

## Bakterijske spolno prenosive bolesti kao čimbenik u nastanku raka vrata maternice: suvremeni terapijski pristupi

### *Bacterial Sexually Transmitted Diseases as a Risk Factor for Cervical Cancer: Contemporary Therapeutic Approaches*

**Višnja Škerk, Tamara Žigman**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Perzistentna infekcija humanim papilomavirusom dokazani je uzročno-posljedični faktor za nastanak preinvazivnih lezija i raka vrata maternice, ali postoji osnovana sumnja da i infekcija *C. trachomatis* ima ulogu u nastanku preinvazivnih i invazivnih lezija vrata maternice. Infekcija *C. trachomatis* često je povezana s infekcijom HPV-om. Moгуće je da *C. trachomatis* modificira djelovanje HPV-a na epitelne stanice vrata maternice. Najsvježija istraživanja upućuju na molekularne mehanizme onkogeneze kod infekcije *C. trachomatis*. Gonoreja i druge spolno prenosive infekcije rizični su čimbenici za nastanak cervikalnog karcinoma, one su biljeg (marker) prisutnosti HPV-a i rizičnoga spolnoga ponašanja oboljele osobe. Moгуće je da mikroorganizmi u bakterijskoj vaginozi utječu na cervikalni epitel lokalnom proizvodnjom nitrozamina u rodnici; oni se češće nalaze u žena s cervikalnom displazijom.

**Ključne riječi:** rak vrata maternice, spolno prenosive infekcije, čimbenici rizika

**Summary** Persistent infections with human papillomavirus have proven to be a risk factor for cervical lesions and cancer. However, *C. trachomatis* infection is also suspected to play a role in the development of preinvasive cervical lesions and cancer. *C. trachomatis* infection is often associated with the HPV infection. *C. trachomatis* modifies the HPV action on epithelial cervical cells. The latest research points out to molecular mechanisms of oncogenesis in *C. trachomatis* infection.

Gonorrhoea and other sexually transmitted diseases are risk factors for the development of cervical carcinoma, and they are a marker of HPV and risky sexual behavior of a diseased person. Microorganisms in bacterial vaginosis may affect the cervical epithelium through the local production of nitrosamine in the vagina. They are more often present in women with cervical dysplasia.

**Key words:** cervical cancer, sexually transmitted infections, risk factors

Rak vrata maternice drugi je po učestalosti maligni tumor u žena u svijetu i vodeći je uzrok smrti od malignih tumora u žena u zemljama u razvoju. U svijetu se godišnje dijagnosticira 500.000 novih slučajeva raka vrata maternice. U Hrvatskoj je prema posljednjim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo incidencija raka vrata maternice 16/100.000 žena. Vršak pojavnosti ove bolesti je u dobi između 45. i 54. godine života. Rak vrata maternice u 90% slučajeva nastaje preko predstadija, tzv. preinvazivnih lezija vrata maternice koje se javljaju 10–15 godina ranije, a dijagnosticiraju se citološkom probirnom (screening) metodom, Papanicolaouovim testom. Prema Bethesda sustavu citološke klasifikacije iz 2001. godine, predstadij raka vrata maternice je *skvamozna intraepitelna neoplazija visokog stupnja malignosti (High-grade SIL)*, što uključuje promjene

CIN2 i CIN3, te *karcinom in situ (CIS)*. Histološki se u 90–95% slučajeva radi o karcinomu pločastog epitela: skvamoznom ili planocelularnom karcinomu vrata maternice. U 5% slučajeva nastaje adenokarcinom vrata maternice i u 0–5% slučajeva ostali karcinomi. Rizični čimbenici u nastanku preinvazivnih lezija vrata maternice i cervikalnog karcinoma jesu: perzistentna infekcija humanim papilomavirusom visokog stupnja malignosti (16, 18, 31, 33...), rano stupanje u spolne odnose, multipli seksualni partneri, promiskuitetni muški partner, druge spolno prenosive bolesti u anamnezi, imunodeficijencija, multiparitet, niži socijalno-ekonomski status, loš nutritivni status, pušenje, loša genitalna higijena, upotreba oralnih kontraceptiva te deficijencija folata u prehrani. Rak vrata maternice dugo ne daje simptome. Prvi znak za postojanje bolesti može biti

abnormalan nalaz Papanicolaouova testa, a od simptoma to su postkoitalno vaginalno krvarenje, osjećaj nelagode u rodnici, vaginalni iscjedak neugodna mirisa te dizurične tegobe. Simptomi uznapredovale bolesti su konstipacija, hematurija, vaginalne fistule te opstrukcija uretera. Edemi nogu, bol u zdjelici te hidronefroza upućuju na zahvaćanje zdjeličnog zida. Rak vrata maternice daje udaljene metastaze u ekstrapelvične limfne čvorove, jetru, pluća i kosti (1).

Bakterijske spolno prenosive infekcije sudjeluju u koinfekciji s humanim papilomavirusom u onkogenezi karcinoma vrata maternice (2). U ovom ćemo članku dati pregled patogeneze i najvažnijih istraživanja bakterijskih spolno prenosivih infekcija kao kofaktora u nastanku raka vrata maternice: akutne i kronične klamidijske infekcije, infekcije gonokokom i bakterijske vaginoze.

