دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال بیست و پنجم، شماره ۳، صفحه ۲۴۹-۲۴۰ (مرداد و شهریور ۱۴۰۱)

Iran South Med J 2022; 25(3): 240-249

بررسی آزمایشگاهی حساسیت دارویی جدایه‌های *تریکوموناس واژینالیس* به مترونیدازول در شهر بوشهر

مرضیه طاهرزاده (PhD)[1*]، رضا عباسیان (MSc)[1]، رضا طاهرخانی (PhD)[2]، مرادعلی فولادوند (PhD)[1**]

[1] گروه میکروب و انگل‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
[2] گروه ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۴/۴- پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۶/۱۳)

چکیده

زمینه: تریکومونیازیس شایع‌ترین بیماری مقاربتی غیرویروسی است که توسط تک یاختهٔ *تریکوموناس واژینالیس* ایجاد می‌شود. مترونیدازول (مشتق ۵- نیتروایمیدازول) داروی اصلی منتخب ضد تریکومونایی برای درمان تریکومونیازیس است. از سال ۱۹۶۲ مواردی از شکست درمان با مترونیدازول گزارش شده است و به‌عنوان یک مسئله بهداشت عمومی بسیار مشکل‌ساز ظاهر شده است. این مطالعه با هدف تعیین حساسیت فعلی جدایه‌های *تریکوموناس واژینالیس* به مترونیدازول در شهر بوشهر انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۲۰ جدایه ***T. vaginalis*** جمع‌آوری شده از مراکز خدمات جامع سلامت و بیمارستان‌های شهر بوشهر انجام شد. پس از کشت انگل‌ها، تست حساسیت با استفاده از رقت‌های متوالی دو برابری مترونیدازول (۲ تا ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر) انجام شد. حداقل غلظت مهاری (MIC) و حداقل غلظت کشنده (MLC) تریکوموناس‌ها پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوباسیون در ۳۶ درجه سانتی‌گراد تعیین شد. سنجش حساسیت دارویی تمامی جدایه‌ها دو بار در سه تکرار در شرایط هوازی و بی‌هوازی انجام شد.

یافته‌ها: صد درصد جدایه‌های تریکوموناس (۲۰/۲۰) به مترونیدازول حساس بودند. مقاومت به مترونیدازول به‌عنوان MIC هوازی ≤۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر تعریف شده که در هیچکدام از ایزوله‌ها شناسایی نشد. میانگین MICها و MLCهای هوازی و MICهای بی‌هوازی انگل‌ها به‌ترتیب ۳/۸، ۳/۲ و ۲/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر بود.

نتیجه‌گیری: بررسی حساسیت دارویی جدایه‌های ***T. vaginalis*** برای اولین بار در شهرستان بوشهر انجام شد. از آنجا که ایزولهٔ مقاوم به مترونیدازول یافت نشد، وضعیت بسیار امیدوارکننده بود. اگرچه نیاز به تحقیقات در مقیاس بزرگ‌تر در استان اجتناب‌ناپذیر است. با توجه به اینکه در اکثر مطالعات نتایج بر اساس مشاهدات آزمایشگاهی است، اخیراً مطالعه ***in vivo*** نیز توصیه شده است زیرا منجر به توسعه استانداردهای واقعی در مورد پاسخ بالینی و میکروبیولوژیکی به درمان مترونیدازول خواهد شد.

واژگان کلیدی: *تریکوموناس واژینالیس*، حساسیت دارویی، شرایط آزمایشگاهی، مترونیدازول

** گروه میکروب و انگل‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

E. mail: mfooladvand39@yahoo.com
*ORCID: 0000-0002-3792-2194
**ORCID: 0000-0001-7302-6840

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.52547/ismj.25.3.240]

مقدمه

تریکوموناس واژینالیس، یک تک یاخته تاژک‌دار بی‌هوازی، عامل ایجاد بیماری تریکومونیازیس در دستگاه ادراری تناسلی انسان با شیوع قابل توجه در سراسر جهان است. تریکومونیازیس، که به‌عنوان یک بیماری شایع مقاربتی (STD) شناخته می‌شود، اغلب با سایر بیماری‌های مقاربتی همراه است و گفته شده احتمال افزایش خطر عفونت با سایر میکروب‌ها از جمله HIV، نئوپلازی دهانه رحم و پیامدهای نامطلوب بارداری وجود دارد (۵-۱). رفتارهای بیولوژیکی متنوع، یکی از بارزترین ویژگی‌های این انگل است، به طوری که ویژگی‌های بالینی بیماری را می‌توان به‌طور متفاوتی (از شدید تا خفیف یا بدون تظاهرات بالینی) مشاهده کرد (۶).

