

Evaluation of the Effect of Vaginal Probiotic Products in Eliminating HPV Virus in Women

Maryam Zangeneh¹, Firoozeh Veisi², Saba Najafi³, Maryam Hematti⁴

1. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
2. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
3. Resident of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
4. MSc of statistics, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: 2023/10/20

Accepted: 2024/05/14

Abstract

Introduction: Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection, and in recent years, the role of probiotics as a potential strategy against this virus has been investigated. The purpose of this study is to evaluate the effect of vaginal probiotic products on the elimination of HPV in women.

Materials and Methods: This study is a single-blind clinical trial. Participants in the intervention group received two vaginal probiotic capsules per week for six months under the supervision of a specialist, while routine treatment was provided to the control group. Six months later, all participants were re-examined for HPV typing. Data collected using a checklist were analyzed with SPSS version 24.

Results: A total of 81 women with a confirmed diagnosis of HPV were examined in both case and control groups. In the intervention group, 27 patients received vaginal probiotic capsules (two capsules per week for six months), while 54 patients in the control group underwent standard follow-up. Treatment with vaginal probiotic capsules resulted in a reduction in the frequency of positive HPV tests at six months post-treatment; however, this reduction was not statistically significant ($P = 0.65$). There were also no statistically significant differences in the frequencies of HPV-16 ($P = 0.489$), HPV-18 ($P = 0.489$), other high-risk types ($P = 0.311$), or low-risk HPV types ($P = 0.285$) when comparing baseline and six-month follow-up results between the two study groups.

Conclusion: The use of vaginal probiotic capsules did not have a significant effect on eliminating the HPV virus after six months of intervention.

***Corresponding Author:** Maryam Zangeneh

Address: Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Tel: 09188323419

E-mail: mzungene.59710@yahoo.com

Keywords: Intermittent endurance training, ginkgo biloba supplementation, brain-derived neurotrophic factor, Alzheimer's

How to cite this article: Zangeneh M., Veisi F., Najafi S., Hematti M. Evaluation of the Effect of Vaginal Probiotic Products in Eliminating HPV Virus in Women, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2024; 31(5):714-723.

Introduction

Human papilloma virus is the most common sexually transmitted infection that affects millions of people worldwide every year. Human papilloma virus (HPV) belongs to the viral papilloma family, which includes viruses with double-stranded DNA that are associated with lesions. Cutaneous and mucosal squamous epithelium are related, the role of HPV infection in cancers of the female external genitalia has been seen, however, its role in the development of cancer in the upper genital tract, such as endometrial and ovarian cancer, is less clear, more than 200 genotypes HPV has been identified and divided into two groups, carcinogenic and non-carcinogenic. More than 40 types of the HPV virus that cause infection in the mucous membrane of the genital area have been identified, of which nearly 15 are carcinogenic and cause cervical cancer and premalignant lesions. In recent years, the use of probiotics Proposed as a new strategy in dealing with vaginitis and bacterial vaginosis, probiotics are compounds that contain high amounts of different lactobacilli, lactobacilli have a high adhesion strength to vaginal epithelial cells, and this high adhesion strength prevents the growth of more than Prevents the limit of pathogenic agents, In recent years, in some studies, the effect of these substances on the human papilloma virus has also been measured, but no comprehensive opinion has been found in this regard, considering the importance of the issue and the increase in the prevalence of HPV virus in women, the purpose of this study is to investigate the effect of the products Vaginal probiotics are used to eliminate HPV in women.

Methodology

The present study is a single-blind clinical trial that was started after the approval of the vice president of research and receiving the code of ethics from Kermanshah University of Medical Sciences (IR.KUMS.MED.REC.1402.020) and registration in the Iranian Clinical Trial Center (IRCTID: IRCT20130812014333N200). Sampling in this study is the type of random allocation to groups by randomly picking cards from the bag.

Finally, 81 women with a final diagnosis of HPV referred to Imam Reza Hospital and Bostan Kermanshah Specialized Clinic were examined in two groups of cases and controls. At first, the conditions of the plan were explained to the patient or his legal guardian, if the patient wishes and completes the informed consent form, after taking

the patient's history, high-risk patients with a positive HPV test result (by PCR test in the laboratory), after checking Entry and exit conditions were included in the study. For HPV testing, the doctor collects a sample of cells from the cervix using a speculum and a small brush (called cytobrush or cytobrom), after collecting the cells, they are placed in a special container and the sample is sent to the laboratory. and it is tested there to see if it contains DNA or mRNA of high-risk types of HPV or not.

Patients were included in the study in two control and case groups. In the case group: After checking the inclusion and exclusion criteria of the study and completing the informed consent form by the patient, vaginal probiotic capsules (with the trade name Lacto vag, manufactured by the American Food and Drug Company, a pack of 30), two vaginal capsules per week, It was prescribed to patients for 6 months under the supervision of the associate specialist doctor of the plan and with the cooperation of the associate resident. Finally, 6 months after receiving the medicine, the patients were re-examined in terms of HPV Typing test and its types, and in the control group, routine treatment for patients were performed.

