

## Usta i spolno prenosive bolesti

### *The Mouth and Sexually Transmitted Diseases*

Ivan Alajbeg

Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Zavod za oralnu medicinu

10000 Zagreb, Gundulićeva 5

**Sažetak** Ovaj pregledni rad opisuje oralne aspekte spolno prenosivih bolesti (SPB). SPB se mogu vidjeti na oralnoj sluznici, bilo kao uzrok lokalne bolesti ili kao mjesto ulaska opće infekcije. K tomu, bez obzira na oralni ili genitalni put prijenosa, neke SPB mogu izazvati karakterističan oralni nalaz, koji često dovodi do postavljanja točne dijagnoze. U pregledu se nalaze osvrta na bakterijske (gonoreja, sifilis, klamidijaska infekcija), virusne (HSV-1 i 2, HPV, HIV) i kandidate infekcije, odnosno na njihove oralne poveznice. Posebna pozornost pridana je kontroverznim stajalištima, kao što su postojanje gonokoknog stomatitisa i uloga oralnog seksa u nastanku karcinoma usne šupljine. Uloga pružatelja oralne skrbi bit će od velike važnosti u multidisciplinarnom pristupu prevenciji i dijagnozi SPB.

**Gljučne riječi:** bolesti usta, oralna dijagnoza, gonoreja, sifilis, klamidija, herpetični gingivostomatitis, genitalni herpes, humani papilomavirus 16, prijenos zarazne bolesti, HIV, kandida albicans

**Summary** This review discusses oral aspects of sexually transmissible diseases (STDs). STDs can affect oral mucosa, either due to a local infection or a systemic infection. Furthermore, whether they are transmitted orally or genitally, some STDs may produce characteristic oral findings, which often lead to a correct diagnosis. The review addresses oral aspects of bacterial (gonorrhoea, syphilis, chlamydial infection), viral (HSV-1&2, HPV, HIV), and candidal infections. Special attention is given to controversial standpoints, such as the existence of gonococcal stomatitis and the role of oral sex in oral cancer development. The role of oral care professionals will be essential in a multidisciplinary approach to the prevention and diagnosis of STDs.

**Key words:** mouth disease, oral diagnosis, gonorrhoea, syphilis, Chlamydia, herpetic gingivostomatitis, genital herpes, human papillomavirus 16, transmission of infectious disease, HIV, Candida albicans

Usna šupljina ima trojako značenje u temi o spolno prenosivim bolestima (u daljnjem tekstu: SPB): mogućnost genitalno-oralne transmisije, karakterističan razvoj oralnih manifestacija i važnost profesionalnog rizika od transmisije.

Infekcije prenosive konvencionalnim heteroseksualnim kontaktom, onim koji uključuje kontakt genitalija obaju partnera, mogu se prenijeti i kontaktom koji uključuje genitalije jednog i usta drugog protagonista. Prilikom oralno-genitalnoga spolnog odnosa, pogotovo ako je riječ o produljenom trajanju kontakta, prisutno je trenje površine kože i površine sluznice. Tom prilikom može doći do prijelaza oralnih i genitalnih izlučevina s jedne na drugu osobu. Na taj se način uspješno mogu prenijeti mikroorganizmi koji zahtijevaju vrlo specifične povoljne uvjete za razmnožavanje i koji inače ne bi mogli preživjeti manje izravne načine prijenosa (npr. *T. pallidum*, *herpes simplex virus*).

SPB mogu biti sistemske infekcije, postajući predmetom profesionalnog interesa, zbog spomenutih oralnih manifestacija i rizika od transmisije. Mogući neželjeni kontakt stomatologovih ruku s mikroorganizmima prisutnim u krvi ili slini može dovesti i do prijenosa infekcije nespolnim pu-

tem. Tu su nam od posebnog značenja bolesti u kojih su usna šupljina ili orofarinks kolonizirani mikroorganizmima, bilo uz postojanje vidljivih oralnih lezija ili bez njih, kao i one bolesti u kojih se infektivni čimbenik nalazi u slini kao posljedica viremije ili bakteriemije koje prate sistemsku infekciju. Sam rizik za stomatologa značajno varira ovisno o bolesti, stadiju infekcije i vrsti kontakta (perkutana inokulacija oštrim instrumentom ili kontaminacija intaktne kože) (1). U posljednjih se 30-ak godina, dolaskom HIV-a, javlja veliki interes za nespolni put prijenosa takvih infekcija. S obzirom na česte manifestacije u usnoj šupljini, opravdan je interes članova stomatološkog tima za sifilis, gonoreju, herpes, hepatitis B i C i HIV, stoga je prikupljanje podataka o spolno prenosivim bolestima neodvojiv dio svake stomatološke anamneze.

U ovom radu opisuju se bolesti nastale prijenosom infekcije prilikom kontakta usne šupljine i spolnog organa, kao i oralne manifestacije SPB gdje nije nuždan genito-oralni prijenos. U tekstu su komentirane kontroverzije vezane za razlike prijenosa infekcije između uobičajenoga spolnog kontakta i oralno-genitalnoga odnosa. Detaljnije informaci-

je o bolestima koje opisuju terapijski protokoli nisu uključene u ovaj pregled. Više o tome može se pronaći u drugim člancima ovog broja. Glavne kategorije SPB od značenja za usnu šupljinu jesu bakterijske (uključujući klamidijske), virusne i gljivične bolesti.

## Oralni aspekti bakterijskih spolno prenosivih bolesti

### Gonoreja

Gonoreja je jedna od SPB kojoj se pripisuje oralno-genitalni prijenos, što je etablirano temeljem radova koje danas možemo nazvati povijesnima. Postoji opravdanost revizije takvog povijesnog stava. Suprotno od visoke incidencije uretralne gonoreje, oralne su lezije izuzetno rijetke, ili možda i ne postoje. Orožnjeli epitel otporan je na infekciju *N. gonorrhoeae*. Početna infekcija događa se na genitourinarnom i rektalnom epitelu te se opisuje i na epitelu orofarinksa. Tipična klinička slika podrazumijeva purulentni uretralni iscjedak (2). Ako je on neprimjetan ili ne postoji (asimptomatski), ili ako se ne liječi, tada prelazi u komplicirani stadij koji zahvaća okolne strukture i čak diseminiranu sistemsku infekciju u kojoj se razvija gonokokcemija, septički artritis i katkada kožni osip (3). Kao najteža rijetka komplikacija moguća je septikemija s gonokoknim endokarditisom (4).

Dok je rektum često ekstragenitalno sjelo gonokokne infekcije (u žena često i lokalnim širenjem inficiranih genitalnih sekreta, a u muških samo receptivnim analnim snošajem), nije sasvim jasno postoji li uopće oralna gonoreja. Dok se u udžbenicima i starijoj literaturi "gonokokni stomatitis" etablirao kao dogmatska činjenica, kritičkim osvrtom dolazimo do zaključka da je njegovo postojanje prijetno. Naime, objavljeni radovi koji zagovaraju postojanje "gonokoknog stomatitisa" temeljeni su na povijesnim publikacijama gdje su uzročno-posljedične veze i mogućnosti bakteriološke dijagnostike bile dvojbene. Pregledom literature nemoguće je dobiti jasnu i konzistentnu ideju što bi, u stvari, bili gonokokni stomatitis ili orofaringalna gonoreja. Dok jedni opisuju erozivne, eritematozne, pseudomembranozne promjene sluznice usne šupljine, drugi govore o nespecifičnoj grlobolji, a treći, pak, o asimptomatskom izolatu *N. gonorrhoeae* u onih koji imaju uretralnu gonoreju (5). Stoga se postavlja pitanje: postoje li "gonokokni stomatitis" i gonokokni faringitis?

### Postoji li "gonokokni stomatitis"?

Od 30-ih godina prikazivani su slučajevi različitih promjena (solitarni ulkus, gingivitis, membranozni gingivostomatitis, žučkaste ili žarkocrvene promjene) oralne sluznice kojima je pripisivana gonoreja kao etiološki faktor (6, 7). Međutim najvjerojatnije je bila riječ o nespecifičnim traumatskim lezijama povezanim s orogenitalnim spolnim činom. U potrazi za kliničkom fotografijom "gonokoknog stomatitisa"

pretraživanje literature ne donosi ploda. Jedino u svojim poznatim atlasima oralnih bolesti George Laskaris objavljuje fotografiju koju opisuje kao "gonokokni stomatitis", a koja nama oralnim medicinarima izgleda kao klasični slučaj erozivnog oralnog *lihena planusa*, što opravdano baca sjenu na vjerodostojnost fotografije (8). Uz to, moramo uzeti u obzir da posljednjih desetljeća opisi gonoreje u usnoj šupljini ne postoje, iako naslovni termin i dalje krasi stranice udžbenika i nastavnih visokoškolskih programa. Slagalicu upotpunjuje činjenica da prije pronalaska selektivnih medija za *N. gonorrhoeae* (Thayer Martin, NYC-medij) selektivnost podloga u to doba nije bila diskriminatorna prema drugim vrstama *Neisserije* (ili *Branchamella sp.*) i stoga je bilo nemoguće isključiti saprofitne oralne gonokoke, odnosno da se kod nespecifičnih oralnih lezija nije izoliralo "nešto drugo" umjesto gonokoka (1). Nadalje, danas dobro znamo da orožnjeli mnogoslojni pločasti epitel i slina imaju antimikrobni učinak koji onemogućuje razvoj zahtjevnih mikroorganizama kao što je gonokok. Iz svega spomenutoga sklon sam donijeti kritičan zaključak da "gonokokni stomatitis" najvjerojatnije ne postoji.

