

Urogenitalne infekcije uzrokovane Chlamydijom trachomatis

Chlamydia trachomatis Urogenital Infections

Volga Punda-Polić

KBC Split

Klinički zavod za mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Splitu

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak U ljudi je *Chlamydia trachomatis* važan uzročnik infekcija urogenitalnog sustava i oka. Diljem svijeta serovari D-K najčešći su uzročnici bakterijskih infekcija koje se prenose spolnim putem. Spolnim se putem prenose i serovari L1-L3, koji uzrokuju venerični limfogranulom. Infekcije serovarima D-K *C. trachomatis* mogu se očitovati širokim spektrom bolesti kao što su: akutni uretritis, epididimitis, proctitis, cervicitis, salpingitis, endometritis, konjunktivitis i pneumonija u novorođenčeta. Međutim većina zaraženih žena i muškaraca nema očitih simptoma infekcije. Neprepoznata i neliječena klamidijaska infekcija genitalnog trakta u žena može imati teške posljedice kao što su: zdjelčna upalna bolest, neplodnost i izvanmaternično začeće. U članku su iznesene spoznaje o mikrobiologiji, patogenezi, epidemiologiji, kliničkim manifestacijama, laboratorijskoj dijagnostici i liječenju različitih infekcija uzrokovanih D-L-serovarima *C. trachomatis*.

Ključne riječi: *Chlamydia trachomatis*, urogenitalne infekcije, spolno prenosive infekcije, dijagnostika, liječenje

Summary *Chlamydia trachomatis* is an important urogenital and ocular pathogen in humans. *C. trachomatis* serovars D-K are the most common causes of sexually transmitted infections worldwide, and the L1-L3 serovars cause lymphogranuloma venereum. Infections with *C. trachomatis* serovars D-K may manifest a wide spectrum of diseases that include acute urethritis, epididymitis, proctitis, cervicitis, salpingitis, endometritis, conjunctivitis and neonatal pneumonia. However, most women and men who are infected are asymptomatic. Unrecognized and untreated genital chlamydial infections in women may lead to serious sequelae, such as pelvic inflammatory disease, infertility and ectopic pregnancy. This article presents the microbiology, pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, laboratory diagnostics and treatment options of diverse infections caused by *C. trachomatis* D-L-serovars.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, urogenital infections, sexually transmitted infections, diagnostics, treatment

Bakterije roda *Chlamydia* sitne su (250-1.000 nm), kokioidne i nepokretne. Zbog svojih ograničenih metaboličkih sposobnosti klamidije obvezatno parazitiraju u citoplazmi domaćinove stanice gdje stvaraju karakteristične uklopine (inkluzije), koje se mogu vidjeti svjetlosnim mikroskopom (1-5). Klamidije se uobičajeno pojavljuju u dva morfološki i funkcionalno različita oblika: elementarno tjelešće (ET) i retikularno tjelešće (RT). ET je zarazni oblik klamidija, koji može kratko preživjeti izvan žive stanice domaćina. Stanična mu je stijenka sastavljena od vanjske i unutarnje opne, ali je različita od one u tipičnih gram-negativnih bakterija jer između tih dviju opna nema peptidoglikana ni muraminske kiseline. Iako ne posjeduju peptidoglikan, klamidije imaju neke gene za sintezu peptidoglikana, kao i proteine koji vežu peniciline (PBP) (1-5). Retikularno tjelešće veća je metabolički aktivna čestica, koja se aktivno dijeli, ali ne može preživjeti izvan stanice domaćina

pa nije zarazna. Razmnožavanje klamidija započinje spajanjem ET-a sa specifičnim receptorima na primljivim stanicama domaćina. Nakon ulaska u stanicu u fagosomskoj vezikuli dolazi do reorganizacije ET-a u RT. Stvorena RT se zatim intenzivno dijele nadvoje unutar fagosomske vakuole, koja se zbog toga povećava i u staničnoj citoplazmi nastaju inkluzije karakteristične za klamidije. Nakon razvojnog ciklusa, koji traje od 48 do 72 sata, nastaju nova ET koja se oslobađaju i inficiraju nove stanice. Osim ovih dvaju osnovnih oblika, u određenim nepovoljnim uvjetima *in vitro* (npr. djelovanje penicilina ili interferona γ), ali i *in vivo* u stanicama mogu nastati i aberantna RT, odnosno "perzistentna tjelešca" s usporenim metabolizmom, koja se ne dijele i dugotrajno ostaju u inficiranim stanicama (6, 7). Drži se da su ovi aberantni oblici, koji perzistiraju, ali se ne razmnožavaju, odgovorni za perzistentne (latentne) infekcije u ljudi (6-9). Također je vjerovatno da su "perzistentna

tjelešca” odgovorna za otpornost klamidija na antimikrobno liječenje u kroničnim infekcijama, kao i za čestu pojavu rekurentnih infekcija (8, 9).