## Klamidijska infekcija

Infekcija *C. trachomatis* najčešća je bakterijska infekcija koja se prenosi spolnim kontaktom. Svake godine u svijetu se bilježi oko 50 milijuna novoinficiranih, od čega u Sjedinjenim Američkim Državama 4 milijuna, sa stopom prevalencije višom od 10% u seksualno aktivnih adolescentnih djevojaka (u Hrvatskoj 4–16%). Klamidijska infekcija vodeći je uzrok sljepoće, kao i vodeći uzrok infertiliteta koji se može prevenirati. Vodeći je uzrok zdjelične upalne bolesti u žena, a posljedično tomu je i rizik od ektopične trudnoće povećan 7–10 puta. Dugoročna manifestacija klamidijske infekcije je i kronična abdominalna bol povezana s priraslicama jajovoda i jajnika. Povećan je rizik od stjecanja drugih spolno prenosivih infekcija, npr. HIV-infekcije. Trudna žena s klamidijskom infekcijom prenosi infekciju na plod tijekom

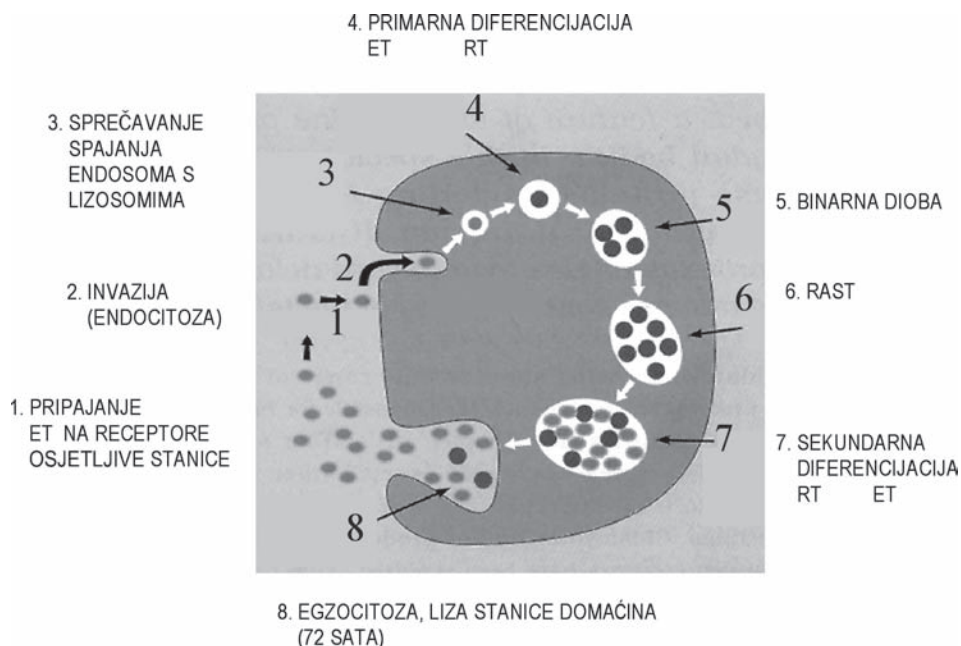
porodaja, što može rezultirati klamidijskom pneumonijom u novorođenčeta, kao i klamidijskim konjunktivitisom (3).

U Hrvatskoj je od 1991. godine obavezno prijavljivanje klamidijske infekcije, tako da je prema podacima epidemiološke službe Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo do 31. 12. 2002. prijavljeno oko 5.000 slučajeva, u 2003. godini 996 novih slučajeva, u 2004. 902 nova slučaja, u 2005. 737 novih slučajeva, a 2006. 966 slučajeva infekcije klamidijom.

Glavni izvor infekcije je asimptomatska infekcija, koja se pronalazi u 70% inficiranih žena i u 50% inficiranih muškaraca. *C. trachomatis* dokazuje se u farinksu u 3,5% žena s urogenitalnom klamidijskom infekcijom, u rektumu u 5% žena te u rektumu u 4–8% homoseksualaca.

*Chlamydia trachomatis* jedan je od četiri specijesa u rodu *Chlamydia* (*C. pecorum*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae* i *C. trachomatis*). Može se razvrstati u 18 serovara prema tipizaciji s monoklonskim protutijelima. Serovari A, B, Ba i C povezani su s trahomom, serovari D-K povezani su s infekcijama genitalnog trakta, a serovari L1-L3 s veneričnim limfogranulomom.

Klamidija je malen, gram-negativni, obligatno unutarstanični mikroorganizam s afinitetom prema stanicama pločastog i cilindričnog epitela (slika 1). *In vitro* raste na staničnim kulturama, kao što su npr. McCoy, HeLa, HL i Hep2 stanične kulture. U izvanstaničnom miljeu je u obliku tzv. elementarnog tjelešca, što je metabolički inaktivna infektivna čestica veličine 300–400 nm. Jednom kada uđe u osjetljivu stanicu domaćina, elementarno tjelešće sprečava fuziju fagosoma i lizosoma i transformira se u neinfektivnu unutarstaničnu česticu, tzv. retikularno tjelešće veličine 800–1000 nm. Kada se unutar stanice sintetizira dovoljan broj retikularnih tjelešaca, neka se transformiraju natrag u elementarna tjelešća koja izlaze iz zaražene stanice i infi-



Slika 1. Razvojni životni ciklus klamidije

Legenda:

ET = elementarno tjelešće

RT = retikularno tjelešće

ciraju druge. Ovo je jedinstveni bifazični životni ciklus klamidije koji je prilagođen na unutarstanične i izvanstanične okolinske uvjete (4).

No, klamidije se mogu unutar stanice pod određenim uvjetima pretvoriti u tzv. perzistentno tjelešće, što je ustvari povećano, atipično retikularno tjelešće. Tada se govori o tzv. perzistentnoj klamidiji infekciji o kojoj je u 2. broju MEDICUSA iz 2003. godine pisao Mikael Gomberg iz Centralnoga znanstvenoistraživačkog kožno-venerološkog instituta Rusija u Moskvi. Pod pojmom perzistentna infekcija razumijeva se stanje u kojem se organizam domaćina ne može osloboditi mikroorganizma, što s vremenom dovodi do trajnoga štetnog djelovanja za domaćina (slika 2).

Moguće je da perzistencija klamidija ima ulogu u kokarcinogenezi kod karcinoma vrata maternice, kao i u patogenezi razvoja autoimunskih reakcija kod klamidijских infekcija. *In vitro* se stanje perzistencije može izazvati stvaranjem deficitarne hranjive podloge, djelovanjem antibiotika i upotrebom imunoloških preparata kao što je IF- $\gamma$ . Prilikom perzistencije klamidije gube sposobnost inficiranja stanične kulture, a budući da infekciju može uzrokovati samo elementarno tjelešće klamidija, u stanju perzistencije one ne završavaju svoj razvojni ciklus, pa ne dolazi do razvoja elementarnih tjelešaca nove generacije. Čimbenici koji omogućuju razvoj perzistentne klamidijске infekcije kod liječenih bolesnika jesu: trajanje infekcije duže od 2 mjeseca, prethodne epizode urogenitalne klamidijске infekcije u anamnezi, neučinkovitost prethodno provedene terapije klamidijске infekcije, liječenje pratećih bolesti, tj. upotreba antibiotika neučinkovitih na klamidiju, insuficijencija imunskog sustava te izostanak klamidijске infekcije kod spolnog partnera (5).