مقاومت دارویی و شکست درمان دو موضوع مهم در بیماری تریکومونیازیس هستند. ترکیبات نیتروایمیدازول تنها داروهای انتخابی برای درمان عفونت هستند و توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) توصیه شده‌اند (۷). رژیم‌های دارویی خوراکی توصیه شده مترونیدازول یا تینیدازول، ۲ گرم در یک دوز واحد یا ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۷ روز است (CDC 2010). میزان موفقیت درمان با مترونیدازول و تینیدازول برای تریکومونیازیس به‌ترتیب ۹۵-۹۰ درصد و ۱۰۰-۸۶ درصد است (۷).

یکی از بحث برانگیزترین مسائل در درمان تریکومونیازیس مقاومت به مترونیدازول است و ایزوله‌های مقاوم به مترونیدازول در حال افزایش است که ممکن است با عفونت جدایه‌های انگل با TVV همراه باشد. ۲ تا ۵ درصد از تریکومونیازیس‌ها دارای سطحی از مقاومت دارویی به مترونیدازول هستند که عامل شایع آنتی تریکومونال می‌باشند (۷). در آمریکا بروز مقاومت دارویی به ۲۲ درصد رسیده است و گزارش‌ها حاکی از گسترش جهانی این رویداد می باشند (۸). از سال ۱۹۶۲ به بعد، باقی ماندن انگل پس از دو دورهٔ متوالی تجویز مترونیدازول، به عنوان مقاومت بالینی در نظر گرفته می‌شود (۹ و ۱۰). البته این مقاومت اغلب اوقات اما نه همیشه با افزایش دوز و دوره درمان از بین می‌رود (۸). شکست درمان می‌تواند به دلیل غیرفعال شدن دارو توسط فلور باکتریایی ناحیهٔ واژن، جذب یا تحویل ناقص دارو به محل مورد نظر، عفونت مجدد، درمان ناکافی و عدم درمان مناسب شریک جنسی باشد و در نهایت این امکان وجود دارد که عمدتاً ناشی از فعالیت خود انگل باشد (۱۰). با توجه به اهمیت موضوع بهداشت عمومی و کافی نبودن اطلاعات در این زمینه، این مطالعه با هدف بررسی حساسیت دارویی جدایه‌های بالینی *T. vaginalis* شهرستان بوشهر برای دستیابی به یک چشم‌انداز ابتدایی از سیر بروز مقاومت دارویی در سویه‌های کشت داده شده در شرایط آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعهٔ حاضر با کد اخلاق ۱۵۷. ۱۳۹۹. IR.BPUMS.REC توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر مورد تأئید قرار گرفته است.

جمع‌آوری و کشت انگل

جدایه‌ها از زنان مراجعه‌کننده به مراکز خدمات جامع سلامت و بیمارستان‌های شهر بوشهر طی ۱۲ ماه از تابستان سال ۱۳۹۹ الی ۱۴۰۰ جمع‌آوری شد و از نمونه‌گیری واژینال و ادرار برای تشخیص تریکومونیازیس استفاده شد. بدین صورت که از زنان متقاضی تست پاپ اسمیر در مراکز خدمات جامع سلامت همزمان سواپ واژینال از فورنکس خلفی گرفته می‌شد و در بیمارستان‌ها نیز از زنان دارای آزمایش ادرار جمع‌آوری نمونه انجام شد. بررسی انگل‌ها با روش تهیهٔ گسترش مرطوب سپس کشت

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.52547/ismj.25.3.240]

گزنیک با استفاده از محیط کشت دیاموند صورت گرفت (۱۱). سپس جدایه‌های *T. vaginalis* در محیط دیاموند همراه با ۱۰ تا ۱۵ میلی‌لیتر سرم جنین گوساله غیرفعال شده با حرارت، آنتی‌بیوتیک‌های (پنی‌سیلین/ ۱۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر، استرپتومایسین سولفات / ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر، جنتامایسین /۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) و ضد قارچ (آمفوتریسین B/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر) کشت و در دمای ۳۶ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند (آنتی‌بیوتیک‌ها به غیر از پنی‌سیلین (sigma)، تولید شرکت‌های داروسازی ایران بودند و آمفوتریسین نیز تولید شرکت sigma بود). لوله‌های کشت انگل روزانه زیر میکروسکوپ معکوس مشاهده و هر ۴۸ ساعت یک بار در محیط جدید تجدید کشت می‌شدند. کشت اگزنیک انگل‌ها پس از چندین بار تازه‌سازی کشت حاصل شد که از طریق حذف آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در محیط کشت و منفی شدن کشت باکتریایی تأیید گردید.