The most accurate way to diagnose HPV is molecular HPV Genotyping methods using polymerase chain reaction (PCR), which is currently the most advanced and specific test used to detect HPV genome types. The above checklist 6 months after administration for each The patient was completed and the patient was examined in terms of clinical symptoms and negative culture. Finally, the completed information was entered into the statistical software spss version 24 and was analyzed by the indicators of descriptive statistics and analysis.

Results

81 women with a final diagnosis of HPV referred to Imam Reza Hospital and Bostan Specialized Clinic were examined in two groups of cases and controls, in the case group vaginal probiotic capsules, two per week, for 6 months under the supervision of a specialist doctor It was prescribed for 27 patients and 54 patients were followed up in the control group. The average age of all patients is 33.48 ± 8.09 years and the average age of marriage is 23.63 ± 4.03 years. There is a statistical difference between the two studied groups in terms of age

($P=0.984$) and average age of marriage ($P=0.124$). There is no significance and the two groups are similar in terms of age and marriage age. No history of sexually transmitted diseases or infectious diseases was reported in any of the patients. 81 women with a final diagnosis of HPV were investigated in two case and control groups, in the case group, vaginal probiotic capsules, two per week, were prescribed for 6 months under the supervision of a specialist doctor for 27 patients, and in the control group, 54 patients were under follow-up. They placed themselves. Treatment with vaginal probiotic capsules 6 months after treatment reduced the frequency of positive HPV test, but this reduction is not statistically significant ($P=0.65$), in terms of the frequency of HPV-16 and HPV-18 ($P=0.489$), other type high risk ($P=0.311$) and frequency of low risk ($P=0.285$) HPV virus at the beginning of the study and 6 months after the treatment, there is no statistically significant difference between the two study groups.

Discussion

Probiotics are believed to exert a helpful influence on a wide range of diseases. Compared with the development of novel anti-inflammatory drugs, it may be less costly to find novel approaches, i.e., probiotics that can change the vaginal flora environment by playing a direct role in vaginal flora.

Conclusion

The results showed that the use of vaginal probiotic capsules 6 months after the intervention did not have a significant effect on eliminating the HPV virus in women.

Acknowledgment

I hereby express my gratitude to kermanshah University of Medical Sciences.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors of the article.

بررسی تأثیر فراورده‌های پروبیوتیک واژینال در از بین بردن ویروس HPV در زنان

مریم زنگنه^{۱*}، فیروزه ویسی^۲، صبا نجفی^۳، مریم همتی^۴

۱. دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲. دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳. دانشجوی تخصص زنان، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۴. کارشناس ارشد آمار، واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) شایع‌ترین عفونت منتقله از راه جنسی است که در سال‌های اخیر تأثیر مصرف پروبیوتیک‌ها به عنوان یک استراتژی جدید بر این ویروس سنجیده شده است. هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر فراورده‌های پروبیوتیک واژینال در از بین بردن ویروس HPV در زنان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی یک‌سو کور است. بیماران گروه مورد، کپسول پروبیوتیک واژینال را هفته‌ای دو عدد واژینال، به مدت ۶ ماه تحت نظارت پزشک متخصص دریافت کردند و ۶ ماه بعد مجدداً از نظر تست HPV Typing بررسی شدند و در گروه کنترل درمان روتین انجام شد. نتایج توسط نرم‌افزار آماري spss-24 تحلیل شد.

یافته‌ها: ۸۱ زن با تشخیص نهایی HPV در دو گروه مورد و شاهد بررسی شدند؛ در گروه مورد، کپسول پروبیوتیک واژینال، هفته‌ای دو عدد، به مدت ۶ ماه، برای ۲۷ بیمار تجویز شد و در گروه شاهد ۵۴ بیمار تحت فالوآپ خود قرار گرفتند. درمان با کپسول پروبیوتیک واژینال ۶ ماه پس از درمان، فراوانی تست مثبت HPV را کاهش داد ولی این کاهش از نظر آماری معنادار نیست ($P=0.65$)، از نظر فراوانی HPV-16 و HPV-18 ($P=0.489$)، نوع Other high risk ($P=0.311$) و فراوانی نوع Low risk ($P=0.285$) ویروس HPV شروع مطالعه و ۶ ماه پس از درمان بین دو گروه مورد مطالعه نیز اختلاف آماری معناداری وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: استفاده از کپسول پروبیوتیک واژینال ۶ ماه پس از مداخله، تأثیر معناداری در از بین بردن ویروس HPV در زنان نداشت.

