

# Trichomonas vaginalis infekcija u muškaraca s uretritismom

---

**Peras, Mislav**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:822362>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mislav Peras**

**Trichomonas vaginalis infekcija u  
muškaraca s uretritismom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Maria Svibena, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

Mentor: doc. dr. sc. Mario Sviben, dr. med.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. TRICHOMONAS VAGINALIS .....	1
3. POVIJESNI PREGLED.....	2
4. MORFOLOGIJA I ŽIVOTNI CIKLUS .....	2
5. PATOGENEZA TRIHOMOZOZE.....	5
6. IMUNITET I PRILAGODBA NA PROMJENJIVE OKOLIŠNE UVJETE .....	7
7. EPIDEMIOLOGIJA .....	8
7.1. Epidemiologija trihomonoze u svijetu .....	9
7.2. Epidemiologija trihomonoze u muškaraca.....	9
7.3. Epidemiologija trihomonoze u žena.....	11
8. PUTOVI PRIJENOSA I RIZIČNI ČIMBENICI.....	12
9. KLINIČKA SLIKA TRIHOMOZOZE.....	13
9.1. Klinička slika trihomonoze u muškaraca .....	13
9.2. Klinička slika trihomonoze u žena.....	14
10. KOMPLIKACIJE TRIHOMOZOZE .....	15
10.1. Trihomonoza i HIV infekcija .....	15
11. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA TRIHOMOZOZE.....	16
11.1. Mikroskopija.....	19
11.2. Kultivacija .....	21
11.3. Detekcija antigena .....	22
11.4. Molekularna dijagnostika .....	23
11.5. Detekcija protutijela .....	24
12. TERAPIJA TRIHOMOZOZE.....	25
12.1. Rezistencija <i>T. vaginalis</i> na lijekove .....	27
13. PREVENCIJA TRIHOMOZOZE .....	28
14. ZAKLJUČAK .....	28
15. ZAHVALE.....	31
16. LITERATURA.....	32
17. ŽIVOTOPIS .....	35

## **POPIS KRATICA**

CDC – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Centers for Disease Control and Prevention)

CP – cistein proteaza

dsRNK – dvolančana RNK (engl. double-stranded RNA)

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

FDA - Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration)

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. human immunodeficiency virus)

HPV – humani papiloma virus (engl. human papillomavirus)

HSV – herpes simpleks virus (engl. herpes simplex virus)

NAAT – test amplifikacije nukleinske kiseline (engl. nucleic acid amplification test)

PCR – lančana reakcija polimerazom (engl. polymerase chain reaction)

PFOR – piruvat-feredoksin oksidoreduktaza (engl. pyruvate-ferredoxin oxidoreductase)

POCT – pretraga uz bolesnika (engl. point-of-care testing)

RNK – ribonukleinska kiselina

SPB – spolno prenosiva bolest

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

## SAŽETAK

Trichomonas vaginalis infekcija u muškaraca s uretritisom

Mislav Peras

Trihomonoza je najčešća nevirusna spolno prenosiva bolest (SPB) uzrokovana flagelatnim protistom *Trichomonas vaginalis*. *T. vaginalis* striktno je ljudski patogen koji inficira urogenitalni trakt muškaraca i žena, a prenosi se s osobe na osobu putem bliskog kontakta genitalnih sluznica.

Kliničke manifestacije trihomonoze mogu biti različite i variraju od asimptomatske do neugodno simptomatske bolesti. Najčešće uzrokuje uretritis u muškaraca te vaginitis i cervicitis u žena, međutim infekcija je vrlo često asimptomatska. *T. vaginalis* može u muškaraca uzrokovati balanopostitis, prostatitis, epididimitis, površinske penilne ulceracije, smanjenu pokretljivost spermija i neplodnost. Trihomonoza je isto tako povezana s povećanom transmisijom HIV-a.

*T. vaginalis* infekcija često se istovremeno nalazi u kombinaciji s ostalim SPB. Incidencija trihomonoze premašuje stopu infekcije klamidijom i gonokokom zajedno. Procijenjene stope incidencije koje se spominju u literaturu su preniske, s obzirom na to da se trihomonoza ne prijavljuje u mnogim zemljama, da infekcija može biti asimptomatska pogotovo u muškaraca te da laboratorijski testovi koji se koriste u dijagnostici često nemaju zadovoljavajuću osjetljivost.

Metode za dijagnostiku mogu se podijeliti na izravne i neizravne. U izravne spadaju: mikroskopija, kultivacija, detekcija antigena i metode molekularne dijagnostike, dok u neizravne spada detekcija protutijela. Sistemna je terapija s 5-nitroimidazolima temelj liječenja trihomonoze, a preporučena terapija za liječenje *T. vaginalis* infekcije uključuje metronidazol ili tinidazol.

**Ključne riječi:** trihomonoza, spolno prenosiva bolest, uretritis, HIV, metronidazol

## SUMMARY

Trichomonas vaginalis infection in men with urethritis

Mislav Peras

Trichomoniasis is the most common non-viral sexually transmitted infection (STI), and it is caused by the protozoan flagellate *Trichomonas vaginalis*. *T. vaginalis* is strictly human pathogen that infects the urogenital tracts of men and woman, and it is transmitted from person to person via close contact of genital mucosa.

The clinical manifestations of trichomoniasis differ and can vary from asymptomatic infection to unpleasantly symptomatic infection. *T. vaginalis* most commonly causes urethritis in men and vaginitis and cervicitis in women; however, infections are often asymptomatic. *T. vaginalis* infection in men is associated with balanoposthitis, prostatitis, epididymitis, penile superficial ulceration, decreased sperm cell motility, and infertility. Trichomoniasis is also associated with increased HIV transmission.

Epidemiologically, *T. vaginalis* infections are commonly associated with other STIs. The incidence of trichomoniasis exceeds rates for gonorrhoea and chlamydial infection combined. The estimated infection rates cited in the literature may indeed be too low because trichomoniasis is not a reportable disease in many countries; the infection, particularly in men, can be asymptomatic; and laboratory tests used for diagnosis often have inappropriate sensitivity.

Laboratory diagnostic tests can be classified into direct and indirect. Direct tests are: microscopy, cultivation, antigen detection tests, and molecular diagnostic techniques; whereas indirect tests are antibody detection tests. Systemic treatment with 5-nitroimidazoles is the cornerstone of management of trichomoniasis, and the recommended treatment for *T. vaginalis* infection is metronidazole or tinidazole.

**Key words:** trichomoniasis, sexually transmitted infection, urethritis, HIV, metronidazole

## 1. UVOD

Trihomonoza je najčešća nevirusna spolno prenosiva bolest (SPB) uzrokovana flagelatnim protistom *Trichomonas vaginalis*. Čovjek je jedini prirodni domaćin ovog parazita koji inače nastanjuje uretru i prostatu muškaraca te donji genitalni trakt žena. [1] Najčešće uzrokuje uretritis u muškaraca te vaginitis i cervicitis u žena, međutim infekcija je vrlo često asimptomatska. [2]

Infekcija s *T. vaginalis* važan je uzročnik narušenog reproduktivnog zdravlja, facilitator u prijenosu i akviziciji HIV-a (virus humane imunodeficijencije) te zbog toga vrlo važan javnozdravstveni problem. Unatoč važnosti za ljudsko reproduktivno zdravlje i povezanosti s prijenosom HIV-a, trihomonoza nije obavezno prijavljjuća bolest te nedostatan nadzora nad njom onemogućuje potpuno poznavanje epidemiološke slike. [3]

## 2. TRICHOMONAS VAGINALIS

*Trichomonas vaginalis* flagelatni je protist koji pripada koljenu *Zoomastigina*, redu *Trichomonadida* te porodici *Trichomonadidae*. Uz *T. vaginalis* za čovjeka su značajne još dvije vrste ovog roda: *Trichomonas tenax (buccalis)* i *Trichomonas (Pentatrichomonas) hominis*. [4], [5]

*T. tenax* pronađen je u gingivi i traheobronhalnom stablu, a *T. hominis* je izoliran iz probavnog trakta. Jedini je patogeni predstavnik *T. vaginalis*, dok su ostala dva komenzali i ne povezuju se s bolešću. [5], [6]



### 3. POVIJESNI PREGLED

Godine 1836. A. Donné identificirao je *T. vaginalis* kao pokretan mikroorganizam u gnojnoj pjenušavoj leukoreji žena. O. Höhn 1916. godine upotrijebio je naziv trihomonoza kako bi opisao kliničko stanje trihomonoze u kojem *T. vaginalis* kolonizira vaginalnu sluznicu. U razdoblju od 1934. – 1939. godine L. Procaccini identificirao je i klasificirao *T. vaginalis* kao uzročnika spolne bolesti u talijanskih vojnika, a 1959. godine D. H. Clark i E. Solomos razvili su kulturu kao rutinski test za pregled na *T. vaginalis*.