تعیین MIC و MLC

حداقل غلظت مهاری (MIC) به‌عنوان کمترین غلظت دارویی که انگل متحرک دیده نمی‌شود تعریف می‌گردد. بدین منظور از میکروپلیت جهت کشت انگل و بررسی حساسیت دارویی استفاده شد. تحرک جدایه‌های تریکوموناس با استفاده از بزرگ‌نمایی بالا (۴۰۰×) پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوباسیون در شرایط هوازی و بی‌هوازی بررسی گردید. علاوه بر این، حداقل غلظت کشنده (MLC) به‌عنوان بالاترین رقت دارو که از رشد انگل در محیط تازهٔ فاقد آنتی‌بیوتیک جلوگیری می‌کند، تعریف می‌گردد. بدین منظور انگل‌ها پس از بررسی MIC در محیط تازه فاقد آنتی‌بیوتیک کشت داده شدند و روزانه از نظر رشد و تکثیر توسط میکروسکوپ معکوس بررسی شدند.

سنجش حساسیت دارویی

آزمایش حساسیت دارویی در شرایط آزمایشگاهی با استفاده از روش Meingassner اصلاح شده توسط CDC انجام شد (۱۲ و ۱۳). محلول قابل تزریق مترونیدازول ۰/۵ درصد (شرکت دارویی ثامن مشهد) تحت شرایط استریل با PBS (pH=۶/۵) به غلظت ۱۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر رسانده شد. سپس برای اطمینان از طریق فیلتر سرنگی (اندازه منافذ ۰/۲۲ میکرومتر) مجدداً استریل و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. رقت‌های دارویی دو برابری با استفاده از محیط کشت در محدوده‌ای از ۲ تا ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر استفاده شد. تعداد توصیه شدهٔ انگل تریکوموناس برای سنجش حساسیت تحت شرایط هوازی و بی‌هوازی به‌ترتیب ۱×۱۰^{۵} و ۵×۱۰^{۳} تروفوزوئیت در هر چاهک است (۱۴). انگل‌ها به چاهک‌های میکروپلیت ۹۶ خانه با کف مسطح که حاوی رقت‌های متوالی مترونیدازول بودند اضافه و سپس در دمای ۳۶ درجه سانتی‌گراد تحت شرایط هوازی انکوبه شدند. وضعیت تروفوزوئیت‌ها در هر چاهک پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت با میکروسکوپ معکوس بررسی شد. در این مرحله، کمترین غلظت دارو در چاهک‌های میکروپلیتی که در آن انگل متحرک شناسایی نشد به عنوان MIC در نظر گرفته شد. MLC هوازی نیز به این صورت انجام شد که پس از تعیین MIC هوازی، ۱۰۰ میکرولیتر از محتوای هر چاهک مرحلهٔ قبل به ۵ میلی‌لیتر محیط تازه بدون مترونیدازول منتقل و به صورت هوازی انکوبه شد. این کشت‌های لوله‌ای نیز پس از ۵ الی ۱۰ روز با میکروسکوپ معکوس برای مشاهدهٔ میزان انگل‌های زنده و رشد آن‌ها بررسی شدند و سپس بیشترین رقت دارویی که دارای اثر بازدارنده روی رشد انگل بود به عنوان MLC در نظر گرفته شد (۱۵). برای آزمایش‌های بی‌هوازی MIC، میکروپلیت‌ها همانند شرایط هوازی کشت شدند

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.52547/ismj.25.3.240]

ولی با این تفاوت که در جار بی‌هوازی حاوی بسته Anaerocult C (Merck) انکوبه گردیدند. همهٔ آزمایش‌های تعیین حساسیت برای هر جدایه سه بار حداقل دو بار در شرایط هوازی و بی‌هوازی در مقایسه با شاهد انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

اطلاعات توصیفی با استفاده از آماره‌های میانگین و انحراف معیار (mean ± SD) گزارش شدند. جهت تحلیل اطلاعات، از آزمون آنالیز واریانس‌های یک طرفه (ANOVA) برای مقایسهٔ میانگین بین روش‌های مختلف سنجش حساسیت دارویی استفاده شد. سپس جهت مقایسهٔ دو به دو روش‌ها، از آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۹ انجام شد و در تمام موارد سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۵۰ نمونه سواب واژینال و ۲۹۶ نمونهٔ ادرار با گسترش مرطوب و سپس کشت در محیط دیاموند مورد بررسی قرار گرفتند و از این تعداد ۲۰ عدد از نمونه‌ها *T. vaginalis* مثبت بودند.

سنجش هوازی

پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون، حساسیت ۱۰۰ درصد از جدایه‌ها به مترونیدازول در شرایط آزمایشگاهی حساسیت دارویی بین ۲ تا ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر را نشان داد و میانگین MICها ± انحراف معیار ۱/۲۸±۳/۸ بود. MIC هوازی مترونیدازول برابر یا بیشتر از ۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر به‌عنوان مقاومت به مترونیدازول در نظر گرفته شده است (۱۳) که در هیچکدام از جدایه‌ها شناسایی نشد.