* نویسنده مسئول: مریم زنگنه

نشانی: دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
تلفن: ۰۹۱۸۸۳۳۴۱۹

رایانامه: mzangene.59710@yahoo.com

شناسه ORCID: 0000-0002-0280-354X
شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0001-6169-3267

کلیدواژه‌ها:

فراورده‌های پروبیوتیک واژینال، ویروس HPV، تست HPV

مقدمه

عفونت ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مقاربتی است که تقریباً در یک‌چهارم زنان در دوره باروری مشاهده می‌شود. تشخیص سلول‌های سنگفرشی آتیپیک یا دیسپلازی یکی دیگر از ناهنجاری‌های سیتولوژیکی رایج است که در برنامه‌های غربالگری سرطان دهانه رحم شناسایی می‌شود (۱-۳). عوامل خطر اصلی برای عفونت HPV

وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین، موقعیت جغرافیایی، شیوه زندگی، تعداد زیاد شرکای جنسی و سن است. خطر بالاتر عفونت HPV در زنان زیر ۲۵ سال و بین ۵۵ تا ۶۴ سال ثبت شده است (۴-۶). HPV شامل ژنوم DNA دو رشته‌ای است که اپیتلیوم لایه‌ای مخاطی یا پوستی را آلوده می‌کند (۷-۱۰). بیش از ۴۰ گونه از ویروس HPV که در مخاط ناحیه تناسلی آلودگی ایجاد می‌کند، شناسایی شده است که نزدیک به ۱۵

فراورده‌های پروبیوتیکی به عنوان موضوعی است که هنوز درخصوص آن اظهار نظر جامعی صورت نگرفته است ولی در بین محققان از اولویت بالایی در درمان برخوردار است و نقاط منفی مطالعه حاضر تعداد نمونه‌های کم مورد مطالعه می‌باشد.

۲. مواد و روش

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی یک‌سو کور است که پس از تأیید معاونت تحقیقات و دریافت کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (IR.KUMS.MED.REC.1402.020) و ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران (IRCTID: IRCT20130812014333N200) آغاز شد. نمونه‌گیری در این مطالعه از نوع تخصیص تصادفی به گروه‌ها از طریق برداشتن تصادفی کارت از کیسه می‌باشد. معیار ورود به مطالعه: زنان غیرباردار، غیرشیرده، غیرسیگاری و در سنین ۲۱-۶۵، متأهل، مایل به شرکت در پژوهش، بودن در دوره فولیکولی سیکل قاعدگی، نداشتن مقاربت و شستشونکردن واژن طی ۴۸ ساعت گذشته، استفاده نکردن از داروهای واژینال مثل کرم، شیاف و مواد ضدعفونی‌کننده واژن طی ۴۸ ساعت گذشته، مصرف نکردن دارو برای درمان در سه ماهه اخیر، مبتلانیبودن به بیماری‌های خاص نظیر بیماری کبدی، قلبی، کلیوی، دیابت، بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی، دیسکرازی‌های خونی، نقص سیستم ایمنی و بیماری مقاربتی شناخته‌شده؛ استفاده نکردن از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، آنتی پروستاگلاندین‌ها، داروهای هورمونی و ایمنونوساپرسیو و الکل و داروهای ضدانعقاد طی ماه اخیر، تعدد نداشتن شرکای جنسی فرد مورد مطالعه.

معیارهای خروج از مطالعه: حساسیت به عناصر محصول پروبیوتیک به‌کاررفته در مطالعه، افرادی که بر اساس تشخیص بالینی بیمار تلقی می‌شوند ولی نتایج آزمایش‌هایشان منفی است. در نهایت ۸۱ زن با تشخیص نهایی HPV مراجعه‌کننده به بیمارستان امام رضا (ع) و کلینیک تخصصی بوستان کرمانشاه در دو گروه مورد و شاهد بررسی شدند، در گروه مورد کپسول پروبیوتیک واژینال، هفته‌ای دو عدد واژینال، به مدت ۶ ماه تحت نظارت پزشک متخصص برای بیماران تجویز می‌شد (۲۷ نفر) و در گروه شاهد بیماران تحت درمان روتین قرار خود قرار گرفتند (۵۴ نفر).

در ابتدا شرایط طرح برای بیمار یا قیم قانونی وی توضیح داده شد. در صورت تمایل بیمار و تکمیل فرم رضایت‌نامه آگاهانه، پس از گرفتن شرح حال بیمار، بیماران پرخطر با نتیجه مثبت تست HPV (توسط تست PCR در آزمایشگاه)، پس از

مورد آن‌ها سرطان‌زا هستند و سبب سرطان دهانه رحم و ضایعات پیش‌بدخیم می‌شوند (۱۱). شایع‌ترین ژنوتیپ‌های کم‌خطر، ویروس پاپیلومای انسانی تیپ‌های ۶ و ۱۱ هستند که اغلب منجر به ایجاد ضایعات خوش‌خیم مانند زگیل‌های تناسلی و ضایعات پیش‌سرطانی با درجه تمایز کم می‌شوند. انواع پرخطر HPV از جمله تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ به‌عنوان شایع‌ترین علل ایجاد سرطان سرویکس و دیگر سرطان‌های انوژینیتال مطرح هستند (۱۱-۱۰).