### Postoji li gonokokni faringitis?

Činjenica je da *N. gonorrhoeae* možemo izolirati iz područja faringalne sluznice, što je vjerojatnije kratko nakon oralno-genitalnog kontakta sa zaraženom osobom. Faringalna gonoreja je termin koji opisuje sve slučajeve u kojima je utvrđena prisutnost *N. gonorrhoeae* u farinksu i uključuje i sve asimptomatske slučajeve (9). Međutim nije jasno radi li se o kratkotrajnoj kolonizaciji ili pravoj infekciji. Moguće je da sama prisutnost *N. gonorrhoeae* u ždrijelu nije pouzdan dokaz bolesti, već bi mogao značiti kratkotrajnu kolonizaciju specijaliziranoga cilindričnog epitela mikroorganizmima koji su, inače, znatno bolje prilagođeni urogenitalnoj sluznici. Dok je orožnjeli epitel usta vjerojatno otporan na infekciju *N. gonorrhoeae*, faringalna je sluznica znatno nježnija i ne posjeduje obrambene mehanizme karakteristične za slinu.

U recentnoj studiji Manavi i sur. navode kako je u 131 slučaju faringalne gonoreje ona najčešće udružena s uretralnom i/ili analnom, dok je u manje od četvrtine slučajeva prisutna samo faringalno (10). Nova izraelska studija nedvojbeno potvrđuje da je prilikom nezaštićenog oralno-genitalnog odnosa moguć prijenos iz usta zaražene osobe na partnerov penis, pogotovo u slučaju odnosa s prostitutkama (11). Takav bi nam rezultat mogao biti argument da gonokokni faringitis postoji. Međutim u studiji je riječ o visokorizičnome spolnom ponašanju, ovdje su ženski partneri većinom bili prostitutke te je također moguće da je zbog čestote njihove spolne aktivnosti dovoljna faringalna kolonizacija u trajanju od nekoliko dana da bi se *N. gonorrhoeae* prenijela s jednog klijenta na drugoga. Nadalje, prostitutke vjerojatno češće prakticiraju "deep-throat" tehniku felacije, čime penis dolazi u kontakt i sa stražnjim faringalnim zidom gdje je epitel neorožnjen i susceptibilniji za obitavanje *N. gonorrhoeae* nego što je oralni epitel.

Druga studija navodi da je neopravdano nizak postotak uporabe kondoma prilikom felacije s prostitutkama, koji

prema studiji u Izraelu iznosi tek 60%, dok je čak 9% prostitutki uključenih u istraživanje (N=301) imalo pozitivan faringalni obrisak na *N. gonorrhoeae* (12).

Vrlo je važna jedna starija studija Wiesnera i suradnika (13). Kad je čitate, otvaraju se logična pitanja. Od svih bolesnika koji su došli u kliniku za SPB u 9-mjesečnom razdoblju njih 5,6% imalo je faringalni nalaz *N. gonorrhoeae*. Autori navode da su "simptomi faringitisa bili u korelaciji s felacijom, ali ne i u korelaciji s faringalnom gonokoknom infekcijom". Iz tog možemo iščitati da je prisutnost *N. gonorrhoeae* najčešće asimptomatska (čak u 80% slučajeva), dok su faringitični simptomi, u stvari, uglavnom posljedica mehaničke traumatizacije prilikom felacije. U članku se navodi da je među ispitanicima u 5 slučajeva utvrđena diseminirana sistemska gonoreja kojoj je faringalna gonoreja bila jedini identificirani prethodni *situs* infekcije. Dakle, na postavljeno pitanje realan je odgovor da gonokokni faringitis vjerojatno postoji i da se nezaštićenom felacijom može prenijeti. Pokazano je da faringalni nositelji gonokoka bez zahvaćenosti drugih dijelova tijela i bez liječenja izgube bakteriju tijekom 2-3 mjeseca, bez dokazane mogućnosti oralno-oralnog prijenosa tijekom tog vremena (1). Iz postojećih spoznaja i dalje nam ostaju kontroverzije radi li se u asimptomatskih slučajeva o infekciji ili kolonizaciji, koliko trajnoj i koliko opasnoj te zašto dolazi do prijenosa samo prilikom felacije, a nikada prilikom kunilingusa.

### Stomatološko liječenje oboljelih od gonoreje

Kako je gore spomenuto, *N. gonorrhoeae* moguće je izolirati iz farinksa i povremeno iz usne šupljine, bilo da je riječ o prisutnosti ili odsutnosti simptoma. U slučajevima diseminirane gonokokcemije, dokazano je da kožne lezije sadržavaju *N. gonorrhoeae* te je moguće da se tada organizam može pronaći i u ustima, osobito u slučajevima akutne diseminirane gonokokcemije s pozitivnim nalazom hemokulture na *N. gonorrhoeae*. Unatoč svim ovim izvorima zaraze nije zabilježen slučaj prijenosa nespolnim putem između zaražene osobe i stomatologa, s izuzetkom slučajeva gonokoknog konjunktivitisa kao posljedica laboratorijske nezgode. Uz standardne mjere zaštite profesionalni rizik od zaraze vjerojatno ne postoji.

### Sifilis

Sifilis je bakterijska SPB u koje je oralni aspekt izuzetno važan. Dobro je utvrđena činjenica da se sifilis, osim genito-genitalnim i genito-analnim putem lako može prenijeti i putem genito-oralnoga spolnog kontakta. Vrlo je infektivan i mogućnost prijenosa jednim spolnim kontaktom iznosi 30-50%. Osim primarnog sifilisa prenesenog genito-oralno, u sklopu sekundarnog i tercijarnog sifilisa mogu se razviti distinktno oralne lezije bez obzira na mjesto zaraze. Stoga je ovdje poznavanje bolesti sluznice usne šupljine važan preduvjet dobre kliničke dijagnostike.

Sifilis je kronična sistemska SPB s nekoliko stadija, s međuvremenim razdobljima kliničke remisije. Incidencija se sifilisa od početka uporabe penicilina značajno smanjila. U

Hrvatskoj je, primjerice, od 600-tinjak slučajeva 70-ih godina pala na kakvih 10-ak 2002. godine. Međutim danas opet bilježi porast incidencije na 50-ak registriranih (što zacijelo nije puna slika) slučajeva, i opet postaje žarištem zanimanja javnog zdravstva (14).

## Kliničke osobitosti sifilisa – oralni nalaz

### Primarni sifilis

*Ulcus durum* (tvrđi vrijed) kao primarna manifestacija bolesti na mjestu ulaska *T. pallidum* može se javiti u ustima ako je put prijenosa bio genito-oralan. Nastaje 3-4 tjedna nakon izlaganja, u mogućem rasponu od 10 do 90 dana. Usna šupljina drugo je najčešće mjesto pojavljivanja *ulcusa duruma*, odmah nakon genitalija. Klinički se opisuje kao blago uzdignuta, ulcerirana, čvrsta lezija koja je uglavnom okruglih rubova, indurirana s izdignutim rubovima. Prekrivena je sivkastom pseudomembranom. Ulceraciji prethodi papula. Veličina joj varira između 5 mm do nekoliko centimetara. Bezbolna je, osim u slučaju superinfekcije (15). Obiluje spirohetama i vrlo je zarazna. Lezija je uglavnom solitarna, ali može ih biti i nekoliko. Opisuje se na usnicama, jeziku, mekom nepcu, bukalnoj sluznici, gingivi, u tonzilarnim i faringalnim predjelima. Javlja se i regionalna limfadenopatija (16).

Objektivno sogleđavajući činjenice da oralni *ulcus durum* traje samo 10-ak dana (za razliku od genitalnoga koji može trajati više od 3, pa čak i do 6 tjedana) i cijeli bez ožiljka, da u Hrvatskoj imamo tek 50-ak slučajeva na godinu i da se *ulcus durum* ne razvije u svih bolesnika u primarnom stadiju, realna je pretpostavka o izuzetno maloj vjerojatnosti da će se stomatolog, pa čak i specijalist oralne medicine, u svome radnom vijeku susresti s *ulcusom durumom* u ustima. Stoga oralni nalaz primarnog sifilisa danas pripada više povijesti nego što bi imao praktično dijagnostičko značenje.