MLCهای هوازی مترونیدازول در محدوده ۲ تا ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر با میانگین ۳/۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر و انحراف معیار ۱/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. ۹۰ درصد جدایه‌های تریکوموناس، MLCهای هوازی مترونیدازول بین ۲ تا ۴ میکروگرم در میلی‌لیتر داشتند و تنها یک MLC در محدودهٔ ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر بود و جدایهٔ مقاوم به مترونیدازول یافت نشد.

سنجش بی‌هوازی

در ۴۸ ساعت انکوباسیون تحت شرایط بی‌هوازی، MICهای مترونیدازول از ۲ تا ۴ میکروگرم در میلی‌لیتر با میانگین ۲/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر و انحراف معیار ۰/۴۴ میکروگرم در میلی‌لیتر به دست آمد. ۹۵ درصد جدایه‌ها حساسیت به مترونیدازول کمتر یا مساوی ۲ میکروگرم در میلی‌لیتر داشتند. MIC بی‌هوازی یک جدایه کمتر یا مساوی ۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

نمودار ۱) نتایج حاصل از سنجش حداقل غلظت مهاری و کشندگی دارو مترونیدازول روی ایزوله‌های تریکوموناس تحت شرایط هوازی همچنین حداقل غلظت مهاری تحت شرایط بی‌هوازی را نشان می‌دهد. در ادامه نیز جدول ۱ حاوی اطلاعات جمع‌آوری شده از مقایسه میانگین MIC هوازی و بی‌هوازی و MLC هوازی مترونیدازول در شرایط آزمایشگاهی روی ایزوله‌ها می‌باشد.

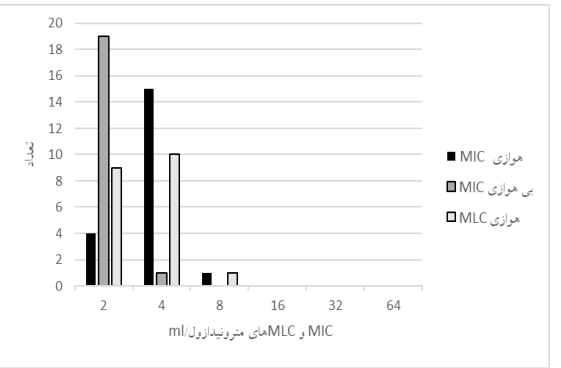
طبق آزمون تعقیبی، تفاوت میانگین MIC بی‌هوازی با MIC هوازی ($p<۰/۰۰۱$) و MLC هوازی ($p=۰/۰۱۲$) معنادار بودند و شاهد اثربخشی بهتر دارو مترونیدازول در شرایط کشت بی‌هوازی بودیم. اما اختلاف بین MIC و MLC هوازی معنادار نبود ($p>۰/۰۵$).

تنها یک جدایهٔ تریکوموناس واژینالیس دارای MIC ≥ ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر بود که باعث بروز یکسری علائم

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.52547/ismj.25.3.240]

در فرد هم شده بود.



نمودار ۱) مقایسهٔ MIC و MLCهای مترونیدازول در محیط هوازی و بی‌هوازی

جدول ۱) مقایسهٔ میانگین MIC هوازی و بی‌هوازی و MLC هوازی مترونیدازول

تست	میانگین	انحراف معیار	P value
MIC هوازی	۳/۸	۱/۲۸	۰/۰۰۱
MIC بی‌هوازی	۲/۱	۰/۴۴	

بحث

قبل از معرفی مترونیدازول در سال ۱۹۵۹، درمان موضعی واژینال تنها راه برای درمان تریکومونیازیس بوده و عمدتاً در زنان تسکین دهنده به شمار می‌آمد. پس از تولید و گسترش مشتق نیترویمیدازول (1-β-hydroxyethyl-2-methyl-5-nitroimidazole) افق جدیدی برای درمان تریکومونیازیس پدیدار شد و در درمان عفونت شدید واژن بسیار مؤثر بود. خیلی زود، این داروی جدید با گزارش‌هایی در مورد شکست درمان در سال ۱۹۶۲ مواجه شد. به مرور مقاومت به مترونیدازول در *T. vaginalis* به دو دسته هوازی و بی‌هوازی تقسیم گردید. فردوکسین یک پروتئین آهن- گوگرد است که به‌عنوان یک حامل الکترون در واکنش‌های بیوشیمیایی عمل می‌کند و در مکانیسم مقاومت هوازی به مترونیدازول نقش دارد. به طوری که تولید فردوکسین توسط تریکومونادهای مقاوم کاهش می‌یابد. در مقاومت بی‌هوازی، احتمالاً کاهش فعالیت پیرووات: فردوکسین اکسیدوردوکتاز و هیدروژناز (دو پروتئین هیدروژنوزومی) دارای نقش هستند (۵، ۶ و ۹).