HPV-16 و HPV-18 به‌ترتیب مسئول تقریباً ۵۵ و ۱۵ درصد از کل موارد سرطان دهانه رحم هستند. عفونت HPV-16 عمدتاً به بروز سرطان سلول سنگفرشی دهانه رحم مربوط می‌شود (۱۲). طبق مطالعات مختلف، در دستگاه تناسلی خانم‌ها بالغ بر ۵۰ میکروارگانیسم مفید وجود دارد که فلور طبیعی واژن را تشکیل می‌دهند و بخش غالب آن‌ها لاکتوباسیل‌ها هستند. این باکتری‌ها در حفظ توازن فیزیولوژیکی دستگاه ادراری-تناسلی و تقویت سیستم ایمنی نقش مؤثری دارند. فلور میکروبی واژن در شرایط مختلف مانند مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضدقارچ، مصرف داروهای هورمونی، مقاربت جنسی، استفاده مکرر از استخر، دوران یائسگی و ... تغییر می‌یابد و فرصتی مناسب برای رشد و فعالیت میکروب‌ها و قارچ‌های بیماری‌زا فراهم می‌گردد (۱۳). به عنوان نوعی پروبیوتیک واژن، لاکتوباسیلوس نه‌تنها می‌تواند محیط واژن را اسیدی کند، فلور واژن را تثبیت کند و عملکرد سلول‌های اپیتلیال واژن را تقویت کند بلکه سلول‌های سرطانی دهانه رحم را نیز از بین می‌برد، لاکتوباسیل‌ها اپیتلیوم واژن را جذب و اشغال می‌کنند و از چسبندگی باکتری‌های بیماری‌زای مهاجم که باعث بدخیمی می‌شوند جلوگیری می‌کنند. لاکتوباسیلوس می‌تواند با ترشح پپتیدوگلیکان و اگزوپلی ساکاریدها از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری کند، تولید پروبیوتیک‌ها عمدتاً فرایند ایمنی بدن را تقویت می‌کنند، تولید سیتوکین‌ها را تقویت می‌کنند و از تکثیر مونوسیت‌ها جلوگیری می‌کنند (۱۴). از آنجایی که ویروس HPV یکی از دلایل اصلی مراجعه به کلینیک‌های زنان و مامایی است و با توجه به میزان بروز این ویروس، هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی تأثیر فراورده‌های پروبیوتیک واژینال در از بین بردن ویروس HPV در زنان است. از جمله محدودیت‌های مطالعه فوق می‌توان به حذف و ممکن نبودن بررسی بیمارانی که پیش‌بدخیمی درجه بالا و بیماران با بیماری‌های مقاربتی همزمان و مراجعه نکردن مجدد بیماران برای فالوآپ بیان کرد. از نقاط قوت مطالعه، بررسی تأثیر

بررسی شرایط ورود و خروج از مطالعه، وارد مطالعه شدند. برای آزمایش HPV، پزشک نمونه‌ای از سلول‌ها را از دهانه رحم توسط اسپکولوم و برس کوچک (به نام سیتوبراش یا سیتوبروم) جمع‌آوری شد، پس از جمع‌آوری سلول‌ها، آنها را در ظرف مخصوصی قرار داده می‌شود، نمونه به آزمایشگاه فرستاده می‌گردد و در آنجا آزمایش می‌شود که آیا حاوی DNA یا mRNA انواع پرخطر HPV هست یا خیر؟

بیماران در دو گروه کنترل و مورد وارد مطالعه شدند. در گروه مورد: پس از بررسی معیارهای ورود و خروج از مطالعه و تکمیل فرم رضایت‌نامه آگاهانه توسط بیمار، کپسول پروبیوتیک واژینال (با نام تجاری Lacto vag، ساخت شرکت غذا و داروی آمریکا، یک بسته ۳۰ تایی)، هفته‌ای دو عدد واژینال، به مدت ۶ ماه تحت نظارت پزشک متخصص همکار طرح و با همکاری رزیدنت همکار، برای بیماران تجویز شد، در نهایت بیماران ۶ ماه پس از دریافت دارو، مجدد از نظر آزمون HPV Typing و انواع آن بررسی و در گروه کنترل درمان روتین برای بیماران انجام شد.