### Dijagnostički izazov kod primarnog sifilisa

Standardni dijagnostički postupci kod sifilisa opisani su drugdje (17, 18), a ovdje se navode samo specifični izazovi kod primarnog sifilisa akviriranog genito-oralnim putem. Kad sumnjamo na oralni *ulcus durum*, odnosno na postojanje primarnog sifilisa bez genitalnoga kliničkog nalaza, moramo znati da serološki test može pokazati lažno negativan nalaz. Naime, postoji "period prozora" dug 2-4 tjedna od vremena zaraze do serokonverzije u kojoj se proizvede dovoljna količina protutijela (IgM i/ili IgG). S obzirom na uglavnom negativan nalaz seroloških testova u to vrijeme, oralni je *ulcus durum* dijagnostički problem. Tada anamnestički podatak o rizičnome spolnom odnosu može biti od velike važnosti za postavljanje radne dijagnoze. Nažalost, u to vrijeme ni mikroskopiranje u tamnom polju nema dijagnostičke važnosti, zbog brojnih drugih komenzalnih treponema koje su normalan nalaz u usnoj šupljini, što bi često dovelo do lažno pozitivnog nalaza. Međutim od direktnih dijagnostičkih tehnika tada nam na raspolaganju stoji mikroskopiranje s pomoću antitreponemskih monoklon-



skih protutijela obilježenih fluoresceinom ili tehnika PCR-a kojom se dokazuju specifični geni *T. pallidum* (19-22).

### Sekundarni sifilis

Bez obzira na mjesto primarnog ulaska spiroheta, lezije sekundarnog sifilisa mogu izgledati izrazito raznoliko i mogu nalikovati brojnim drugim kožnim bolestima (23). Stoga se u povijesnomedicinskim zapisima sekundarni sifilis naziva "velikom simulatorom". Uz opće simptome (groznica, malaksalost, generalizirana limfadenopatija, glavobolja, bol zglobova), u obzir dolaze sve eflorescencije, od makulopapularnoga kožnog osipa do palmoplantarnih erupcija s ekfolijacijom, kao i djelomična alopecija (24). Osip se opisuje kao pleomorfan i lako ga je zamijeniti za alergiju, virusnu infekciju ili psorijazu. Jedino se bulozne promjene ne javljaju u stečenom sifilisu. Oralne promjene sekundarnog sifilisa značajno su češće od oralnog *ulcusa duruma* primarnoga. Iako češće od primarnoga, informacije o izgledu uglavnom potječu iz starijih prikaza slučajeva ili starijih fotografija u atlasima (čak i crno-bijelih fotografija), i malo je vjerojatno da će se hrvatski stomatolog susresti s takvim promjenama. Ako su praćene i kožnim osipom, klinička je sumnja opravdana, a tada će serološki testovi dovesti do konačne dijagnostičke potvrde. Oralne lezije u sklopu sifilisa jesu mukozni plak (franc. *plaque muqueuse*), široki kondilomi (grč./lat. *condylomata lata*) i fisurirana papula (engl. *split papule*) (25).

Važno je znati da se bolest može prenijeti i kontaminiranom slinom bolesnika sa sekundarnim sifilisom (1).

**Mukozni plak** je, u stvari, sluznični analog makulopapularnog osipa koji se javlja na koži (26). Riječ je o plitkim erozivnim promjenama prekrivenim bjelkasto-sivkastom pseudomembranom. Lezije su blago uzdignute i okružene eritematoznom podlogom. Može se pojaviti bilo gdje na jeziku, usnicama, obraznoj sluznici, nepcu i distalnim dijelovima usne šupljine. Na gingivi se ne opisuje. Na jeziku je lezija u prvo vrijeme blago izdignuta od okoline, da bi kasnije došlo do atrofije filiformnih papila, što se vidi kao jasno ograničeno područje. Na nepcu se opisuju "ulceracije nalik tragu puža" (engl. *snail-track ulcers*), što nastaje konfluiranjem mukoznih plakova. Lezija je uglavnom bezbolna, ali može biti umjereno osjetljiva. U slučaju manje traumatizacije lezija površinski krvari. Lezije su visokoinfektivne. Ostaje činjenica da se vrlo rijetko te promjene ispravno dijagnosticiraju prilikom prvog posjeta liječniku. Uglavnom se pogrešno sumnja na druge infektivne uzročnike ili na reakcije preosjetljivosti (npr. herpetične lezije u cijeljenju, nekrotični ulcerativni stomatitis, *erythema multiforme* u cijeljenju) (27, 28). Na slici 1. prikazan je slučaj sekundarnog sifilisa u homoseksualnog muškarca iz Londona, a slika je dobivena ljubaznošću dr. Tima Hodgsona iz Eastman Dental Hospital, London.

*Condyloma latum* opisuje se kao sivkasta, plosnata, vlažna (u ustima je, uglavnom, sve ionako vlažno), vrlo velika papula, koja katkad konfluira u plakove (slika 2). Javlja se u ustima, kao i na drugim vlažnim mukokutanima i intertriginoznim područjima (vulva, anus, skrotum, aksila). Promjene su uglavnom bezbolne (24-26).



Slika 1. Mukozni plak jezika kod sekundarnog sifilisa (ljubaznošću dr. Tima Hodgsona, EDH, London).



Slika 2. Široki kondilomi nepca kod sekundarnog sifilisa (ljubaznošću dr. Tima Hodgsona, EDH, London).

Ako se navedena promjena javi na kutu usana, tada se na osnovi izgleda naziva *fisurirana papula*. Zbog lokalizacije na komisuri usana dolazi do odvajanja dijela na gornjoj usni od dijela na donjoj usni, odnosno nastaje centralna fisura koja odvaja dva dijela, od čega i potječe ime. Često se može zamijeniti sa slučajem *angularnog heilitisa* (29).

### Tercijarni sifilis

Danas se tercijarni stadij, zahvaljujući liječenju, gotovo i ne susreće. Izuzetak je porast tercijarnog sifilisa u osoba zaraženih HIV-om, što je danas važan epidemiološki problem u homoseksualnim zajednicama i u prostituciji. Povezanost sifilisa i HIV-a dvosmjerna je. U HIV-pozitivnih je klinički tijek razvoja sifilisa burniji i u tih je bolesnika veća vjerojatnost razvoja tercijarnog sifilisa. Naime, klinička manifestacija sifilisa ovisna je o imunskom statusu domaćina, tako da bolesnici usporedno zaraženi *T. pallidum* i HIV-om pokazuju malignu kliničku sliku sifilisa, ali s vrlo usporanim razvojem uobičajenoga serološkog odgovora na sifilis, unatoč ranom razvoju sekundarnog i tercijarnog stadija (30). S druge strane, genitalne (pa i oralne) ulceracije kao diskontinuitet epitela potencijalno su mjesto ulaska HIV-a, što povećava mogućnost prijenosa.

*Gumma* je tipična lezija ovog stadija. Riječ je o kronično-destruktivnom granulomatoznom procesu. Javlja se bilo gdje u tijelu, pa tako i u usnoj šupljini (28). Nastaje kao posljedica reakcije preosjetljivosti na treponemu. *Gumma* je danas rijedak nalaz, dok su češći aortalni problemi (obliterirajući arteritis *vasa vasorum*) i neurosifilis. Oralne lezije tercijarnog sifilisa opisuju se najčešće na nepcu i jeziku, ali postoje opisi zahvaćenosti žlijezda slinovnica i čeljustnih kostiju. *Gummata* na nepcu uzrokuju perforaciju i oronazalnu komunikaciju. Diferencijalnodijagnostički može se zamijeniti s malignim tumorima, granulomom središnje linije, *Wegenerovim* granulomom i tuberkulozom (1).

Na jeziku se opisuje karakterističan *glossitis interstitialis*. Riječ je o prekanceroznoj leziji koja nastaje kao posljedica višestrukih manjih *gummata*, koje djelomično ožiljno cijele i dovode do razvoja promjena "tapecirana" izgleda. K tomu dolazi do potpune atrofije dorzalnih papila, uz razvoj hiperkeratotične površine nalik leukoplakiji (23, 25, 28). Poznato nam je da se planocelularni karcinom nikada primarno ne pojavljuje na dorzumu jezika (može biti na dorzumu kao posljedica širenja *per continuitatem* tumora nastalog na lateralnoj ili ventralnoj strani jezika). Izuzetak od tog pravila je *glossitis interstitialis*, koji predisponira nastanku karcinoma upravo na dorzumu jezika.

U starijih bolesnika koji se žale na nejasne boli u čeljustima, a koji nam ujedno priznaju anamnestički podatak o preboljelom sifilisu za što je vjerojatnost malena, pogotovo ako imaju trajno pozitivne serološke nalaze, moramo uzeti u obzir tercijarni neurosifilis kao mogući uzrok.