طبق آخرین اطلاعات ما، مطالعه حاضر برای اولین بار در سطح شهرستان بوشهر برای بررسی سنجش حساسیت به مترونیدازول در شرایط آزمایشگاهی روی جدایه‌های بالینی *T. vaginalis* انجام شده است. در این مطالعه، تست حساسیت دارویی به صورت هوازی و بی‌هوازی بر روی ۲۰ جدایه *T. vaginalis* جمع‌آوری شده از مراکز خدمات جامع سلامت و بیمارستان‌ها انجام شد. همهٔ ایزوله‌ها حساس به مترونیدازول و ۹۵ درصد آن‌ها دارای MIC ≤۴ میکروگرم در میلی‌لیتر بودند. حساسیت بزرگ‌تر یا مساوی ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر تنها در یک جدایه تشخیص داده شد که می‌تواند به‌عنوان یک نگرانی جهت رفتن به سمت ایجاد یک مقاومت حاشیه‌ای یا به عبارتی تحمل سطح پایین در نظر گرفته شود.

بر اساس یک بررسی سیستماتیک توسط مارکوس- سیلوا (Marques-Silva) مشخص شده که سطح بالای مقاومت به MTZ در شرایط آزمایشگاهی نادر و در اکثر موارد سطح پایین متوسط توصیف شده است. اگرچه مقاومت بالینی MTZ در تریکومونیازیس به‌طور گسترده گزارش شده ولی مطالعات کنترل شده آینده‌نگر کمی وجود دارد. او و همکاران به این نتیجه رسیده‌اند که جهت تعریف نقاط شکست برای تشخیص ایزوله‌های مقاوم به MTZ و برای روشن شدن ارتباط با نتیجهٔ بالینی، نیاز به استانداردسازی آزمون حساسیت وجود دارد و ایجاد معیارهایی برای تعریف مقاومت بالینی به داروی مترونیدازول مهم است (۱۶). نتایج مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۰ روی نقش پروتئین‌های مؤثر در پاسخ به درمان تریکوموناس‌های مقاوم به مترونیدازول به این اشاره دارد

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.52547/ismj.25.3.240]

که چندین آمینوترانسفراز شرکت کننده در متابولیسم اسیدآمینه بیشتر بیان و تولید می‌شوند در حالی که پروتئین‌های درگیر در واکنش گلیکولیز و متابولیسم انرژی هیدروژنوزومی کمتر تولید خواهند شد (۱۷). در بررسی دیگری نشان داده شده که یک جهش نقطه‌ای در موقعیت نوکلئوتیدی ۶۶ منطقه ITS1 (ITS1 C66T) واقع در کنار زیرواحد ۵/۸S ژن DNA ریبوزومی ممکن است با مقاومت *T. vaginalis* به مترونیدازول مرتبط باشد (۱۸). در مطالعه‌ای که توسط متینی و همکاران انجام شد، سه جدایه تریکوموناسی که دارای MIC≥۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر بودند از نوع جهش یافته تشخیص داده شدند (۱۹) و در سال ۲۰۱۶ از ۵۰ ایزولهٔ جمع‌آوری شده در نواحی مرکزی و غرب ایران ۴۹ مورد حساس به مترونیدازول گزارش کرده‌اند (۲۰).

همچنین در یک بازنگری سیستماتیک و متاآنالیز منتشر شده در سال ۲۰۲۱ گفته شده به دلیل شیوع بالای ویروس تریکوموناس واژینالیس (TVV) که انگل را درگیر می‌کند، لازم است به رفتار انگل چه از نظر ایجاد علائم بالینی و چه از نظر بروز مقاومت دارویی به‌طور ویژه توجه شود. گر چه هنوز هم به دلیل زیاد نبودن تعداد گزارشات، نمی‌توان گفت این ویروس در پیدایش مقاومت دارویی نقش اساسی دارد پس نیازمند بررسی‌های بیشتر است (۲۱).

