

## ТЕРАПИЈСКИ АСПЕКТ ТРИХОМОНИЈАЗЕ

Јелица ВУКИЋЕВИЋ, Јасмина ЈАНКИЧЕВИЋ

Институт за дерматовенерологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Трихомонијаза је најчешћа паразитарна инфекција међу полно преносивим обољењима (STD). Лек избора је метронидазол (5-нитроимидазол). Истраживали смо учесталост *Trichomonas vaginalis* (ТВ) у оквиру STD и смањену осетљивост појединих сојева ТВ на метронидазол (МНД). У трогодишњем периоду је клинички и микробиолошки анализирано 612 болесника за које се сумња да болују од STD. ТВ је идентификован код 216 оболелих, и то 90 жена (36,88 %) и 126 мушкараца (34,24 %). Клинички манифестне форме обољења биле су код 74,54 % оболелих. Лечење једном дозом метронидазола од 2 г било је неуспешно у 68,42 % случајева. Терапија је код неизлечених 148 пацијената настављена, најпре са 1 г МНД седам дана и 75,67 % је излечено, а код 36 оболелих инфекција је перзистирала. Тридесет троје (91,66 %) је потом излечено са 2 г МНД на дан у наредних три до пет дана, а троје са 3 г МНД на дан два дана. Рефрактерност трихомонијазе на "single dose" МНД од 2 г статистички је значајно чешћа у полиинфекцији ( $\chi^2=18,27$ ;  $p<0,01$ ). Понављане, сублеталне концентрације метронидазола индукују резистентне сојеве ТВ, а повећање дозе је ограничено због токсичних ефеката и онкогеног потенцијала метронидазола.

Кључне речи: *Trichomonas vaginalis*, метронидазол, резистенција.

## УВОД

*Trichomonas vaginalis* (ТВ) је протозоа урогениталног тракта и најчешће заступљен узрочник сексуално преносивих болести (STD) у свету [1, 2]. Најчешће клиничке манифестације трихомонадних инфекција код жена су вулвовагинитис, а код мушкараца уретритис и простатитис. Асцендентно ширење инфекција узрокованих ТВ у урогениталном тракту могуће је у случајевима нелечених или недовољно лечених примоинфекција, што код жена може узроковати упалу мале карлице (*pelvic inflammatory disease* - PID) и стерилитет [3]. Око 50 % трихомонадних инфекција код оба пола су асимптоматске [4], што је епидемиолошки значајно због врло брзог ширења инфекције. Такође, трихомонијаза повећава ризик за трансмисију вируса хумане имунодефицијенције [5]. ТВ ретко може бити узрочник екстрагениталних инфекција, као што су пнеумонија, бронхиитис, оралне лезије [4].

Лек у терапији трихомонијазе је метронидазол (5-нитроимидазол).

ТВ спада у групу амитохондријалних анаероба, који поседују хидрогенозоме. То су посебне органеле у којима се дешава оксидативна декарбоксилација пирувата [6, 7, 8]. У хидрогенозомима, посредством ензима пируват-феродоксин-оксидоредуктазе (ПФОР), оксидују се ацетати настали из пирувата у процесу гликолизе, при чему као крајњи продукт настаје АТФ [6, 8]. У присуству нитроимидазола, њихове нитро-групе заробљавају електроне из феродоксина и настају слободни нитро-радикали. Створени нитро-радикали доводе до оштећења ДНК и смрти хелије. То је механизам протозоицидног деловања нитроимидазола [6, 7, 8].

Резистентност ТВ на метронидазол (МНД) је проблем уочен у САД још шездесетих година прошлог века, а потом и у Европи [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Сматра се да је посредована једним или више од наведених фактора: редукована активност ПФОР-а [14], промене на нивоу хидрогенозома [15], измењен редокс-потенцијал феродоксина [16], редукована количина интрацелуларног феродоксина [17]. Дефицијенција ПФОР комплетно инактивира метронидазол код *T. foetus*, док ТВ поседује додатни систем активације лека. Тај алтернативни пут, који укључује хидрогенозомалне маличне ензиме и НАДФ-феродоксин-оксидоредуктазу, мора бити елиминисан пре него што се развије потпуна резистенција [7, 8]. Рефрактерност трихомонада на 5-нитроимидазоле је процес који се развија постепено, у фазама. Као најранији стадијум јавља се аеробна резистенција, а анаеробна резистенција је стабилна резистенција у којој паразит показује веома високе минималне леталне концентрације на МНД (МЛК>1000) [9, 18].