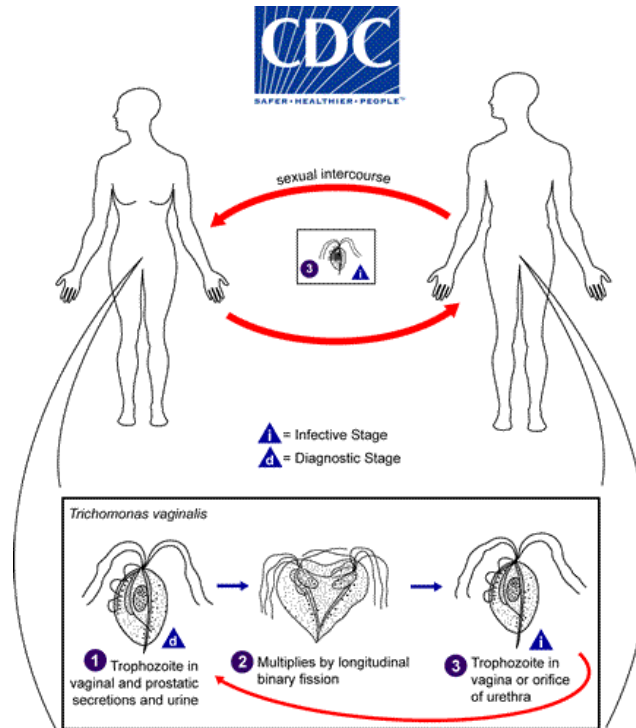
U razdoblju od 1960-ih do 1970-ih istraživači su bili fokusirani na biokemijske testove i mikroskopske preglede kako bi bolje razumjeli karakteristike rasta i ponašanja parazita. Od 1960-ih 5-nitroimidazoli počeli su se koristiti u liječenju trihomonoze. Od 1980-ih godina počele su se koristiti imunološke metode i molekularna biologija za proučavanje patogeneze i imunologije parazita, dok je 2007. godine identificiran cijeli genom *T. vaginalis*. [7]

### 4. MORFOLOGIJA I ŽIVOTNI CIKLUS

Životni je ciklus *T. vaginalis* jednostavan, a uključuje samo stadij trofozoita, dok stadija ciste nema. Trofozoit je infektivni oblik koji se prenosi putem spolnog kontakta. (Slika 1.) Ovaj je organizam morfološki sličan ostalim trihomonasima te ima karakterističan kruškolik oblik s prominentnim aksostilom koji probija dno trofozoita i undulatornu membranu koja se proteže postranično na trofoziotu (slika 2.). [4], [6]

Pri korijenu se u protoplastu nalazi kromatofilna bazalna nit (rebro – lat. costa), a jaki aksostil koji prolazi kroz protoplast daje trofozoitu čvrstu osovinu. Jezgra je smješтана između bazalne niti i aksostila. [8] Posjeduje pet bičeva, od kojih su četiri smješтана na prednjem polu trofozoita,

a peti je inkorporiran u undulatornu membranu. [9] Organizam je dug 10-20  $\mu\text{m}$  i širok 2-14  $\mu\text{m}$  te ima velik genom organiziran u šest kromosoma. [3]



Slika 1. Životni ciklus *T. vaginalis* (preuzeto s [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov))



Slika 2. Trofozoit *T. vaginalis* - preparat bojen po Giemsi (preuzeto s [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov))

Trihomonas se nakon citoadherencije na epitel transformira u ameboidni oblik koji omogućuje veći površinski kontakt među stanicama te formira citoplazmatske izdanke u svrhu postizanja bolje interakcije s ciljnim stanicama. [7] Visoko je obligatorni parazit koji fagocitira bakterije, epitelne stanice, eritrocite te samoga sebe ingestiranog od strane makrofaga. Inkubacija je od 4 do 28 dana. [3]

Za razvoj i razmnožavanje najbolje mu odgovara anaerobni, blago kiseli medij, a maksimalan porast i najaktivniji metabolizam bilježi se kod pH 6.0. [5] Fakultativni je anaerob koji se razmnožava dvojnomo diobom te ne može preživjeti dugo izvan domaćina. Parazit ne preživljava dobro u vanjskom okolišu, ali izvan ljudskog tijela ipak može preživjeti u vlažnom okolišu više od tri sata. [3], [4]

U nepovoljnim uvjetima parazit može poprimiti okrugli oblik te internalizirati bičeve. Smatra se da su ovo pseudocistične forme, ali postoje i mišljenja da su to možda degenerativne forme parazita, obzirom da iz njih nije zabilježen nastanak normalnih pokretnih oblika. [9] Pseudocistični su oblici virulentniji u životinja, dok bi za ljude mogli imati značaj posebice u slučaju neoplazije. *T. vaginalis* može biti inficiran s dsRNK (dvolančanim RNK) virusima koji mogu imati važan utjecaj na virulenciju i patogenezu bolesti mijenjajući ekspresiju određenih površinskih proteina. [3], [10]

Za razliku od mnogih eukariota, *T. vaginalis* nema mitohondrije, a umjesto njih sadrži hidrogenosome u kojima se odvija fermentativni metabolizam ugljikohidrata s vodikom kao terminalnim akceptorom elektrona. [10] Hidrogenosomima nedostaju citokromi i DNK (deoksiribonukleinska kiselina), ali su u mogućnosti katalizirati ugljikohidrate te producirati molekularni vodik. [7] Temeljem filogenetskih istraživanja postalo je jasno da su hidrogenosomi reducirana forma potpuno razvijenog mitohondrija. [11]

Parazit iskorištava ugljikohidrate kao glavni izvor energije putem fermentativnog metabolizma pod aerobnim i anaerobnim uvjetima, a nije u mogućnosti de novo sintetizirati mnoge makromolekule, primjerice purine, pirimidine i mnoge lipide uključujući kolesterol. Ovi se metaboliti preuzimaju iz vaginalnog sekreta ili putem fagocitoze od stanica domaćina ili bakterijskih stanica. [7]

## 5. PATOGENEZA TRIHOMOZOZE

*T. vaginalis* primarno inficira skvamozni epitel genitalnog trakta, a nastanjuje uretru muškaraca i prostatu te donji ženski genitalni trakt. [3] Kako bi izvršio citopatski efekt parazit se mora vezati za izvanstanični matriks ili epitel domaćina. [11] Adherencija na površinu domaćina je rani i kritičan korak u patogenezi. [12] Vezanje se postiže pomoću nekoliko površinskih proteina i ostalih površinskih molekula koje se vežu za strukture na površini stanica domaćina.

Među njima su lipoglikan, BspA, tetraspanini, gliceraldehid 3-fosfat dehidrogenaza, enolaza i sukcinil-CoA sintetaza na površini trihomonasa, galektin-1 i -3 na površini stanice domaćina te fibronektin u izvanstaničnom matriksu. [11]

Pet je površinskih proteina trihomonasa koji se nazivaju adhezini (AP23, AP33, AP51, AP65 i AP 120), posreduju u adherenciji te tijekom vezanja za epitel dolazi do njihove „up regulacije“. [12] Genetska ekspresija adhezina na transkripcijskoj je razini regulirana ionima željeza. [13], [14] Najveća gustoća adhezina nađena je na mjestu suprotnom od undulirajuće membrane, a pokusi su pokazali da na tom mjestu i dolazi do prianjanja trihomonasa na epitelne stanice. [5]

BspA proteini koji sačinjavaju veliku porodicu površinskih proteina u genomu *T. vaginalis* mogu se vezati na proteine izvanstaničnog matriksa epitela domaćina, npr. za fibronektin te izazivati

snažan imunski odgovor. [11] Neuraminidaza koju luči parazit također bi uklanjanjem sijalične kiseline s površine epitela mogla doprinositi adheziji parazita na epitel. [15], [16]

Vanjski sloj membrane *T. vaginalis* prekriven je lipofosfoglikanom, koji je komponenta glikokaliksa koji se veže za galektin-1 i -3 receptore na stanicama domaćina. Lipofosfoglikan igra ulogu u adherenciji i citotoksičnosti za ljudske stanice cerviksa te modulira imunski odgovor epitelnih stanica i makrofaga. [17]

Nekoliko čimbenika koji su nužni za adheziju na epitel domaćina dolaze do površine parazita ili površine epitela putem egzosoma. Oštećenje stanice domaćina uzrokovano je pomoću nekoliko faktora uključujući cistein proteaze (CP), metaloproteaze, romboid proteaze i fosfolipaze A2. [11]

Cistein proteazama se pridaje uloga u raznim procesima kao što su: citotoksičnost, citoadherencija, metabolizam, invazija stanica domaćina, degradacija molekula, faktor virulencije, hemoliza i izbjegavanje imunskog odgovora domaćina. [12] Ustanovilo se da CP mogu razgraditi sve potklase imunoglobulina koji se proizvode kao odgovor na infekciju, a isto tako mogu razgraditi i proteine izvanstaničnog matriksa, hemoglobin te sekretorne leukocitne proteazne inhibitore. [17] Bolje poznavanje biološke uloge CP u patogenezi parazita može biti iskorišteno u svrhu identifikacije novih kemoterapeutskim mjera. [12]

Parazit izbjegava lizu putem komplementa, što čini dio strateškog mehanizma izbjegavanja imunskog odgovora. Željezo je esencijalni nutritivni i metabolički element za *T. vaginalis* parazitizam te su visoke koncentracije željeza uključene u „up regulaciju“ CP parazita što vodi prema razgradnji C3 komponente komplementa. Parazit se može obložiti s plazmatskim proteinima domaćina kako bi izbjegao prepoznavanje od strane imunskog sustava domaćina.