بر اساس گزارش CDC، ۲ تا ۵ درصد از وضعیت حساسیت دارویی بیماران آلوده ممکن است با مقاومت مترونیدازول در سطح پایین همراه باشد و مقاومت در سطح بالا به ندرت یافت می‌شود (۷) و این با یافته‌های ما تقریباً مطابقت داشت. مینگاسنر (Meingassner) و همکاران، طی مطالعه‌ای، روی حساسیت دارویی ۹۴ ایزوله *T. vaginalis*، به‌ترتیب MIC و MLCهای در محدوده ۰/۱ تا ۱/۶ و ۰/۴ تا ۶/۴ میکروگرم مترونیدازول در میلی‌لیتر گزارش داده‌اند. آن‌ها MLC را بر اساس بررسی میکروسکوپی و تحرک تروفوزوئیت بررسی کرده بودند (۱۲). تحقیقی دیگر با ۹۱ جدایه تریکوموناس در اسپانیا که بر روی بیماران آلوده و سرویس دهندگان جنسی زن انجام شده بود، ۲/۲ درصد سویه‌های مقاوم به مترونیدازول با حساسیت ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تشخیص داده شده‌اند (۲۲). در آتلانتا، بررسی مشابهی روی نمونه‌های دختران نوجوان انجام شده و دو جدایه مقاوم به مترونیدازول در سطح متوسط (MLC≥۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) و سه سطح پایین (MLC=۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) شناسایی شدند (۱۳). شوبکه (Schwebke) و همکاران، روی حساسیت دارویی ۱۷۸ جدایه *تریکوموناس واژینالیس* به دست آمده از زنان مراجعه کننده به کلینیک STD در بیرمنگام کار کردند و به این نتیجه رسیدند که ۹/۶ درصد ایزوله‌های مقاوم شامل ۱۱ ایزوله با مقاومت بسیار کم، سه تا با مقاومت کم، دو تا متوسط و یکی با مقاومت بالا به‌ترتیب با MLCهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و بیش از ۲۰۰ هستند (۱۳). ۵ مورد تریکومونیازیس مقاوم به درمان در سال ۱۳۹۱ میان ۱۵ زن آلودهٔ مراجعه کننده به کلینیک‌های ژنکولوژی در همدان گزارش شد (۲۳).

مقادیر آستانهٔ مختلفی برای تشخیص مقاومت تریکوموناس‌ها به مترونیدازول توسط محققان مطرح شده است. برخی از آن‌ها MICهای هوازی ۲۵ و بیش از ۲۰۰ میکرومولار و MICهای بی‌هوازی ۳/۲ و ۲۵ میکرومولار را به ترتیب ایزوله‌های حساس و مقاوم به مترونیدازول در نظر می‌گیرند (۱۴ و ۲۳). مولر (Muller) و همکاران، آستانهٔ MLC برای جدایه‌های مقاوم به مترونیدازول را بر اساس نتیجه درمان ۱۹۹ زن مبتلا به *T. vaginalis* نشان دادند. آن‌ها MLCهای هوازی و بی‌هوازی را به‌ترتیب بیش از ۱۰۰ و ۳/۱

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.52547/ismj.25.3.240]

میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش کرده‌اند و اذعان داشته‌اند که درمان موفقیت‌آمیز بین سویه‌های مقاوم و حساس همپوشانی دارد (۲۴). به گزارش مری (Meri) و همکاران، سایر غلظت‌های آستانه برای *تریکوموناس واژینالیس* مقاوم به درمان پس از ۲۴ ساعت تیمار هوازی و ۴۸ ساعت تیمار بی‌هوازی به ترتیب عبارتند از MICهای بیش از ۷۵ و ۱۵ میکروگرم در میلی‌لیتر و برای انگل‌های حساس از نظر بالینی کمتر از ۱۹ و ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر. آن‌ها بین این نتایج برخلاف گزارش مولر، در زمان درمان، هم‌پوشانی مشاهده نکردند (۱۵).

هیچ رویکرد توافقی برای عملکرد و تفسیر حساسیت دارویی *T. vaginalis* وجود ندارد. برخی از محققان از MIC و یا MLC تحت شرایط هوازی و یا بی‌هوازی استفاده کرده‌اند و مقدار MIC چهار برابر بیشتر از MLC بوده است (۱۰ و ۱۵). در مطالعه حاضر میانگین مقدار MICها بیشتر از MLCها بود که این یافته با آنچه قبلاً گفته شده همخوانی دارد. می توان اینچنین توجیه کرد که انگل‌های در معرض مترونیدازول به‌طور غیرقابل برگشتی تحت تأثیر دارو در غلظت‌های پایین‌تر قرار گرفته و دیگر نمی‌توانند در محیط بدون دارو تحت شرایط سنجش MLC رشد کنند.

مقادیر حساسیت دارویی انگل در شرایط آزمایشگاهی دقیقاً با دوز لازم برای درمان تریکومونیازیس ارتباط ندارد (۲۴). ولی در عین حال برای پیش‌بینی و مدیریت روند درمان مفید است. اکثر اوقات مقاومت دارویی تریکوموناس به‌صورت مطلق نیست و معمولاً تریکومونیازیس مقاوم به درمان با دوز بالای دارو و درمان طولانی مدت قابل درمان است. به عنوان مثال برای درمان عفونتی که با سویه‌های مقاوم حاشیه‌ای (حداقل غلظت کشنده هوازی مترونیدازول ۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر تعریف می‌شود) و مقاوم متوسط (MLC، ۴۰۰≤میکروگرم در میلی‌لیتر) ایجاد شده‌اند، به‌ترتیب به یک دوز درمانی کامل ۱۰ و ۴۰ گرمی مترونیدازول به صورت خوراکی برای چند روز نیاز دارند (۱).