U vanjskoj opni ET-a nalazi se lipopolisaharid (LPS) i glavni protein vanjske opne (engl. MOMP, *Major Outer Membrane Protein*), koji sadržava bitne antigene. Stijenka u RT-u sadržava manje molekula MOMP-a pa je zato osmotski fragilna i propusna za makromolekule. Termolabilni površinski polipeptidi MOMP-a u ET nose epitope specifične za određene izolate iste vrste (serovare). Ti su antigeni važni ne samo za serološku tipizaciju već su oni vjerojatno i činitelji virulencije te imaju ključnu ulogu u stvaranju zaštitnih protutijela i stanične imunosti. Klamidije imaju u glavnom proteinu vanjske opne i za rod karakteristični proteinski, visoko imunogeni antigen od 60 kilodaltona (HSP60 – engl. *heat shock protein*). Drži se da HSP60-antigen ima ključnu ulogu u nastanku imunopatoloških procesa, koji se očituju fibrozom i ožiljcima tijekom klamidijских infekcija (1-5, 9-13).

Klamidije su najosjetljivije prema onim antimikrobnim lijekovima koji interferiraju sa sintezom proteina. Tetraciklini i makrolidi pokazuju najbolji inhibitorni učinak. Sulfonamidi djeluju inhibitorno na većinu sojeva vrste *C. trachomatis*. Aminoglikozidi, cefalosporini, linkomicin i vankomicin ne djeluju na klamidije. Penicilin ima slab učinak na diobu RT-a klamidija (nastaju veliki, aberantni tzv. penicilinski oblici RT-a), ali nije koristan u liječenju.

Zbog različitih antigenskih i bioloških svojstava (vrste infekcije, invazivnost) za čovjeka patogeni sojevi *C. trachomatis* svrstani su u dva biovara: biovar trahoma i biovar veneričnog limfogranuloma (LGV - engl. *lymphogranuloma venereum*) (tablica 1). Na temelju antigenskih razlika u MOMP-u biovari su podijeljeni u serovare (serotipove). Svaki od serovara uzrokuje specifične infekcije. U biovaru trahoma nalaze se serovari označeni A, B, Ba i C (uzročnici trahoma) i serovari označeni D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J i K, koji se prenose spolnim putem i stoga su nazvani “genitalnim” serovarima, a uzrokuju infekcije urogenitalnog sustava, oka i druge bolesti u djece i odraslih. U svijetu je infekcija serovarima D-K *C. trachomatis* najčešća bakterijska infekcija koja se prenosi spolnim dodiranjem (1-3, 14). *Quin* i suradnici dokazali su da je vjerojatnost prijenosa genitalnih serovara klamidije s jednoga spolnog partnera na dru-

goga u oba spola 68% (15), pa je stoga iznimno važno istodobno liječiti oba, odnosno sve spolne partnere. U LGV-biovaru nalaze se serovari L1 do L3, koji se prenose spolnim putem i uzrokuju istoimenu spolnu bolest.

Patogeneza i imunost

Klamidije ulaze u organizam kroz sitna oštećenja na sluznicama. Receptori za ET “genitalnih serovara” *C. trachomatis* nalaze se na cilindričnim, kubičnim i prijelaznim epitelnim stanicama na sluznicama uretre, endocerviksa, endometrija, jajovoda, anorektuma, dišnog sustava i konjunktiva. Klamidije u stanici koja ih je fagocitirala, sprječavaju fuziju lizosoma s fagocitnom vakuolom pa tako izbjegnu ubilački učinak lizosomskih enzima. Uz to klamidije, za cijelo vrijeme svoga razvojnog ciklusa, inhibiraju apoptozu inficiranih stanica. Infekcije serovarima A do K *C. trachomatis* potiču jak upalni odgovor s neutrofilima, limfocitima i plazma-stanicama pa se mogu stvoriti i pravi limfoidni folikuli s germinalnim centrima. Kliničke manifestacije klamidijske infekcije nastaju zbog izravnog razaranja stanice nakon umnožavanja klamidija, kao i zbog upalnog odgovora domaćina na infekciju. Međutim klinički neprimjetne infekcije mnogo su češće od manifestnih, jer je važna biološka značajka infekcija klamidijama postizanje ravnoteže sa stanicama domaćina pa većinom nastaju latentne, kronične asimptomatske ili perzistentne infekcije. Stoga su “zdravi” nositelji rezervoar klamidija i bitni su u širenju infekcije (1-6, 9, 13, 14). Inficirani domaćin redovito stvara protutijela protiv antigena klamidija, ali ona imaju slabu zaštitnu moć protiv klamidija smještenih u stanici i zato su česte reinfekcije. Pri reinfekcijama dolazi do jakog imunopatološkog odgovora posredovanog stanicama uz stvaranje proupalnih kemokina i citokina s posljedičnim tkivnim oštećenjima. Taj imunosni upalni odgovor dovodi do teških kliničkih slika bolesti s granulomatoznim ožiljcima s posljedičnim sterilitetom u osoba s infekcijama spolnog sustava (2, 6, 9, 11, 13).

