فلور واژینال زنان یائسه شدند. ۲۱ نفر در گروه مداخله (۶۰ درصد) و ۶ نفر در گروه کنترل (۱۶ درصد) حداقل ۲ امتیاز کاهش داشتند. نکته دیگر اینکه امتیاز نوجنت ۸ در یکی از بیماران گروه مداخله علیرغم مصرف لاکتوباسیل بهبود نیافت که میتواند نشاندهنده عدم کفایت و اثربخشی درمانی لاکتوباسیل ها باشد.

لارسون و همکاران در سال ۲۰۰۶ مطالعه ای تحت عنوان لاکتوباسیل انسانی به عنوان مکمل کلیندامایسین در بیماران مبتلا به واژینوز باکتریال باعث کاهش واژینوز باکتریال راجعه می شود را انجام دادند.

هدف اولیه از انجام این مطالعه این است که آیا درمان مکمل لاکتوباسیل می تواند موجب بهبود درمان اولیه و پس از درمان با کلیندامایسین واژینال شود و دوم اینکه آیا لاکتوباسیل به عنوان مکمل درمان طی ۳ سیکل قاعدگی می تواند مدت زمان عود راجعه بعد از درمان اولیه را طولانی تر کند. در این مطالعه کارآزمایی دوسوکور تصادفی و پلاسبو کنترل که در دانمارک انجام شد ۱۰۰ زن ۱۸ سال و بالاتر که دارای قاعدگی های

سر مواد غذایی موجود، توانایی در تغییر گیرنده های ویژه میکروارگانیسم های بیماریزا در سطح سلول های میزبان، کاهش pH محیط، افزایش پاسخ ایمنی، کمک به جذب مواد غذایی و ساخت انواع ویتامین ها (وجدانی و زالی ۱۳۸۲). واژه پروبیوتیک از دو کلمه یونانی پرو و بیوتیک به معنی حیات بخش گرفته شده است که اولین بار در توسط کلات در سال ۱۹۵۳ بیان شد. فولر رایج ترین تعریف را برای پروبیوتیک ارائه نمود به این ترتیب که پروبیوتیک عبارتند از مکمل میکروبی زنده که از طریق بهبود تعادل میکروبی روده بر روده اثرات مفید اعمال می کند. سایر دانشمندان تعریف اولیه فولر را تایید کردند.

دو گروه عمده از میکروارگانیسم های پروبیوتیکی لاکتوباسیل ها و بیفیدو باکتریوم ها هستند (خنافری و همکاران، ۱۳۸۸). از اثرات سودمند پروبیوتیک ها می توان به کاهش عفونت های دستگاه ادراری، تحریک سیستم ایمنی، کاهش کلونیزاسیون هلیکوباکتری پیلوری، کاهش کلسترول، بهبود یبوست، کاهش علائم بیماری التهابی روده بزرگ، سندرم عدم تحمل لاکتوز، عفونتهای تنفسی و درمان و پیشگیری از آلرژی اشاره کرد (Uehara و همکاران ۲۰۰۹، Ohashi & Ushida ۲۰۰۹؛ Lee و همکاران، ۲۰۱۰؛ Lee do ۲۰۰۹، Szajewska & Chemielewska ۲۰۱۰؛ Perino و همکاران ۲۰۰۹، Jonkers & Stockbrugger ۲۰۰۷؛ Guillemard و همکاران ۲۰۱۰، Kalliomaki و همکاران ۲۰۱۰).