Не постоји општа сагласност о терапијском ставу у случају рефрактерности трихомонијазе на метронидазол. Током понављања и евентуалног повећања доза овог лека морају се имати на уму и његови токсични ефекти и онкогени потенцијал. Овај проблем још више добија на значају уколико се има у виду постојање укрштене резистенције ТВ на друге 5-нитроимидазоле (тинидазол, орнидазол).

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди:

- учесталост трихомонијазе у оквиру STD,
- успешност лечења ове инфекције метронидазо-

Пол Sex	Клинички манифестна инфекција Clinically manifested Infection		Асимптоматска инфекција Asymptomatic infection		Укупно Total	
	Број (Number)	%	Број (Number)	%	Број (Number)	%
Женски Female	70	77,78	20	22,22	90	100
Мушки Male	91	72,22	35	27,78	126	100

ТАБЕЛА 1. Број испитаника инфицираних ТВ са испољеном клиничком сликом и асимптоматским формама уретритиса и вулвовагинитиса.

TABLE 1. Number of TV infected patients with clinically manifested and asymptomatic forms of urethritis and vulvovaginitis.

лом по фазама терапијског протокола који је предложио Центар за контролу и превенцију сексуално преносивих болести (CDC) из Атланта [19].

- учесталост резистенције ТВ на „минутни третман“ метронидазолом у моноинфекцији и удруженим инфекцијама, у клинички манифестној и асимптоматској форми инфекције.

#### МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

У периоду од 1999. до 2001. године у Институту за дерматовенерологију у Београду клинички и микробиолошки је испитано 612 пацијената због сумње на STD (анамнеза и/или објективан налаз), од чега је било 244 жене и 368 мушкараца. Свим оболелим узимани су брисеви уретре, женама и вагине, који су микробиолошки испитивани на: *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Trichomonas vaginalis* (TV), *Chlamydia trachomatis* (CT), *Ureaplasma urealyticum* (UU), *Mycoplasma hominis* (MH), *Candida spp.* и остале бактерије. Од свих узетих брисева микроскопирани су директни препарати са 1-2 капи 0,9 % NaCl и са 10 % KOH упоредо, као и бојени препарати по Граму. Добијени клинички материјал инокулисан је на диференцијална и специфична хранилишта, а за идентификацију испитиваних микроорганизама коришћене су стандардне микробиолошке технике. За детекци-

ју СТ коришћен је тест директне имунофлуоресценције (ДИФ), а за урогениталне микоплазме „*Mycoplasma IST*“ тест.

Пацијенти са доказаном трихомонадном инфекцијом лечени су метронидазолом по терапијском протоколу CDC. Препоручена терапијска схема садржи три фазе које се смеђују сукцесивно уколико претходном фазом ТВ није био елиминисан. Лечење се спроводило:

1. давањем 2 g метронидазола у једној дози *per os* („минутни третман“);

2. уколико је инфекција перзистирала, алтернативни третман био је два пута 500 mg МНД на дан, *per os*, током седам дана;

3. ако ТВ ни тада није елиминисан, дато је 2 g метронидазола дневно, *per os*, у току три до пет дана.

Успешност лечења је процењивана након примарне и сваке понављане дозе МНД узимањем контролних вагиналних или уретралних брисева седам дана по завршеном лечењу. Оболели је сматран излеченим уколико је био без клиничких манифестација инфекције а микробиолошки налаз није указивао на присуство ТВ. Упоредо су лечени и сексуални партнери оболелих ако је и код њих доказан узрочник ТВ. Уколико нису били доступни микробиолошкој процени, лечени су по истој процедури као и сексуални партнер. У случају да код сексуалног

Терапијски протокол Therapeutical protocol	<i>T. vaginalis</i> елиминисан Eliminated <i>T. vaginalis</i>	
	Број (Number)	%
I фаза (минутни третман) I phase (minute treatment) метронидазол: 2 g /дан, једна доза metronidazole: 2 g/day, single dose	68	31,48
II фаза II phase метронидазол: 1 g /дан, 7 дана metronidazole: 1 g/day, 7 days	112	51,85
III фаза III phase метронидазол 2 g /дан, 3-5 дана metronidazole: 2 g/day, 3-5 days	33	15,28

ТАБЕЛА 2. Ефикасност метронидазола у лечењу оболелих од трихомонијазе.

TABLE 2. The efficiency of metronidazole in trichomoniasis treatment.

