

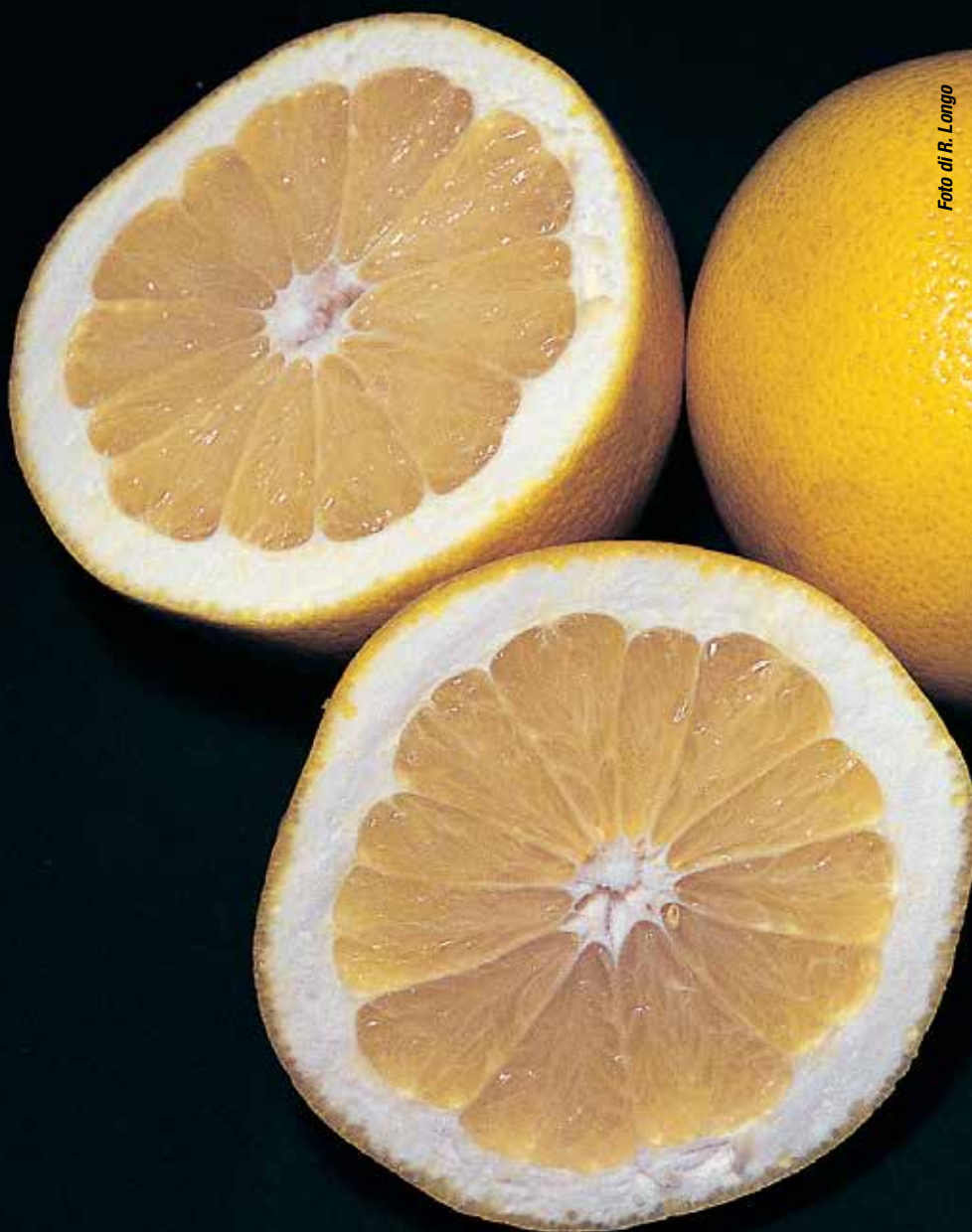


Foto di R. Longo

***Francesco Saverio Pansini**

Il termine “*Infezione vaginale*” indica uno spettro di condizioni alla cui base esiste uno squilibrio dell'ecosistema vaginale con particolare riferimento all'ambiente microbico che causa aggressione delle mucose vulvo-vaginali accompagnata dai caratteri tipici della flogosi (*tumor, dolor, rubor, functio laesa*) con sintomatologia soggettiva (“*vaginite*”). Altre volte invece non sono presenti segni di aggressione infettiva da parte di agenti patogeni delle mucose e quindi l'infezione vaginale è senza i classici sintomi soggettivi come prurito, bruciore, irritazione. Tale condizione è nota come “*Vaginosi*” caratterizzata da proliferazione eccessiva di germi anaerobi, normalmente saprofiti, accompagnata spesso da perdite vaginali maleodoranti e biancastre-farinose. Le infezioni vaginali in genere rappresentano uno dei motivi più comuni per cui le donne si rivolgono al ginecologo. Accanto alle infezioni vaginali tipicamente dipendenti da agenti batterici, esistono infine “*forme atipiche*” legate o a “*fattori fisico-chimici*” irritativi o a carenza di estrogeni (menopausa) cosiddette “*vaginiti atrofiche*”, tutte in grado comunque di dare un quadro clinico soggettivo-obiettivo simil-flogistico in assenza di squilibrio/aggressione batterica.

Il fluido vaginale

In condizioni fisiologiche, in presenza di normale produzione ormonale ovarica (estrogeni, progesterone, androgeni), in vagina è presente un “*fluido*” che è frutto della fisiologica trasudazione della parete vaginale e delle secrezio-

LE INFEZIONI VAGINALI fisiopatologia, clinica, terapia

Un'articolo medico-ginecologico per addentrarsi nell'universo femminile con una panoramica sulle principali infezioni che interessano l'apparato genitale, causando problemi di varia entità a seconda del microrganismo patogeno coinvolto.