طبق مطالعات انجام شده، لاکتوباسیل ها در شرایط آزمایشگاه می توانند جایگزین میکروارگانیسم های ایجاد کننده واژینوز باکتریال شود (Coudeyras و همکاران، ۲۰۰۸). همچنین مصرف روزانه پروبیوتیک ها موجب بهبود فلور واژن در زنان یائسه و کاهش میزان واژینوز باکتریال راجعه شود (Petricevic و همکاران ۲۰۰۸، Larsson و همکاران، ۲۰۰۸). تاکنون مطالعه ای در ارتباط با مقایسه اثر پروبیوتیک ها به همراه مترونیدازول بر میکروارگانیسم های ایجاد کننده واژینوز باکتریال در ایران صورت نگرفته است. لذا باتوجه به مطالعات محدود در این زمینه و عوارض متعدد همراه با داروهای شیمیایی، مقاومت میکروارگانیسم ها به این داروها و همچنین احساس نیاز به رژیم درمانی جدید جهت بهبود کارایی درمان های موجود، نیاز به انجام پژوهش در این زمینه می باشد. پتریکیو و همکاران (۲۰۰۵) مطالعه ای را تحت عنوان مطالعه دوسوکور، تصادفی و پلاسبو کنترل در مورد لاکتوباسیل خوراکی جهت بهبود بخشیدن فلور واژن در زنان یائسه انجام دادند. این کارآزمایی بالینی تصادفی که در اتریش

میزان اتصال با استفاده از سلولهای اپیتلیال واژن نرمال، اکتوسرویکس و اندوسرویکس انجام شد. سلولها در ۲۴ عدد محیط کشت قرار گرفتند و سپس شستشو داده شدند. هرگونه به تنهایی و همراه با Lcr35 رشد داده شد. بیشترین تعداد اتصال در میان سلولهای واژن و کاهش در تقسیم سلولی در ۳ میکرو ارگانیسم در محیط کشت دیده شد در هیچ موردی فعالیت باکتریسیدایی علیه لاکتوباسیلها دیده نشد. نتایج نشان داد مصرف این باکتریهای پروبیوتیک به رشد پاتوژن ها آسیب می رساند. به عنوان نتیجه می توان بیان کرد نگهداری و بازسازی میکروفلورهای واژن به وسیله مصرف صحیح لاکتوباسیل های خاص میتواند ارزش پروبیلاکتیکی در برابر عفونتهای ادراری تناسلی در زنان داشته باشد.

اسید لاکتیک تولید شده توسط لاکتوباسیل ها در صنایع غذایی، شیمیایی و داروسازی مصرف زیادی دارد و مهمترین کاربرد آن به عنوان تنظیم کننده اسیدیته می باشد و در حال حاضر علاقه تجاری زیادی در تولید اسید لاکتیک برای تهیه پلاستیک های قابل تجزیه است. امروزه پروبیوتیک ها به عنوان مکمل های طبیعی زنده در صنایع دارویی و غذایی اهمیت روز افزونی را پیدا نموده اند زیرا به طور مداوم یافته های جدیدی در مورد اثرات آنها گزارش می گردد. با توجه بدیع بودن مفهوم پروبیوتیک در طب و عدم قطعیت درمان بسیاری از بیماریها توسط این مکمل و همچنین عدم آگاهی از عوارض احتمالی، هنوز نیاز به مطالعات بیشتر در زمینه تاثیر پروبیوتیک ها بر بدن انسان و کاربرد بیشتر در سایر حیطه ها می باشد.

منظم، وضعیت نرمال ژنیکولوژیک، غیر حامله و غیر شیرده و بدون علائم ابتلا به سایر عفونتهای دستگاه تناسلی بودند و وارد مطالعه شدند. افراد دارای IUD، سیکل های قاعدگی نامنظم و ابتلا به عفونتهای کاندیدا و تریکومونا از مطالعه حذف شدند. این افراد به ۲ گروه ۵۰ نفری تقسیم شدند. پس از تشخیص واژینوز توسط معیارهای آمسل به شرکت کنندگان کرم کلیندامایسین به مدت ۷ روز، روزانه یکبار به گروه مورد کپسول های لاکتوباسیل و به گروه کنترل کپسول های پلاسبو به مدت ۱۰ روز در ۳ سیکل قاعدگی پی در پی تجویز گردید.