Nadalje, parazit pokazuje i fenotipske varijacije kao mehanizam izbjegavanja imunosti, a postoje dva površinska imunogena (P230 i P270) u fenotipskim varijacijama parazita. [17]

Pretpostavlja se da oksidativna priroda muških genitalnih sekreta djeluje inhibitorno na određene patogenetske čimbenike parazita te prisutnost cink u prostatičnom sekretu djeluje kao citotoksični čimbenik za *T. vaginalis*. Za razliku od inhibitorne prirode muških genitalnih sekreta, vagina ima reducirajući okoliš, što može pridonijeti aktivaciji određenih patogenetskih mehanizama *T. vaginalis*. [7] *T. vaginalis* migracijski inhibitorni faktor možda pogoduje razvoju neoplazije prostate, a u prisutnosti *M. hominis* i Tv virusa, može doći do egzacerbacije simptoma. [11]

## **6. IMUNITET I PRILAGODBA NA PROMJENJIVE OKOLIŠNE UVJETE**

Tijekom infekcije trihomonasom u domaćina je zabilježena pojava humoralnog i staničnog imunološkog odgovora. [18], [19] Infekcija rezultira stvaranjem specifičnih protutijela u reproduktivnom traktu i cirkulirajućih protutijela u serumu. [6] Međutim, čini se da protutijela i limfociti nisu dovoljni za zaštitu od reinfekcije. [5]

U kontroli *T. vaginalis* infekcije urođena je imunost, uključujući kemotaksiju i priljev neutrofila, puno važnija od stečene imunosti, jer su neutrofili često najbrojniji leukociti prisutni u odgovoru na infekciju. [6] Serumski i lokalni odgovor antitijela na patogen ovisi o nekoliko čimbenika kao što je priroda antigena ili patogena, njegova živa ili inaktivna forma, njegova lokalna koncentracija te frekvencija i duljina stimulacije imunološkog sustava. [9] Manjak efektivne i perzistentne humoralne imunosti je jedan od uzroka zašto je teško razviti cjepivo za trihomonozu. [17]

Okoliš u kojem parazit živi jako je promjenjiv te je stoga za lakše preživljavanje trihomonas razvio nekoliko mehanizama. Pokusi su pokazali sposobnost proizvodnje heat shock proteina za izbjegavanje oksidativnog stresa, kao i prisustvo P-glikoproteina, za koji se također smatra da sudjeluje u odgovoru na promjenjive okolišne uvjete. [5]

## 7. EPIDEMIOLOGIJA

*T. vaginalis* striktno je ljudski patogen te spada u skupinu primarno spolno prenosivih infekcija. [4], [5] Trihomonoza se susreće na svim kontinentima i u svim klimama te nema sezonsku raspodjelu. Kozmopolitski je distribuirana i identificirana među svim rasama i socioekonomskim slojevima. [9] *T. vaginalis* infekcija često se istovremeno nalazi u kombinaciji s ostalim SPB, poglavito s gonorejom, a može poslužiti i kao marker visokorizičnog spolnog ponašanja. [10]

U 2008. je godini Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procijenila incidenciju od 276.4 milijuna slučajeva *T. vaginalis* infekcije, što predstavlja povećanje od 11.2% u odnosu na globalnu procjenu iz 2005. godine. Incidencija trihomonoze premašuje stopu infekcije klamidijom i gonokokom zajedno, iako razvoj dovoljno osjetljive i specifične metode za detekciju ovog spolno prenosivog parazita zaostaje za dijagnostičkim testovima za gonokok i klamidiju. Ovaj broj prelazi procjenu globalne incidencije *C. trachomatis* (101 milijun slučajeva), *N. gonorrhoeae* (88 milijuna slučajeva) i *T. pallidum* (88 milijuna slučajeva). [2], [20]

U SAD-u i većini drugih zemalja, kako razvijenih, tako i onih u razvoju postoje državno kontrolirani i poticani programi za kontrolu klamidijaze, gonoreje, sifilisa i HIV infekcije, no takvih programa za trihomonozu još nema. [5] Nadalje, metoda mikroskopije nativnog preparata

koja se tradicionalno koristi za identifikaciju infekcije, nije dovoljno osjetljiva te zbog toga, epidemiologija trihomonoze nije potpuna. Međutim, posljednji napreci u dijagnostičkim testovima polažu nadu za boljim prepoznavanjem i liječenjem, što može voditi ka boljoj kontroli ove SPB. [2], [3]

### **7.1. Epidemiologija trihomonoze u svijetu**

Prema procjenama diljem se svijeta svake godine zabilježi učestalost od preko 250 milijuna slučajeva trihomonoze sa sveukupnom prevalencijom od 4.5%. [4] Iako je parazit prisutan diljem svijeta, prevalencija se razlikuje u različitim dijelovima svijeta. [11] Procijenjena prevalencija viša je u žena te iznosi 8%, dok je u muškaraca manja te iznosi 1%. Incidencija trihomonoze razlikuje se ovisno o ispitivanoj populaciji, varirajući od 5 do 60% u različitim istraživanjima. [4] Trihomonoza ima višu prevalenciju u dobnoj skupini od 20 do 45 godina, dok se najviša učestalost infekcije klamidijom nalazi u dobnoj skupini od 19 do 24 godine. [9], [21]

### **7.2. Epidemiologija trihomonoze u muškaraca**

Prema podacima iz literature učestalost trihomonoze u muškaraca kreće se od 3 do 58%. Usporedivost tih rezultat teška je zbog korištenja različitih dijagnostičkih metoda te razlika u ispitivanoj populaciji i broju ispitanika. [5] Važno je znati da su muškarci inficirani s jednakom učestalošću, ali se 89% slučajeva trihomonoze zapravo dijagnosticira u žena s obzirom na to da imaju višu incidenciju simptoma, koji ponekad mogu biti vrlo ozbiljni i iscrpljujući. [11]

Manjak se informacija o epidemiologiji trihomonoze u muškaraca često pridaje asimptomatskim infekcijama u velikoj većini zahvaćene populacije te o prosudbi liječnika kako je ovo nevažna i samolimitirajuća infekcija. [20]



Zabilježena učestalost infekcije ovisi o mnogim čimbenicima kao što su: dob, promatrana populacija, promatrano geografsko područje, broj seksualnih partnera, seksualne navike, tehnika pregleda, način kolekcije uzoraka i laboratorijske tehnike u dijagnostici. [3], [9]

Učestalost trihomonoze od 17% korištenjem PCR metode u muškaraca sa simptomima uretritisa utvrdila je Schwebke 2002. godine. [22] Skupina američkih istraživača dokazala je učestalost trihomonoze u iznosu od 13% korištenjem PCR metode u skupini muškaraca sa simptomima uretritisa. [23]

Istraživanja provedena na muškarcima s negonokoknim uretritisom procjenjuju da je *T. vaginalis* odgovoran za 10 do 12% slučajeva [24], a jednim se istraživanjem koje je obuhvaćalo samo muškarce, procijenila prevalencija na približno 6.6%, a prosječna starost muškaraca s trihomonozom na 39.9 godina, što je više nego u pacijenata inficiranih s klamidijom i gonokokom. Iz ovoga se isto tako, kao i u žena, može uočiti činjenica da se trihomonoza pojavljuje s višom učestalošću u starijoj dobnoj skupini muškaraca. [4], [21]

Učestalost infekcije s *T. vaginalis* ovisi o skupu čimbenika rizika i promatranoj populaciji. Općenito, Afrikanci i osobe afričkog podrijetla imaju više stope infekcije s *T. vaginalis*, a tome u prilog idu visoke stope u Subsaharskoj Africi i među osobama afričkog podrijetla i Afroamerikanaca u SAD-u. Dakle, u SAD-u je najviša prevalencija zabilježena među Afroamerikancima i iznosi od 13 do 51%. [3]

Prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, u Hrvatskoj trihomonoza nije obavezno prijavljujuća bolest, što otežava procjenu njezinog kretanja u populaciji.

U istraživanju slučajeva i kontrola provedenom u Hrvatskoj (Sviben i suradnici, 2010.) prevalencija *T. vaginalis* infekcije u muškaraca sa simptomima uretritisa iznosila je od 2.4 do

8.2% ovisno o dijagnostičkoj metodi koja se koristila. Dokazana je učestalost *T. vaginalis* infekcije korištenjem metode mikroskopije nativnog preparata sedimenta urina od 2.4%, metodom kultivacije sedimenta urina u tekućoj podlozi po Diamondu od 4.8% i metodom real-time PCR od 8.2%. [5]

Nova istraživanja sugeriraju kako detekcija trihomonozе može biti veća ako su pacijenti pregledani osjetljivijim metodama. Iako se trenutno ne koristi kao rutinska dijagnostička metoda, rezultati sugeriraju kako je PCR (lančana reakcija polimerazom) najosjetljivija metoda za dijagnozu parazita, a dodatna prednosti PCR-a je mogućnost detekcije nevjabilnih organizama u kliničkim uzorcima. [20]

Dakle, procijenjene stope koje se spominju u literaturu su preniske, obzirom na to da se trihomoza ne prijavljuje u mnogim zemljama, zbog toga što infekcija može biti asimptomatska, pogotovo u muškaraca te zbog toga što laboratorijski testovi koji se koriste u dijagnostici variraju u svojoj osjetljivosti.