## Klamidijske infekcije

*Chlamydia trachomatis* najčešći je uzročnik bakterijskih spolno prenosivih infekcija, uzrokujući više od 90 milijuna novih infekcija svake godine. U Europi i SAD-u to su najčešće spolno prenosive bolesti uopće (31). Procjena je da je u Hrvatskoj od mladih spolno aktivnih stanovnika zaraženo čak 7,3% muškaraca i 5,3% žena (32).

Uzrokuje negonokokni i postgonokokni uretritis i klinički distinktnu limfoproliferativnu SPB, nazvanu *lymphogranuloma venereum* (33).

Nama je epidemiološki najvažniji nespecifični uretritis. Veliki je problem činjenica da je infekcija često asimptomatska te se stoga često ne provodi liječenje, što dovodi do kronične upalne bolesti zdjelice, izvanmaternične trudnoće i steriliteta (34).

Oralni nalaz povezan s klamidijom javlja se u sklopu kompleksa nazvanog *Reiterovim* sindromom (ili bolešću), odnosno reaktivnim artritismom. U manje od 1% bolesnika s nespecifičnim uretritismom razvije se *Reiterov* sindrom. Značajke *Reiterova* sindroma jesu trijas negonokoknog uretritisa, artritisa i konjunktivitisa. Artritis je, u stvari, reaktivan i opisuje se kao seronegativni sakroiliitis ili ankilozirajuća spondilartropatija (35, 36). Ostale kliničke osobitosti uključuju mukokutane promjene, koje obuhvaćaju *balanitis*, palmoplantarni *keratitis blenorragica* (odebljanje kože na dlanovima i tabanima) i oralne promjene (37, 38).

Oralni je nalaz *erythema circinatum migrans*, odnosno

tzv. "ektopični geografski jezik". Naime, geografski je jezik morfološka varijacija jezičnog pokrova, a ne patološko stanje. U slučaju *Reiterova* sindroma umjesto na pokrovu dorzuma jezika, serpiginozna i cirkularna područja u kojima bjeličaste linije zaokružuju eritematozna atrofična područja javljaju se na sluznici obraza i nepca. Granica je jasna i neravnih je linija. Te su promjene konzistentne s lezijama balanitisa.

Kontroverzija je histološka sličnost *erythema circinatum migrans* (koja se javlja u sklopu *Reiterova* sindroma na oralnim sluznicama, isključujući jezični pokrov) i geografskog jezika, kao i kožne psorijaze. Dodatno komplicira činjenica da se i sama oralna lezija može pojaviti u slučaju psorijaze (37).

*C. trachomatis* izoliramo u 80% slučajeva *Reiterova* sindroma, bez obzira na to postoji li klinički uretritis ili ne te je stoga smatramo glavnim etiološkim čimbenikom. Osim klamidije kao uzročnik uretritisa u obzir dolaze i *Mycoplasma*, kao i enterične bakterije *Shigella*, *Salmonella* i *Yersinia*. Uočena je predilekcija u ljudi s HLA-B27 (38-40).

Stomatološko liječenje bolesnika s *Reiterovim* sindromom ne znači rizik od transmisije infekcije putem orofaringalnih sekreta.

## Oralni aspekti virusnih spolno prenosivih bolesti

### Oralni i genitalni herpes

Od ukupno 8 poznatih herpes virusa koji uzrokuju infekciju u čovjeka (humani herpes virusi, HHV), za herpes simplex virus (HSV)-1 i HSV-2 zna se da se mogu prenijeti spolnim putem. Međutim spolni put nije jedini način prijenosa u slučaju HSV-1 i HSV-2. Poglavitno se HSV-1 najčešće prenosi oralno-oralnim putem (slinom) i uobičajenim socijalnim kontaktom, dok je HSV-2 u ustima posljedica oralno-genitalnog spolnog kontakta. Oba virusa uzrokuju promjene u ustima i na genitalijama, ali su lezije zbog HSV-1 uglavnom blaže i rjeđe recidiviraju nego u slučaju HSV-2, bez obzira na to radi li se o ustima ili genitalijama. Ipak ostaje da je za infekcije "ispod pojasa" zaslužan HSV-2 u 85% slučajeva (41).

Infekcija je proširena u općoj populaciji, do mjere da se virus smatra ubikvitarnim. U gotovo 90% odrasle populacije prisutna su protutijela, a u djece do 5 godina u 20% slučajeva. 40-60% obolijeva u pubertetu i adolescenciji. Zaraza najčešće prolazi kao asimptomatska primarna infekcija. U manjem dijelu tada dolazi do razvoja klinički manifestne infekcije, praćene oralnim promjenama i općim simptomima. Inkubacija traje oko 7 dana (42).

Oralne promjene vezane za HSV dijele se u primarne (sama infekcija) i rekurentne (reaktivacija virusa koji se nalazi u ganglijima). Primarna infekcija naziva se *gingivostomatitis herpetica* nakon koje dolazi ili do ozdravljenja ili razvoja latentnog – rekurentnog oblika.

### Gingivostomatitis herpetica

Opći simptomi primoinfekcije nastaju 1-2 dana prije erupcija, pri čemu dolazi do povišene tjelesne temperature, zimice i tresavice, praćene općom slabošću, mučninom, artralgijom, mialgijom i limfadenopatijom. Oralni je nalaz karakteriziran difuznim vezikularnim lezijama po cijelim ustima. Vezikule brzo rupturiraju ostavljajući nakupine malih bolnih erozija koje zatim konfluiraju (slika 3). Dominira akutni gingivitis s jakim eritemom i edemom (slika 4). Jezik je obložen zbog smanjene funkcije izazvane bolima (slika 5) (9).



Slika 3. Primarni herpetični gingivostomatitis - nepce (iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta).



Slika 4. Primarni herpetični gingivostomatitis - gingiva (iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta).

Dijagnoza na osnovi kliničke slike i anamneze iskusnomu je oralnom patologu uglavnom dovoljna. Međutim ovakav se nalaz daleko najčešće pogrešno dijagnosticira i bolesnici gotovo redovito nepotrebno dobivaju antibiotike širokog spektra, katkad i antimikotike. To nam govori osobno iskustvo, koje potvrđuje i literatura (44).

Ako bi mu se uputio bolesnik, specijalist oralne patologije u takvim bi slučajevima znatno mogao smanjiti nepotreb-



Slika 5. Primarni herpetični gingivostomatitis - jezik (iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta).

no izdavanje antibiotika i antimikotika. Dijagnostičke metode uključuju detekciju antitijela u parnim serumima (uzima se tijekom akutne faze i 6 tjedana nakon, usporedba radi serokonverzije), kultiviranje, imunofluorescenciju virusnih antigena te citološke pretrage. Uglavnom, pretrage nemaju svrhe u terapijskom smislu, jer bolest i sama prolazi prije dobivanja nalaza dijagnostičkih pretraga. Nakon infekcije ostaju trajno IgG-antitijela. Serokonverzija nakon oralne infekcije prevenirat će sljedeće infekcije (genitalne, keratitis). Međutim serokonverzija nakon infekcije HSV-1 neće prevenirati infekciju s HSV-2, iako će simptomi vjerojatno biti blaži nego u onih bez antitijela na HSV-1.

U slučaju imunokompromitiranih bolesnika mogao bi se ordinirati aciklovir peroralno, a u suprotnome samo analgetici i antipiretici. Dok je bolest samolimitirajuća i traje tek 10-ak dana, puno je važnije mirovanje, dobra hidratacija, kojom se sprječavaju teže komplikacije.

### Rekurentne HSV-infekcije usta

U 15-25% populacije koja se zarazi HSV-om može se razviti rekurentni herpes. Tada se zbog djelovanja reaktivirajućeg čimbenika (sunčanje, menstruacija, trauma, napor, imunodeficijencija,...) reaktivira virus u neuronu i počne se brzo razmnožavati u epitelu, zahvaćajući kožu i sluznice u inervacijskom području tog neurona. U slučaju usne šupljine riječ je o trigeminalnim ganglijima, dok je kod reaktivacije genitalnog herpesa riječ o virusima iz sakralnih ganglija. Tada dolazi do vezikula i ulceracija na penisu, vulvi, anusu i perineumu (42).

Vežano za usnu šupljinu, ako je lezija ekstraoralna, razvije se *herpes labialis*. Međutim ako se javlja intraoralno, tada se pojavljuje samo na "mastikatornoj" sluznici (keratiniziranoj sluznici, tj. onoj pod kojom se nalazi periost), i to kao *herpes gingivae* (slika 6) ili *herpes palati duri* (slika 7). Lezije se najčešće javljaju unilateralno. U svim je slučajevima riječ o sitnim erozijama nastalim rupturom vezikula. Dok je u ustima vlažno, one su pokrivene pseudomembranama, a na vermiliokutanoj granici usana prisutne su kruste. Lezije su visokoinfektivne, tako da stomatološko lije-





Slika 6. *Herpes gingivae* (iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta).