Тип инфекције Type of infection	Резистентност на минутни третман метронидазолом (2 g /дан, један дан) Resistance to single dose metronidazole treatment (2 g)	
	Број ( Number)	%
Моноинфекција Monoinfection	48	32,43
Полиинфекција Polyinfection	100	67,7
Укупно Total	148	100

ТАБЕЛА 3. Резистентност *T. vaginalis* на "минутни третман" метронидазолом.  
TABLE 3. *T. vaginalis* resistance to metronidazole single dose treatment.

партнера није детектован ТВ у брису уретре, односно вагиналном брису, није спровођена упоредна терапија. Свим оболелим саветована је апстиненција од интеркурса, да би се избегла могућност реинфекције.

Резултати су статистички обрађени (пропорције,  $\chi^2$  тест) и табеларно приказани.

### РЕЗУЛТАТИ

ТВ је изолован код 216 пацијената, тј. 35,29 % од укупног броја испитаника. При том, трихомонадну инфекцију имало је 90 (36,88 %) од укупно 244 испитаних жена и 126 (34,24 %) од 368 мушкараца. Дистрибуција по половима појединих клиничких форми трихомонијазе (манифестна и асимптоматска) представљена је у табели 1.

Клинички манифестна форма инфекције, уз присуство обилне уретралне или вагиналне секреције, заступљена је код 161, тј. 74,54 % оболелих, а асимптоматски облик код 55 испитаника (25,46 %). Разлика у дистрибуцији клиничких форми трихомонијазе у односу на пол оболелих није статистички значајна ( $\chi^2=0,854$ ;  $p>0,05$ ).

Број излечених пацијената, по фазама терапијског протокола, дат је у табели 2.

Код три пацијента (1,39 %, два мушкараца и једна жена), ни после спровођења све три фазе терапијског протокола није елиминисан узрочник, а клинички симптоми и знаци инфекције су перзистирали. Код све троје оболелих излечење је постигнуто применом МНД у дози од 3 g на дан, током два дана.

Код 68,52 % оболелих „минутни третман“ је био неуспешан у одстрањивању ТВ. Код свих је утврђивано да ли је реч о моноинфекцији ТВ или о удруже-

ној инфекцији са најмање два од испитиваних микроорганизама, а резултати су приказани у табели 3.

Рефрактерност трихомонијазе на једну дозу метронидазола од 2 g статистички је значајно чешћа у групи пацијената са полиинфекцијом ( $\chi^2=18,270$ ;  $p<0,01$ ).

Колико је резистентних на „минутни третман“ метронидазолом међу пацијентима са клинички манифестном формом обољења и онима са асимптоматском инфекцијом приказано је у табели 4.

Не постоји статистички значајна разлика у резистентности на „минутни третман“ МНД између група оболелих са клинички манифестном и асимптоматском трихомонијазом ( $\chi^2=0,321$ ;  $p>0,05$ ).

### ДИСКУСИЈА

Преваленција ТВ у вагиналним, односно уретралним брисевима, од 36,88 %, односно 34,24 % у испитиваним категоријама болесника, указује на значајну заступљеност трихомонијазе у оквиру STD. ТВ је чешће изолован код пацијената са клинички манифестном формом инфекције (74,54 %), што корелира са резултатима других истраживача [2, 20].

„Минутни третман“ метронидазолом, најчешће примењиван у терапији трихомонијазе, показао се неефикасним у 68,52 % случајева. На крају друге фазе терапијског протокола излечено је 75,68 % пацијената код којих је трихомонадна инфекција перзистирала након „минутног третмана“. Преосталих 24,32 % пацијента, са још неизлеченом трихомонијазом, лечено је метронидазолом, 2 g дневно, од три до пет дана, са успехом од 91,66 %. Код три пацијента наведена терапијска схема није довела до излечења. Код њих је ТВ елиминисан метронидазолом у дози од 3 g на дан, перорално, током још два дана лечења.

Форма инфекције Form of infection	Резистентност на метронидазол (2 g /дан, један дан) Resistance to metronidazole (2 g/day, single dose)		Укупно болесника Total	
	Број (Number)	%	Број (Number)	%
Клинички манифестна Clinically manifested	112	69,56	161	100
Асимптоматска Asymptomatic	36	65,45	55	100

ТАБЕЛА 4. Резистентност на минутни третман метронидазолом у клинички манифестном и асимптоматском облику инфекције.  
TABLE 4. The resistance to single dose metronidazole treatment in clinically manifested and asymptomatic form of infection.