ni delle ghiandole vulvo-vaginali (Ghiandole di Skene, di Bartolini) e delle ghiandole cervicali-endo-metriali (la parete vaginale non ha strutture ghiandolari). Il fluido vaginale ha funzioni fisiologiche tra cui la lubrificazione ai fini del rapporto sessuale, la selezione e capacitazione degli spermatozoi, la protezione contro agenti virali/microbici esterni (sia per pura azione meccanica sia per presenza nel fluido di anticorpi e leucociti).

La flora batterica vaginale saprofitica

Una flora batterica è presente fisiologicamente nell'ecosistema vaginale della donna sana anche in assenza di sintomi infettivi. È costituita da diverse specie microbiche aerobiche e anaerobiche, in maggioranza Gram-positivi. Tale flora è essenziale per l'equilibrio fisico-chimico e protettivo dell'ecosistema vaginale. In particolare, i Lattobacilli (*Lactobacillus acidophilus* di Döderlein) sono i più rappresentati nella flora. Sono batteri a struttura bastoncellare, Gram-positivi, anaerobi facoltativi o microaerofili con capacità di fermentare il lattosio e altri zuccheri producendo acido lattico che è il responsabile dell'ambiente acido vaginale ostile per i germi non saprofiti e quindi protettivo



Figura 1

nei confronti delle infezioni. Ma la flora vaginale non contiene solo Lattobacilli (Tavola I)

Le cause microbiche di squilibrio dell'ecosistema di difesa vaginale sono rappresentate dalla (i) diminuzione dei Lattobacilli saprofiti, (ii) dalla "virulentazione" dei Lattobacilli saprofiti a causa di aumento della loro carica batterica/diminuzione difese locali, (iii) dall'ingresso in vagina di agenti microbici "esterni" non saprofiti (miceti come Candida, Trichomonas, Clamidia, virus). Questi tre fattori, singolarmente o in associazione, sono la causa di possibile "aggressione" alla mucosa vaginale e quindi di infezione vaginale (vaginite).