Serovari L1 do L3 invazivniji su od ostalih serovara vrste *C. trachomatis*. Za razliku od infekcija uzrokovanih biovarom trahoma (serovari A do K *C. trachomatis*, čiji je razvoj ograničen samo na stanice sluznica s cilindričnim i prijelaznim

Tablica 1. Infekcije koje uzrokuju biovari, serovari *Chlamydiae trachomatis* u ljudi (2)

Biovar	Serovari	Način prijenosa	Mjesto infekcije	Akutna infekcija	Dugotrajne komplikacije, bolest
TRAHOM	A, B, Ba, C	rukama i ručnicima prijenos na konjunktivu oka, muhe	konjunktiva	konjunktivitis	trahom (ponavljane ili perzistentne infekcije koje dovode do sljepoće)
	D-K	Spolnim putem, prijenos genitalnih sekreta rukama na oko, prolaz kroz zaraženi porođajni kanal	anogenitalna sluznica: uretra, cerviks, rektum	negonokokni uretritis, mukopurulentni cervicitis, akutni proktitis, konjunktivitis, novorođenačka pneumonija	zdjeljčna upalna bolest, neplodnost zbog opstrukcija jajovoda, ektopična trudnoća, karcinom, epididimitis, prostatitis, reaktivni artritis
LGV	L1 - L3	Spolnim putem	anogenitalna sluznica, limfociti, monociti	genitalni ulkusi, limfadenopatija	limfogranuloma venereum, rektalni ožiljci, limfatičke fistule, elefantijaza

epitelom), infekcije L-serovarima sustavne su i zahvaćaju i endotelne stanice i mononuklearne makrofage, što im omogućuje širenje limfnim putovima. L-serovari se šire u područne limfne čvorove u kojima nastaju apscesi sastavljeni od nakupina mononuklearnih stanica koje okružuju endotelne stanice. U neliječenim infekcijama lezije mogu nekrotizirati i privući polimorfonuklearne leukocite, pa može doći do širenja upalnog procesa na okolno tkivo. Limfni čvor može apscedirati pa nastaju rupture, sinusi i fistule, a kasnije se javljaju i fibroza i granulomatozni alergijski odgovor. Nije poznato inducira li infekcija LGV-om trajnu imunitet, iako se čini da postoji infektivna imunitet, koja u već zaražene osobe sprječava infekciju limfnog čvora pri drugom dodiru s uzročnikom. Zbog učestalih relapsa i doživotnog trajanja preosjetljivosti kasnog tipa na L-serovare klamidije vjeruje se da je opaženo spontano "izlječenje" zapravo stanje latentne infekcije pa je tipična istodobna prisutnost latentne infekcije, serumskih protutijela i imunskih reakcija posredovanih stanicama (1-5).

Infekcije urogenitalnog sustava u muškaraca

U muškaraca serovari od D do K *C. trachomatis* uzrokuju simptomatski negonokokni uretritis (NGU) koji se očituje dizurijom i sluzavo-gnojnim iscjekom. Približno 25% klamidijskih infekcija u muškaraca je bez simptoma. Dokazano je da *C. trachomatis* često uzrokuje istodobnu infekciju *Neisserijom gonorrhoeae*. Zbog dulje inkubacije i neosjetljivosti klamidija na antibiotik kojim je liječen gonokok, nakon uspješnog izlječenja specifičnoga gonokoknog uretritisa, a oko 70% takvih bolesnika pojavljuju se simptomi tzv. postgonokoknog uretritisa uzrokovanog klamidijom. U spolno aktivnih mladih muškaraca genitalni serovari klamidije najčešći su uzročnici akutnog epididimitisa (tablica 1). Među homoseksualcima često uzrokuje akutni proktitis ili proktokolitis. Dokazano je da klamidija ima važnu ulogu u nastanku sindroma prostatitisa (16, 17). U mladih se muškaraca u tijeku ili nakon uretritisa uzrokovanog *C. trachomatis* može pojaviti Reiterov sindrom (uretritis, konjunktivitis, poliartritis) (1-5).

Preporučuje se započeti liječenje odmah nakon postavljene dijagnoze (14). Azitromicin i doksiciklin djelotvorni su u liječenju klamidijskog uretritisa (tablica 2). Za liječenje akutnog, kroničnog i asimptomatskog prostatitisa također je lijek izbora azitromicin (tablica 3) (18, 19). Zbog visoke učestalosti reinfekcija u muškaraca s klamidijom preporučuje se ponoviti laboratorijsko testiranje 3-6 mjeseci nakon završetka liječenja (14). Da bi se spriječio prijenos klamidije na partnera, muškarci moraju apstinirati od spolnih odnosa 7 dana nakon jednostruke doze azitromicina, odnosno 7 dana nakon završenoga sedmodnevnog režima. Da bi se smanjio rizik od reinfekcije, svi bi se partneri trebali suzdržavati od spolnih odnosa dok ne prođe sedam dana od završetka liječenja svakog od njih (14).