دقیق‌ترین راه تشخیص ابتلا به HPV روش‌های مولکولی HPV Genotyping با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) است که در حال حاضر پیشرفته‌ترین و اختصاصی‌ترین تستی است که برای تشخیص انواع ژنوم HPV به کار می‌رود. در روش PCR که به صورت کیفی انجام می‌شود، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی برای ژنوتیپ‌های مختلف ویروس پاپیلوما، ابتدا مرحله تکثیر ژنوم توسط دستگاه ترموسایکلر صورت گرفته و در ادامه محصول PCR به وسیله الکتروفورز روی ژل آگارز و مشاهده قطعه موردنظر توسط دستگاه GEL DOC قابل ردیابی است. مشاهده قطعه DNA مربوط به هریک از

ژنوتایپ‌های موردبررسی روی ژل الکتروفورز بیانگر فعالیت ویروس و تکثیر آن در بیمار است. ابزار اصلی و اختصاصی در طرح چک‌لیستی است که توسط مجری محترم و بر اساس اهداف و متغیرهای مهم و اساسی در طرح تنظیم گردید. پیامد اولیه شامل علائم بالینی بیمار می‌باشد و پیامد ثانویه شامل عوارض جانبی برای بیمار شامل اریتم، خارش، سوزش ناحیه تناسلی، ترشح غیرعادی و ... است.

چک‌لیست فوق ۶ ماه پس از تجویز برای هر بیمار تکمیل شد و بیمار از نظر علائم بالینی و منفی‌شدن کشت بررسی گردید. در نهایت اطلاعات تکمیل‌شده وارد نرم‌افزار آماری spss نسخه ۲۴ شد و توسط شاخص‌های آمار توصیفی و تحلیل تجزیه و تحلیل گردید.

۳. یافته‌ها

بر اساس نتایج مطالعه حاضر در بین ۸۱ زن با تشخیص نهایی HPV مراجعه‌کننده به بیمارستان امام رضا (ع) و کلینیک تخصصی بوستان کرمانشاه، تنها یک بیمار ساکن روستا (۱/۲ درصد) بود و بقیه ساکن شهر (۹۸/۸ درصد) بودند. در هیچ‌یک از بیماران، سابقه بیماری‌های مقاربتی، سابقه بیماری‌های عفونی و عوارض درمانی گزارش نشد. میانگین سن در کل بیماران $33/48 \pm 8/09$ سال و میانگین سن ازدواج در کل بیماران $23/63 \pm 4/03$ سال است. نتایج آزمون یو مان ویتنی نشان داد که بین دو گروه مورد مطالعه از نظر میانگین سنی ($P=0.984$) و میانگین سن ازدواج ($P=0.124$) اختلاف آماری معناداری وجود ندارد (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار سن در دو گروه مورد مطالعه

سن	سن	گروه‌های مورد مطالعه
میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	سن ازدواج
۳۴/۴۴ (۹/۵۵)	۲۲/۸۱ (۳/۵۹)	گروه مورد (درمان با کپسول پروبیوتیک واژینال)
۳۳ (۷/۳۱)	۲۴/۰۴ (۴/۲۰)	گروه شاهد
۰/۹۸۴	۰/۱۲۴	P-Value

کاهش نداد ($P=0.65$)، نتایج در جدول ۲ بیان شده است.

بنا بر نتایج آزمون کای اسکویر، درمان با کپسول پروبیوتیک واژینال ۶ ماه پس از درمان، فراوانی کشت مثبت HPV را

جدول ۲. مقایسه کشت مثبت HPV ۶ ماه پس از درمان در دو گروه مورد مطالعه

P-Value	کشت منفی HPV فراوانی (درصد)	کشت مثبت HPV فراوانی (درصد)	گروه‌های مورد مطالعه
۰/۶۵	(۸۱/۵)۲۲	(۱۸/۵)۵	گروه مورد (درمان با کپسول پروبیوتیک واژینال)
	(۷۷/۸)۴۲	(۲۲/۲)۱۲	گروه شاهد

نتایج آزمون اندازه‌های تکراری نشان داد که از نظر فراوانی HPV-16 و HPV-18 ابتدای مطالعه و ۶ ماه پس از مطالعه اختلاف آماری معناداری وجود ندارد ($p=0.489$). نتایج در جدول ۳ بیان شده است

جدول ۳. مقایسه فراوانی HPV-16 و HPV-18 در بیماران با تست HPV مثبت شروع مطالعه و ۶ ماه پس از درمان در دو گروه مورد مطالعه

P-Value	تست مثبت ژنوتیپ HPV-16 و HPV-18 ۶ ماه پس از درمان فراوانی (درصد)	تست مثبت ژنوتیپ HPV-16 و HPV-18 شروع مطالعه فراوانی (درصد)	گروه‌های مورد مطالعه
۰/۴۸۹	(۷/۴۰)۲	(۴۴/۴۵)۱۲	گروه مورد (درمان با کپسول پروبیوتیک واژینال) (تعداد کل ۲۷)
	(۱۴/۸۱)۸	(۴۶/۲۹)۲۵	گروه شاهد (تعداد کل ۵۴)