Slika 7. *Herpes palati duri* (iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta).

čenje može dovesti do prijenosa zaraze, dok su *herpetične zanoktice* prije "ere rukavica" bile česta profesionalna infekcija među stomatolozima. Analogno, insertivni oralni seks s osobom koja ima aktivan rekurentni oralni herpes, u osobe bez prethodne serokonverzije dovest će do genitalne infekcije. U liječenju je potrebno ili na vrijeme aplicirati topikalni aciklovir ili suzbiti sekundarnu infekciju te uključiti lokalnu analgeziju.

Oralni, kao i genitalni herpes, nakon rupture vezikula također ostavlja ulcerirano tkivo. Time bi mogao izazvati dijagnostičku dilemu s *ulcusom durumom* usne, pogotovu u slučaju anamnestičkog podatka o nedavnome rizičnom oralno-genitalnom kontaktu. Diferencijalnodijagnostički oralni i genitalni herpes razlikuju se od sifilitičnog *ulcusa duruma* time što značajno jače boli, kraće traje i često je praćen povišenom tjelesnom temperaturom, ali ponajviše time što je rekurentne prirode.

## Oralne lezije povezane s humanim papilomavirusom

Humani papilomavirus (HPV) izuzetno je infektivan i sveprisutan. Vrlo je proširen u općoj populaciji već od prvih dana života. Virus ima visoku specifičnost za ciljna tkiva, dominantno je prisutan na sluznicama i koži. Tako su i oralne sluznice ciljno tkivo obitavanja HPV-a i infekcije. Na oralnoj sluznici može biti prisutan ne uzrokujući kliničke promjene, ali može i uzrokovati različite benigne, a možda i maligne tvorbe. Kao i na ostalim epitelnim tkivima, humani papilomavirusi mogu inducirati hiperplastične papilomatozne i verukozne lezije pločastog epitela oralnih sluznica i perioralne kože (45).

*Oralni papilom* je benigni tumor sluznice, uglavnom uzrokovan genotipovima HPV 6 i HPV 11, a vjerojatno i HPV 2 i HPV 16. Ako je lokalizacija lezija keratinizirana površina usana, gingive, nepca, tada izgleda poput bradavice i izražena je pojačana keratinizacija, što onda leziji daje bijelu boju. Na nekeratiniziranoj sluznici (npr. obrazne sluznice) lezije su mekše i crvenije, a klinički ih je gotovo nemoguće razlikovati od fibrozne hiperplazije (slika 8). Na manjem povećanju lezije može se zamijetiti razgranana struktura nalik cvjetači. Histološki nalaz *oralnog papiloma* pokazuje tanke prstaste projekcije s centralnom vezivno-vaskularnom jezgrom pokrivenom hiperkeratotičnim i akantotičnim epitelom (46).



Slika 8. *Papilom sluznice usne šupljine* (iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta).

Oralni *condyloma acuminatum* u stvari je ista lezija, ali sa širokom, a ne peteljkastom bazom. Diferencijacija jedne od druge lezije uglavnom je akademska (slika 9). Iako su sve oralne lezije povezane s HPV-om najvjerojatnije infekciозne, najčešće se anamnestički ne nalazi podatak o prethodnom kontaktu s drugom zaraženom osobom, osim u slučaju recidivirajućih oralnih bradavica povezanih sa spolnim kontaktom, kojima onda pridajemo naziv *condyloma acuminatum*. Incidencija oralnih šiljatih kondiloma i simultana pojava s genitalnim kondilomima nisu poznate, ali su vjerojatno češće nego što se opisuje u literaturi te su često i posljedica orogenitalnoga spolnog čina. Virus je izrazito zarazan te se vjerojatnost infekcije jednim spolnim činom procjenjuje na oko 70%.



Slika 9. Šiljasti kondilom lateralne strane jezika (iz arhive Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta).

Oralna *verruca vulgaris* jest lezija koju uzrokuju genotipovi 1, 2, 4, 7 i 57, od toga se 2 i 4 najčešće povezuju s kožnim verukama. Najčešće se vide u djece zbog autoinokulacije kožnim bradavicama s ruku. Histološki, struktura je vrlo slična *papilomu*, ali ovdje su u površinskim dijelovima spinoznog sloja prisutne tipične velike svijetle stanice s piknotičnom jezgrom i nakupinom keratohijalina, tj. *koilociti*. Koilocitoza se smatra citopatološkim efektom HPV-a.

*Fokalna epitelna hiperplazija (Heckova bolest)* rijetka je oralna lezija koju karakteriziraju brojne oštro ograničene niske i mekane papule, rasprostranjene diljem oralne sluznice, endemski je rasprostranjena među Eskimima i južnoameričkim Indijancima. Gotovo ekskluzivno se povezuje s HPV-genotipovima 13 i 32 (u 90% slučajeva) i potpuno je benigna (45).

Potrebno je poznavati barem djeliče mozaika o prirodi HPV-a da bi se uopće jasno moglo definirati što je njegova kolonizacija, a što infekcija. Prisutnost HPV-a dokazana PCR-dijagnostikom oralnog obriska ili ispirka nije isto kao nalaz episomske DNK u uzorku tkiva, a kamoli integrirane virusne DNK. Nažalost, nepoznanica je ovdje izuzetno mnogo. Do koje je mjere HPV ubikvitaran i do koje je mjere nemoguće zaštititi se od njeđa govori podatak finske studije. HPV se na oralnoj sluznici i na genitalijama nastanjuje već 7 dana nakon rođenja. Tijekom prve 3 godine života oralni HPV nalazi se u 42% djece, a samo u 10% perzistira i nakon tog perioda. U iste djece genitalni nalaz HPV-a prisutan je u 36%, dok na kraju promatranog razdoblja perzistira u 1,5% slučajeva (47). Taj nam epidemiološki podatak govori da je čovjek uobičajen rezervoar HPV-a.

Interesantno je procijeniti ima li genitalni HPV veze s oralnim u iste osobe, odnosno radi li se o potpuno zasebnim događajima. Podudarnost HPV-genotipova oralnog i genitalnog nalaza u talijanskih žena iznosila je svega 21%, što nije bilo statistički značajno. Tek je metaanalizom s više od 1.000 uključenih sudionica dobivena genotipska podudarnost od 27%, što se pokazalo statistički značajnim (48). Rezultat se može protumačiti na način da oralni i genitalni HPV koegzistiraju neovisno.

## HPV i karcinom usne šupljine

U posljednjih 20 godina velik su zamah dobila istraživanja o HPV-u kao uzročniku raka usne šupljine, tj. oralnoga planocelularnog karcinoma (OPCK). Štoviše, pojavio se općeprihvaćeni trend o orogenitalnome spolnom kontaktu kao načinu transmisije virusa zaslužnog za razvoj određenih karcinoma usne šupljine. Drugim riječima, postavljena je premisa da će receptivni partneri zbog oralnog seksa dobiti rak orofarinksa, tj. da je OPCK i spolno prenosiva bolest (49). Dok je ta povezanost s karcinomom cerviksa dobro etablirana, uloga HPV-a u nastanku OPCK manje je jasna. Onkoproteini koje kodiraju geni E6 i E7 HPV-genotipa visokog rizika mogu interferirati s proteinima za regulaciju staničnog rasta. Onkoprotein E6 veže se i ometa p53 tumorsko-supresorski produkt, ili pak aktivira telomerazu, što objašnjava virusnu karcinogenezu (50, 51). To su karakteristike genotipa visokog rizika (npr. 16 i 18) i takve interakcije nisu opažene u slučajevima HPV-a niskog rizika (npr. 6 i 11). Uz navedeno, onkoprotein E7 veže se i ometa pRB-retinoblastom tumorski supresorski protein, i to znatno češće u slučaju HPV-a visokog nego niskog rizika (52). Navedene interakcije neki su od teoretskih modela o djelovanju HPV-a u karcinogenezi. Unatoč svemu navedenom jasno je da niti je HPV nuždan niti je dostatan za sve slučajeve OPCK i da pušenje i alkohol i nadalje ostaju glavni faktori rizika od nastanka OPCK.