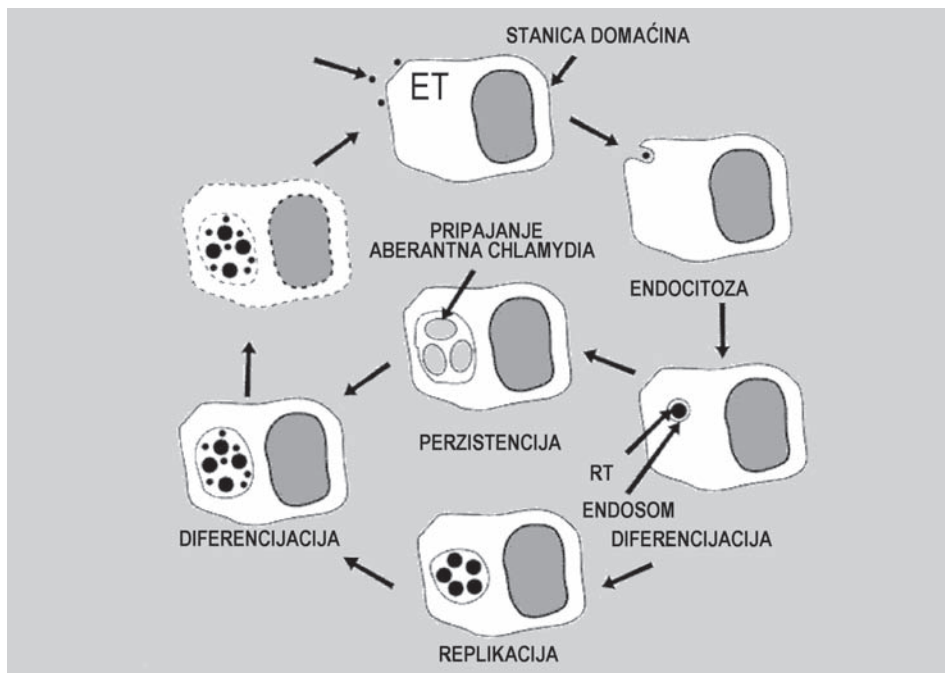
Novije studije pokazuju da glavni protein vanjske membrane (MOMP, *major outer membrane protein*) od 40 kd i

protein toplinskog šoka od 60 kd (HSP, *heat shock protein*) imaju ulogu u imunopatogenetskom odgovoru na klamidiju. U perzistentnoj klamidijскоj infekciji dolazi do stvaranja proupalnih kemokina, citokina, faktora rasta i drugih staničnih modulatora, time zaražene stanice podupiru perzistentnu kroničnu upalu, što dovodi do stanične proliferacije, remodeliranja tkiva i ožiljkavanja. U perzistentnoj infekciji inhibirana je apoptoza zaraženih stanica te se uspostavlja ravnoteža između domaćina i parazita. Dakle, o staničnom imunskom odgovoru ovisi hoće li infekcija biti izliječena ili će progredirati u kronicitet (5).

Klinički oblici genitourinarne klamidijске infekcije su: uretritis, uretralni sindrom, epididimitis, prostatitis, cervicitis, endometritis, salpingitis, perihepatitis, perisplenitis, peripendicitis, izvanmaternična trudnoća, proktitis, kronična zdjelična bol, spontani pobačaj, prijevremena ruptura plodnih ovoja, prijevremeni porođaj, reaktivni artritis, Reiterov sindrom, supklinička infekcija te najčešće asimptomatska i oligosimptomatska infekcija koje dugoročno mogu izazvati velika oštećenja (4).

Slijedi kronološki pregled istraživanja o povezanosti infekcije *Chlamydom trachomatis* i povezanosti s karcinomom vrata maternice.

Anttila i suradnici u istraživanju iz 2001. godine zapitali su se je li rizik od nastanka karcinoma vrata maternice u klamidijскоj infekciji povezan s određenim serotipom klamidije. Longitudinalna, *nested case-control* studija provedena je u Finskoj, Norveškoj i Švedskoj, a za analizu su poslužili serumi 530.000 žena koje su donirale krv u banku seruma. Podaci o karcinomu vrata maternice dobiveni su iz nacionalnih registara za rak. Analizirano je 128 seruma žena kojima je dijagnosticiran invazivni karcinom cerviksa najmanje 12 mjeseci nakon donacije seruma, a svaka je žena imala 3 pripadajuće kontrole. Mjerena su specifična



Slika 2. Razvojni ciklus klamidije s prikazom stadija perzistencije

Legenda:

ET = elementarno tjelešće

RT = retikularno tjelešće

IgG-antitijela na 10 različitih serotipova klamidije, kao i IgG-antitijela na HPV-tipove 16, 18, 33 i serumske razine kotinina kao surogat markera za pušenje. Kao mjera povezanosti određenog serotipa klamidije i karcinoma cerviksa poslužio je *odds ratio* (OR). Serotip G pokazao je naj snažniju povezanost s karcinomom cerviksa (OR=6,6; CI 6-27). Nešto slabiju povezanost pokazuju serotipovi I (OR=3,8; CI 1,3-11,0) i D (OR=2,7; CI 1,3-5,6). Prisutnost više od jednog serotipa povećava statističku povezanost s cervikalnim karcinomom ( $p < 0,01$ ). Autori zaključuju da je serotip G klamidije snažno povezan s kasnijim razvojem karcinoma vrata maternice. Istodobno izloženost više serotipova dodatno povećava rizik. Istraživanje snažno podupire hipotezu da postoji povezanost između prošle klamidijske infekcije i razvoja cervikalnog karcinoma (6).