همچنین نتایج آزمون اندازه‌های تکراری نشان داد که از نظر فراوانی نوع HPV Other high risk ابتدای مطالعه و ۶ ماه پس از مطالعه اختلاف آماری معناداری وجود ندارد ($p=0.311$). نتایج در جدول ۴ بیان شده است

جدول ۴. مقایسه فراوانی HPV Other high risk در بیماران با تست HPV شروع مطالعه و ۶ ماه پس از درمان در دو گروه مورد مطالعه

P-Value	تست مثبت ژنوتیپ Other high risk ۶ ماه پس از درمان فراوانی (درصد)	تست مثبت ژنوتیپ Other high risk شروع مطالعه فراوانی (درصد)	گروه‌های مورد مطالعه
۰/۳۱۱	(۱۱/۱۱)۳	(۵۱/۸۵)۱۴	گروه مورد (درمان با کپسول پروبیوتیک واژینال) (تعداد کل ۲۷)
	(۱۴/۸۱)۸	(۶۱/۱۱)۳۳	گروه شاهد (تعداد کل ۵۴)

مطالعه اختلاف آماری معناداری وجود ندارد ($p=0.285$). نتایج در جدول ۵ بیان شده است

نتایج آزمون کای اسکویر نشان داد که از نظر فراوانی نوع Low risk HPV در بیماران ابتدای مطالعه و ۶ ماه پس از

جدول ۵. مقایسه فراوانی نوع Low risk HPV در بیماران با تست HPV مثبت شروع مطالعه و ۶ ماه پس از درمان در دو گروه مورد مطالعه

گروه‌های مورد مطالعه	تست مثبت ژنوتیپ Low risk	تست مثبت ژنوتیپ Low risk	P-Value
	۶ ماه پس از درمان	۶ ماه پس از درمان	
	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	
گروه مورد (درمان با کپسول پروبیوتیک)	۱۱ (۴۰/۷۴)	۱ (۳/۷۰)	۰/۲۸۵
واژینال			
(تعداد کل ۲۷)			
گروه شاهد	۲۲ (۴۰/۷۴)	۲ (۳/۷۰)	
(تعداد کل ۵۴)			

۴. بحث و نتیجه‌گیری

عفونت پایدار ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV)، به‌ویژه ژنوتیپ‌های پرخطر (HR-HPV)، شایع‌ترین علت سرطان دهانه رحم است، انکارناپذیر است که عفونت HR-HPV برای تشکیل و پیشرفت سرطان دهانه رحم عامل اصلی است اما به‌تنهایی کافی نیست، علاوه بر این، محرک‌های حالت گذار بین اکتساب، فاصله و ماندگاری HPV به‌خوبی درک نشده‌اند، میکروبیوم دهانه رحم (CVM) برای فلور واژن زنان ضروری است (۱۵).

در مطالعه حاضر ۸۱ زن با تشخیص نهایی HPV مراجعه بررسی شدند، در گروه مورد کپسول پروبیوتیک واژینال، هفته‌ای دو عدد، به مدت ۶ ماه تحت نظارت پزشک متخصص برای ۲۷ بیمار تجویز شد و در گروه شاهد ۵۴ بیمار تحت درمان روتین خود قرار گرفتند. نتایج نشان دادند که درمان با کپسول پروبیوتیک واژینال ۶ ماه پس از درمان، فراوانی کشت مثبت HPV را کاهش نداد ($P=0.65$)، همچنین بر اساس نتایج مطالعه حاضر، از نظر فراوانی HPV-16 و HPV-18 ($P=0.489$)، نوع Other high risk ($P=0.311$) و فراوانی نوع Low risk ($P=0.285$) و ویروس HPV شروع مطالعه و ۶ ماه پس از درمان بین دو گروه مورد (درمان با کپسول پروبیوتیک واژینال) و شاهد نیز اختلاف آماری معناداری وجود ندارد.

Yu-Che Ou و همکاران طی مطالعه‌ای کارآزمایی که در سال ۲۰۱۹ در چین انجام دادند به بررسی تأثیر فراورده‌های