I meccanismi naturali di difesa della vagina sono rappresentati da: (i) difese anatomiche di barriera (vulva, epitelio pluristratificato di rivestimento della mucosa vaginale); (ii) i lattobacilli presenti in vagina (che favoriscono in vagina un pH acido < 4.5 e la produzione di perossido di idrogeno) (Figura 1); (iii) gli estrogeni, ormoni che favoriscono la crescita dell'epitelio vaginale e degli stesi lattobacilli; (iv) varie sostanze antimicrobiche presenti nelle secrezioni vaginali (complemento, lisozima, lattoferrina, zinco); (v) difese immunitarie locali di tipo cellulare (leucociti/macrofagi) e umorali (immunoglobuline IgA).

TERMINOLOGIA: INFEZIONE VAGINALE, VAGINITE, VAGINOSI

"Infezione vaginale" è termine generico che indica uno squilibrio patologico dell'ambiente batterico vaginale. "Vaginite" è lo stato di infiammazione della mucosa vaginale con i caratteri tipici della flogosi (rubor, tumor, dolor, "functio laesa") indipendentemente dalla causa (batterica o altro). "Vaginosi" è una forma di "infezione vaginale" senza i caratteri tipici della flogosi. Forme tipicamente infettive sono: la vaginite da Candida e la vaginite da Trichomonas; la vaginosi batterica; la vaginite da Virus Herpes 2 e quella da Chlamydia. Forme atipiche di vaginite sono la "vaginite irritativa" da agenti fisici estranei, chimici, allergeni; la "vaginite ormonale" ("atrofica") da carenza estrogenica; la "vaginite infiammatoria desquamativa".



Tavola I



Foto di C. Delunas

Melaleuca alternifolia

Patogenesi e incidenza delle vaginiti infettive

Le cause sono in genere fattori favorenti una aggressione microbica: (i) diminuzione dell'acidità vaginale *per*: calo dei lattobacilli (per antibiotici, lavande igieniche non appropriate), calo degli estrogeni (menopausa), eccessivo muco cervicale alcalino neutralizzante l'acidità (per cervicite, presenza di dispositivo intrauterino, IUD), presenza di eccessivo sperma (alcalino); (ii) alterazione delle caratteristiche fisico-chimiche dell'ambiente vaginale a causa di flussi mestruali eccessivi o/e uso di tamponi vaginali; (iii) calo delle difese locali immunitarie per es. per uso cronico di cortisonici o patologie sistemiche immunodepressive (iii) ingresso in vagina di microorganismi estranei con carica batterica e/o patogenicità elevata (es. a seguito dei rapporti sessuali o altre cause).

Per quanto riguarda l'incidenza delle varie forme infettive di vaginite, quella batterica è la più frequente (40-55%); la vaginite micotica (*Candida*) ha una incidenza del 20-25%, mentre quella da *Trichomonas* il 15-20%. Le forme infettive meno frequenti sono quelle da Herpes Virus e da *Chlamydia trachomatis*.

Clinica e diagnosi della vaginite infettiva

Come tutte le infezioni (qualunque sia la causa) è caratterizzata dai segni della "flogosi". Sono presenti i segni tipici del *Tumor* (gonfiore); il *Rubor* (arrossamento); il *Dolor* (dolore-bruciore-prurito); la "*Functio Lesa*" (difficoltà nel rapporto, rapporto doloroso-dispareunia). La "*Vaginosi*" è invece una infezione vaginale batterica che non ha i requisiti classici della infiammazione. La diagnosi di vaginite si basa sulla individuazione dell'agente causale ed è essenzialmente "clinica", supportata eventualmente dal "laboratorio". Importanti sono le

caratteristiche della secrezione vaginale rilevate all'esame speculare vaginale e/o riferite dalla paziente (quantità, qualità, odore). I seguenti sintomi sono importanti ai fini dell'inquadramento clinico per la diagnosi:

- Prurito / bruciore vulvo-vaginale.
- Bruciore associato alla minzione.
- Dolore / fastidio all'atto sessuale (dispareunia).
- Algia in sede sopra-pubica (cisti, endometrite).