Неуспех конвенционалне терапије метронидазолом у лечењу трихомонијазе још је шездесетих година прошлог века у САД потврђен резистентношћу изолованих сојева ТВ на МНД, *in vitro* условима. Тада су то били ретки, појединачни случајеви. У последње три деценије број оваквих запажања широм света је све већи [11, 18, 21, 22, 23].

Форсгрен (*Forsgren*) је са сарадницима 1979. године објавио случај тридесетшестогодишње жене са трихомонадним, симптоматским вагинитисом, резистентним на МНД. Наиме, жена је током 10 година лечена у 22 наврата понављаним различитим дозама метронидазола. МЛК изолованог соја ТВ била је 160  $\mu\text{g/ml}$  у односу на друге, свеже изоловане, сојеве чија је МЛК била од 1,25 до 10  $\mu\text{g/ml}$  [21].

Лосик (*Lossick*) је са сарадницима нашао рефрактерност трихомонадног симптоматског вагинитиса на МНД код 31 пацијенткиње. Дужина трајања болести била је од једног месеца до 78 месеци. При том, безуспешно је спроведена терапија од два до 11 пута понављаним дозама МНД. Свака болесница је добијала различите дозе овог лека пер ос без стандардног протокола. Најмања доза МНД ординирана током лечења била је 2 g дневно током два дана. Безуспешно су коришћени и следећи терапијски модалитети: 2 g МНД дневно пет и седам дана; 750 mg МНД три пута на дан 20 дана; 1 g МНД три пута на дан 14 или 18 дана. У једном случају МНД је ординран *i. v.* у дози од 1 g на осам сати седам дана. Највећа ординирана доза МНД била је 2 g три пута на дан *per os* седам дана. У овом случају излечење је постигнуто применом 1 g МНД три пута на дан током 14 дана. Иначе, излечења су постигнута код свих болесница повећањем дозе или дужине примене МНД [18].

Ван дер Веиден (*Van der Weiden*) је са сарадницима 1990. године објавио неуспело лечење трихомонадног вагинитиса МНД код две пацијенткиње. ТВ је перзистирао после *i. v.* давања високих доза МНД и имунотерапије лактобацилусом (*Lactobacillus*) [22].

Иако је број резистентних сојева ТВ на МНД у порасту од 1962. године, појава ипак нема епидемијске размере. У двома клиникама у САД (Филаделфија и Детроит) број високорезистентних сојева ТВ на МНД који су лечени до 1996. године био је један на 2.000-3.000 оболелих. Овај број је растао до 17 у 1997. и 1998. години, а 1999. 5-10 % сојева ТВ показивало је извесан степен резистенције - ТВ је елиминисан понављаним дозама МНД [6].

У нашем истраживању само 1,39 % пацијентата није излечено конвенционалном терапијом метронидазолом. С друге стране, „single dose“, 2 g МНД, показала се неефикасном у лечењу трихомонијазе, а неуспех је забележен код 68,52 % оболелих.

Осетљивост ТВ на МНД тестирана је *in vitro*, како у аеробним, тако и анаеробним условима. Многобројна искуства показују да резистентност сојева *in vitro* условима не корелира са рефрактерношћу трихомонијазе на МНД *in vivo*. Фактор домаћин сигур-

но има немалог значаја у терапијској ефикасности овог лека [7, 18, 24]. Ове опсервације потврђују да успех у лечењу трихомонијазе зависи од многобројних фактора који су у међусобној интеракцији, укључујући: а) осетљивост ТВ на лек, б) интравлагинални редокс-потенцијал, ц) ниво лека *in situ*, д) пратећу микрофлору, која може модификовати количину доступног лека *in situ* [7, 17, 18]. У прилог последњој ставки иду и резултати нашег истраживања, који потврђују да је резистентност ТВ на МНД већа у групи пацијентата са полиинфекцијом (ТВ асоциран са најмање једним од испитиваних микробних агенаса) у односу на оне са моноинфекцијом ТВ (статистички значајна разлика,  $\chi^2=18,270$ ;  $p<0,01$ ).

Спрот (*Sprott*) је са сарадницима публиковао приказ случаја двадесететогодишње жене која је током седам година безуспешно лечена метронидазолом конвенционалним и високим дозама због трихомонадног вагинитиса. Излечење није постигнуто ни после адјувантне терапије антимикуробним агенсима, са циљем да се елиминишу други микроорганизми који смањују биорасположивост МНД, као ни после вакцинације са *Lactobacillus acidophilus* [23].