Usprkos zabilježenim stopama infekcije i njezinim ozbiljnim zdravstvenim posljedicama, ovoj se SPB ne pridaje adekvatna javnozdravstvena pažnja i adekvatni programi prevencije. [4]

### **7.3. Epidemiologija trihomonozе u žena**

Učestalost trihomonozе u žena, kao i u muškaraca, varira ovisno o populaciji koja se istražuje, kao i o metodama koje se koriste u dijagnostici. Prema podacima iz literature trihomoza je česta u žena, te se njezina učestalost kreće od 1.3 do 54%, a viša učestalost trihomonozе je dokazana u žena od 25 do 45 godina u usporedbi sa ženama od 15 do 25 godina života. [5]

Za razliku od ostalih SPB, koje imaju višu prevalenciju među adolescenticama i mlađim odraslim ženama, učestalost trihomonoze ravnomjernije je raspodijeljena među spolno aktivnim ženama svih dobnih skupina. [10] Nekoliko je istraživanja dokazalo višu prevalenciju trihomonoze u starijih žena, što je dakle u suprotnosti s ostalim SPB, kao što je klamidijaza, za koju je prevalencija viša u mlađih žena. Ovakva dobna raspodjela učestalosti trihomonoze u korelaciji je s dobnom raspodjelom među muškarcima. [4]

## 8. PUTOVI PRIJENOSA I RIZIČNI ČIMBENICI

*T. vaginalis* je spolno prenosivi bičlaš koji se može pronaći u uretri muškaraca i donjem reproduktivnom traktu žena. Prenosi se s osobe na osobu putem bliskog kontakta genitalnih sluznica. [20] Za efikasan je prijenos potreban bliski međusobni kontakt inficiranih sluznica (penisa, vagine, uretre) muškarca ili žene, te kontakt sluznice s ejakulatom, vaginalnim/cervikalnim sekretom ili urinom. Muškarci se inficiraju gotovo isključivo od inficiranih žena, dok se žene mogu inficirati od muškaraca ili žena zaraženih trihomonozom. [25]

Spominje se nekoliko rizičnih čimbenika koji se povezuju s povećanim rizikom za stjecanje trihomonoze kao što su: često mijenjanje seksualnih partnera, prošla ili sadašnja SPB u anamnezi, pušenje, konzumacija alkohola ili droga, intravenozno korištenje droga, a viša je učestalost infekcije zabilježena u seksualnih radnika, zatvorenika, osoba slabijeg socioekonomskog statusa, osoba nižeg stupnja edukacije te kod loše osobne higijene. [3]–[5]

Živi je *T. vaginalis* pronađen u urinu i sjemenoj tekućini nekoliko sati nakon ekspozicije zraku i vodi u bazenu. [9] Iako *T. vaginalis* može preživjeti neko vrijeme u vanjskoj sredini, smatra se da je prijenos parazita na taj način rijedak, te se može zanemariti. [25]

Nekoliko je istraživanja opisalo rektalnu i oralnu *T. vaginalis* infekciju. Ostalo je nejasno mogu li rektum i usna šupljina biti rezervoar za *T. vaginalis* ili je to tek povremeni nalaz koji reprezentira nedavnu dispoziciju parazitu tijekom receptivnog analnog ili oralnog spolnog odnosa. [26]

## **9. KLINIČKA SLIKA TRIHOMOZOZE**

Kliničke manifestacije trihomonoze mogu biti različite i variraju od asimptomatske do neugodno simptomatske bolesti. [5] Znakovi i simptomi trihomonoze slični su onima koji su uzrokovani ostalim SPB. S obzirom na to da klinička manifestacija trihomonoze nije specifična, te je infekcija često asimptomatska, točna dijagnoza *T. vaginalis* infekcije zahtjeva prikladnu laboratorijsku dijagnostiku. [2]

### **9.1. Klinička slika trihomonoze u muškaraca**

Trihomonoza se u muškaraca može podijeliti u tri skupine: akutnu, blago simptomatsku i asimptomatsku bolest. Asimptomatski se oblik infekcije može prepoznati nakon što se identificiraju seksualni partneri inficirane žene.

Akutna se trihomonoza može manifestirati profuznim gnojnim uretritisom. Blagu simptomatsku bolest klinički je nemoguće razlikovati od ostalih vrsta negonokokog uretritisa.

U većine muškaraca simptomatska infekcija traje do 10 dana, a najčešći simptomi koji se susreću u muškaraca su oskudan i bistar ili sluzavo-gnojni iscjedak, dizurične tegobe, te blagi svrbež ili peckanje u uretri nakon spolnog odnosa. [9] Za razliku od žena smatra se da je broj asimptomatskih muškaraca veći i da premašuje 50% inficiranih. [5]

Opseg upalnog odgovora na parazit može determinirati težinu simptoma. [6] Ukoliko se ne liječi, infekcija se može razriješiti upalnim odgovorom domaćina, ali može i ostati subklinička. [21] Asimptomatski prenositelji služe kao rezervoar za prijenos parazita, ali i oni su isto tako u riziku za razvoj simptomatske bolesti. [4]

Dakle, u muškaraca je infekcija uobičajeno asimptomatska, ali pretpostavlja se kako je ova infekcija puno češći uzrok negonokoknog uretritisa u muškaraca nego što se prije mislilo, te se zbog toga ova infekcija svakako mora uzeti u obzir kao dijagnostička mogućnost u muškaraca koji ne odgovore na inicijalnu terapiju negonokoknog uretritisa. [6]

## **9.2. Klinička slika trihomonozе u žena**

Ovisno o težini infekcije, trihomonozа se u žena može klasificirati kao akutna, kronična i asimptomatska. [9] Asimptomatska infekcija trihomonasom opisana je u 25 do 50% žena. [5] Obzirom da su do 50% žena inficiranih s *T. vaginalis* asimptomatski prenositelji, ukoliko ove žene nisu pregledne, dijagnoza bolesti neće biti postavljena. [3], [4], [6] Vrijeme inkubacije je obično od 4 do 28 dana u oko 50% inficiranih žena, te jednom ustanovljena infekcija u žena perzistira duže nego kod muškaraca. [9]

U žena se infekcija može manifestirati u obliku uretritisa, vaginitisa i cervicitisa. [4] Vaginalni je iscjedak obilan, tekuć, zelenkast, pjenušav i neugodna mirisa. Infekcija se prezentira jakim vaginalnim i vulvarnim svrbežom te dizuričnim tegobama. [4] U kroničnoj je infekciji predominantni simptom blagi svrbež i dispareunija, a vaginalna sekrecija može biti oskudna i izmiješana sa sluzi. Kronični je oblik bolesti važan s epidemiološkog gledišta jer su bolesnice s tim oblikom bolesti glavni izvor za prijenos parazita. [9]

## 10. KOMPLIKACIJE TRIHOMOZOZE

*T. vaginalis* može u muškaraca uzrokovati balanopostitis, prostatitis, epididimitis, površinske penilne ulceracije, smanjenu pokretljivost spermija i neplodnost. [3], [6], [9] Nekoliko je istraživanja opisalo poveznicu između infekcije s *T. vaginalis* i mogućnošću nastanka smrtonosnog karcinoma prostate te se zbog toga istražuje mogućnost razvitka serodijagnostičkog testa koji bi mogao identificirati osobe pod rizikom za karcinom prostate povezan sa seropozitivitetom na *T. vaginalis*. [4]

Muškoj neplodnosti trihomonoza doprinosi tako da smanjuje pokretljivost i vijabilnost spermatozoida. Provedena terapija metronidazolom u muškaraca dovela je do povećanja pokretljivosti i vijabilnosti spermatozoida. [5]

U žena, komplikacije povezane uz trihomonozu su adneksitis, piosalpinks, endometritis, erozije cerviksa, veći rizik za razvoj tubarne neplodnost i atipična zdjelična upalna bolest. Pronađena je povezanost *T. vaginalis* infekcije s HPV (humani papiloma virus) infekcijom, cervikalnim citološkim abnormalnostima i karcinomom cerviksa. [7], [9], [11] Infekcija tijekom trudnoće povezana je s nepovoljnim ishodom trudnoće te može dovesti do preranog prsnuća plodovih ovoja, smanjene porođajne težine i prijevremenog poroda. [21]

### 10.1. Trihomonoza i HIV infekcija

Trihomonoza je povezana s povećanom transmisijom HIV-a. [9] U regijama gdje je HIV endemičan postoji poveznica između infekcije *T. vaginalis* i povećanog rizika od infekcije HIV-om. Ova je epidemiološka povezanost biološki moguća obzirom da infekcija s *T. vaginalis* uključuje upalni odgovor čime se regrutiraju HIV-prijemčive stanice, kao što su CD4+limfociti i makrofagi, na mjesto ekspozicije. [9], [21], [27]

Aktivacijom upalnih mehanizama i medijatora upale, stanice koje su meta HIV-u se lokaliziraju na mjesto upale, a to olakšava unos virusnih čestica i dovodi do infekcije. [28] *T. vaginalis* degradira sekretorne leukocitne proteazne inhibitore koji mogu blokirati vezanje HIV-1 za stanice. Mnogi bolesnici s trihomozom imaju asimptomatsku ili blagu simptomatsku infekciju te je za njih izglednije da će nastaviti biti spolno aktivni unatoč infekciji. [27]

Prema navedenom možemo zaključiti da infekcija s *T. vaginalis* može dovesti do agresivnog lokalnog celularnog imunskog odgovora s upalom uretre u muškaraca te vaginalnog epitela i egzocerviksa u žena. [3], [28]

U jednom su istraživanju muškarci sa simptomatskim *T. vaginalis* uretritisom imali više koncentracije HIV-a u sjemenoj tekućini u usporedbi s HIV zaraženim muškarcima bez uretritisa. [4] Među HIV pozitivnim ženama prevalencija *T. vaginalis* iznosi od 6.1 do 52.5%, u usporedbi s prevalencijom od 2.3 do 34% u HIV negativnih žena. [28]

U metaanalizi 31 istraživanja, zaključeno je da je rizik akvizicije HIV-a dva do tri puta veći u nosioca *T. vaginalis*, a istraživanje iz 2001. godine (Wang i suradnici) pokazalo je da liječenje metronidazolom tijekom deset dana može dovesti do smanjenja količine RNK (ribonukleinska kiselina) HIV-a u vaginalnom sekretu za 4.2 puta. [5], [11]

## **11. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA TRIHOMOZOZE**

S *T. vaginalis* infekcijom povezan je širok spektar klasičnih simptoma koji su slični simptomima ostalih SPB i ne mogu se koristiti kao dijagnostički parametar za točno postavljanje dijagnoze *T. vaginalis* infekcije. Stoga, točan, pouzdan, konvencionalan i jeftin laboratorijski dijagnostički test igra ključnu ulogu u dijagnostici trihomozoze. [7], [9]

Metode za dijagnostiku mogu se podijeliti na izravne i neizravne. U izravne spadaju: mikroskopija, kultivacija, detekcija antigena i metode molekularne dijagnostike, dok u neizravne spada detekcija protutijela.