فرض بر این است که مقاومت به مترونیدازول از نظر بالینی با پدیده مقاومت هوازی مرتبط است و می‌تواند در طول درمان عادی تریکومونیازیس در انگل ایجاد شود. بنابراین، به نظر می‌رسد که آزمایش حساسیت هوازی نسبت به روش بی‌هوازی متمایزتر و قابل اجراتر باشد (۵، ۶، ۹ و ۲۵).

نتیجه‌گیری

زمانی که تریکومونیازیس مقاوم به درمان یافت می‌شود و به نوعی درمان به دلیل عدم تأثیرگذاری دارو با شکست مواجه شده و عفونت مجدداً برمی‌گردد، بررسی حساسیت دارویی *T. vaginalis* با روش‌های قابل اعتماد ضروری است. به دلیل حساسیت این موضوع پس از بررسی وضعیت آستانهٔ تحمل مترونیدازول در بیست جدایه انگل تریکوموناس شهرستان بوشهر، مورد مقاومی شناسایی نشد. مطالعات آینده در کل استان برای ارزیابی دقیق همبستگی بین حساسیت دارویی در شرایط آزمایشگاهی و نتیجه درمان *in vivo* تریکومونیازیس مورد نیاز است.

سپاس و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر (کد رهگیری پروژه: ۱۵۵۳) انجام شد. نویسندگان از سایر همکاران برای کمک در این تحقیق سپاسگزاری می‌کنند.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان مقاله بیان نشده است.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.52547/ismj.25.3.240]

References:

1.Schwebke JR, Burgess D. Trichomoniasis. Clin Microbiol Rev 2004; 17(4): 794–803. doi: https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.794-803.2004
2.Zhang ZF, Graham S, Yu SZ, et al. *Trichomonas vaginalis* and cervical cancer. A prospective study in China. Ann Epidemiol 1995; 5(4): 325–32. doi:https://doi.org/10.1016/1047-2797(94)00101-X
3.Sorvillo F, Smith L, Kerndt P, et al. *Trichomonas vaginalis*, HIV, and African-Americans. Emerg Infect Dis 2001; 7(6): 927–32. doi: 10.3201/eid0706.010603.
4.Soper D. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? Am J Obstet Gynecol 2004; 190(1): 281–90. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.08.023
5.Ali V, Nozaki T. Current therapeutics, their problems, and sulfur-containing-amino-acid metabolism as a novel target against infections by "amitochondriate" protozoan parasites. Clin Microbiol Rev 2007; 20(1): 164–87. doi: https://doi.org/10.1128/CMR.00019-06
6.Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, et al. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. Clin Microbiol Rev 1998; 11(2): 300–17. doi: https://doi.org/10.1128/CMR.11.2.300
7.Workowski KA, Berman Stuart M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59(RR-12): 1-110. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160459/
8.Fouladvand MA, Khorami S, Sartavi K. Evaluation of Lethal Effect of Pergularia Tomentosa and Priploca aphylla on *Trichomonas Vaginalis In Vitro*. Iran South Med J 2017; 20(4): 370-9. (Persian) http://eprints.bpums.ac.ir/id/eprint/6937
9.Cudmore SL, Delgaty KL, Hayward-McClelland SF, et al. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. Clin Microbiol Rev 2004; 17(4): 783–93. doi: https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.783-793.2004
10.Narcisi EM, Secor WE. In vitro effect of tinidazole and furazolidone on metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40(5): 1121–5. doi: https://doi.org/10.1128/AAC.40.5.1121
11.Matini M, Rezaie S, Mohebali M, et al. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* Infection in Hamadan City, Western Iran. Iran J Parasitol 2012; 7(2): 67–72. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3469190/
12.Meingassner JG, Havelec L, Mieth H. Studies on strain sensitivity of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole. Br J Vener Dis 1978; 54(2): 72–6. doi:http://dx.doi.org/10.1136/sti.54.2.72
13.Schwebke JR, Barrientes FJ. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* Isolates with Resistance to Metronidazole and Tinidazole. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(12): 4209–10. doi: https://doi.org/10.1128/AAC.00814-06
14.Upcroft JA, Upcroft P. Drug susceptibility testing of anaerobic protozoa. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(6): 1810–4. doi: https://doi.org/10.1128/AAC.45.6.1810-1814.2001
15.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(2): 763–7. doi: https://doi.org/10.1128/JCM.38.2.763-767.2000
16.Marques-Silva M, Lisboa C, Gomes N, et al. *Trichomonas vaginalis* and growing concern over drug resistance: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35(10): 2007-21. doi: https://doi.org/10.1111/jdv.17461
17.Lin HC, Chu LJ, Huang PJ, et al. Proteomic signatures of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* reveal novel proteins associated with drug resistance. Parasit Vectors 2020; 13(1): 1-14. doi: https://doi.org/10.1186/s13071-020-04148-5
18.Snipes LJ, Gamard PM, Narcisi EM, et al. Molecular epidemiology of metronidazole resistance in a population of *Trichomonas vaginalis* clinical isolates. J Clin Microbiol