Ai fini della diagnosi rilevante è saper distinguere una secrezione "fisiologica" da una "patologica". Le analisi di laboratorio hanno importanza nella diagnosi delle vaginiti infettive. In specie:

- l'esame microscopico a fresco della secrezione vaginale;
- lo "Sniff test";
- il "Tampone vaginale" (esame

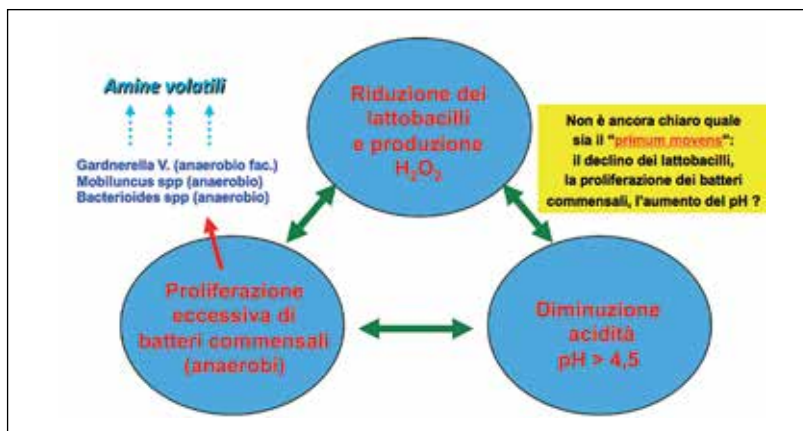


Figura 2

culturale);

- la misurazione del pH;
- Il PAP test è esame di laboratorio non specifico per la diagnostica delle infezioni vaginali (ma rilevante per la prevenzione e diagnosi oncologica delle neoplasie

del collo dell'utero), mentre le Tecniche molecolari con sonde al DNA sono costose per un utilizzo clinico di routine.

Verranno trattate in particolare le 3 forme più incidenti di infezione

A. MINARDI & FIGLI S.R.L.

Via Boncellino 32 - 48012 Bagnacavallo (Ra) - Tel. 0545 61460 - Fax 0545 60686

DAL 1930 LAVORAZIONE E COMMERCIO PIANTE OFFICINALI

www.minardierbe.it

info@minardierbe.it

vaginale: la “vaginosi batterica”, la “vaginite micotica da Candida”, la “vaginite da *Trichomonas*”.

La vaginosi batterica

Tale forma di infezione vaginale non ha i connotati tipici della reazione infiammatoria ed è caratterizzata essenzialmente dalla presenza in vagina di leucorrea biancastra-farinosa spesso maleodorante. È stata descritta la prima volta 1913 da Curtis (1, 2). Nel 1955 Gardner e Dukes (3) individuano l'agente patogeno in *Haemophilus vaginalis* (poi noto come *Gardnerella vaginalis* in onore di Gardner).

Il meccanismo patogenetico della “vaginosi” non è ancora ben chiaro e si baserebbe solo su uno squilibrio vaginale polimicrobico (Figura 2) (4). Fattori predisponenti all'insorgenza della “vaginosi batterica” sono:

- Uso recente protratto di antibiotici.
- Carezza di estrogeni (come in menopausa).
- Uso di spirale endouterina (IUD).
- Uso non appropriato di “lavande medicate solo per igiene intima”.
- Attività sessuale frequente (possibile diminuzione acidità vaginale da sperma alcalino).
- Uso indumenti intimi sintetici o jeans (insufficiente traspirazione).
- Contaminazione fecale.
- Persistenza in vagina di corpi estranei (es tamponi mestruali).