Reesink-Peters i suradnici proučavali su povezanost anti-klamidijskih protutijela i stupnja CIN-a. Studija je provedena u Nizozemskoj, a analiziran je serum 727 žena s abnormalnim PAPA nalazom. Autori zaključuju da prisutnost cirkulirajućih antitijela u serumu žena s abnormalnim PAPA nalazom nije povezan sa stupnjem cervikalne lezije te da *C. trachomatis* najvjerojatnije nema važnu ulogu u progresiji bolesti (7).

Studija Finana, Tamima i Almawija provedena je 2001. godine u St. Georges Hospital u Beirutu. Autori su pokušali dokazati međusobnu povezanost između infekcije *C. trachomatis* i HPV-om u nastanku preinvazivnih lezija vrata maternice. Uzeti su endocervikalni uzorci 121 žene koji su testirani na DNK *C. trachomatis* i HPV-a PCR metodom. 21 od 44 (48%) HPV-pozitivnih uzoraka bio je istodobno pozitivan i na *C. trachomatis* u usporedbi s 11 od 47 (23%) HPV-negativnih uzoraka, a razlika je statistički značajna. Ovi rezultati upućuju na povezanost klamidijske i HPV-infekcije u progresiji CIN-a. Infekcija HPV-om i CT su povezani događaji i zajedno bi mogli imati ulogu u nastanku cervikalnog karcinoma modifikacijom imunskog sustava domaćina i/ili cervikalnog epitela što ubrzava razvoj i progresiju CIN-a i cervikalnog karcinoma (8).

Novo istraživanje Tamim, Finan i suradnici provode 2002. godine. Istražena je uloga *C. trachomatis* kao kofaktora s HPV-om u etiologiji CIN-a. U studiju je uključeno 129 žena, od kojih je 80 bilo negativno, a 49 pozitivno na HPV DNK testirane PCR metodom. Proporcija CT DNK-pozitivnih žena značajno je statistički veća u HPV DNK-pozitivnih žena (29/49) nego u HPV-DNK-negativnih žena (10/80), a razlika je statistički značajna. Rezultati ove studije samo su potvrda rezultata prve slične studije istih autora da je *C. trachomatis* kofaktor s HPV-om u nastanku karcinoma vrata maternice, vjerojatno putem modulacije imunskog odgovora domaćina ili precipitiranjem kronične upale (9).

Populacijska prospektivna studija Wallina, Wiklunda i suradnika objavljena 2002. godine, provedena je u Karolinska institutu u Švedskoj tijekom 26 godina, a analizirani su uzorci citoloških obrisaka i bioptičkih materijala PCR-metodom na DNK *C. trachomatis* i HPV-a. Studija je obuhvatila 118 žena s karcinomom vrata maternice i isto toliko zdravih žena u kontrolnoj skupini. U skupini žena oboljelih od karcinoma vrata maternice DNK *C. trachomatis* izolirana je u 8% slučajeva, dok u kontrolnoj skupini nije izolirana. Nije

nađena povezanost između klamidijske i HPV-infekcije. Međutim, dobiveno je da je relativni rizik od nastanka cervikalnog karcinoma u žena s preboljelom ili kroničnom klamidijom uz pozitivan HPV DNK iznosio 17,1. Zaključeno je da postoji povišen rizik od nastanka raka vrata maternice u žena s klamidijom (10).

Studija Nessa i suradnika iz 2003. god. provedena u Pittsburghu pokazuje snažnu povezanost između preboljele i/ili kronične infekcije *C. trachomatis* i pojavnosti raka jajnika. Mjerena su IgG-protutijela na serotip D *C. trachomatis*, kao i IgG-protutijela na HSP od 60 kd *C. trachomatis*. Šansa za nastanak raka jajnika je 90% veća za žene s najviše protutijela u odnosu na one s najmanje protutijela, dakle moguće je da *C. trachomatis* utječe i na nastanak raka jajnika (11).

Multicentrična *case-control* studija Smitha i suradnika iz 2004. godine provedena je u Francuskoj, Italiji, Kostariki, Španjolskoj, Brazilu, Nizozemskoj, Kanadi, Tajlandu, Filipinima, Maroku i Peruu. Mjeren je titar antiklamidijskih protutijela u 1.238 žena s invazivnim cervikalnim karcinomom i 1.100 žena u kontrolnoj skupini. U skupini HPV DNK-pozitivnih žena prisutnost antiklamidijskih protutijela povećava rizik od nastanka invazivnog karcinoma pločastih stanica, ali ne i od adenokarcinoma. Taj rizik raste što je titar antiklamidijskih protutijela viši. Autori donose zaključak da *C. trachomatis* djeluje kao kofaktor s HPV-om za nastanak invazivnog karcinoma pločastih stanica cerviksa (12).

Istraživanje iz Atlante Samoffa i suradnika, publicirano 2005. godine, bavi se povezanošću infekcije *C. trachomatis* s perzistencijom HPV-tipova visokog rizika. Uzeti su uzorci 282-ju adolescentica u dobi od 13 do 19 godina koji su testirani na HPV, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* i bakterijsku vaginozu na početku i nakon šestomjesečnog praćenja. Zaključili su da je perzistencija HPV-a visokog rizika najjači rizični faktor za nastanak cervikalnog karcinoma, a upravo je istodobna prisutnost *C. trachomatis* snažno povezana s perzistencijom HPV-a (13).

Istraživanje Schlotta i suradnika iz 2005. godine zadire u molekularne mehanizme onkogeneze u infekciji vrata maternice *C. trachomatis*. *C. trachomatis* ima sposobnost modulacije humanih tumor-supresorskih gena i onkogeni. Autori su za istraživanje uzeli dvije vrste uzoraka: kulturu staničnih fibroblasta tretiranih s IF $\gamma$ , zaraženih i nezaraženih *C. trachomatis* i 40 uzoraka transformacijske zone cerviksa pozitivnih na *C. trachomatis*, ali negativnih na HPV DNK standardnom PCR-metodom. Kultura stanica zaraženih klamidijom pokazala je dvostruki pad ekspresije tumor-supresorskoga gena Caveolin-1 i pojačanu ekspresiju onkogeni c-Myc, bitnih za onkogenezu. U tkivu zaraženom klamidijom ekspresija mRNK gena Caveolin-1 pala je 4,7 puta u odnosu na kontrolu, a ekspresija c-Myc gena porasla je 2,1 put u odnosu na kontrolu, mjereno PCR-metodom. Dakle, onkogeni potencijal *C. trachomatis* dokazan je *in vivo*, na tkivu transformacijske zone cerviksa, kao i *in vitro*, na kulturi staničnih fibroblasta (14).