متغیر روزهای درمان تا عود محاسبه شد. تست دقیق فیشر هم انجام شد. طبق نتایج به دست آمده میزان درمان پس از ۱ ماه ۷۷ درصد در گروه درمانی با لاکتوباسیل ها و ۷۸ درصد در گروه درمانی با پلاسبو بود. در پایان مطالعه ۶۴/۹ درصد از گروه لاکتوباسیل و ۴۶/۲ درصد از گروه پلاسبو واژینوز باکتریال نداشتند. زمان درمان تا عود در گروه لاکتوباسیل معنی دار بود. این مطالعه نشان داد درمان مکمل با ۲ سویه مختلف پروبیوتیک کارایی درمان واژینوز باکتریایی را در ماه اول درمان بهبود نمی بخشد اما در زنان پس از درمان اولیه درمان مکمل در طی ۳ سیکل قاعدگی زمان عود را پس از ۶ ماه پیگیری به طور معنی دار طولانی تر می کند.

Coudeyras و همکاران در سال ۲۰۰۸ مطالعه ای تحت عنوان اتصال لاکتوباسیل پروبیوتیک رهامنوس انسانی به سلولهای واژن و سرویکس و تقابل آنها با پاتوژنهای مرتبط با واژینوز را انجام دادند. هدف از این مطالعه بررسی توانایی لاکتوباسیل رامنوس پروبیوتیک (Lcr35) در اتصال به سلولهای واژن و سرویکس و اثر آن بر توانایی زنده ماندن دو گونه اصلی پاتوژن که با واژینوز مرتبط هستند. یعنی گاردنرلا واژینالیس و پرویتلا بیویا و همچنین کاندیدا آلبیکنز میباشد. سنجش

REFERENCES

- Afrakhteh M et al (2003). [Association between bacterial vaginosis and urinary infection] The Scientific Journal of Zanzjan University of Medical Sciences. 11(42)37-42. (Persian)
- Akbarian A et al (2005). [An Investigation on Coincidence of Trichomoniasis and Bacterial Vaginosis and their Effects on Pregnant Women Referred to Shahid Akbarabadi Maternity Hospital in Tehran During 2002-2003] Razi Journal of Medical Science. 11 (46). 227-234
- Berek J et al (2007). Novak's Gynecology. 14th edition. Philadelphia, Mosby.
- Borjian S et al (2000). [Diagnosis of Gardenella associated vaginosis in Borujen womens outpatient clinic] Shahrekord University of Medical Sciences Journal. 3(4) 38-44. (Persian)
- Brotman R et al (2008) A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis- a marginal structural modeling analysis. American Journal of Epidemiology. 168 (2) 188-196.
- Center for Disease Control and Prevention (2000). [Home Page]. [on line]. <<http://www.cdc.gov/std/bv>>. [10 sep 2008].