Diagnosi: oltre che sui sintomi clinici la diagnosi di “vaginosi batterica” si basa sulla misura del pH vaginale che risulta meno acido della norma (oltre 4,5), l'esame microscopico a fresco che riveste un ruolo importante permettendo di rilevare la diminuzione/assenza di flora lattobacillare, la presenza delle tipiche “clue cells” (cellule di desquamazione della mucosa vaginale ricoperte di batteri ivi adesi), la possibile presenza

di leucociti (che depone per una infezione mista) (5). Il ruolo del PAP test è scarso nella diagnosi di “vaginosi batterica”, potendo solo suggerire scarsità di flora bacillare, ma ciò non autorizza la diagnosi di “vaginosi batterica” e l'inizio di una specifica terapia. Inoltre, anche il c.d. “Tampone” (“Esame culturale”) non è diagnostico in quanto la flora batterica coinvolta nella “vaginosi batterica” è la stessa presente nella normale flora commensale vaginale. Inoltre, i “mezzi di coltura” usati di routine possono non far crescere *Gardnerella vaginalis* in quanto contengono SPS, un anticoagulante tossico per la *Gardnerella* ma usato comunemente nei media di coltura (a meno che si introduca una gelatina neutralizzante) con rischio di “Falsi Negativi” e di “Non-Trattamento” della “vaginosi batterica” invece in effetti presente. Per la diagnosi di “vaginosi batterica” si seguono i “criteri di Amsel” (presenza di 3 o più dei seguenti “item” positivi: leucorrea omogenea biancastra, Amino-test (“sniff test”) positivo, pH $\geq 4,5$ (il più sensibile), presenza di “Clue cells” (presenti in oltre il 20 % dei casi, è item più specifico) (6). La diagnosi si effettua anche seguendo i c.d. “Criteri di Spiegel” e lo “Score di Nugent” (da 1 a 10) in base all'esame a fresco con colorazione Gram e calcolo della proporzione tra morfotipi batterici (lattobacilli Gram-positivi scarsi o assenti, presenza di altri germi Gram-negativi): score inferiore a 4 (normale), tra 4 e 6 (diagnosi dubbia), oltre 6 (diagnosi di vaginosi) (7, 8). La “vaginosi batterica” può comportare complicanze in gravidanza, come il rischio di rottura prematura del sacco amniotico, travaglio e parto pre-termine (la *Gardnerella* possiede una fosfolipasi A2 in grado di stimolare l'inizio del travaglio), rischio aborto settico, nascituro sotto-peso, endomiometrite post-cesareo. Al di fuori della gravidanza la “vaginosi

batterica” comporta il rischio di salpingite e/o endometrite, di PID (“Pelvic Inflammatory Disease”), di infezioni postoperatorie ginecologiche (cellulite pelvica post-isterectomia), infezioni del tratto urinario (UTI) (rare, ma forse sottostimate). Infine, è dimostrata una associazione significativa tra “vaginosi batterica” e l'infezione da HIV. Il partner maschile può essere colonizzato (ma è asintomatico).

I **dati epidemiologici** indicano che *Gardnerella vaginalis* è presente:

- fino al 100 % delle donne con sintomi di vaginosi;
- fino al 70 % delle donne senza sintomi di vaginosi;
- fino all'80 % nell'uretra di partner maschili di donne affette da vaginosi;
- l'incidenza della vaginosi in gravidanza è dello 10-25%.

La **terapia** della “vaginosi batterica” si basa sulla somministrazione orale di metronidazolo (500 mg x 2 al dì per 7 giorni) o clindamicina (300 mg x 2 al dì per 7 giorni) oppure sulla somministrazione vaginale di metronidazolo gel 0,75% (2 applicazioni al dì per 5 giorni) o clindamicina crema 2% (2 applicazioni al dì per 7 giorni). Il metronidazolo è controindicato nel 1° trimestre di gravidanza.

Il trattamento del partner maschile non è raccomandato in quanto nell'uomo non comporta alcun sintomo e il trattamento non ha nessuna influenza sull'incidenza della vaginosi del partner femminile. La trasmissione sessuale della vaginosi batterica non è ancora accertata nonostante sia meno frequente nelle donne che hanno rapporti protetti da profilattico.