Od kliničkih se materijala za dijagnostiku mogu koristiti sljedeći uzorci: urin, vaginalna tekućina, cervikalni i uretralni obrisci, eksprimat prostate i ejakulat. [29] U muškaraca se za dijagnostiku najčešće koristi uzorak urina, dok su kod žena pouzdaniji uzorci prikupljeni endocervikalnim i vaginalnim obriskom. [7]

Odabir uzorka, dijagnostičkog testa i strategije testiranja ovisit će o populaciji pacijenata, kliničkom okruženju, dostupnoj laboratorijskoj opremi i troškovima. U kliničkom okruženju gdje je prevalencija SPB visoka i gdje resursi omogućuju laboratorijsko testiranje molekularnom dijagnostikom, kolekcija će uretralnog obriska ili urina muškaraca te vaginalnih i endocervikalnih uzoraka žena za NAAT (test amplifikacije nukleinske kiseline) vjerojatno pružiti optimalnu dijagnozu *T. vaginalis* infekcije.

Ukoliko se univerzalan probir za evaluaciju SPB ne može izvesti na svim spolno aktivnim muškarcima i ženama koji se prezentiraju karakterističnim simptomima SPB, ciljanim bi se testiranjem putem NAAT-a trebalo obuhvatiti sve one muškarce koji se prezentiraju s uretritisom, žene s vaginitisom, cervicitisom ili uretritisom te seksualne partnere osoba s dijagnosticiranom trihomozom.

U kliničkom okruženju gdje je pregled na SPB limitiran, preferira se neinvazivno uzet uzorak urina te vaginalni obrisak koji se sakuplja samostalno. U takvim je situacijama izvedivo samo ono testiranje koje se ne bazira na kultivaciji jer vijabilni organizmi ne mogu preživjeti neizbježno odgađanje transporta uzorka do laboratorija. U tim se uvjetima isto tako može



prikupiti uzorak urina muškaraca i žena, ali testiranje bi zahtijevalo transport u laboratorije u kojima se izvodi NAAT.

Mikroskopiranje nativnog preparata i trenutno dostupni brzi dijagnostički testovi nisu pogodni za dijagnozu trihomonoze u muškaraca, a u obzir bi se trebala uzeti inokulacija više uzoraka u medij kulture (npr. kombinacija sedimenta urina i uretralnog obriska) jer povećava osjetljivost kulture na detekciju *T. vaginalis* infekcije. [2] Dijagnostika *T. vaginalis* infekcije u muškaraca je izazovna zbog niskog opterećenja parazitom, ali otkriće NAAT-a čini se obećavajućim. [1]

Nadalje, zbog povezanosti *T. vaginalis* infekcije transmisijom HIV-a, indicirani mogu biti testovi s većom osjetljivošću, kao što su testovi s probama nukleinske kiseline i amplifikacijski testovi. Obzirom da je prava prevalencija *T. vaginalis* nepoznata i da se prevalencija čini puno višom u starijoj populaciji, važno je i za laboratorije i za kliničare da se usklade i da obzirno odabiru koje bi pacijente trebalo testirati. [4]

Postoji mogućnost identifikacije trihomonasa u citološkom uzorku urina muškaraca. Trihomonas je organizam čiji se pronalazak ne očekuje i na njega se ne posumnja u citološkom nalazu urina, koji prvenstveno ima fokus na abnormalnosti epitela. Organizam može proći neopaženo ukoliko patolog ne uzme u obzir mogućnost njihove prisutnosti u uzorku.

Iako je ovakav nalaz vrlo rijedak u uzorcima citologije urina muškaraca, identifikacija ovog organizma može upozoriti kliničara na prisutnost neočekivane infekcije, zahtijevajući nužnu i specifičnu antibiotsku terapiju za pacijenta i partnera. [30]

### 11.1. Mikroskopija

Tradicionalna i najčešće korištena dijagnostička metoda za identifikaciju trihomonoze je metoda mikroskopskog pregleda nativnog preparata vaginalne ili uretralne sekrecije. [1] Dijagnoza *T. vaginalis* infekcije može se bazirati i na pregledu nativnog preparata prostatičnog sekreta i sedimenta urina. [4] Smatra se da je metoda mikroskopije 100% specifična, ali osjetljivost je niska i iznosi od 44 do 68%, ali i niža kod uzoraka muškaraca zbog nižeg opterećenja parazitom. [1]

Za prikupljanje materijala koristi se obrisak koji se stavlja u 0.5 do 1.0 mililitra fiziološke otopine. Kap se fiziološke otopine stavlja na stakalce i gleda pod mikroskopom. Uzorci bi se trebali mikroskopski pregledati unutar sat vremena pod povećanjem 400x ili 1000x s reduciranim osvjetljenjem. Uzorci se nikada ne bi smjeli pohranjivati u hladnjak.

Dijagnostički je kriterij prisutnost aktivnih pokretnih organizama s trzavom pokretljivošću, a detekcijski je limit u mikroskopiji vaginalne tekućine oko 100 kruškoliko oblikovanih trihomonasa po mililitru. [1], [4], [21] Mora se voditi briga o tome da je organizam pokretan zbog toga što veličina trihomonasa slični veličini bijelih krvnih stanica koje će vjerojatno biti prisutne u uzorcima pacijenata s iscjetkom. Pokreti undulatorne membrane mogu se zapaziti onda kada pokretljivost trofozoita počinje nestajati. [4], [21]

Na osjetljivost mikroskopije može značajno utjecati odgađanje između kolekcije uzorka i pregleda mikroskopom, kao i suboptimalna pohrana uzorka te transportni uvjeti, osobito pri temperaturama nižim od 22°C. [1] Vjerojatno najbitniji čimbenik koji utječe na osjetljivost nativnog preparata je vrijeme između prikupljanja i pregleda uzorka. Vijabilnost organizma

ključna je za detekciju pokretljivosti na nativnom preparatu te ona izrazito pada tijekom vremena. [4]

U uzorcima iz spolnomokračnog sustava muškaraca osjetljivost iznosi oko 30%, stoga negativan rezultat često ne isključuje bolest. [29] Dakle, osjetljivost mikroskopije u muškaraca je niska, te je za optimalnu osjetljivost potrebna dodatna dijagnostika, kao što je kultura uretralnog obriska, urina ili sjemena. [4] Nažalost, mikroskopski je pregled uretralnog uzorka muškarca i sedimenta urina nepouzdan za detekciju *T. vaginalis* infekcije u muškaraca zbog niskog opterećenja organizmom. [2]

Amiesov gel agar transportni je medij koji može održati vijabilnost za kultivaciju *T. vaginalis* obriska na sobnoj temperaturi tijekom 24 +/- 6 sati prije inokulacije uzorka u kulturu. Mora se paziti kako uzorak ne bi bio onečišćen fekalnim materijalom, obzirom da je morfologija nepatogenog crijevnog bičaša *P. hominis* slična *T. vaginalis*. [4]

Jedno je istraživanje pokazalo kako već deset minuta nakon pripreme nativnog preparata u 20% preparata nije bilo pokretnih trofozoita, a nakon dva sata u 78% preparata koji su inicijalno bili pozitivni, više nije bilo pokretnih parazita. [31]

Moguća je primjena nekoliko tehnika bojenja preparata kao primjerice: akridin oranžom, perjodnom kiselinom po Schiffu, metodom bojenja po Leishmanu, Fontani, Giemsi i Papanicolau (Pap). [4], [5] Glavno je ograničenje ovih metoda gubitak karakteristične morfologije prilikom pripreme i bojenja preparata zbog čega organizmi mogu biti teško prepoznatljivi. Zbog postojanja drugih mikroskopskih elemenata u ispitivanim uzorcima, često može doći do lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. [4], [32]

## 11.2. Kultivacija

Kultura se smatra zlatnim standardom u detekciji *T. vaginalis* infekcije, a za uspješnu je kultivaciju trihomonasa potrebna suradljivost pacijenata, jer pretraga zahtjeva što bržu inokulaciju bolesničkog uzorka u tekuće podloge, odnosno brzi transport uzorka u laboratorij. Osjetljivost metode kultivacije viša je od osjetljivosti metode mikroskopije nativnog preparata te iznosi od 28 do 95%. [1], [4], [5]

Važno je da uzorci kao što su urin ili sjemena tekućina muškarca te vaginalni ili uretralni obrisak, budu pravilno prikupljeni, inokulirani na medij kulture u manje od jednog sata od kolekcije te pravilno inkubirani na 37°C. Uzorci se također mogu prvo inokulirati u transportni sustav kako bi paraziti zadržali vijabilnost i do 24 sata na sobnoj temperaturi. [1]

Kultura zahtjeva 300 do 500 trihomonasa po mililitru inokuluma kako bi se inicirao rast na kulturi. Vrijeme potrebno za porast *T. vaginalis* u kulturi obično iznosi od dva do sedam dana. [9]

Uzorak se mora pravilno prikupiti i odmah inokulirati u prikladan medij kao što je Diamondov, Trichoselov ili Hollanderov medij. S obzirom na trošak i prikladnost ovaj se pristup ne koristi rutinski. Komercijalno je dostupan InPouchTV kultivacijski sustav (BioMed Diagnostics, White City, OR, USA) koji omogućava direktnu inokulaciju, transport, kultivaciju i mikroskopski pregled.