Iz navedenog pregleda literature možemo zaključiti da je perzistentna infekcija humanim papilomavirusom dokazani uzročno-posljedični faktor za nastanak preinvazivnih

lezija i raka vrata maternice, ali postoji osnovana sumnja da i infekcija *C. trachomatis* ima ulogu u nastanku preinvazivnih i invazivnih lezija vrata maternice. Infekcija *C. trachomatis* često je povezana s infekcijom HPV-om. Moguće je da *C. trachomatis* modificira djelovanje HPV-a na epitelne stanice vrata maternice. *C. trachomatis* najvjerojatnije u kombinaciji s HPV-om sudjeluje u razvoju preinvazivnih lezija vrata maternice. Serološka istraživanja pokazuju da je serotip G najčešće prisutan u žena s karcinomom vrata maternice, a nešto rjeđe i serotipovi D i I. Najsvježija istraživanja upućuju na molekularne mehanizme onkogeneze kod infekcije *C. trachomatis*. Koliki je stvarni onkogeni potencijal klamidije na nastanak preinvazivnih i invazivnih lezija vrata maternice pokazat će daljnja istraživanja na ovom području (2).

Dijagnoza infekcije *C. trachomatis* postavlja se citološki što se rabi kod dijagnoze trahoma i novorođenačkog inkluzijskog konjunktivitisa, izolacijom na staničnim kulturama, detekcijom antigena i hibridizacijom nukleinskih kiselina, DNK-amplifikacijskim testovima (PCR) i serološkim metodama (3, 4).

Samo po sebi nameće se razmišljanje o važnosti rane dijagnoze i adekvatnog liječenja klamidijske infekcije i drugih spolno prenosivih infekcija. Kada pred nama stoji bolesnik s jednom spolno prenosivom infekcijom, velika je šansa da on istodobno ima više spolnoprenosivih infekcija. Ne liječimo samo bolesnika već i sve njegove spolne partnere. Terapija mora biti jednostavna, lako primjenjiva i adekvatna, što će spriječiti širenje infekcije među populacijom (15, 16).

Kriteriji za izbor lijeka u liječenju spolno prenosivih infekcija (tablica 1) prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji su: visoka djelotvornost lijeka (najmanje 95% mikrobiološke učinkovitosti), niska cijena, prihvatljiva toksičnost i podnošljivost, mala mogućnost poticanja rezistencije uzročnika, jednostavna, po mogućnosti peroralna primjena, mogućnost primjene kod trudnica, učinkovitost kod simptomatskog i asimptomatskog tijeka infekcije, minimalan utjecaj na način života, mala mogućnost slučajnog propuštanja uzimanja lijeka, lijek treba biti aktivan na više različitih uzročnika spolno prenosivih infekcija (16).

Tablica 1. Kriteriji za izbor lijeka u liječenju spolno prenosivih infekcija (WHO)

Visoka djelotvornost (najmanje 95% mikrobiološke učinkovitosti)
Niska cijena
Prihvatljiva toksičnost i podnošljivost
Mala mogućnost poticanja rezistencije uzročnika
Jednostavna primjena
Peroralna primjena
Mogućnost primjene u trudnica
Učinkovitost kod simptomatskog i asimptomatskog tijeka infekcije
Minimalan utjecaj na način života
Mala mogućnost slučajnog propuštanja uzimanja lijeka
Aktivan na više različitih uzročnika spolno prenosivih infekcija

U liječenju klamidijskih infekcija rabimo tetracikline (doksiciklin), makrolide (eritromicin), azalide (azitromicin), fluorokinolone (ofloksacin), linkozamide (klindamicin), aminopeniciline (ampicilin, amoksicilin) i sulfonamide. Akutni negonokokni uretritis i mukopurulentni cervicitis, kao i asimptomatske infekcije (tablica 2) liječimo azitromicinom 1x1,0 g jednokratno ili doksiciklinom 2x100 mg na dan tijekom 7 dana. Alternativna terapija je eritromicin baza 4x500 mg per os tijekom 7 dana ili eritromicin etilsukcinat 4x800 mg per os tijekom 7 dana ili ofloksacin 2x300 mg per os tijekom 7 dana ili levofloksacin 1x500 mg per os tijekom 7 dana. Bolesnici s recidivima i komplikacijama, kao i kod sumnje na perzistentnu infekciju trebaju se duže liječiti. Tada primjenjujemo doksiciklin 2x100 mg per os tijekom 15 dana ili duže ili azitromicin 1x1,0 g per os na tjedan tijekom tri tjedna (ukupno 3,0 g).

Tablica 2. Preporuke za liječenje akutnog negonokoknog uretritisa/ mukopurulentnog cervicitisa (istodobno liječenje obaju partnera)

Azitromicin	1,0 g per os jednokratno
Doksiciklin	2x100 mg per os tijekom 7 dana
Eritromicin baza	4x500 mg per os tijekom 7 dana
Eritromicin etilsukcinat	4x800 mg per os tijekom 7 dana
Ofloksacin	2x300 mg per os tijekom 7 dana
Levofloksacin	1x500 mg per os tijekom 7 dana

U trudnica primjenjujemo prvenstveno azitromicin 1x1,0 g jednokratno, rjeđe eritromicin bazu 4x500 mg per os tijekom 7 dana ili eritromicin etilsukcinat 4x800 mg per os tijekom 7 dana (tablica 3). S obzirom da penicilini posreduju u nastanku perzistentnih formi klamidije preporuke za liječenje klamidijske infekcije amoksicilinom su upitne.