Iako se u literaturi nalaz HPV-a najčešće navodi kao "HPV-infekcija", opravdanost takvog uopćavanja potrebno je terminološki propitati: prema postojećim podacima ne možemo zaključiti ništa drugo do da je HPV komenzal u usnoj šupljini, iako nam je njegov izvor nejasan. Literaturni izrazi "latentna HPV-infekcija" odnose se na puku kolonizaciju, a izraz "supklinička HPV-infekcija" trebao bi u sebi sadržavati dokazane promjene na epitelu. Tako kineska studija nalazi HPV u 75% slučajeva OPCK i čak 55% uredne oralne sluznice, a slovenska studija o usporedbi prevalencije HPV-a u OPCK i na urednoj sluznici pokazuje podatke o vrlo niskoj i sličnoj zastupljenosti HPV-a u obje skupine (8,4% u OPCK, prema 6,6% u normalnoj sluznici) (53, 54). Autori iz rezultata zaključuju da HPV ima vrlo skromnu ulogu u oralnoj karcinogenezi te da je povećan nalaz HPV-a posljedica sekundarne kolonizacije, a ne infekcije. Japanska studija utvrđuje visoku prisutnost HPV-a na urednoj oralnoj sluznici nositelja stomatoloških protetskih nadomjestaka (do 51%). Riječ je o starijim ljudima (više od 60 godina). Autori predlažu izraz "prisutnost", a oralnu sluznicu i protetske nadomjeske smatraju rezervoarom HPV-a (55). Vrlo su vrijedni nalazi nove britanske studije koji govore o oralnom nalazu HPV-a u djece. Autori su skupljali uzorke u 3 navrata na istim ispitanicima unutar 3 godine i uočili da je nalaz HPV-a uobičajen, ali prolazan u mlađoj dobi, te da su izvor HPV-a vršnjaci (56). Imajući to u vidu, shvatit ćemo da oralni nalaz pretrage na HPV ima vrlo ograničenu vrijednost i rijetko se iz bilo pozitivnog, bilo negativnog nalaza može nešto zaključiti. Iz gornjih je podataka vidljivo da među studijama postoje vrlo velika odstupanja prevalencije HPV-a. To ovisi o metodologiji uzorkovanja (obrisak, ispirak usta,...) i identifikacije (PCR, *in situ* hibridizacija), ali danas se sve češće nalazi podatak o prevalenciji HPV-a u OPCK u



iznosu od oko 35% (57).

U jednoj studiji o povezanosti HPV-a i OPCK promatrana je ekspresija survivina kao indeksa blokade apoptoze. Autori zaključuju da je survivin, kao nepovoljan prognostički faktor, češće izražen u HPV-negativnim nego u HPV-pozitivnim uzorcima OPCK (58). To bi značilo da HPV možda ima, u stvari, protektivnu ulogu, poboljšavajući prognozu OPCK.

U novije vrijeme publicira se sve više studija baziranih samo na epidemiološkim podacima, koje tvrde da se u posljednje vrijeme pojavio jedan distinktan tip OPCK i orofaringalnog planocelularnog karcinoma (OFPCCK); javlja se u mladih ljudi koji ne konzumiraju ni duhan ni alkohol i koji se javlja u distalnom dijelu usne šupljine (baza jezika, tonzila lingvalis, tonzila palatina, farinksa). Svi redom zaključuju da je riječ o karcinomima uzrokovanim HPV-om, koji je aktiviran oralno-genitalnim spolnim odnosom.

Navodi se da je incidencija OPCK baze jezika u Švedskoj od 0,15/100.000 iz 70-ih godina u porastu na 0,47/100.000 u 2007. godini, za što se u nedostatku drugih objašnjenja "optužuje" HPV (59).

Međutim u literaturi se ne nalazi nijedan dokaz o izravnoj uzročno-posljedičnoj vezi između HPV-a i OPCK, već samo možemo pretpostaviti da je istodobno povećanje incidencije nalaza HPV-a i povećanje broja, pogotovo tonzilarnog, OPCK više nego slučajno.

Nadalje se tvrdi da je u tih ljudi prognoza bolja nego u onih u kojih su se razvili OPCK i OFPCCK zbog alkohola i duhana (60).

Čak se vrlo hrabro tvrdi da bi u takvih ljudi bila primjerena poštenija terapija karcinoma, tj. da se uopće ne provodi kirurško liječenje, već samo kemoradioterapija ili pak samo kirurgija bez adjuvantne kemoradioterapije.

Prema navodima HPV-pozitivni (HPV+) OPCK razlikuju se od HPV-negativnih (HPV-) po tome što se češće otkrivaju u kasnom stadiju, s pozitivnim nalazom vrata i slabije su diferencirani. Unatoč tomu, HPV+ OPCK pokazuju bolju prognozu i preživljavanje nego HPV- OPCK (61).

Navodno je prognoza HPV+ OPCK toliko bolja da je smanjena smrtnost za 28% u odnosu prema HPV- OPCK. Kad se korigira u ovisnosti s lokalizacijom tumora, tada se zaključuje da HPV+ OPCK koji imaju lokalizaciju izvan orofarinksa (nalaze se u regijama izvan baze jezika, jezične i palatinalne tonzile i farinksa) imaju jednaku prognozu kao HPV- OPCK (62).

Dakle, kao da je riječ o različitoj etiologiji, iako je u oba slučaja HPV prisutan. Uz takve pokazatelje zaista je teško donositi zaključke.

Jedan logičan zaključak može biti: "karcinomi uzrokovani HPV-om imaju bolju prognozu", dok drugi može biti: "karcinomi koji su sekundarno kolonizirani HPV-om imaju bolju prognozu". Naime, iz postojećih spoznaja mi ne možemo tvrditi da je HPV zaista uzrokovao karcinom, jedino možemo reći da se nađe na karcinomu. Dakle, od pretpostavke da bi HPV kao sekundarno koloniziran na OPCK mogao biti "poželjan zbog kontrole ekspresije survivina" prešlo se na pretpostavku da je HPV "uzročnik OPCK s boljom prognozom".

Rizični faktori za takvu vrstu OPCK jesu broj seksualnih partnera, raniji prvi spolni odnos, prakticiranje oralnog seksa, genitalne bradavice i ranija dob.

U najnovijoj studiji objavljenoj u siječnju u JAMI nalazi se podatak da ukupno 7% stanovnika SAD-a ima oralni nalaz HPV-a. Znatno je češći u muškaraca (10,1%) nego u žena (3,6%), češći je u onih s ikakvim seksualnim iskustvom i raste s većim brojem partnera (63). Dopustite da se, radi slikovitog prikazivanja logičkih klopki blasfemično poslušim iskrivljenom logikom: iz priloženoga bi se moglo zaključiti da, budući da je češći u muških i da se prenosi oralno-genitalnim kontaktom, više muškaraca nego žena prakticira oralni seks. Nadalje, s obzirom na to da se HPV povezuje s OPCK korijena jezika i OFPCCK, dakle u distalnijim dijelovima usta, istom takvom logikom moglo bi se zaključiti da muškarci, u stvari, oralni HPV dobivaju felacijom, jer se implicira lokus zaraze koji ne bi mogao biti nakon kuni-lingusa. Ovaj groteskan način zaključivanja samo je pokazatelj koliko malo znamo i koliko podaci bazirani na epidemiološkim studijama mogu biti interpretirani prema želji ili trendu.

Stav da se karcinom prenosi oralnim seksom još je vrlo revolucionaran. Postoji realna vjerojatnost da su se unutar 30-godišnjeg razdoblja poboljšali zdravstvena skrb stanovništva, pristup liječenju, epidemiološki registri, dijagnostičke metode, što može dovesti do povećanja brojeva, i registriranih karcinoma i dijagnosticiranog HPV-a. Teško je vjerovati da bi oralni seks, koji je stečevina istočne i zapadne civilizacije od prapovijesti, do prije 10-ak godina bio rijetka praksa, a da je u posljednjih 10 godina odjednom postao "novi trend". Pogotovo je malo vjerojatno da se u doba HIV-a seksualna sloboda povećala u odnosu prema doba seksualne revolucije 60-ih i 70-ih. Ako smo zaista na putu da prihvatimo takav stav, u bliskoj budućnosti morat ćemo strepiti i od poljupca kao "načina transmisije infekcije koja dovodi do raka". Ili ćemo se, jednostavno, svi cijepiti i promatrati što se događa s epidemiološkim trendovima.

Pošteno bi bilo reći da postoji određena razina dokaza o impliciranosti HPV-a u razvoj OPCK, ali da sam nalaz virusa u ustima nije nikakav prognostički faktor za razvoj OPCK.

## **Oralno-genitalni prijenos HIV-a**

Format ovog pregleda bio bi preizdašan kad bi uključivao detalje o oralnim manifestacijama HIV-a. Međutim valja napomenuti važnost oralno-genitalnog odnosa u transmisiji HIV-infekcije. Dok se kondom dobro etablirao kao zaštitno sredstvo prilikom vaginalnog i analnog snošaja, za oralni seks to nije slučaj. Poljupcem se HIV ne prenosi te se zna o zaštitnim mehanizmima sline koji inaktiviraju virus. Stoga smo vrlo ležerni kad razmišljamo o sigurnosti oralnog kontakta u kontekstu HIV-a. Činjenica je da je mogućnost prijenosa HIV-a oralno-genitalnim odnosom manja nego analnim i vaginalnim putem, ali je ipak realna. Nije čak toliko malena da bi bila zanemariva. Prema objavljenim studijama procjenjuje se da je za 8% zaraze odgo-

voran receptivni oralni seks (64, 65). U tih je ljudi bio prisutan i neki oblik oralne infekcije, što je povećalo vjerojatnost prijenosa HIV-a. Identificirani su faktori rizika genito-oralne transmisije HIV-a: receptivni oralni odnos s ejakulacijom, visoki titar virusa i oštećenje integriteta oralne sluznice. Slina sadržava elemente koji inaktiviraju HIV (sekretorni leukocitni proteazni inhibitor, trombospondin), međutim njih nadjača volumen virusa u spermi osobe s visokim virusnim opterećenjem (66).