Tablica 2. Preporuka za liječenje akutnog uretritisa i cervicitisa uzrokovanih *Chlamydijom trachomatis* (14)

Preporučeni postupak	
azitromicin ili doksiciklin	1 g jednokratno 2x100 mg/dan tijekom 7 dana
Alternativni postupak	
eritromicin baza ili eritromicin etilsukcinat ili levofloksacin ili ofloksacin	4x500 mg/dan tijekom 7 dana 4x800 mg/dan tijekom 7 dana 500 mg/dan tijekom 7 dana 2x300 mg/dan tijekom 7 dana

Tablica 3. Preporuka za liječenje klamidijskog prostatitisa (18, 19)

azitromicin ili	1x500 mg - 3 dana u tjednu/3 tjedna (ukupno 4,5 g) 1x1,0 g na tjedan/4 tjedna (ukupno 4,0 g)
-----------------	---

Infekcije urogenitalnog sustava u žena

Čini se da su infekcije *Chlamydijom trachomatis* mnogo češće u žena. Klamidije se razmnožavaju u stanicama cilindričnog epitela endocerviksa, vrlo često bez klinički jasnih znakova (do 80% infekcija je bez simptoma), ali se infekcija može očitovati i kao teški folikularni cervicitis (tablica 1). Infekcija se iz cerviksa može proširiti na endometriju i jajovode, pa može nastati akutni salpingitis. I u žena serovari D-K mogu uzrokovati uretritis, koji se očituje kao "sterilna piurija". Čini se da značajno češće od akutnih infekcija nastaje kronična asimptomatska infekcija povezana s bakterijskom perzistencijom pa nastaje kronična upala koja uzrokuje fibrozu i ožiljne promjene, koje su karakteristične za klamidijske infekcije (2, 9, 13). Kao posljedica neprepoznate i neliječene kronične klamidijske infekcije u žena mogu nastati zdjelična upalna bolest, oštećenja tkiva jajovoda, izvanmaternično začeće i neplodnost zbog začepljenja jajovoda (2, 9, 11, 12, 14). Ponavljane infekcije također povećavaju rizik od nastanka zdjelične upalne bolesti i drugih komplikacija (tablica 1). Uz navedeno, infekcija *C. trachomatis* povećava rizik od nastanka raka vrata maternice (9, 20, 21). Djelotvorno liječenje cervicitisa u spolno aktivnih žena postiže se azitromicinom ili doksiciklinom (tablica 2). Preporučuje se ponoviti laboratorijsko testiranje tri mjeseca nakon završetka liječenja (14). Preporuke za liječenje infekcije *C. trachomatis* azitromicinom u zdjeličnoj upalnoj bolesti prikazane su u tablici 4. (18, 19). Također je važno testirati i liječiti inficirane trudnice da bi se spriječio prijenos klamidije na dijete tijekom porođaja, a djelotvoran i siguran lijek je azitromicin (tablica 5). Zbog važnosti mogućih teških posljedica infekcije, i za majku i za novorođenče, preporučuje se ponoviti laboratorijsko testiranje tri tjedna nakon završetka liječenja (14).

Tablica 4. Preporuka za liječenje zdjelčne upalne bolesti uzrokovane *C. trachomatis* (18, 19)

azitromicin *	1x1 g - 3 dana za redom
	ili
	1x500 mg - 3 dana u tjednu/3 tjedna (ukupno 4,5 g)
	ili
	1x1,0 g na tjedan/3 tjedna (ukupno 3,0 g)

*Prema uputi o lijeku azitromicin se u terapiji zdjelčne upalne bolesti primjenjuje u dozi od 500 mg u iv. infuziji tijekom 1-2 dana, a nakon toga 250 mg peroralno 1x na dan do 7 dana liječenja.

Tablica 5. Preporuka za liječenje klamidijske infekcije u trudnica (14)

Preporučeni postupak	
azitromicin	1 g jednokratno
ili	
amoksicilin	3x500 mg/dan tijekom 7 dana
Alternativni postupak	
eritromicin baza	4x500 mg/dan tijekom 7 dana
ili	
eritromicin baza	4x250 mg/dan tijekom 14 dana
ili	
eritromicin etilsukcinat	4x800 mg/dan tijekom 7 dana
ili	
eritromicin etilsukcinat	4x400 mg/dan tijekom 14 dana

Infekcije oka

Spolno aktivne osobe obaju spolova mogu sekretima inficiranoga genitalnog trakta prenijeti serovare D-K *C. trachomatis* na konjunktive pri čemu nastaje inkluzijski konjunktivitis. Infekcija se očituje sluzavo-gnojnim iscjetkom, otokom konjunktive i keratitisom, obično samo na jednom oku. U kroničnim slučajevima mogu se javiti i ožiljci na rožnici, ali obično ne nastaje sljepoća. Vjeruje se da je glavni način prijenosa autoinokulacija prljavim prstima, ali se može javiti i nakon kontaminacije vode sekretima genitalnog trakta u bazenima (1, 3, 4). Preporučena terapija je: doksiciklin 2x100 mg/dan tijekom 7-21 dana ili eritromicin 4x250 mg/dan tijekom 7-21 dana (22).