Када је реч о разлици у учесталости резистенције на МНД код клинички манифестне и асимптоматске трихомонијазе, и ранија истраживања [2, 5, 20, 21] да она није статистички значајна ( $\chi^2=0,321$ ;  $p>0,05$ ).

Понављано давање мањих доза метронидазола може пролонгирати терапију трихомонадних инфекција, док давање високих доза (више од 3 g на дан) може довести до нежељених компликација. Дали је можда целисходније почети са нешто већом дозом метронидазола (3 g на дан) краће време (од три до пет дана), с обзиром на добро знању чињеницу да понављане сублеталне дозе индукују настанак резистенције, биће предмет наших даљих проучавања.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mc Lellan R, Spence M, Brockman L. et al. The clinical diagnosis of trichomoniasis. *Obstet Gynecol*, 1978; 60:30-4.
2. Bowden FJ, Garnett GP. Trichomonas vaginalis epidemiology: parameterising and analysing a model of treatment intervention. *Sex Transm Infect*, 2000; 76:248-56.
3. Cates W, Joesoef RJ, Goldman M. Atypical pelvic inflammatory disease: can we identify clinical predictors?. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 169:341-46.
4. Wasserheit JN. Epidemiological synergy: interrelationship between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*, 1992; 19:61.
5. Fouts AC, Kraus SJ. Trichomonas vaginalis: re-evaluation of its clinical presentations and laboratory analysis. *J Infect Dis*, 1980; 141:137-43.
6. Upcroft P, Upcroft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev*, 2001; 14:150-64.
7. Meri T, Jokiranta TS, Suhonen L. et al. Resistance of Trichomonas vaginalis to metronidazole: report of the first

- three cases from Finland and optimization of in vitro susceptibility testing under various oxygen concentrations. *J Clin Microbiol*, 2000; 38:763-7.
8. Kulda J. Trichomonads, hydrogenosomes and drug resistance. *Int J Parasitol*, 1999; 29:199-212.
  9. Fleger J, Zaboř P, Vanacova S. Correlation between aerobic and anaerobic resistance to metronidazole in trichomonads: application of a new computer program for permutation tests. *Parasitol Res*, 1998; 84:590-2.
  10. Dombrowski M, Brown W, Bronsteen R. Intravenous therapy of metronidazole resistant *Trichomonas vaginalis*. *Obstet Gynecol*, 1987; 69:524-5.
  11. Grossman J, Galask R. Persistent vaginitis caused by metronidazole-resistant trichomonas. *Obstet Gynecol*, 1990; 76:521-2.
  12. Heyworth RD, Simpson G, Mcneillage G. et al. Isolation of *Trichomonas vaginalis* resistant to metronidazole. *Lancet*, 1980; ii:476-8.
  13. Korik L. Strains of *Trichomonas vaginalis* resistant to metronidazol. *Vestnik Dermatol Venerol*, 1971; 45:77-80.
  14. Kulda J, Vojtechovska J, Tachezy P. et al. Metronidazole resistance of *Trichomonas vaginalis* as a cause of treatment failure in trichomoniasis. A case report. *Br J Vener Dis*, 1982; 53:394-9.
  15. Towson SM, Boreham P, Upcroft P. et al. Resistance to nitroheterocyclic drugs. *Acta Trop*, 1994; 56:173-194.
  16. Yarlett N, Yarlett NC, Loyd D. Ferrodoksin-dependent reduction of nitroimidazole derivatives in drug-resistant and susceptible strains of *Trichomonas vaginalis*. *Biochem Pharmacol*, 1985; 35:1703-8.
  17. Muller M, Gorrell TE. Metabolism and metronidazole uptake in *Trichomonas vaginalis* isolates with different metronidazole susceptibilities. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983; 24:667-73.
  18. Lossick JG, Muller M. In vitro drug susceptibility and doses of metronidazole required for cure in cases of refractory vaginal trichomoniasis. *J Infect Dis*, 1986; 153:948-55.
  19. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases treatment guidelines. *MMWR*, 1993; 42:70-5.
  20. Joyner JL, Douglas JM, Ragsdale S. et al. Comparative prevalence of infection with *Trichomonas vaginalis* among men attending a sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis*, 2000; 27:236-40.
  21. Forsgren A, Forssman L. Metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Br J Vener Dis*, 1979; 55:351-3.
  22. Van der Weiden RM, Van der Meijden WI, Bogchelma D.H. et al. Treatment failure in trichomoniasis and persistence of the parasite after *Lactobacillus* immunotherapy; two case reports. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1990; 34:171-8.
  23. Sprott MS, Kearns AM, Pattman RS. Trichomonal vaginitis refractory to treatment: case report. *Genitour Med*, 1988; 64:369-72.
  24. Sobel JD. Metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis an emerging problem. *N Engl J Med*, 1999; 341:292.