پروبیوتیک‌ها بر HPV پرداختند، در این مطالعه در مجموع ۱۲۱ زن مبتلا به عفونت HPV دستگاه تناسلی وارد مطالعه شدند (۶۲ نفر در گروه مطالعه و ۵۹ نفر در گروه شاهد). نتایج نشان دادند که تفاوت معنی‌داری در میزان کلی‌رانس HPV بین دو گروه (۵۸.۱ درصد در مقابل ۵۴.۲ درصد) وجود نداشت. نتیجه نهایی اینکه استفاده از سویه‌های پروبیوتیک Lactobacillus reuteri ۱ و Lactobacillus rhamnosus GR-۱۴ بر HPV دستگاه تناسلی تأثیر نمی‌گذارد اما ممکن است باعث کاهش میزان لکه‌های خفیف غیرطبیعی و نامناسب دهانه رحم شود (۱۶). یافته‌های مطالعه ما نیز نشان دادند که درمان با کپسول پروبیوتیک واژینال ۶ ماه پس از درمان، فراوانی کشت مثبت HPV را کاهش می‌دهد ولی این کاهش از نظر آماری معنادار نبود ($P=0.7$)، همچنین در مطالعه‌ای که توسط Verhoeven و همکاران در بلژیک انجام شد، به بررسی تأثیر احتمالی پروبیوتیک‌ها بر ضایعات پیش‌سرطانی مرتبط با ویروس پاپیلوما‌ی انسانی را در سیتولوژی دهانه رحم پرداختند، در این مطالعه ۵۴ زن با HPV تأیید شد و ضایعه داخل اپیتلیال سنگفرشی در پاپ اسمیر وارد مطالعه شدند. گروه مداخله روزانه در طول مدت مطالعه پروبیوتیک خوراکی مصرف کردند و پس از ۶ ماه مجدد توسط متخصص زنان و پاپ اسمیر پیگیری شدند. گروه کنترل، طبق سیاست مراقبت معمول، هیچ درمانی دریافت نکردند. نتایج نشان دادند که پروبیوتیک احتمال از بین بردن ناهنجاری‌های سیتولوژیک را دو برابر بیشتر افزایش داد و استفاده از پروبیوتیک‌ها را در

تشکر و قدردانی

از مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع) و تمامی کسانی که ما را در تهیه این پایان نامه یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌کنیم.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله ماحصل پایان نامه دکتری تخصصی با کد رهگیری ۴۰۲۰۲۲۵ و کد اخلاق IR.KUMS.MED.REC.1402.020 در دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

سهم نویسندگان

نویسنده اول: ایده اصلی و نظارت بر کلیه مراحل اصلی طرح، تدوین، ارسال و ویرایش مقاله، نویسنده دوم: همکاری در جمع‌آوری دیتا، تدوین و ویرایش مقاله، نویسنده سوم: نمونه‌گیری و جمع‌آوری دیتا، نویسنده چهارم: تجزیه و تحلیل نتایج.

حمایت مالی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکتری تخصصی، مصوب در کمیته اخلاق معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

تضاد منافع

بین هیچ‌کدام از نویسندگان این مقاله، تعارض منافی وجود ندارد.

از بین بردن ضایعات پیش‌سرطانی دهانه رحم مؤثر معرفی کردند (۱۷). Yuanyue Li و همکاران نیز در مطالعه خود به بررسی نقش پروبیوتیک‌ها در ضایعات ناشی از ویروس HPV از جمله سرطان دهانه رحم پرداختند. در این مطالعه بیان کردند که برخی از سویه‌های میکروبی واژن ممکن است نقش محافظتی یا بیماری‌زایی در سرطان دهانه رحم پس از عفونت مداوم HPV داشته باشند، پروبیوتیک‌ها می‌توانند یک رویکرد درمانی برای سرطان دهانه رحم ارائه دهند (۱۸). Jahanshahi M و همکاران نیز در مطالعه خود نشان دادند که پروبیوتیک‌ها توانایی‌های قابل توجهی دارند که ممکن است منجر به پیشگیری یا درمان سرطان دهانه رحم از جمله القای آپوپتوز، مهار تکثیر، کاهش التهاب و سرکوب متاستاز می‌شود، شواهد نشان می‌دهد که استفاده همزمان از پروبیوتیک‌ها با سایر داروهای درمانی منجر به بهبود درمان خواهد شد (۱۹). در بیشتر مطالعات مشابه اثربخشی پروبیوتیک‌ها در درمان سرطان دهانه رحم، به عنوان یک بدخیمی پیشرو در زنان در سراسر جهان، به ویژه در کشورهای در حال توسعه بررسی شده است اما در بیشتر مطالعات از نظر دوز، سویه‌های باکتریایی و مدت زمان درمان تا حدودی تناقض مشاهده می‌گردد (۲۰).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از کپسول پروبیوتیک واژینال ۶ ماه پس از مداخله، تأثیر معناداری در از بین بردن ویروس HPV در زنان نداشت با این حال تحقیقات بیشتری، به ویژه آزمایش‌های بالینی، برای درک تأثیرات دقیق پروبیوتیک‌ها بر ویروس HPV توصیه می‌گردد.