Infekcije u novorođenčadi

Prolazom kroz zaraženi porođajni kanal novorođenčad se mogu inficirati genitalnim serovarima D do K *C. trachomatis*. Budući da je klamidijaska infekcija trudnica povezana s brojnim komplikacijama, mnoga od te novorođenčadi prerano su rođena. U 20 do 50% inficiranih bolesnih se očituje kao inkluzijski konjunktivitis. Pet do 12 dana nakon rođenja pojavljuje se obično samo na jednom oku otečenost donje vjeđe, hiperemija i obilni gnojni iscjedak. Neliječene infekcije mogu trajati i do 12 mjeseci, a mogu se javiti i ožiljci i vaskularizacija rožnice. Uz infekciju oka mogu

se pojaviti i infekcija srednjeg uha, mukopurulentni rinitis i vulvovaginitis. Uz to se može 2 do 12 tjedana nakon rođenja pojaviti intersticijska pneumonija. Bolest počinje postupno, obično rinitisom, disanje je teško i ubrzano, javlja se i paroksizmalni kašalj, ali nema vrućice. U krvi je izražena eozinofilija uz povišenu razinu serumskih imunoglobulina. Bolest može trajati nekoliko tjedana. Na snimci pluća vide se obostrani difuzni infiltrati u intersticiju, a radiološki nalaz može perzistirati mjesecima. Dokazano je da genitalni sojevi *C. trachomatis* uzrokuju 30% svih pneumonija u prvih 6 mjeseci života (1-5). Američki CDC preporučio je terapiju za klamidijasku novorođenačku oftalmiju i pneumoniju: eritromicin baza ili eritromicin etilsukcinat 50 mg/kg/dan per os podijeljeno u 4 dnevne doze tijekom 14 dana (14). Baće i suradnici dokazali su da se azitromicin primijenjen u dozi od 10 mg/kg/dan tijekom 3-6 dana pokazao klinički uspješnijim od eritromicina u liječenju dojenačkih infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* (23).

Venerični limfogranulom

Za razliku od infekcija uzrokovanih biovarom trahoma (serovari A-K *C. trachomatis*, koji inficiraju samo stanice sluznica s cilindričnim i prijelaznim epitelom), infekcije serovarima L1-L3 su invazivne, sistemske i zahvaćaju endotelne stanice i mononuklearne makrofage, što im omogućuje širenje limfnim putovima. L1-L3-serovari *C. trachomatis* prenose se spolnim putem i uzrokuju kroničnu bolest venerični limfogranulom.

LGV-klamidije ulaze u organizam kroz sitne ozljede na koži ili na sluznicama spolnog sustava i šire se u područne limfne čvorove u kojima nastaju apscesi. Približno 1 do 4 tjedna nakon spolnog dodira pojavljuju se na mjestu ulaska (penis, uretra, skrotum, vagina, cerviks, vulva, rektum) površna, bezbolna vezikula ili ulkus, koji obično ubrzo spontano zacjeljuju. Nakon 1 do 3 tjedna (drugi stadij bolesti) u heteroseksualnih osoba najčešće se pojavljuje obično jednostrano bolna ingvinalna i/ili femoralna limfadenopatija (1-5, 14). Nakon infekcije preko rektuma može nastati proktokolitis i širenje u perirektalne limfne čvorove. U tom su stadiju izraženi i opći simptomi pa se uz vrućicu, glavobolju, osip, mialgiju, artralgiu, hepatitis može javiti i meningitis. Ako se rano ne započne s liječenjem, limfni čvor može apscedirati i rupturirati, a zbog preosjetljivosti kasnog tipa s granulomatoznim odgovorom u limfnim putovima nastaju ožiljci pa može nastati elefantijaza spolnih organa, a česte su i kolorektalne strikture i fistule. LGV-serovari mogu uzrokovati i okuloglandularni konjunktivitis, koji se uz upalu konjunktive očituje i preaurikularnom, submandibularnom i cervikalnom limfadenopatijom (1, 2, 4).