Iako je ta povezanost etablirana u slučajevima receptivnog oralnog seksa, mora se napomenuti da postoje i slučajevi prijenosa na insertivnog partnera prilikom felacije, kao i rijetki slučajevi gdje se sumnja na prijenos prilikom kunilingusa i anilingusa. U nekim od slučajeva opisuju se i upalne bolesti i lezije oralne sluznice uzrokovane traumom ili infekcijom (67).

## *Candida albicans*

Gljiva roda *Candida*, najčešće vrsta *albicans*, komenzalni je stanovnik usne šupljine, a isto tako i genitalne i analne sluznice. U usnoj šupljini oko 50% ljudi nosi *Candidu albicans*. U određenim povoljnim uvjetima (u slučaju promijenjenog imunskog odgovora domaćina ili promijenjenih lokalnih uvjeta) može prijeći u patogeni mikroorganizam, uzrokujući klinički vidljivu infekciju.

U usnoj šupljini najčešće se manifestira kao eritematozna kandidijaza, koju karakteriziraju crvenilo sluznice i depilacija jezika. Iako najtipičnije, ali nešto rjeđe, javlja se pseudomembranozna kandidijaza; nju karakteriziraju bijele naslage koje je moguće ukloniti s površine, a sastoje se od kolonija kvasnica, produkata njihova metabolizma, epitelnog detritusa i leukocita. U ustima se javlja i kronična hiperplastična kandidijaza, koju obilježava hiperkeratotični epitel karakteristično lociran na obraznoj sluznici iza kuta usana, tj. retrokomisuralno. U liječenju se ordiniraju antimikotici, međutim puno je važnije otkriti predisponirajući čimbenik koji dovodi do razvoja parazitskog odnosa jednog komenzala prema domaćinu (imunodefijencije, nedostatak sline, metaboličke bolesti, opetovana reinfekcija, antibiotici...) (68).

Dok standardni genito-genitalni spolni odnos ovdje nije od velikog značenja, oralno-vaginalni spolni odnos može biti uzrok razvoja recidivirajuće vulvovaginalne kandidijaze.

Dva su mehanizma kojima se to objašnjava: jedan je infekcija iz usta oralnog partnera, a drugi je prisutnost sline koja prilikom kunilingusa mijenja lokalne uvjete u vulvi i vagini. Dok prvi način nije potrebno pobliže objašnjavati, jer se čini logičnim, za drugi je važno reći da antimikrobni učinci sline koji inače u ustima kontroliraju razinu bakterija (tiocijanati, lizozim, laktoferin) u ovom slučaju poremete vaginalnu oralnu floru nenaviknutu na te sustave, pritom omogućavajući pojačani razvoj gljiva na račun suprimiranih bakterija (69). Istraživanja navode da kunilingus predisponira rekurentnoj vaginalnoj kandidijazi, ali ne razvoju vaginalne kandidijaze uopće, što upućuje na to da je češće riječ o patološkoj reaktivaciji postojeće gljive zbog prisutnosti sline nego o novoj infekciji prenesenoj iz usta oralnog partnera.

Kandidalni balanopostitis znatno je rjeđi od vulvovaginitisa i smatra se spolno prenosivom bolešću.

## Zaključak

Oralne manifestacije spolno prenosivih bolesti relativno su rijetke. U maloj zemlji kakva je Hrvatska oralne lezije kao posljedice spolnog kontakta rijetko se susreću čak i u specijalističkoj praksi. Iz tog bi razloga stomatolog trebao primarno preuzeti ulogu zagovaratelja zdravoga spolnog ponašanja i edukatora o rizicima genitalno-oralnog puta prijenosa zaraze, jer teško da će moći biti osoba koja često vidi i dijagnosticira oralne spolne bolesti. Takva uloga značila bi promjenu obrasca tradicionalnog djelovanja stomatologa, na što vjerojatno danas ni stomatolog ni njegov bolesnik još nisu spremni, što iz kulturoloških razloga, a što zbog tradicionalne percepcije stomatološke struke. Za stomatologe je to još uvijek teška tema razgovora s pacijentima. Danas stomatolozi nisu obučeni za razgovor o rizicima i transmisiji infekcija putem oralnog seksa. Za pravilan pristup takvoj tematici i za pravilno vođenje razgovora trebala bi ipak postojati određena dodatna izobrazba, vjerojatno putem tečajeva trajne edukacije. Dok se svi stomatolozi ne uključe u ovakve aktivnosti i ne počnu rutinski za svoje pacijente bilježiti podatke o spolno prenosivim bolestima, za opisanu kazuistiku bitan ostaje specijalist oralne medicine, koji kao dio multidisciplinarnog tima, zajedno s infektologom, dermatovenerologom, urologom, ginekologom i mikrobiologom djeluje u suzbijanju spolno prenosivih bolesti.