References

- [1]. Aker SS, Agar E, Tinelli A, Hatirnaz S, Ortaç F. The Impact of HPV Diagnosis and Abnormal Cervical Cytology Results on Sexual Dysfunction and Anxiety. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 18;20(4):3630. doi: 10.3390/ijerph20043630. PMID: 36834323; PMCID: PMC9966090.
- [2]. Restivo V, Minutolo G, Maranto M, Maiorana A, Vitale F, Casuccio A, et al. Impact of Preventive Strategies on HPV-Related Diseases: Ten-Year Data from the Italian Hospital Admission Registry. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 24;15(5):1452. doi: 10.3390/cancers15051452. PMID: 36900246; PMCID: PMC10000730.
- [3]. kunade K.S. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.* 2020;40:602-608. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030.
- [4]. Zullo F, Fiano V, Gillio-Tos A, Leoncini S, Nesi G, Macrì L, et al. Human papillomavirus infection in women undergoing in-vitro fertilization: effects on embryo development kinetics and live birth rate. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023 Apr 24;21(1):39. https://doi.org/10.1186/s12958-023-01091-9
- [5]. Gheit T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. *Front Oncol*. 2019 May 8;9:355. doi: 10.3389/fonc.2019.00355. PMID: 31134154; PMCID: PMC6517478.
- [6]. Handisurya A, Schellenbacher C, Kirnbauer R. Diseases caused by human papillomaviruses (HPV). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 May;7(5):453-66; quiz 466, 467. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.06988.x. Epub 2009 Mar 6. PMID: 19302229.
- [7]. Ball SL, Winder DM, Vaughan K, Hanna N, Levy J, Sterling JC, et al. Analyses of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts. *J Med Virol*. 2011 Aug;83(8):1345-50. doi: 10.1002/jmv.22111. PMID: 21678438.
- [8]. Chan PK, Luk AC, Luk TN, Lee KF, Cheung JL, Ho KM, et al. Distribution of human papillomavirus types in anogenital warts of men. *J Clin Virol*. 2009 Feb;44(2):111-4. doi: 10.1016/j.jcv.2008.11.001. Epub 2008 Dec 18. PMID: 19097933.
- [9]. Quint W, Jenkins D, Molijn A, Struijk L, van de Sandt M, Doorbar J, et al. One virus, one lesion--individual

- components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol.* 2012 May;227(1):62-71. doi: 10.1002/path.3970. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22127961.
- [10]. McKee KS, Carter KA, Bassis C, Young VB, Reed B, Harper DM, et al. The vaginal microbiota, high-risk human papillomavirus infection, and cervical cytology: results from a population-based study. *Gynecol Pelvic Med.* 2020 Sep;3:18. doi: 10.21037/gpm-20-10. PMID: 35252846; PMCID: PMC8896808.
- [11]. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology.* 2004 Feb;126(2):520-8. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.019. PMID: 14762789.
- [12]. Luo Q, Zeng X, Luo H, Pan L, Huang Y, Zhang H, et al. Epidemiologic characteristics of high-risk HPV and the correlation between multiple infections and cervical lesions. *BMC Infectious Diseases.* 2023 Oct 7;23(1):667. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08634-w>.
- [13]. Homayouni-rad A, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ziyadi S, Vaghef Mehrabany E, Soleimani M. Preventive effect of probiotics on the recurrence of Bacterial Vaginosis. *Iranian J Nutr Sci Food Technol.* 2013; 7(5) :829-836 URL: <http://nsft.sbmu.ac.ir/article-1-1084-en.html>
- [14]. Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 28;12:963868. doi: 10.3389/fcimb.2022.963868. PMID: 35967876; PMCID: PMC9366906.
- [15]. Nguyen HDT, Le TM, Lee E, Lee D, Choi Y, Cho J, et al. Relationship between Human Papillomavirus Status and the Cervicovaginal Microbiome in Cervical Cancer. *Microorganisms.* 2023 May 27;11(6):1417. doi: 10.3390/microorganisms11061417. PMID: 37374919; PMCID: PMC10301984.
- [16]. Ou YC, Fu HC, Tseng CW, Wu CH, Tsai CC, Lin H. The influence of probiotics on genital high-risk human papilloma virus clearance and quality of cervical smear: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Womens Health.* 2019 Jul 24;19(1):103. doi: 10.1186/s12905-019-0798-y. PMID: 31340789; PMCID: PMC6657108.
- [17]. Verhoeven V, Renard N, Makar A, Van Royen P, Bogers JP, Lardon F, et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *Eur J Cancer Prev.* 2013 Jan;22(1):46-51. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328355ed23. PMID: 22706167.
- [18]. Li Y, Yu T, Yan H, Li D, Yu T, Yuan T, et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Infect Drug Resist.* 2020 Apr 30;13:1213-1220. doi: 10.2147/IDR.S210615. PMID: 32431522; PMCID: PMC7198448.
- [19]. Jahanshahi M, Maleki Dana P, Badehnoosh B, Asemi Z, Hallajzadeh J, Mansournia MA, et al. Anti-tumor activities of probiotics in cervical cancer. *J Ovarian Res.* 2020 Jun 11;13(1):68. doi: 10.1186/s13048-020-00668-x. PMID: 32527332; PMCID: PMC7291573.
- [20]. Kandati K, Belagal P, Nannepaga JS, Viswanath B. Role of probiotics in the management of cervical cancer: An update. *Clin Nutr ESPEN.* 2022 Apr;48:5-16. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.02.017. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35331533