Lijek izbora u liječenju LGV-a su tetraciklini (doksiciklin tijekom 21 dana). Eritromicin je također djelotvoran (tablica 6). Terapija za akutni proktitis i proktokolitis u homoseksualaca jest doksiciklin tijekom 21 dana. Osnovano na inače dokazanoj antiklamidijaskoj aktivnosti azitromicina vjerojatno se također može primijeniti azitromicin 1 g/tjedan tijekom tri tjedna (14). Ako su zagnojeni limfni čvorovi, treba ih drenirati. Spolni partneri osobe s LGV-om moraju biti te-

stirani i liječeni azitromicinom 1 g per os ili doksiciklinom 2x100 mg per os tijekom 7 dana. Trudnice i dojilje treba liječiti eritromicinom (14).

Tablica 6. Preporuke za liječenje veneričnog limfogranuloma (14)

Preporučeni postupak	
doksiciklin	2x100 mg/dan tijekom 21 dana
Alternativni postupak	
eritromicin	4x500 mg/dan tijekom 21 dana

Epidemiologija

Smatra se da je *C. trachomatis* (serovari D-K) najčešći bakterijski uzročnik bolesti koja se prenosi spolnim putem. U oba spola mnoge genitalne infekcije protječu bez simptoma, a takvo nosilaštvo može trajati mjesecima. Približno 25% muškaraca i 70 do 80% žena u kojih su bile dokazane klamidijske infekcije spolnog sustava nije imalo jasnih simptoma (1-4). Značajno je da takvi "zdravi" nosioci služe kao rezervoar koji podupire prijenos klamidije u populaciji. Inkluzijski konjunktivitis obično se javlja u odraslih osoba nakon infekcije spolnog sustava. Put prijenosa je vjerojatno autoinokulacija i oralno-genitalni dodir. Novorođenčad se zarazi pri prolazu kroz inficirani porođajni kanal, a u njih se infekcija očituje kao inkluzijski konjunktivitis i intersticijska pneumonija. Konjunktivitis će se javiti u oko 25%, a pneumonija u 10 do 20% novorođenčadi rođene od majki s aktivnom genitalnom infekcijom. I LGV-serovari (L1 do L3) prenose se spolnim putem. Bolest je česta u Africi, Aziji i Južnoj Americi, a zadnjih godina sve se češće pojavljuje kao "emergentna" spolno prenosiva bolest u razvijenim zemljama Zapadne Europe, SAD-u i Australiji, posebice među muškim homoseksualcima (14, 24, 25).

Laboratorijska dijagnostika

Dijagnostika infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* ovisi o vrsti i mjestu infekcije s kojeg se uzima uzorak i postupku koji se primjenjuje za dijagnostiku. Općenito je lakše dijagnosticirati simptomatske od asimptomatskih infekcija, jer se u uzorku dobivenom od osobe sa simptomima nalazi više klamidija.

Za postupak kultivacije i izravno dokazivanje klamidijskih antigena uzorci moraju sadržavati inficirane stanice pa se rabe: strugotine ili obrisci epitelnih stanica konjunktive, uretre i endocervikalnog kanala te aspirati iz jajovoda, Douglasova prostora i epididimisa. Iscjedak iz uretre, gnoj, obrisak vagine nisu adekvatni uzorci za kultivaciju i direktnu dijagnostiku antigena *C. trachomatis*. Ako se testom dokazuje nukleinska kiselina klamidija, može se upotrijebiti prvi mlaz prvoga jutarnjeg urina i iscjedak iz genitalnog trakta. Pri sumnji na novorođenačku pneumoniju uzorci za dijagnostiku nazofaringalni su ili traheobronhalni aspirati. LGV-klamidije mogu se izolirati iz prvotnog ulkusa, aspirata ogojenoga limfnog čvora, obriska rektuma i materijala dobivenih biopsijom zahvaćenih organa.

Izravno pretraživanje uzoraka

Bitna je kakvoća uzorka, koji mora sadržavati stanice s mjesta infekcije jer se klamidije nalaze isključivo u stanicama. Budući da su ET klamidija dovoljno velika da se mogu vidjeti svjetlosnim mikroskopom, a stvaraju intracitoplazmatske inkluzije, prvi su se dijagnostički postupci zasnivali na izravnom pretraživanju obojenih uzoraka. Danas se taj postupak, kao ni bojenje obriska cerviksa po *Papanicolaou* ne preporučuju jer nisu dovoljno osjetljivi. Primjena monoklonskih protutijela za specifične antigene ET-a omogućila je da se izravnom imunofluorescencijom (DFA) ili EIA-testom mogu izravno dokazati klamidijski antigeni u bolesničkom uzorku. Ti su imunocitokemijski postupci dokazivanja antigena slabije osjetljivi, posebice u asimptomatskim infekcijama, od izolacije na kulturi stanica (1-5).