## Literatura

1. BRIGHTMAN VJ. Sexually transmitted and bloodborne infections. U: LYNCH MA, BRIGHTMAN VJ, GREENBERG MS, Eds. *Burket's Oral Medicine - diagnosis and treatment*, 9th Ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994;629-725.
2. EDWARDS S, CARNE C. Oral sex and the transmission of non-viral STIs. *Sex Transm Inf* 1998;74:95-100.
3. TRIGG BG, KERNDT PR, AYNALÉM G. Sexually transmitted infections and pelvic inflammatory disease in women. *Med Clin North Am* 2008;92(5):1083-113.
4. AKKINEPALLY S, DOUGLASS E, MORENO A. Tricuspid valve gonococcal endocarditis: fourth case report. *Int J Infect Dis* 2010;14(Suppl 3):e196-7.
5. LACHNER J, SHETTY V, NIEDERDELLMANN H. Gingival ulcer as an initial manifestation of gonococcal stomatitis. *Br Dent J* 1987;162(12):461-3.
6. FRAZER AD, MENTON J. Gonococcal stomatitis. *Br Med J* 1931;1(3675):1020-2.
7. KOHN SR, SHAFFER JF, CHOMENKO AG. Primary gonococcal stomatitis. *JAMA* 1972;219(1):86.
8. LASKARIS G. *Pocket atlas of oral diseases*, 2nd ed. Thieme, Stuttgart, 2006, p. 64-5.
9. BRUCE AJ, ROGERS RS 3rd. Oral manifestations of sexually transmitted diseases. *Clin Dermatol* 2004;22(6):520-7.
10. MANAVI K, ZAFAR F, SHAHID H. Oropharyngeal gonorrhoea: rate of co-infection with sexually transmitted infection, antibiotic susceptibility and treatment outcome. *Int J STD AIDS* 2010;21(2):138-40.
11. MOR Z, GEFEN D, LINHART Y, AMITAI ZS, DAN M, SHOHAT T. The contribution of oral sex to male urethral *Neisseria gonorrhoeae* infections in Tel-Aviv district, Israel. *Int J STD AIDS* 2011;22(5):251-5.
12. DAN M, POCH F, AMITAI Z, GEFEN D, SHOHAT T. Pharyngeal Gonorrhoea in female sex workers: Response to a single 2-g dose of azithromycin. *Sex Transm Dis* 2006;33(8):512-5.
13. WIESNER PJ, TRONCA E, BONIN P, PEDERSEN AH, HOLMES KK. *Clinical Spectrum of Pharyngeal Gonococcal Infection*. *N Engl J Med* 1973;288(4):181-5.
14. HZJZ. Syphilis u Hrvatskoj. Cited: 2012, Jan 29. Dostupno: <http://www.hzjz.hr/epidemiologija/syphilis.htm>.
15. LITTLE JW. Syphilis: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(1):3-9.
16. BARRET AW, VILLARROEL DORREMO M, HODGSON TA i sur. The histopathology of syphilis of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2004;33(5):286-91.
17. FRENCH P, GOMBERG M, JANIER M, SCHMIDT B, VAN VOORST VADER P, YOUNG H. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009;20(5):300-9.
18. MARINOVIĆ B, LIPOZENČIĆ J, LAKOŠ-JUKIĆ I. Sifilis danas. *MEDICUS*. 2009; 18(1):100-7.
19. ECCLESTON K, COLLINS L, HIGGINS SP. Primary syphilis. *Int J STD AIDS* 2008;19(3):145-51.
20. EGGLESTONE SI, TURNER AJL. Serological diagnosis of syphilis. *Commun Dis Public Health* 2000;3:158-62.
21. YOUNG H. Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect* 2000;76:403-5.
22. BUFFET M, GRANGE P, GERHARDT P i sur. Diagnosing *Treponema pallidum* in Secondary Syphilis by PCR and Immunohistochemistry. *J Invest Dermatol* 2007;127:2345-50.
23. SINGH AE, ROMANOWSKI B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. *Clin Microb Rev* 1999;12:187-209.
24. MULLOOLY C, HIGGINS SP. Secondary syphilis: the classical triad of skin rash, mucosal ulceration and lymphadenopathy. *Int J STD AIDS* 2010;21: 537-45.
25. SCOTT C M, FLINT SR. Oral syphilis-re-emergence of an old disease with oral manifestations. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(1):58-63.
26. KUMAR B, GUPTA S, MURALIDHAR S. Mucocutaneous manifestations of secondary syphilis in north Indian patients: a changing scenario? *J Dermatol* 2001;28(3):137-44.
27. LÓPEZ A, DELGADO E, ACOSTA M, SOMACARRERA M. Diagnosis of secondary syphilis due to oral lesions. *Oral Dis*. 2006;12(S1):10.
28. LEÃO JC, GUEIROS LA, PORTER SR. Oral manifestations of syphilis. *Clinics* 2006;61(2):161-6.
29. CARLESIMO M, PALESE E, MARI E, FELIZIANI G, La PIETRA M, De MARCO G, CAMPLONE G. Isolated oral erosions: An unusual manifestation of secondary syphilis. *Dermatol Online J* 2008;14:23.
30. ROMPALO AM, CANNON RO, QUINN TC, HOOK EW III. The association of biologic false positive serologic test results for syphilis with HIV positive infection. *J Infect Dis* 1992;165:1124.
31. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. Overview and estimates. Geneva: WHO;2001:10-3.
32. BOŽIČEVIĆ I, GRGIĆ I, ŽIDOVEC-LEPEJ S, ČAKALO JI, BELAK-KOVAČEVIĆ S, ŠTULHOFER A, BEGOVAC J. Urine-based testing for *Chlamydia trachomatis* among young adults in a population-based survey in Croatia: feasibility and prevalence. *BMC Public Health* 2011;11:230-6.
33. ŠKERK V, HADJINA G. *Chlamydia trachomatis* infekcije. *Infektol Glasn* 1999;19:17-23.
34. SKERLEV M, BALAJŽIN A. *Chlamydia trachomatis* Study Group (CTSG) i problematika klamidijских genitalnih infekcija. *MEDICUS*. 2009;18(1):25-7.
35. KOGA T, MIYASHITA T, WATANABE T, IMADACHI S, OSUMI M, SAKITO S, KUGA T, EGUCHI K, MIGITA K. Reactive arthritis which occurred one year after acute chlamydial urethritis. *Intern Med* 2008;47:663-6.
36. HALLER-SCHÖBER EM, EL-SHABRAWI Y. Chlamydial conjunctivitis (in adults), uveitis, and reactive arthritis, including SARA. Sexually acquired reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:815-28.
37. SCHNEIDER JM, MATTHEWS JH, GRAHAM BS. Reiter's syndrome. *Cutis*. 2003;71:198-200.
38. CHUDOMIROVA K, ABADJIEVA Ts, YANKOVA R. Clinical tetrad of arthritis, urethritis, conjunctivitis, and mucocutaneous lesions (HLA-B27-associated spondyloarthropathy, Reiter syndrome): report of a case. *Dermatol Online J* 2008;14:4.
39. DWORKIN MS, SHOEMAKER PC, GOLDOFT MJ, KOBAYASHI JM. Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by *Salmonella enteritidis*. *Clin Infect Dis* 2001;33:1010-4.
40. RIHL M, BARTHEL C, KLOS A i sur. Identification of candidate genes for susceptibility to reactive arthritis. *Rheumatol Int* 2009; 29:1519-22.



41. JONES CA. Vertical transmission of genital herpes: prevention and treatment options *Drugs* 2009;69(4):421-34.
42. WESTLEY S, SEYMOUR R, STAINES K. Recurrent intra-oral herpes simplex 1 infection. *Dent Update* 2011;38(6):368-70, 372-4.
43. EDWARDS S, CARNE C. Oral sex and the transmission of viral STIs. *Sex Transm Infect* 1998;74(1):6-10.
44. McWHINNEY P H, McINTYRE P. Use of antibiotics and antifungal agents in herpetic gingivostomatitis. *Br J Gen Pract* 1991;41:168.
45. ALAJBEG I, ALAJBEG ŽI. Oralne lezije povezane s humanim papiloma virusom. *Medix* 2003; 50:122-3.
46. ALAJBEG I. Humani papiloma virusi i oralne bolesti. *Medix* 2005; 58: 99-101.
47. RINTALA MA, GRENMAN SE, JARVENKYLA ME, SYRJANEN KJ, SYRJANEN SM. High-Risk Types of Human Papillomavirus (HPV) DNA in Oral and Genital Mucosa of Infants during Their First 3 Years of Life: Experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1728-33.
48. TERMINE N, GIOVANNELLI L, MATRANGA D i sur. Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: new data from an Italian cohort and a meta-analysis of the literature. *Oral Oncol* 2011;47(4):244-50.
49. GILLISON ML, KOCH WM, SHAH KV. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol* 1999;11(3):191-9.
50. WERNES BA, LEVINE AJ, HOWLEY PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990;248(4951):76-9.
51. KLINGELHUTZ AJ, FOSTER SA, McDUGALL JK. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. *Nature* 1996;380(6569):79-82.
52. MUNGER K, WERNES BA, DYSON N, PHELPS WC, HARLOW E, HOWLEY PM. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J* 1989;8(13):4099-105.
53. ZHANG ZY, SDEK P, CAO J, CHEN WT. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(1):71-4.
54. KANSKY AA, POLJAK M, SEME K, KOCJAN BJ, GALE N, LUZAR B, GOLOUH R. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal oral mucosa. *Acta Virol* 2003;47(1):11-6.
55. NISHIMURA Y, MAEDA H, HATTORI M i sur. Human papillomavirus infection in the oral cavity of denture wearers. *Nippon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi* 2004;48(5):713-22.
56. MANT C, KELL B, RICE P, BEST JM, BIBLE JM, CASON J. Buccal exposure to Human Papillomavirus type 16 is a common yet transitory event of childhood. *J Med Virol* 2003; 71:593-8.
57. JALOULI J, JALOULI MM, SAPKOTA D, IBRAHIM SO, LARSON PA, SAND L. Human papilloma virus, herpes simplex virus and epstein barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res* 2012;32(2):571-80.
58. LO MUZIO L, D'ANGELO M, PROCACCINI M i sur. Expression of cell cycle markers and human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma: use of fuzzy neural networks. *Int J Cancer* 2005;115(5):717-23.
59. ATTNER P, DU J, NASMAN A i sur. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer* 2010; 126:2879-84.
60. KLUSSMANN JP, MOOREN JJ, LEHNEN M i sur. Genetic signatures of HPV-related and unrelated oropharyngeal carcinoma and their prognostic implications. *Clin Cancer Res*. 2009;15(5):1779-86.
61. DAYYANI F, ETZEL CJ, LIU M i sur. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2010;2:15.
62. GILLISON ML, D'SOUZA G, WESTRA W i sur. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16 positive and human papillomavirus type 16 negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 407-20.
63. GILLISON ML, BROUTIAN T, PICKARD RK i sur. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 2012 Jan 26. [Epub ahead of print].
64. DILLON B, HECHT FM, SWANSON M i sur. Primary HIV infection associated with oral transmission: the Options Project UCSF. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, San Francisco, 2000 (abstract 473).
65. GRULICH AE, PRESTAGE G. Oral sex as a risk factor for HIV: a review of Australian data. HIV/AIDS and Related Diseases Social Research Conference, Sydney, May 2000.
66. HAWKINS DA. Oral sex and HIV transmission. *Sex Transm Infect*. 2001;77:307-8.
67. Department of Health. Report of a Working Group of the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS. Review of the evidence on the risk of HIV transmission associated with oral sex. June 2000.
68. CEKIĆ-ARAMBAŠIN A. i sur. Oralna medicina. Školska knjiga, Zagreb, 2005.
69. EDWARDS S, CARNE C. Oral sex and transmission of non-viral STIs. *Sex Transm Infect* 1998;74(2):95-100.

**Adresa za dopisivanje:**

Prof. dr. sc. Ivan Alajbeg, dr. stom.  
 Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
 Zavod za oralnu medicinu  
 10000 Zagreb, Gundulićeva 5  
 e-mail: alajbeg@sfzg.hr

**Primljeno/Received:**

20. 2. 2012.  
 February 20, 2012

**Prihvaćeno/Accepted:**

29. 2. 2012.  
 February 29, 2012