La vaginite micotica da Candida

È il secondo tipo di infezione più frequente dopo la “vaginosi” ma è la forma più sintomatica e potenzialmente invasiva. Si parla infatti anche di “*Candidosi*”, in quanto

l'infezione micotica da *Candida* colpisce la vagina ma può anche interessare diversi distretti organici.

L'agente causale principale è *Candida albicans*:

- è un genere di micete, responsabile del 75 – 80 % delle vaginiti micotiche;

- è un organismo commensale in vagina (1/3 delle donne sane);

- può assumere carattere di patogenicità per una carica eccessiva o per diminuzione dei meccanismi di difesa locali;

- è favorita dall'uso di antibiotici, contraccettivi ormonali, diabete, infezioni intestinali.

Altre specie di *Candida* meno frequenti sono *C. tropicalis* e *C. glabrata* (che sono però in aumento).

La diagnosi di vaginite micotica da *Candida*, oltre che dai sintomi clinici e dalle tipiche caratteristi-

che della secrezione, viene dalla conferma della presenza del micete mediante un semplice "esame a fresco" del secreto vaginale che permette di evidenziare con poca spesa (rispetto all'esame Colturale) la presenza dell'agente micotico.

La sintomatologia clinica comprende:

(i) Sintomi soggettivi:

- prurito vulvare (la vagina non possiede terminali sensitivi generatori di sintomo pruriginoso);

- bruciore vulvo-vaginale che si esacerba con i rapporti e in periodo premestruale;

- a volte si associa uretrite, stranguria, pollachiuria

(ii) Segni obiettivi:

- leucorrea biancastra "cagliata";

- a volte piccole ragadi e fissurazioni vulvari;

Epidemiologia: la presenza della *Candida* in vagina è asintomatica

nel 4% dei casi (c.d. "portatori sani"). I dati epidemiologici ci dicono che la vaginite micotica da *Candida* è una infezione a prevalente trasmissione sessuale, più comune in gravidanza, nel diabete, in corso di terapie antibiotiche, cortisoniche e immunodepressive, in chi abusa di dolci, uso contraccettivi ormonali, dispositivi intrauterini (IUD). Il 75% delle donne riferiscono almeno un episodio in età fertile, e un secondo episodio nel 40-50 % dei casi. Le forme ricorrenti (4 o più episodi all'anno) sono presenti nel 5 – 10% dei casi. È una infezione favorita dal deficit di immunità locale cellulosa-mediata. Le portatrici asintomatiche è stimato siano 10-20% della popolazione femminile. Terapia: si avvale di farmaci (i) del gruppo degli "azolici" per via topica pluridose (clotrimazolo, econazolo, miconazolo, fenti-



conazolo, tioconazolo solo preparato cutaneo) e per via topica monodose (isoconazolo), per via orale (fluconazolo, itraconazolo); (ii) associazione metronidazolo/clotrimazolo; (iii) nistatina orale antibiotico del gruppo dei polieni non assorbito a livello intestinale (e quindi indicato per sospette micosi intestinali associate). Altri preparati potenzialmente utili sono antisettici (acido borico), acidificanti vaginali, fermenti lattici, violetto di genziana e preparati fitoterapici (piante e sostanze di origine vegetale antimicotiche a uso anche locale come propoli, tea tree oil, estratto di semi di pompelmo, calendula e salvia).

La vaginite da *Trichomonas* (“trichomoniasi”)

La “Trichomoniasi” è infezione vaginale a trasmissione sessuale causata da *Trichomonas vaginalis*, responsabile del 25% circa delle vaginiti. *Trichomonas vaginalis* è un protozoo anaerobio agevolmente individuabile all'esame a fresco del secreto vaginale in quanto dotato di movimenti ameboidi, caratterizzato da una membrana ondulante con 4 flagelli anteriori e 1 assostile posteriore. *Trichomonas vaginalis* è endoparassita urogenitale (donna-uomo; vagina-uretra-prostata). Se presente in vagina può generare una spiccata reazione infiammatoria con frequente comparsa della c.d. “colpite maculare” (punti emorragici cervicali) accompagnata da abbondante “leucorrea schiumosa”; a volte presente anche positività dello “sniff test” e pH maggiore di 4.5 (infatti spesso la “trichomoniasi” è associata alla “vaginosi batterica”) (9).