Izolacija klamidija na staničnim kulturama (McCoy, HeLa, HL i Hep-2) najspecifičniji je postupak za dijagnostiku infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* i donedavno je bila "zlatni standard" ove dijagnostike. Prisutnost klamidija u uzgojenim stanicama dokazujemo, nakon inkubacije od 48 do 72 sata, bojenjem inkluzija po *Giemsi*, *Lugolovom* otopinom ili specifičnim monoklonskim protutijelima obilježenim fluorescentnom bojom. Osjetljivost metode kultivacije na stanicama relativno je niska i značajno ovisi o adekvatnosti biološkog uzorka (mora sadržavati inficirane stanice) i o vijabilnosti klamidija, koje mogu propasti zbog neadekvatnog transporta i skladištenja uzorka (1-5). Za dokaz novorođenačke klamidijske pneumonije i dalje se preporučuje kultiviranje aspirata nazofarinksa (1, 14).

Dokazivanje nukleinske kiseline klamidija

Novim molekularnim dijagnostičkim postupcima (hibridizacijski i amplifikacijski testovi) mogu se u biološkim uzorcima dokazivati klamidijske nukleinske kiseline. Komercijalno dostupni testovi amplifikacije nukleinske kiseline (NAAT) razlikuju se prema metodi amplifikacije i ciljnoj sekvenciji nukleinske kiseline, pa se rabe polimerazna lančana reakcija (PCR) i ligazna lančana reakcija (LCR). Ako se pravilno izvode, NAAT su osjetljivi i specifični, pa se uz uobičajene biološke uzorke dobivene invazivnim putem mogu rabiti i neinvazivni uzorci kao što su: prvi jutarnji urin, iscjedak iz uretre i obrisak vagine. Danas se molekularni amplifikacijski testovi drže testovima izbora za laboratorijsku dijagnostiku infekcija spolnog sustava uzrokovanih *C. trachomatis* u žena i muškaraca (1, 3, 14).

Serološka dijagnostika

Serološki testovi imaju ograničenu praktičnu vrijednost u dijagnostici akutnih infekcija *C. trachomatis* (akutne nekomplikirane infekcije sluznica genitalnog sustava i inkluzijski konjunktivitis). Osobe sa salpingitisom, epididimitisom i drugim složenijim infekcijama imaju viši titar protutijela, ali je u njih obično teško dokazati značajnu dinamiku titra protutijela. Serološka je dijagnostika (neizravna imunofluorescencija - IFA) važna kod novorođenačke pneumo-

nije jer se obično tijekom bolesti nalazi visok titar IgM-protutijela (IgG-protutijela nemaju značenja u dijagnostici, jer su ona još u to doba dobivena od inficirane majke). Bolesnici s LGV-om stvaraju protutijela koja možemo dokazati u RVK, ELISI i IFI. U RVK i ELISI dokazujemo protutijela za antigen koji je zajednički svim vrstama u porodici *Chlamydiaceae* (LPS). I u toj je bolesti teško dokazati značajan četverostruki porast titra protutijela, jer zbog prirode bolesti bolesnik obično dolazi liječniku nakon akutnog stadija. Zato se smatra da uz odgovarajuću kliničku sliku titar protutijela u RVK viši od 1:256 upućuje na vjerojatnu LGV-infekciju (1, 4). IFA je osjetljiviji i specifičniji test, jer dokazuje protutijela za antigene specifične za specijes i serovar na glavnom proteinu vanjske opne. I ovim je testom u LGV-infekcijama teško dokazati značajan porast titra protutijela, pa se titar protutijela IgM 1:32 i/ili IgG 1:2.000 za jedan od LGV-serovara smatra dijagnostički značajnim.

Prevenција

Infekcije genitalnog sustava uzrokovane klamidijama mogu se pokušati spriječiti (1, 3, 4, 14):

1. edukacijom populacije, posebice adolescenata, o sigurnijim spolnim običajima,
2. aktivnim traganjem za asimptomatskim nosiocima i dijagnosticiranjem infekcije,
3. promptnim liječenjem inficiranih osoba i njihovih spolnih partnera da bi se smanjio rizik od reinfekcije.

Budući da su klamidijske infekcije diljem svijeta najčešće u adolescentica, američki CDC preporučuje redovito godišnje testiranje i liječenje spolno aktivnih žena u dobi ≤ 25 godina s ciljem da se smanji prevalencija infekcija i prevenira nastanak zdjelične upalne bolesti i drugih komplikacija (14).

Međutim sve navedene mjere nisu sigurne, jer posebice kod asimptomnih infekcija klamidija perzistira u stanicama pa je upitan uspjeh antimikrobnog liječenja i česte su reinfekcije koje dovode do teških sekvela u oba spola. Stoga bi primjena djelotvorne vakcine, na čijem se istraživanju i pripremi intenzivno radi, bila najbolji način za prevenciju i kontrolu klamidijskih genitalnih infekcija u oba spola (9, 26).