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.52547/ismj.25.3.240]

2000; 38(8): 3004– 9. doi: https://doi.org/10.1128/JCM.38.8.3004-3009.2000

19.Matini M, Rezaeian M, Mohebali M, et al. Genotyping of *Trichomonas vaginalis* isolates in Iran by using single stranded conformational polymorphism-PCR technique and internal transcribed spacer regions. Trop Biomed 2012; 29(4): 605–12. https://www.msptm.org/files/605_-_612_Matini_M.pdf

20.Matini M, Maghsood AH, Mohebali M, et al. In vitro susceptibility of Iranian isolates of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole. Iran J Parasitol 2016; 11(1): 46-51. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835469/

21.Bahadory S, Aminizadeh S, Taghipour A, et al. A systematic review and meta-analysis on the global status of Trichomonas vaginalis virus in *Trichomonas vaginalis*. Microb Pathog 2021; 158: 105058. doi: https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105058

22.Perez S, Fernandez-Verdugo A, Perez F, et al. Prevalence of 5-nitroimidazole resistant *Trichomonas vaginalis* in Oviedo, Spain. Sex Transm Dis 2001; 28(2): 115–6. doi: 10.1097/00007435-200102000-00010.

23.Rabiee S, Bazmani A, Matini M, et al. Comparison of Resistant and Susceptible Strains of *Trichomons vaginalis* to Metronidazole Using PCR Method. Iran J Parasitol 2012; 7(3): 24–30. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3469168/

24.Muller M, Lossick JG, Gorrell TE. In vitro susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole and treatment outcome in vaginal trichomoniasis. Sex Transm Dis 1988; 15(1): 17-24. doi: 10.1097/00007435-198801000-00004.

25.Rasoloson D, Tomková E, Cammack R, et al. Metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis* display increased susceptibility to oxygen. Parasitology 2001; 123(Pt 1): 45– 56. doi: 10.1017/s0031182001008022

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.52547/ismj.25.3.240]

Original Article

Drug Susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to Metronidazole in Bushehr City (*In Vitro)*

M. Taherzadeh (PhD)[1*], R. Abbasian (MSc)[1], R. Taherkhani (PhD)[2], M .A. Fouladvand (PhD)[1**]

[1] Department of Microbiology & Parasitology, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[2] Department of Virology, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 25 Jun, 2022 Accepted 4 Sep, 2022)

Abstract

Background: Trichomoniasis is the most common non-viral sexually transmitted disease caused by the protozoan parasite *Trichomonas vaginalis*. Metronidazole (MTZ), a 5-nitroimidazole derivative, is the main antitrichomonal agent of choice for the treatment of trichomoniasis. Since 1962, some cases of treatment failure with metronidazole have been reported, and the increased resistance of the parasite to MTZ has emerged as a highly problematic public health issue. This study aimed to determine the current susceptibility of isolates of *T. vaginalis* to metronidazole in Bushehr city.

Materials and Methods: This study was performed on 20 *T. vaginalis* isolates collected from comprehensive health service centers and hospitals in Bushehr city. After the culture of the parasites, susceptibility testing was carried out using serial twofold dilutions of MTZ (2 to 64 µg/ml). The minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum lethal concentration (MLC) of the trichomonads were determined after 24 and 48 h of incubation at 36 °C. Drug susceptibility assays of all the isolates were carried out twice in triplicate under aerobic and anaerobic conditions.

Results: One hundred percent of the *T. vaginalis* isolates (20/20) were susceptible to MTZ. Resistance to metronidazole was defined as aerobic MIC ≥50 µg/ml, which was not detected in any of the isolates. The mean aerobic MIC and MLC and the mean anaerobic MIC of the parasites were 3.8, 3.2 and 2.1 µg/ml, respectively.

Conclusion: The present study was the first to investigate drug susceptibility in *T. vaginalis* isolates in Bushehr city. Since no metronidazole-resistant isolates were found, the situation looked very promising. Nevertheless, the need for larger-scale research is inevitable in the province. Considering that most results are based on *in vitro* observations, conducting an *in vivo* study has also been recommended in recent years, as these studies could help develop real standards about clinical and microbiological responses to MTZ treatment.

Keywords: *Trichomonas Vaginalis*, Drug Susceptibility, *In Vitro*, Metronidazole

©Iran South Med J.All right sreserved

Cite this article as: Taherzadeh M, Abbasian R, Taherkhani R, Fouladvand MA. Drug Susceptibility of Trichomonas vaginalis to Metronidazole in Bushehr City (In Vitro). .Iran South Med J 2022; 25(3): 240-249

[**] *Address for correspondence:* Department of Microbiology & Parasitology, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. E. mail: mfooladvand39@yahoo.com
*ORCID: 0000-0002-3792-2194
**ORCID: 0000-0001-7302-6840

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.52547/ismj.25.3.240]