Uporaba ovih sustava za transport i kultivaciju treba se poticati u situacijama u kojima trenutni transport uzorka nije izvediv. Istraživanja su pokazala da je protokol odgođene inokulacija jednako osjetljiv kao i izravna kultivacija, što omogućuje da se prema rezultatima mikroskopije odluči je li potrebna daljnja kultivacija. [4]

InPouch TV kultivacijski sustav u obliku je vrećice koja služi kao transportni spremnik za uzorak, komora za rast tijekom inkubacije i kao stakalce za mikroskopiranje. Zbog toga što je napravljen od optički čiste plastike, pogodan je za mikroskopski pregled te jednom kada je inokuliran zahtjeva da se više ne otvara.

Za razliku od Diamondovog medija koji mora biti pohranjen na 4°C prije upotrebe, InPouch TV može biti pohranjen na sobnoj temperaturi te jednom kada je inokuliran, može ostati na sobnoj temperaturi i do 48 sati prije inkubacije na 37°C. Kulture se mikroskopski pregledavaju svakodnevno do pet dana, odnosno do dokaza negativnosti. [1] *T. vaginalis* isto tako dobro raste u kulturi stanica te je kultiviran iz kliničkih uzoraka koristeći McCoy stanice. [32]

Kulture muškaraca trebale bi se pregledavati svaki dan tijekom pet ili više dana prije nego što se proglašavaju negativnima. Produženo vrijeme inkubacije često je potrebno da se dozvoli razvoj detektibilnog broja organizama iz uzoraka prikupljenih od muškaraca. [2] Međutim, kulture uzoraka muškaraca pokazuju slabu osjetljivost. [3]

### **11.3. Detekcija antigena**

OSOM Trichomonas Rapid Test (Sekisui Diagnostics, Framingham, MA, USA) je antigen detekcijski test komercijalno dostupan od 2003. godine te odobren od američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) kao POCT (pretraga uz bolesnika). To je imunokromatografski kapilarni protočni „dipstik“ test koji detektira membranski protein trihomonasa unutar 10 minuta. [1]

OSOM test se izvodi na vaginalnom sekretu ili obrisku i ne bi se trebao rabiti za detekciju infekcije u asimptomatskih muškarca i žena. Test je pokazao dobru osjetljivost koja iznosi od 67

do 94.7% i specifičnost od 98.8 do 100% u usporedbi s ostalim testovima. [4] OSOM test nije odobren za korištenje s uzorcima muškaraca. [26]

Test lateks aglutinacije ima izvrsnu osjetljivost od 92 do 100%, ali nije dostupan u SAD-u. Imunofluorescentni test dostupan je u SAD-u za testiranje direktno iz uzoraka pacijenata, a imunokromatografski test komercijalno je dostupan za kvalitativnu detekciju antigena *T. vaginalis* iz vaginalnog obriska. [1], [4]

#### **11.4. Molekularna dijagnostika**

Razvoj visoko osjetljivih i specifičnih dijagnostičkih testova baziranih na amplifikaciji nukleinske kiseline trihomonasa značajno je promijenio pogled na dijagnostiku trihomonozе. Obzirom da su ovi testovi visoko osjetljivi, pogodni su za probir i za testiranje asimptomatskih muškaraca i žena. [1] Testovi s probama nukleinske kiseline smatraju se najosjetljivijima, brzi su i umjereno skupi, ali zahtijevaju vrlo dobru opremljenost. [3]

Za NAAT se mogu upotrijebiti raznoliki uzorci, kao što su: urin, sjemena tekućina, eksprimat prostate, endocervikalni obrisak te vaginalni obrisak koji se samostalno prikuplja. Ovaj test nije limitiran brzom obradom uzorka niti direktnim transportom na temperaturi nižoj od 22°C. [1] Za testiranje uzoraka urina i uretralnog obriska muškaraca PCR se čini osjetljivijom metodom od konvencionalnih metoda. [4]

Ukoliko se NAAT izvodi prebrzo nakon provedene terapije može se detektirati ostatna DNK trihomonasa što će dati lažno pozitivan rezultat. Dva do tri je tjedna nakon liječenja većina ostatne DNK očišćena, međutim jedno je istraživanje ipak objavilo 10% lažno pozitivnih rezultat i nakon tri tjedna. [3]

AFIRM VPIII (Becton Dickinson) brzi je hibridizacijski dijagnostički test s probama nukleinske kiseline koji dijagnosticira *T. vaginalis*, bakteriju *Gardnerella vaginalis* i gljivu *Candida albicans*. Ne koristi se za probir asimptomatskih žena i dijagnostiku trihomonoze u muškaraca. [1] Ni AFIRM test nije odobren za korištenje s uzorcima muškaraca. [26]

APTIMA assay (Hologic Inc., San Diego, CA, USA) je NAAT test koji se koristi za in vitro dijagnostiku *T. vaginalis* u urinu žene, endocervikalnom i vaginalnom obrisku i endocervikalnom uzorku koji se prikuplja u specijalne otopine. Test ima 92 do 100% osjetljivost i specifičnost te isto tako dobro radi s uzorcima muškaraca. [1]

Cobas Amplicator CT/NG PCR assay (Roche, Indianapolis, Indiana) komercijalno je dostupan i FDA odobren test za detekciju infekcije gonokokom i klamidijom koji se može modificirati i za detekciju trihomonoze na vaginalnom ili endocervikalnom obrisku ili uzorku urina. [26]

GeneXpert Assay (Cepheid, Sunnyvale, California, USA) je NAAT POCT koji je odobren od FDA za detekciju trihomonoze u muškaraca. Ovo je prvi NAAT koji isporučuje rezultate za detekciju trihomonoze u uzorcima urina muškaraca, a test nudi rezultat unutar sat vremena od prikupljanja uzorka. Osjetljivost testa za uzorke urina muškaraca je odlična i iznosi 97.2%. [1], [33]

### **11.5. Detekcija protutijela**

Brojne su metode opisane u detekciji anti-trihomonas protutijela. To su aglutinacija, reakcija vezanja komplementa, indirektna hemaglutinacija, gel difuzija, indirektni test fluorescentnih protutijela i enzimski imuno test. Međutim, metode detekcije protutijela nisu zaživjele u rutinskoj dijagnostici trihomonoze, a glavni je razlog tome niska razina protutijela, te

nemogućnost razlikovanja prošle od akutne infekcije. Stoga serološke metode nisu korisne u dijagnostici trihomonoze. [4], [5]

## 12. TERAPIJA TRIHOMOZOZE

Suvremena terapija trihomonoze obuhvaća primjenu nitroimidazolskih antibiotika. Prvi je predstavnik na tržištu bio azomicin, a kasnije su registrirani i drugi predstavnici kao što su: metronidazol, tinidazol, ornidazol, secnidazol, flumidazol, nimorazol i karnidazol. [5] Sistemna je terapija s 5-nitroimidazolima temelj liječenja trihomonoze, a preporučena terapija za liječenje *T. vaginalis* infekcije uključuje metronidazol ili tinidazol. [4], [7]

Metronidazol je izveden iz *Streptomyces* antibiotika azomicina, a po svojoj je strukturi 5-nitroimidazol, odnosno heterociklički spoj s nitro skupinom na petoj poziciji imidazolskog prstena. [7] 5-nitroimidazoli su predlijekovi kojima se nitro skupina mora reducirati kako bi postali toksični. [11]

Metronidazol je inaktivna molekula koja prodire u *T. vaginalis* pasivnom difuzijom te se u hidrogenosomima putem piruvat-feredoksin oksidoreduktaze (PFOR) anaerobnom redukcijom formiraju citotoksični nitro radikali koji se privremeno vežu za DNK parazita, te je prekidaju i naposljetku uzrokuju smrt parazita.

Problemi u liječenju metronidazolom su razvoj rezistencije na metronidazol, neuspjeh u liječenju s dvije uzastopne doze te razvoj alergijskih reakcija na metronidazol. [7]

Tinidazol je nitroimidazol druge generacije s dvostruko dužim poluvijekom eliminacije iz plazme od metronidazola (12 do 14 sati nasuprot 6 do 7 sati), dok je razina jedne doze tinidazola



u serumu i genitourinarnom traktu 1.4 do 2 puta veća nego jedne doze metronidazola. Tinidazol bolje prodire u tkiva muškog reproduktivnog sustava nego metronidazol, te se pokazao podnošljivijim i s manje gastrointestinalnih nuspojava od metronidazola. [6], [7], [26]

Ukoliko se susreću slučajevi rezistencije, tinidazol sa svojom pogodnijom farmakokinetikom može biti lijek izbora. [6] Isto tako, on se može upotrijebiti kao lijek prve linije ili za slučajeve refraktorne na prethodno liječenje metronidazolom. [4]

Smjernice za liječenje *T. vaginalis* infekcije prema SZO i Američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) navode kao preporučenu terapiju 2 grama oralnog metronidazola ili tinidazola u jednoj dozi, a kao alternativnu terapiju 400 – 500 miligrama oralnog metronidazola dva puta na dan tijekom sedam dana. Ukoliko ovaj terapijski režim ne postigne uspjeh, ordinirati se može metronidazola ili tinidazola u dozi od 2 grama svakodnevno tijekom pet dana.