Tablica 3. Preporuke za liječenje infekcije *C. trachomatis* u trudnoći (istodobno liječenje seksualnog partnera)

Azitromicin	1,0 g per os jednokratno
Eritromicin baza	4x500 mg per os tijekom 7 dana
Eritromicin baza	4x250 mg per os tijekom 14 dana
Eritromicin etilsukcinat	4x800 mg per os tijekom 7 dana
Eritromicin etilsukcinat	4x400 mg per os tijekom 14 dana

Kod zdjelice upalne bolesti kao dio kombinirane antimikrobne terapije preporučuje se prvi i drugi dan intravenska primjena azitromicina 1x500 mg, a nakon toga 250 mg 1x na dan do ukupno 7 dana liječenja.

Ako se genitalna klamidijaska infekcija ne liječi, znakovi i simptomi bolesti spontano se povlače u 60–70% oboljelih u roku od 4 tjedna (15-18).

Bolesnike treba savjetovati da se suzdrže od spolnih odnosa sve dok se liječenje ne završi i dok se njihovi spolni partneri ne pregledaju i ne izliječe. Nakon provedenog liječenja bolesnike treba ponovno pregledati i testirati na klamidiju.

Ključni čimbenici prevencije i kontrole infekcije *C. trachomatis* su brza i pouzdana dijagnostika te brza i efikasna terapija obaju partnera sa svrhom eradikacije uzročnika. To se posebice odnosi na klamidijski cervicitis u žena, osobito u trudnica, klamidijski uretritis u muškaraca te na sve asimptomatske i oligosimptomatske oblike infekcije jer su to rezervoari za horizontalnu i vertikalnu transmisiju.

Preporuke za primjenu azitromicina u liječenju spolno prenosivih infekcija prikazane su na tablici 4 (19).

Tablica 4. Preporuke za primjenu azitromicina u spolno prenosivim infekcijama (19)

akutni negonokokni uretritis / cervicitis asimptomatski seksualni partneri	1 x 1,0 g jednokratno
perzistentna klamidijaska infekcija rekurentni i perzistentni uretritis*	1 x 1,0 na tjedan / 3 tjedna (ukupno 3,0 g)
zdjelice upalna bolest**	1 x 1,0 g – 3 dana za redom, ili 1 x 500 mg – 3 dana u tjednu / 3 tjedna (ukupno 4,5 g), ili 1 x 1,0 g na tjedan / 3 tjedna (ukupno 3,0 g)
prostatitis akutni, kronični, asimptomatski ( <i>C. trachomatis</i> , <i>U. urealyticum</i> )	1 x 500 mg – 3 dana u tjednu / 3 tjedna (ukupno 4,5 g), ili 1 x 1,0 g na tjedan / 4 tjedna (ukupno 4,0 g)
postvenerični reaktivni artritis i Reiterov sindrom posredovan <i>C. trachomatis</i>	1 x 1,0 g na tjedan / 3 tjedna (ukupno 3,0 g)

\*Plus metronidazol (2, 3)

\*\*Plus metronidazol plus betalaktam ili aminoglikozid (2, 3)

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

## Gonoreja

Gonoreju uzrokuje *Neisseria gonorrhoeae*, gram-negativni, intracelularni, aerobni diplokok. Širi se seksualnim kontaktom, ali isto tako s majke na novorođenče tijekom porođaja uzrokujući infekciju oka i sistemsku novorođenačku infekciju. U žena, cerviks je najčešće sjelo infekcije, rezultirajući endocervicitisom i uretritisom, što se može komplicirati zdjelicom upalnom bolesti. U muškaraca uzrokuje prednji uretritis. Najčešće komplikacije neliječene gonokokne infekcije u žena su neplodnost i izvanmaternično začeće, a u muškaraca može uzrokovati strikturu uretre (4).

Procjenjuje se da se u Sjedinjenim Američkim Državama otkrije oko 600.000 novih slučajeva gonoreje na godinu, što čini stopu incidencije od 240 novih slučajeva na 100.000 ljudi na godinu. Stopa incidencije u zapadnoeuropskim zemljama slična je kao za Sjedinjene Američke Države (1). U Hrvatskoj je 2003. prijavljeno 16 novih slučajeva gonoreje; 2004. 23; 2005. 13, a do 2006. 17 novih slučajeva gonoreje.

Slijedi kratki pregled nekoliko istraživanja o povezanosti gonoreje i cervikalnog karcinoma.

Kohler i Wuttke 1994. godine objavljuju case-control istraživanje o rizičnim čimbenicima za cervikalni karcinom, pa tako zaključuju da su venerične bolesti (gonoreja i sifilis) rizični čimbenici za nastanak cervikalne intraepitelne neoplazije i invazivnog karcinoma (20).

De Sanjose, Munoz, Bosch i suradnici 1994. objavljuju da žene s protutijelima na *N. gonorrhoeae*, HSV-2 i *C. trachomatis* imaju povećan rizik od nastanka invazivnog karcinoma vrata maternice, međutim, ti su uzročnici vjerojatno marker prisutnosti HPV-a i imaju posredan utjecaj na nastanak karcinoma vrata maternice (21).

Schiff, Becker, Masuk i suradnici 2000. godine objavljuju da žene s pozitivnom anamnezom na spolno prenosive bolesti (uključujući i gonoreju) imaju povećan rizik od nastanka cervikalne intraepitelne neoplazije (22).

Johansen i suradnici 2001. godine istražuju rizik od anogenitalnog raka u žena hospitaliziranih zbog gonoreje. Zaključuju da žene s gonorejom imaju veću incidenciju CIN-a III u odnosu na opću populaciju, što upućuje na nužnost skrininga Papa-testom u tih osoba, kao i skrininga na druge uzročnike spolno prenosivih bolesti.

Zaključno možemo reći da je gonoreja, kao i druge spolno prenosive infekcije rizični čimbenik za nastanak cervikalnog karcinoma, ali je malo vjerojatno da izravno utječe na cervikalni epitel, već je ona posredno marker prisutnosti HPV-a i rizičnoga spolnog ponašanja u oboljele osobe (23).