Diagnosi – Si effettua in base ai “sintomi clinici” (soggettivi e obiettivi) e ai dati di laboratorio. I *sintomi soggettivi* sono: irritazione, bruciore, prurito vulvo-vaginale e al perineo; dispareunia (in circa 50% dei casi); disuria (a volte). I *sintomi obiettivi* consistono nel 50-75% dei casi in

leucorrea copiosa, schiumosa, bianco-grigiastra/giallo-verdastra, spesso maleodorante. All'esame speculare sono spesso evidenti puntati microemorragici a livello della cervice (c.d. “colpite maculare”). È asintomatica: 25-50% dei casi (“portatori sani”). I dati di laboratorio comprendono la misurazione del *pH vaginale* che nel 70% dei casi è > 4.5, l'*esame microscopico a fresco* che è diagnostico perché permette l'evidenza diretta del protozoo mobile (nel 50%-75% dei casi). Il *PAP test* è sensibile ma non specifico per la diagnosi di presenza in vagina del *Trichomonas* (“falsi positivi”). L'esame culturale non è raccomandato in quanto problematici il mezzo di trasporto e coltura del tampone (*Trichomonas* richiede per sopravvivere un ambiente e temperatura idonei). L'esame microscopico a fresco è sufficientemente accurato per la diagnosi (10).

Epidemiologia – L'infezione da *Trichomonas vaginalis* è nota per la sua elevata morbilità a livello riproduttivo e come facilitatore della trasmissione e acquisizione della infezione da HIV e probabilmente anche dell'infezione da HSV-2, rappresentando quindi un importante problema per la salute della popolazione. La prevalenza di *Trichomonas vaginalis* è molto variabile per aree geografiche e gruppi di popolazione, ma è molto più frequente presso le popolazioni Africane e appare aumentare con l'età. La prevalenza globale della Trichomoniasi Vaginale è stimata nel 8,1% per la popolazione femminile e dell'1% per quella maschile. Queste percentuali possono essere sotto-stimate poiché sono derivate da studi che usano per la diagnosi la microscopia piuttosto i test più sensibili di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT) e anche perché non esistono programmi diagnostici di sorveglianza e screening della popolazione per questo tipo di infezione (11-13).

Terapia. Vengono utilizzati farmaci “derivati imidazolici” amebicidi come metronidazolo e tinidazolo. Il “Gruppo Nitrico” di tali farmaci agisce come accettore di elettroni dalla Ferredossina (Fdx), enzima presente nei microrganismi anaerobi (come *Trichomonas*) con conversione a “forma ridotta” e conseguente danno della struttura elicoidale del DNA, diminuzione sintesi acido nucleico e possibile “morte cellulare” del microrganismo. Poiché la Trichomoniasi è un'infezione multi-sito (vagina, ghiandola di Skene, di Bartolini, uretra) è opportuno che il trattamento sia “sistemico”. Ci si avvale per questo del Metronidazolo orale somministrato in monodose (2 g/die) (più tollerato rispetto alla pluridose). La monodose deve essere usata in gravidanza ma solo dopo il 1° trimestre. Il Metronidazolo può essere somministrato in pluridose (500 mg x 2/die per 7 giorni), integrato, eventualmente, con Metronidazolo ovuli vaginali (500 mg (1-2/die per 7 giorni) o Metronidazolo 0.75% gel locale. Il Metronidazolo endovena è riservato nelle forme severe/ricorrenti (500 mg ogni 8 ore iv). I pazienti in trattamento con 5-nitro-imidazolici non devono assumere alcolici nel corso della terapia che allunga l'emivita del farmaco con possibili effetti collaterali come emicrania, crampi allo stomaco, nausea. A causa del rischio teratogeno che caratterizzano i derivati imidazolici, l'astinenza dai rapporti nei pazienti in terapia con Metronidazolo deve continuare almeno per 24 ore dalla assunzione dell'ultima dose (con il Tinidazolo l'astinenza deve continuare per 72 ore dalla assunzione dell'ultima dose) (14-17).