Izlječenje se postiže u 90 do 100% inficiranih. S obzirom na to da se ova infekcija ubraja pod SPB, rutinski bi se trebali liječiti i seksualni partneri, a liječiti bi se trebale i žene sa asimptomatskom infekcijom zbog toga što one kasnije mogu postati simptomatske, te ako nisu liječene mogu prenositi infekciju. [3], [6]

Jedno randomizirano istraživanje provedeno u Hrvatskoj na 61 muškarcu s prostatitisom, koji se smatrao da je uzokovan trihomonomozom, objavilo je viši postotak u kliničkom izlječenju i eradikaciji *T. vaginalis* među muškarcima koji su primili liječenje s 1.5 grama oralnog metronidazola svakodnevno tijekom 14 dana u odnosu na liječenje tijekom 7 dana. [26]

Neuspjeh liječenja s metronidazolom najčešće se pripisuje nesuradljivosti pacijenata i reinfekciji. [4] Reinfekcije su česte i javljaju se u 5 do 31% slučajeva, te dijele sličan ishod kao i primarna infekcija. Jasno je da su reinfekcije s *T. vaginalis* vrlo učestale, ali sam izvor

reinfekcije manje je jasan. Mogući izvor ponovno pozitivnog nalaza nakon provedenog liječenja može biti reinfekcija od strane neliječenog ili inficiranog osnovnog partnera, infekcija od strane novog partnera ili terapijski neuspjeh. [3]

Nadalje, najčešći bi razlog za rekurentnu bolest u žena mogao biti neuspjeh u liječenju muških partnera, te se ova pretpostavka mora istražiti prije nego što se pretpostavi da je žena inficirana sojem *T. vaginalis* koji je rezistentan na metronidazol. [6]

### **12.1. Rezistencija *T. vaginalis* na lijekove**

Novonastali je problem liječenja s metronidazolom rastuća rezistencija *T. vaginalis* na metronidazol koja je zabilježena i procijenjena na 2.5 do 32.5% prijavljenih slučajeva, dok je rezistencija na tinidazol procijenjena na manje od 1%. Rezistencija je relativna i može se nadvladati većim dozama oralnog metronidazola. [4], [6], [7]

Rezistencija zahvaća i aerobni i anaerobni mehanizam metabolizma u parazitu. Kod aerobnog mehanizma zahvaćeni su mehanizmi uklanjanja kisika i rezistencija vjerojatno potječe od reducirane transkripcije feredoksin gena što dovodi do smanjenog prometa i aktivacije metronidazola u stanici. Kod anaerobne rezistencije, aktivnost POFR i hidrogenaze su smanjene s istovremenim smanjenjem produkcije vodika.

Obzirom da je kisik visoko učinkovit akceptor elektrona, povećane razine staničnog (hidrogenosomalnog) kisika rezultiraju oštećenom redukcijom i aktivacijom metronidazola. Ako metronidazol nije reduciran, koncentracija metronidazola ista je u unutarstaničnom i izanstaničnom odjeljku i dodatni metronidazol ne prodire u stanicu. [7] Dakle, u metronidazol rezistentnom *T. vaginalis* razine ekspresije hidrogenosomalnih enzima značajno su reducirane, što vjerojatno eliminira sposobnost parazita da aktivira metronidazol. [6]

### 13. PREVENCIJA TRIHOMOZOZE

Trihomonoza je SPB koja se može prevenirati apstinencijom od spolnog odnosa. Konzistentno i pravilno korištenje kondoma tijekom spolnog odnosa najučinkovitija je metoda prevencije među spolno aktivnom populacijom. Obrezivanjem muškaraca može se smanjiti rizik za infekciju u muškaraca i njihovih seksualnih partnerica.

Presumptivno periodično liječenje visoko rizičnih pojedinaca, kao što su seksualni radnici, također može efektivno smanjiti trihomozu. Još ostaje za utvrditi može li se liječenjem i prevencijom trihomonoze i *T. vaginalis* infekcije isto tako prevenirati povezana stanja, kao što su HIV infekcija i komplikacije u trudnoći. Dakle, kao i za ostale SPB prevencija obuhvaća higijenu spolnog života, apstinenciju, uzajamna vjernost spolnih partnera ili korištenje kondoma prilikom spolnog odnosa. [5], [26]

### 14. ZAKLJUČAK

Trihomonoza se u muškaraca manifestira u obliku akutne, blago simptomatske i asimptomatske bolesti. Obzirom na sličnost u kliničkoj prezentaciji s ostalim SPB, uretritis uzrokovan s *T. vaginalis* teško je razlikovati od ostalih uzročnika uretritisa, premda se pretpostavlja da je ova infekcija puno češći uzrok negonokoknog uretritisa u muškaraca nego što se prije mislilo te se zbog toga ova infekcija mora uzeti kao dijagnostička mogućnost u muškaraca koji ne odgovore na inicijalnu terapiju negonokoknog uretritisa. U muškaraca je infekcija uobičajeno asimptomatska te se smatra da je, za razliku od žena, broj asimptomatskih muškaraca veći i da prelazi 50% inficiranih. Velik postotak asimptomatskog oblika infekcije u muškaraca i žena te kronični oblik bolesti u žena važni su s epidemiološkog gledišta jer su

bolesnici s tim oblicima bolesti glavni izvor za prijenos parazita koji se inače prenosi s osobe na osobu putem bliskog kontakta inficiranih genitalnih sluznica.

Trihomonoza kao najčešća nevirusna SPB predstavlja značajan javnozdravstveni problem. U većini zemalja postoje državno kontrolirani i poticani programi za kontrolu klamidijaze, gonoreje, sifilisa i HIV infekcije, no takvih programa za trihomonozu još nema. Infekcija trihomonasom često se istovremeno nalazi u kombinaciji s ostalim SPB te incidencija trihomonoze premašuje stopu infekcije klamidijom i gonokokom zajedno. Može se uočiti činjenica da se trihomonoza pojavljuje s višom učestalošću u starijoj dobnoj skupini muškaraca, što je u suprotnosti s ostalim SPB, koje ima višu učestalost u mlađoj dobnoj skupini. Ovakva dobna raspodjela učestalosti trihomonoze u muškaraca u korelaciji je s dobnom raspodjelom među ženama. Na svjetskoj je razini učestalost infekcije trihomonasom u porastu, a iako je parazit prisutan diljem svijeta, prevalencije se ipak razlikuju u različitim dijelovima svijeta.

Prema procjenama prevalencija je viša u žena nego u muškaraca, ali smatra se da je za ovu razliku odgovorna činjenica da se trihomonoza puno češće dijagnosticira u žena zbog toga što one imaju veći postotak simptomatskih oblika bolesti. Učestalost trihomonoze u muškaraca varira ovisno o populaciji koja se istražuje, broju ispitanika, kao i o upotrebi različitih metoda koje se koriste u dijagnostici što rezultira time da je usporedba rezultata teška. Otežana procjena kretanja trihomonoze u populaciji muškaraca često se pridaje asimptomatskim infekcijama, prosudbi liječnika kako je ovo nevažna i samolimitirajuća infekcija te činjenici da ova bolest nije obvezno prijavljiva. Prema podacima iz literature učestalost trihomonoze u muškaraca kreće se od 3 do 58%. Detekcija trihomonoze može biti veća ako su pacijenti pregledani osjetljivijim metodama, a rezultati pokazuju kako je PCR najosjetljivija metoda za dijagnozu parazita uz dodatnu mogućnost detekcije nevidljivih organizama u kliničkim uzorcima.

Od kliničkih se materijala za dijagnostiku trihomonoze u muškaraca mogu koristiti: sediment urina, uretralni obrisci, eksprimat prostate i ejakulat, a postoji i mogućnost identifikacije trihomonasa u citološkom uzorku urina. Osjetljivost metode mikroskopije uzoraka muškaraca je niska, poglavito zbog niskog opterećenja parazitom te često negativan rezultat mikroskopije ne isključuje bolest. Kultura se smatra zlatnim standardom detekcije infekcije te je osjetljivost viša od osjetljivosti mikroskopije. Inokulacija više uzoraka muškaraca (kombinacije sedimenta urina i uretralnog obriska) u medij kulture povećava osjetljivost kulture na detekciju *T. vaginalis* infekcije, a kulture uzoraka muškaraca zahtijevaju produženo vrijeme inkubacije kako bi se razvio detektibilan broj organizama. Postoje mnogi testovi detekcije antigena i molekularne dijagnostike koji su pogodni i dostupni samo za detekciju trihomonoze u žena, ali novi testovi bazirani na amplifikaciji nukleinske kiseline visoko su osjetljivi te pogodni za detekciju trihomonoze u uzorcima muškaraca te oni daju najbolje rezultate. Za testiranje uzoraka urina i uretralnog obriska muškaraca PCR je osjetljivija metoda od ostalih konvencionalnih metoda.

Trihomonas može u muškaraca uzrokovati mnogobrojne komplikacije kao što su: prostatitis, balanopostitis, epididimitis, površinske penilne ulceracije, smanjena pokretljivost i vijabilnost spermija te neplodnost, a uočena je i poveznica između seropozitiviteta na *T. vaginalis* i povećanog rizika za razvitak neoplazije prostate. Nadalje, trihomonoza je povezana s povećanom transmisijom HIV-a. Rizik od akvizicije HIV-a veći je u nosioca *T. vaginalis*, a muškarci sa simptomima *T. vaginalis* uretritisa imaju više koncentracije HIV-a u sjemenjnoj tekućini. Obzirom na učestali asimptomatski tijek bolesti, za ove je bolesnike izglednije da će nastaviti biti spolno aktivni te tako povećati rizik od akvizicije i transmisije HIV-a. Zbog

navedenih komplikacija trihomonoze u muškaraca ovoj se infekciju treba pridati dodatna važnost.