## THERAPEUTICAL ASPECT OF TRICHOMONIASIS

Jelica VUKIĆEVIĆ, Jasmina JANKIĆEVIĆ  
Institute of Dermatovenereology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

## INTRODUCTION

Trichomoniasis is frequent, parasitic and sexually transmitted infection of genitourinary tract. It is treated by metronidazole (5-nitroimidazole), according to protocol recommended by Center for Disease Control (CDC, formerly called: Communicable Disease Center) [19]. The resistance of *Trichomonas vaginalis* (TV) strains to metronidazole (MND) was described in USA in 1960, and later on in many European countries [8, 9, 10, 11, 12, 13].

In these cases, due to persistent trichomonas infection, it is necessary to repeat MND treatment with moderate modification of dose and/or length of its application. Nevertheless, oncogenic and toxic effects of MND have to be taken into consideration.

## AIM

The aim of this study was to investigate and analyse the incidence of TV in STD and lower susceptibility of certain TV strains to MND were analyzed.

## METHODS

In three-year period (1999-2001) 612 patients (244 females and 368 males) suspected of STD were examined clinically and microbiologically at the Institute of Dermatovenereology in Belgrade. The patients detected for TV were treated according to CDC protocol. The affected were considered cured if there was no manifest clinical infection, and no TV verified by microbiological test.

## RESULTS

TV was isolated in 216 patients (35.29 % of all subjects). *Trichomonas* infection was found in 90 (36.88 %) out of 244 tested females and in 126 (32.34 %) of 368 males. Clinically manifested infection, with extensive urethral and vaginal secretion, was recorded in 161 patients, while the asymptomatic form was found in 55 subjects. This result indicates the predominance of manifested trichomonas infections (75.54 % of cases). The difference of distribution of clinical forms of trichomoniasis, in relation to sex, was not statistically significant ( $\chi^2=0.854$ ;  $p>0.05$ ).

The patients with verified trichomonas infection were treated by metronidazole according to CDC protocol. The recommended therapeutical scheme consisted of three phases proceeding in succession, in so far TV had not been eliminated by previous one. The number of cured patients, according to therapeutical phases, was shown in Table 4.

Three patients (1.39 %, 2 males and 1 female) were not cured in spite of all three completed phases of therapeutical

protocol. In all three cases, TV was eliminated by MND application in dose of 3 g/daily, during two days.

The failure of minute MND treatment was analyzed in relation to clinical forms of the infection (manifested or asymptomatic), as well as in relation to types of infection (single- or associated infection). The incidence of refractory trichomoniasis treated by a single metronidazole dose of 2 g was significantly higher in the group of patients with polyinfection ( $\chi^2=18.270$ ;  $p<0.01$ ). There was no significant difference of resistance to a single MND dose between the groups with manifested and asymptomatic trichomoniasis ( $\chi^2=0.321$ ;  $p<0.01$ ).

## DISCUSSION

The prevalence of TV in vaginal and urethral smears indicates the significant incidence of trichomoniasis in STD. TV was more frequently isolated in patients with clinically manifested infection. TV susceptibility to MND was tested in vitro in aerobic and anaerobic conditions. The resistance of strains under in vitro conditions did not correlate with refractory feature of trichomoniasis to MND application [7, 17, 18]. The success of trichomoniasis treatment depends upon multiple factors, including: a) TV susceptibility to drug, b) intravaginal redox potential, c) drug concentration in situ, d) associated microorganisms that may modify the amount of the drug available in situ [7, 18, 21]. The results of our investigation argue for the latter item, verifying that TV resistance to MND is higher in patients with polyinfection in relation to those with monoinfection (significant difference,  $\chi^2=18.270$ ;  $p<0.01$ ). Repeated administration of low metronidazole doses may prolong the therapy of trichomonas infections, while application of high doses (over 3 g/day) may result in undesired complications. Given the well-known fact that repeated sublethal doses induce the resistance, would it be more beneficial to begin with slightly higher metronidazole dose (3 g/day) during short period of time (3-5 days)? This will be the subject of our further investigation.

Key words: *Trichomonas vaginalis*, metronidazole, resistance.

Jasmina JANKIĆEVIĆ  
Pohorskog bataljona 27, 11000 Beograd  
Tel: 011 519 761