***Ginecologo, già Prof. Associato e Direttore del Centro di Servizio e Ricerca per lo Studio della Menopausa e Osteoporosi, Università degli Studi di Ferrara**

Bibliografia

1. Curtis A H. A motile curved anaerobic bacillus in uterine discharges. *J Infect Dis*. 1913; 12:165-169.
2. Curtis A H. On the etiology and bacteriology of leucorrhoea. *Surg Gynecol Obstet* 1914; 18:299-306).
3. Gardner H L, Dukes C D. Haemophilus vaginalis vaginitis. A newly defined specific infection previously classified "non-specific" vaginitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1955; 69:962-976.
4. Christina A. Muzny and Jane R. Schwebke. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *The Journal of Infectious Diseases* 2016;214(S1):1-5.
5. W M Geisler, S Yu, M Venglarik, J R Schwebke. Vaginal leucocyte counts in women with bacterial vaginosis: relation to vaginal and cervical infections. *Sex Transm Infect* 2004;80:401-405.
6. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al: Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbiologic and epidemiologic associations. *Am J Med* 74:14-22, 1983.
7. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK. Diagnosis of Bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol* 1983;18:170-177.
8. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation". *Journal of clinical microbiology* 1991;29: 297-301.
9. Das P, Swain T, Mohanty JR, Sinha S, Padhi B, Torondel B, Cumming O, Panda B, Nayak A, Panigrahi P. Higher vaginal pH in *Trichomonas vaginalis* infection with intermediate Nugent score in reproductive-age women-a hospital-based cross-sectional study in Odisha, India. *Parasitol Res*. 2018 Sep;117:2735-2742.
10. McLellan R, Spence MR, Brockman M, et al: The clinical diagnosis of trichomoniasis. *Obstet Gynecol* 60:30-34, 1982. American College of Obstetrics and Gynecology: Vaginitis. *Technical Bulletin* 226, July 1996.
11. Francis J Bowden, Geoffrey P Garnett. *Trichomonas vaginalis* epidemiology: parameterising and analysing a model of treatment interventions. *Sex Transm Infect* 2000;76:248-256.
12. Poole DN, McClelland RS. Global epidemiology of *Trichomonas vaginalis*. *Sex Transm Infect*. 2013 Sep;89:418-22.
13. Patricia Kissinger. Epidemiology and Treatment of Trichomoniasis. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17: 484.
14. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 1993.
15. Lossick JG, Muller M, Gorrell TE: *In vitro* drug susceptibility and doses of metronidazole required for cure in cases of refractory vaginal trichomoniasis. *J Infect Dis* 153:948-955, 1986.
16. Larsen B, Wilson AH, Glover DD, et al: Implications of metronidazole pharmacodynamics for therapy of trichomoniasis. *Gynecol Obstet Invest* 21:12-18, 1986.
17. Schnell JD: The incidence of vaginal candida and trichomonas infections and treatment of *Trichomonas vaginitis* with clotrimazole. *Postgrad Med J* 50(suppl):S79-S81, 1974.

BIO NATALE A ZERO COMPROMESSI!

Dal 1978, Probios il biologico etico tra storia, passione e cura della terra

Anche a Natale scegli **Probios** e la sua linea di prodotti per le feste, biologici e adatti anche per coloro che hanno particolari esigenze alimentari. **Vegan Christmas**, disponibile in 3 diverse versioni con gocce di cioccolato, con farina di Farro o con farina di Frumento. **Panettoni senza glutine** nella versione classica o con gocce di cioccolato ed ancora il **Panettone tradizionale** ed il **Pandoro**.

Con Probios a Natale non rinunci al gusto ed accontenti tutte le necessità!



WWW.PROBIOS.IT
SEGUICI SU