Smjernice za liječenje *T. vaginalis* infekcije navode kao preporučenu terapiju 2 grama oralnog metronidazola ili tinidazola u jednoj dozi, a kao alternativnu terapiju 400 – 500 miligrama oralnog metronidazola dva puta na dan tijekom sedam dana. Ukoliko ovaj terapijski režim ne postigne uspjeh, ordinirati se može metronidazola ili tinidazola u dozi od 2 grama svakodnevno tijekom pet dana. Izlječenje se postiže u 90 do 100% inficiranih, a najveći problem u liječenju metronidazolom su razvoj rezistencije, nesuradljivost pacijenata i česte reinfekcije.

## **15. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Mariu Svibenu na savjetima, podršci i pristupačnosti tijekom odabira teme i pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na nesebičnoj podršci, pomoći i strpljenju za vrijeme izrade diplomskog rada kao i tijekom cijelog studija medicine.

## 16. LITERATURA

- [1] B. Šoba, M. Skvarč, M. Matičič, G. Krnjević-Pezić, and A. Stanimirović, *Trichomoniasis: A brief review of diagnostic methods and our experience with real-time PCR for detecting infection*, vol. 24. 2015.
- [2] M. M. Hobbs and A. C. Seña, “Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection,” *Sex. Transm. Infect.*, vol. 89, no. 6, pp. 434–438, Sep. 2013.
- [3] P. Kissinger, “*Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 15, p. 307, Aug. 2015.
- [4] J. H. Jorgensen and M. A. Pfaller, “*Trichomonas vaginalis*,” in *Manual of Clinical Microbiology*, 11th Editi., Washington, DC.: ASM Press, 2015, pp. 2413–2416.
- [5] M. Sviben, *Osobitosti infekcije parazitom Trichomonas vaginalis u muškaraca sa simptomima uretritisa*, [disertacija] Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2010.
- [6] G. Mandell, J. Bennett, and R. Dolin, “*Trichomonas vaginalis*,” in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Editio., London, United Kingdom: Elsevier Health Sciences, 2010, pp. 3535–3537.
- [7] D. F. Harp and I. Chowdhury, “Trichomoniasis: evaluation to execution,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 157, no. 1, pp. 3–9, Jul. 2011.
- [8] M. Benchimol, “Trichomonads under Microscopy,” *Microsc. Microanal.*, vol. 10, no. 5, pp. 528–550, 2004.
- [9] D. Petrin, K. Delgaty, R. Bhatt, and G. Garber, “Clinical and Microbiological Aspects of *Trichomonas vaginalis*,” *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 11, no. 2, pp. 300–317, Apr. 1998.
- [10] J. R. Schwebke and D. Burgess, “Trichomoniasis,” *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 17, no. 4, pp. 794–803, Oct. 2004.
- [11] D. Leitsch, “Recent Advances in the *Trichomonas vaginalis* Field,” *F1000Research*, vol. 5, p. F1000 Faculty Rev-162, Feb. 2016.

- [12] H. M. Hernández, R. Marcet, and J. Sarracent, “Biological roles of cysteine proteinases in the pathogenesis of *Trichomonas vaginalis*,” *Parasite*, vol. 21, p. 54, Oct. 2014.
- [13] M. W. Lehker, R. Arroyo, and J. F. Alderete, “The regulation by iron of the synthesis of adhesins and cytoadherence levels in the protozoan *Trichomonas vaginalis*,” *J. Exp. Med.*, vol. 174, no. 2, pp. 311–318, Aug. 1991.
- [14] J. F. Alderete *et al.*, “Cloning and molecular characterization of two genes encoding adhesion proteins involved in *Trichomonas vaginalis* cytoadherence,” *Mol. Microbiol.*, vol. 17, no. 1, pp. 69–83, Jul. 1995.
- [15] F. C. e Silva Filho, E. M. Breier-Saraiva, M. X. Tosta, and W. de Souza, “*Trichomonas vaginalis* and *Tritrichomonas foetus* secrete neuraminidase into the culture medium,” *Mol. Biochem. Parasitol.*, vol. 35, no. 1, pp. 73–78, 1989.
- [16] K. C. Meysick, K. Dimock, and G. E. Garber, “Molecular characterization and expression of a N-acetylneuraminase lyase gene from *Trichomonas vaginalis*,” *Mol. Biochem. Parasitol.*, vol. 76, no. 1, pp. 289–292, 1996.
- [17] C. B. Menezes and T. Tasca, “Trichomoniasis immunity and the involvement of the purinergic signaling,” *Biomed. J.*, vol. 39, no. 4, pp. 234–243, 2016.
- [18] S. Landolfo, M. G. Martinotti, P. Martinetto, and G. Forni, “Natural cell-mediated cytotoxicity against *Trichomonas vaginalis* in the mouse. I. Tissue, strain, age distribution, and some characteristics of the effector cells,” *J. Immunol.*, vol. 124, no. 2, p. 508 LP-514, Feb. 1980.
- [19] A. Yano, K. Yui, F. Aosai, S. Kojima, T. Kawana, and Z. Ovary, “Immune response to *Trichomonas vaginalis*. IV. Immunochemical and immunobiological analyses of *T. vaginalis* antigen,” *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, vol. 72, no. 2, pp. 150–157, 1983.
- [20] M. Sviben, E. M. Missoni, T. Meštrović, G. Vojnović, and G. M. Galinović, “Epidemiology and laboratory characteristics of *Trichomonas vaginalis* infection in Croatian men with and without urethritis syndrome: a case–control study,” *Sex. Transm. Infect.*, vol. 91, no. 5, p. 360 LP-364, Aug. 2015.
- [21] B. Van Der Pol, “Clinical and Laboratory Testing for *Trichomonas vaginalis* Infection,” *J.*



- Clin. Microbiol.*, vol. 54, no. 1, pp. 7–12, Jan. 2016.
- [22] J. R. Schwebke and L. F. Lawing, “Improved Detection by DNA Amplification of *Trichomonas vaginalis* in Males,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 40, no. 10, pp. 3681–3683, Oct. 2002.
- [23] K. A. Wendel, E. J. Erbeding, C. A. Gaydos, and A. M. Rompalo, “Use of urine polymerase chain reaction to define the prevalence and clinical presentation of *Trichomonas vaginalis* in men attending an STD clinic,” *Sex. Transm. Infect.*, vol. 79, no. 2, p. 151 LP-153, Apr. 2003.
- [24] J. R. Schwebke *et al.*, “Re-Evaluating the Treatment of Nongonococcal Urethritis: Emphasizing Emerging Pathogens—A Randomized Clinical Trial,” *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 52, no. 2, pp. 163–170, Jan. 2011.
- [25] R. R. Willcox, “Epidemiological Aspects of Human Trichomoniasis,” *Br. J. Vener. Dis.*, vol. 36, no. 3, pp. 167–174, Sep. 1960.
- [26] E. Meites *et al.*, “A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic *Trichomonas vaginalis* Infections,” *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 61, no. Suppl 8, pp. S837–S848, Dec. 2015.
- [27] S. C. Shafir, F. J. Sorvillo, and L. Smith, “Current Issues and Considerations Regarding Trichomoniasis and Human Immunodeficiency Virus in African-Americans,” *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 22, no. 1, pp. 37–45, Jan. 2009.
- [28] P. Kissinger and A. Adamski, “Trichomoniasis and HIV interactions: a review,” *Sex. Transm. Infect.*, vol. 89, no. 6, pp. 426–433, Sep. 2013.
- [29] J. G. Lossick and H. L. Kent, “Trichomoniasis: Trends in diagnosis and management,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 165, no. 4, pp. 1217–1222, Apr. 2018.
- [30] D. E. E. and E. T. M., “Diagnosis of trichomoniasis in men by urine cytology,” *Cancer Cytopathol.*, vol. 125, no. 1, pp. 55–59, 2017.
- [31] M. A. Kingston, D. Bansal, and E. M. Carlin, “‘Shelf life’ of *Trichomonas vaginalis*,” *Int. J. STD AIDS*, vol. 14, no. 1, pp. 28–29, Jan. 2003.

- [32] G. E. Garber, L. Sibau, R. Ma, E. M. Proctor, C. E. Shaw, and W. R. Bowie, "Cell culture compared with broth for detection of *Trichomonas vaginalis*," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 25, no. 7, pp. 1275–1279, Jul. 1987.
- [33] C. A. Gaydos, J. D. Klausner, N. P. Pai, H. Kelly, C. Coltart, and R. W. Peeling, "Rapid and point-of-care tests for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in women and men," *Sex. Transm. Infect.*, vol. 93, no. Suppl 4, pp. S31–S35, Dec. 2017.

## 17. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 5.11.1993. u Zagrebu. Pohađao sam Osnovu školu „Medvedgrad“ u Zagrebu, a u razdoblju od 2001. – 2004. godine i Osnovnu glazbenu školu „Rudolfa Matza“ smjer glasovir. U razdoblju od 2008. – 2012. godine pohađao sam Prirodoslovnu školu „Vladimira Preloga“ smjer prirodoslovna gimnazija. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2012. godine. Engleskim jezikom koristim se aktivno u govoru i pismu te talijanskim jezikom pasivno u govoru i pismu.