Nekompliciranu gonokoknu infekciju cerviksa, uretre i rektuma liječimo cefksimom 400 mg per os jednokratno ili ceftriaksonom 125 mg jednokratno intramuskularno, a ako nije isključena klamidijaska infekcija, u kombinaciji s azitromicinom 1,0 g per os jednokratno ili doksiciklinom 2x100 mg per os tijekom 7 dana. Alternativna terapija je ciprofloksacin 500 mg per os jednokratno ili ofloksacinom 400 mg per os jednokratno ili levofloksacinom 250 mg per os jednokratno (tablica 5) (15, 17, 18).

Tablica 5. Preporuke za liječenje nekomplikirane gonokokne infekcije cerviksa, uretre i rektuma (istodobno liječenje seksualnog partnera)

Cefiksime	400 mg per os jednokratno
Ceftriakson	125 mg intramuskularno jednokratno
Ciprofloksacin	500 mg per os jednokratno
Ofloksacin	400 mg per os jednokratno
Levofloksacin	250 mg per os jednokratno
Ako nije isključena klamidij-ska infekcija, dodajemo:	
• azitromicin ili • doksiciklin	1,0 g per os jednokratno 2x100 mg per os tijekom 7 dana

## Bakterijska vaginoza

Bakterijska vaginoza je polimikrobna vaginalna infekcija uzrokovana promjenom ravnoteže normalne vaginalne flore. O bakterijskoj vaginozi govorimo kada normalnu vaginalnu floru zamijene anaerobni mikroorganizmi roda *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Veillonella* i *Eubacterium*. Iako se ne smatra spolno prenosivom infekcijom u pravom smislu, seksualna aktivnost je povezana s razvojem bakterijske vaginoze. Tomu u prilog govori i činjenica da incidencija bakterijske vaginoze raste s brojem seksualnih partnera, da se promjena seksualnog partnera može povezati s pojavom bakterijske vaginoze i da muški partner žene s bakterijskom vaginozom ima kolonizaciju uretre istim mikroorganizmima, ali je ona u muškaraca asimptomatska. Simptom bakterijske vaginoze je obilan vaginalni iscjedak neugodna mirisa i disporeunija (4).

Slijedi kratki pregled istraživanja o povezanosti bakterijske vaginoze i karcinoma vrata maternice.

Guijon i suradnici 1992. godine objavljuju istraživanje u kojem su našli da je abnormalna vaginalna flora statistički značajno češća u žena s CIN-om, što upućuje na to da vaginalni mikroorganizmi mogu biti kofaktor HPV-u u nastanku CIN-a (24).

Kharsany i suradnici 1993. godine pronalaze statistički značajno višu prevalenciju bakterijske vaginoze u žena s cervikalnom intraepitelnom neoplazijom u usporedbi s kontrolnom skupinom žena (25).

Platz-Christensen i suradnici 1994. godine pokazuju da su CIN-I i CIN-II statistički značajno češći nalaz u žena s bakterijskom vaginozom, a relativni rizik od nastanka CIN-a III je pet puta veći ako je žena imala bakterijsku vaginozu (26).

Neuer i Menton 1995. godine pokazuju da žene s cervikalnom displazijom imaju višu prevalenciju bakterijske vaginoze u usporedbi s kontrolnom skupinom i ta se razlika pokazala statistički značajnom (27).

Barrington i sur. 1997. godine objavljuju da lokalna proizvodnja nitrozamina u rodnicima u bakterijskoj vaginozi može

imati ulogu u nastanku CIN-a (28).

Murta i suradnici 2000. godine objavljuju da je *Gardnerella vaginalis* najčešći mikroorganizam u rodnicima žena s HPV-infekcijom (29).

Zaključujemo da se mikroorganizmi u bakterijskoj vaginozi češće nalaze u žena s cervikalnom displazijom i da bi oni mogli imati ulogu u nastanku karcinoma lokalnom proizvodnjom nitrozamina u rodnicima.

U liječenju bakterijske vaginoze (tablica 6) primjenjujemo metronidazol u dozi od 2x500 mg per os tijekom 7 dana ili u jednokratnoj dozi od 1x2 g per os. Alternativna terapija je vaginalna primjena metronidazola 1x500 mg tijekom 10 dana ili klindamicin 2x300 mg per os tijekom 7 dana ili vaginalna aplikacija klindamicin kreme tijekom 7 dana. U prva tri mjeseca trudnoće primjenjujemo metronidazol samo lokalno (15, 17, 18).

Tablica 6. Preporuke za liječenje bakterijske vaginoze

Metronidazol	2x500 mg per os tijekom 7 dana
Metronidazol	1x2 g per os jednokratno
Metronidazol vaginalete	1x500 mg lokalno tijekom 10 dana
Klindamicin	2x300 mg per os tijekom 7 dana
Klindamicin krema	lokalno tijekom 7 dana

## Zaključak

Postoji osnovana sumnja da uz HPV-infekciju i infekcija *C. trachomatis* ima ulogu u nastanku preinvasivnih i invazivnih lezija vrata maternice. Infekcija *C. trachomatis* često je prisutna istodobno s HPV-infekcijom. Serotip G *C. trachomatis* najčešće se nalazi u žena s karcinomom vrata maternice. Najsvježija istraživanja upućuju na moguće molekularne mehanizme onkogeneze kod klamidijske infekcije, preko modifikacije aktivnosti protoonkogena i tumor-supresorskoga gena.

Gonoreja i druge spolno prenosive infekcije rizični su čimbenici za nastanak cervikalnog karcinoma, one su marker prisutnosti HPV-a i rizičnoga spolnog ponašanja oboljele osobe.

Moguće je da mikroorganizmi u bakterijskoj vaginozi utječu na cervikalni epitel lokalnom proizvodnjom nitrozamina u rodnicima, oni se češće nalaze u žena s cervikalnom displazijom.

Koliki je stvarni utjecaj klamidijske infekcije, gonoreje i bakterijske vaginoze na nastanak karcinoma vrata maternice pokazat će daljnja istraživanja.