- Center for Disease control and Prevention (2007). [Home page]. [On line]. . <http://www.cdc.gov/std/bv>. [1 Jun 2008].
- Coudeyras S et al (2008). Adhesion of Human Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to Cervical and Vaginal Cells and Interaction with Vaginosis-Associated Pathogens. *Infectious Diseases*.
- Cunningham F et al (2009). *Williams Obstetrics*. 23rd edition. New York. Medical Publishing Division.
- Falagas M et al (2006). Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 58 (2)266-272.
- Fiorili A (2005). Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarbophilcatopol acidic vaginal gel. *Obstetric and Gynecology*. 120(2) 202-205.
- Gharekhani P Sadatian A (2004). *Women's diseases*. Second publish. Tehran. Nouredanesh publishing
- Gregor J French J (2000). Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstetrics Gynecology Survey*. 55 (5suppl 1)S1-19 .
- Guillemand E et al (2010). Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *The British Journal of Nutrition*. 103(1) 58-68.
- Jonkers D Stockbrugger R (2007). Review article: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Allimentary Pharmacology and Therapeutics*. 4(2) 133-48.
- Kalliomaki M et al (2010). Guidance for evidence for beneficial effect of probiotics :prevention and managrmnt of allergic diseases by probiotics. *The Journal of Nutrition*.140(3) 713-721.
- Katzung BG (2008). *Clinical Pharmacology*. 10th edition. New York. Mc Grow Hill.com
- Kessel K et al (2003). Common complementary and alternative therapies for yeast vaginitis and bacterial vaginosis: a Systematic review. *Obstetrics and Gynecological Survery*. 58(5) 351- 358.
- khoddam R (2007). [Iran Generic Drugs]. 4th edition. Tehran. Dibaji publishing. (Persian)
- Khonafari A et al (2009). [Potential ability of probiotics isolated from Iranian local yogurs to produce lactcins] *Iranisn Journal of Nutrition Sciences and Food Technology*. 4 (1) 67-78.
- Larsson P et al (2008). Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6- month double blind, randomized, placebo- controlled study. *Bio Medical Central Woman's Health*. 8 (3) 1-8.
- Lee JS et al (2010). Anti-inflammatory actions of probiotics through activating suppressor of cytokine signaling (SOCS) expression and signaling in *Helicobacter pylori* infection: A novel mechanism. *Journal of Gastroentrolgy and Hepatology*. 25(1) 194-202.
- Magdalena S et al (2005). The in vitro activity of vaginal *Lactobacillus* with probiotic properties. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 13(2) 69-75.
- Moosavi S behrouzi R (2003). [A comparison of oral clindamycin and metronidazole in treatment of bacterial vaginosis] *Journal o f Kashan University of Medical Science (FEYZ)* .12 (48) 25-30.
- Nigwekwer J Casey KJ (2004). Metronidazole induced pancreatitis. A case report and review of literature. *Journal of the Pancreas*. 5 (6) 516-519.
- Ohashi Y Ushida K (2009). Health-beneficial effects of probiotics: Its mode of action. *Animal Science Journal*. 80(4) 361-71.
- Perino A et al (2009). Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists. *Europaen Annals of Allergy and Immunology*. 41(1) 3-16.
- Petricevic L et al (2008). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology*. 141(1) 54-57.
- Rayn et al (2007). *Kistners Gynecology and Woman Health*. 9th edition.London.Mosby.
- Scott J et al (2008). *danforths obstetrics and Gynecology*.10th edition. Vol2. Philadelphia. Lippincot William and Wilkins.
- Seren E Dobroys L (1990). Antagonistic of Lactic acid bacteria in food fermentation. *FEMS Microbial*. 87: 149-164.
- Shalve E (2002). Ingestion of probiotics optional treatment of bacterial vaginosis in pregnancy.*Israel Medical Association Journal*. 4 (5) 357- 360.

-
- Shahraz S Ghaziani T (2004). [Iran Pharma]. Second publish. Tehran. Teimourzadeh publishing (Persian)
- Stonton C et al (2001). Market potential for Probiotics. American Journal of Clinical Nutrition. 73(2) 476s-4783s.
- Szajewska H Chmielewska A (2010). Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. World Journal of Gastroentology. 16 (1) 69-75.
- Taghriri A (2006). [Bacterial Vaginosis in patients referring to medical centers in Shahrekord] Journal o f Kashan University of Medical Science (FEYZ). (36) 31-34. (Persian)
- The Clinical Information Service (2008) [Home Page]. [On line]. <<http://www>. Up to date. Com. Do>. [14 December 2009].
- Uehara S et al (2009). A pilot study evaluating the safety and effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. International Journal of Antimicrobial Agents. 28 (2) 30-40
- Vojdani R Zali M (2003). [Probiotics and their mechanism of action in the prevention and treatment of human diseases] Pajouhash dar pezheshki. 27 (4) 319-330. (Persian)