Literatura

1. ESSIG A. Chlamydia and Chlamytophila. U: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, ur. Manual of Clinical Microbiology. 9. izd., Washington DC: American Society for Microbiology; 2007;1021-35.
2. STAMM WE, BATTEIGER BE. Introduction to Chlamydia and Chlamytophila. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7. izd., Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010;2439-42.
3. STAMM WE, BATTEIGER BE. Chlamydial diseases. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7. izd., Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010;2443-75.
4. PUNDA-POLIĆ V. Klamidije. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2. izd., Zagreb: Merkur A.B.D., 2001;343-59.
5. BROOKS GF, CARROLL KC. Chlamydiae. U: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA, ur. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 25. izd., New York: McGraw-Hill Companies; 2010;327-37.
6. HOGAN RJ, MATHEWS SA, MUKHOPADHYAY S, SUMMERSGILL JT, TIMMS P. Chlamydial persistence: beyond the biphasic paradigm. Infect Immun 2004 Apr;72(4):1843-55.
7. MPIGA P, RAVAOARIORO M. Chlamydia trachomatis persistence: an update. Microbiol Res 2006;161:9-19.

8. GOMBERG M. Perzistentna klamidijaska infekcija. *Medicus* 2003;12:179-88.
9. HAFNER L, BEAGLEY K, TIMMS P. *Chlamydia trachomatis* infection: host immune responses and potential vaccines. *Mucosal Immunol* 2008;1:116-30.
10. PAAVONEN J, KARUNAKARAN KP, NOGUCHI Y, ANTTILA T, BLOIGU A, DILLNER J i sur. Serum antibody response to the heat shock protein 60 of *Chlamydia trachomatis* in women with developing cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Nov;189(5):1287-92.
11. TIITINEN A, SURCEL H-M, HALTTUNEN M, BIRKELUND S, BLOIGU A, CHRISTIANSEN G i sur. *Chlamydia trachomatis* and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2006;21:1533-8.
12. DARVILLE T, HILTKE TJ. Pathogenesis of genital tract disease due to *Chlamydia trachomatis*. *J Infect Dis* 2010; 201 (Suppl 2): 114-25.
13. MIYAIRI I, RAMSEY KH, PATTON DL. Duration of untreated chlamydial genital infection and factors associated with clearance: Review of animal studies. *J Infect Dis* 2010;201(Suppl 2):96-103.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(Recomm Rep - 12):1-110.
15. QUIN TC, GAYDOS C, SHEPHERD M. Epidemiologic and microbiologic correlates of *Chlamydia trachomatis* infection in sexual partnerships. *JAMA* 1996;276:1737-42.
16. WAGENLEHNER FM, WEIDNER W, NABER KG. Chlamydial infections in urology. *World J Urol* 2006;24:4-12.
17. ŠKERK V, MARKOVINOVIĆ L, ZEKAN S i sur. The significance of *Chlamydia trachomatis* in urethritis and prostatitis – differences in therapeutic approach – Croatian experience. *J Chemother* 2009;21:63-7.
18. ŠKERK V, KRHEN I, FRANCETIĆ I, BARŠIĆ B, VRČIĆ H. Novi pogled na primjenu azitromicina u liječenju spolno prenosivih infekcija. *Medicus* 2004;13:111-7.
19. ŠKERK V, FRANCETIĆ I. Liječenje spolno prenosivih infekcija. *Pliva Učilište Glasnik* 2006, broj 18.
20. KOSKELA P, ANTTILA T, BJØRGE T, BRUNSVIG A, DILLNER J, HAKAMA M i sur. *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000 Jan 1;85(1):35-9.
21. ŠKERK V, ŽIGMAN T. Bakterijske spolno prenosive bolesti kao čimbenik u nastanku raka vrata maternice: suvremeni terapijski pristupi. *Medicus* 2006;15:309-16.
22. GILBERT DN, MOELLERING RC, ELIOPOULOS GM, CHAMBERS HF, SAAG MS, ur., *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 2010. 40. izd., Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc.;2010:12.
23. BAĆE A, BALEN TOPIĆ M, VINCE A, TEŠOVIĆ G, BAYER K, MLINARIĆ-GALINOVIĆ G i sur. Dojenačke infekcije *Chlamydia trachomatis* – koinfekcije i mogućnosti liječenja. *Pediatr Croat* 2002;46:127-32.
24. NIEUWENHUIS RF, OSSEWAARDE JM, GÖTZ HM, DEES J, THIO B, THOMEER GJ i sur. Resurgence of Lymphogranuloma venereum in Western Europe: An outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar L2 proctitis in the Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004;39:996-1003.
25. FENTON KA, IMRIE J. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the United States: why? *Infect Dis Clin N Am* 2005;19:311-31.
26. HAFNER L. Reducing the risk of *Chlamydia trachomatis* transmission: male circumcision or a female vaccine? *Future Microbiol* 2007;2:219-22.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Volga Punda-Polić, dr. med.

KBC Split

Klinički zavod za mikrobiologiju i parazitologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

21000 Split, Spinčićeva 1

e-mail: vpunda@kbsplit.hr

Primljeno/Received:

23. 1. 2012.

January 23, 2012

Prihvaćeno/Accepted:

17. 2. 2012.

February 17, 2012