U dijagnostici spolno prenosivih infekcija moramo imati na umu da osoba s jednom spolno prenosivom infekcijom boluje istodobno od više spolno prenosivih infekcija, pa kod odabiranja dijagnostičkog algoritma moramo tako razmi-

šljati.

Lijek u liječenju spolno prenosivih infekcija mora biti djelotvoran, niske toksičnosti i visoke podnošljivosti, niske cijene, jednostavno primjenjiv, primjenjiv u trudnica i aktivan na više različitih uzročnika. Iz prethodno navedenoga proizlazi da nema idealnog lijeka, ali kod odabira prikladnog

antibiotika on treba zadovoljiti što je više moguće postavljениh kriterija. Istodobno liječimo ne samo oboljelu osobu već i sve njezine spolne partnere.

Ključni čimbenici prevencije i kontrole spolno prenosivih infekcija su brza i pouzdana dijagnostika te brza efikasna terapija obaju partnera sa svrhom eradikacije uzročnika.

## Literatura

- GARCIA AA, HAMID O, EL-KHOUEIRY A. Cervical cancer. [www.eMedicine.com/](http://www.eMedicine.com/) datum pristupa 2.6.2007.
- VUJIĆ G. *Chlamydia trachomatis* i novotvorine ženskog spolnog sustava. *Medicus* 2003; 12: 193-5.
- LUTWICK LI, HEDDURSHETTI R, BLITSTEIN J. i sur. *Chlamydia genital infections*. [www.eMedicine.com/](http://www.eMedicine.com/) datum pristupa 2.6.2007.
- STAM WE, JONES RB, BATTEIGER BE, Chlamydia trachomatis. U Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infections Diseases. 6th ed. London: Churchill Livingstone; 2005, 2240-54.
- GOMBERG M. Perzistentna klamidijaska infekcija. *Medicus* 2003; 12: 179-88.
- ANTTILA T, SAIKKU P, KOSKELA P i sur. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;285(1):47-51.
- REESINK-PETERS N, OSSEWAARDE JM, VAN DER ZEE AG, QUINT WG, BURGER MP, ADRIAANSE AH. No association of anti-*Chlamydia trachomatis* antibodies and severity of cervical neoplasia. *Sex Transm Infect* 2001;77(2):101-2.
- FINAN RR, TAMIM H, ALMAWI WY. Identification of *Chlamydia trachomatis* DNA in human papillomavirus (HPV) positive women with normal and abnormal cytology. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:168-71.
- TAMIM H, FINAN RR, SHARIDA HE, RASHID M, ALMAWI WY. Cervicovaginal coinfections with human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43(4):277-81.
- WALLIN KL, WIKLUND F, LUOSTARINEN T i sur. A population-based prospective study of *Chlamydia trachomatis* infection and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2002;101(4):371-4.
- NESS RB, GOODMAN MT, SHEN C, BRUNHAM RC. Serologic evidence of past infection with *Chlamydia trachomatis*, in relation to ovarian cancer. *J Infect Dis* 2003;187(7):1147-52.
- SMITH JS, BOSETTI C, MUNOZ N i sur. *Chlamydia trachomatis* and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004;111(3):431-9.
- SAMOFF E, KOUMANS EH, MARKOWITZ LE i sur. Association of *Chlamydia trachomatis* with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol* 2005;162(7):668-75.
- SCHLOTT T, EIFFERT H, BOHNE W i sur. *Chlamydia trachomatis* modulates expression of tumor suppressor gene caveolin-1 and oncogene C-myc in the transformation zone of non-neoplastic cervical tissue. *Gynecol Oncol* 2005;98(3):409-19.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 2006; 55 (RR-11).
- World Health Organisation. Guidelines for the management of sexually transmitted infection. Geneva: WHO; 2003.
- IVANČEVIĆ Ž. ur. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo. 2000: 1433-8.
- ŠKERK V, FRANCETIĆ I. Liječenje spolno prenosivih infekcija. Zagreb: Pliva učilište, Glasnik 2006; 18: 1-4.
- ŠKERK V, KRHEN I, FRANCETIĆ I, BARŠIĆ B, VRČIĆ H. Novi pogled na primjenu azitromicina u liječenju spolno prenosivih infekcija. *Medicus* 2004; 13: 247-53.
- KOHLER U, WUTTKE P. Results of a case-control study of the current effect of various factors on risk of cervix cancer. 1. Factors in reproduction, sex behavior and infectious genital diseases. *Zentralbl Gynäkol* 1994;116(6):318-24.
- DE SANJOSE S, MUNOZ N, BOSCH FX i sur. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1994;56(3):358-63.
- SCHIFF M, BECKER TM, MASUK M i sur. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in southwestern American Indian women. *Am J Epidemiol* 2000;152(8):716-26.
- JOHANSEN C, MELLEMKJAER L, FRISCH M, KJAER SK, GRIDLEY G, OLSEN JH. Risk for anogenital cancer and other cancer among women hospitalized with gonorrhoea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(8):757-61.
- GUIJON F, PARASKEVAS M, RAND F, HEYWOOD E, BRUNHAM R, McNICOL P. Vaginal microbial flora as a cofactor in the pathogenesis of uterine cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;37(3):185-91.
- KHARSANY AB, HOOSAN AA, MOODLEY J, BAGARATEE J, GOUWS E. The association between sexually transmitted pathogens and cervical intra-epithelial neoplasia in a developing community. *Genitourin Med* 1993;69(5):357-60.
- PLATZ-CHRISTENSEN JJ, SUNDSTROM E, LARSSON PG. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73(7):586-8.
- NEUER A, MENTON M. Bacteriological findings in patients with cervical intra-epithelial neoplasia. *Zentralbl Gynäkol* 1995;117(8):435-8.
- BARRINGTON JW, LINTON D, O'LEARY A, BLACKWELL A, BRICK J, CALVERT JP. Anaerobic (bacterial) vaginosis and premalignant disease of the cervix. *J Obstet Gynaecol* 1997;17(4):383-5.
- MURTA EF, SOUZA MA, ARAUJO JUNIOR E, ADAD SJ. Incidence of *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp. and human papilloma virus in cytological smears. *São Paulo Med J* 2000;118(4):105-8.