

## Urogenitalne infekcije uzrokovane *Chlamydom Trachomatis*

### *Urogenital Infections Caused by Chlamydia Trachomatis*

Višnja Škerk<sup>1</sup>, Ivan Krhen<sup>2</sup>, Slavko Schönwald<sup>1</sup>, Zvonimir Strapač<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za urologiju, KBC Rebro

<sup>3</sup>PLIVA d. d., Zagreb

**Sažetak** Početkom 1998. godine oformljena je grupa stručnjaka za istraživanje urogenitalnih infekcija uzrokovanih *Chlamydom trachomatis*. Istraživanje je planirano do kraja 2002. godine. Glavna dosadašnja postignuća su u više objavljenih radova: 5 u Current Contents, 2 u Excerpta Medica, 1 u Index Medicus, jednom magisteriju, jednoj disertaciji, te prihvaćene teme za izradu još četiriju magisterija. Eventualno prepoznatljive preporuke o višim dozama azitromicina i novim indikacijama za primjenu azitromicina u području spolno prenosivih bolesti nisu službena preporuka PLIVE, nego one proizlaze iz rezultata ovog još nezavršenog znanstvenoistraživačkog projekta. Postojeća registracija Sumameda u terapiji spolno prenosivih infekcija je 1 gram jednokratno.

**Ključne riječi:** klamidija trahomatis, antimikrobna terapija, azitromicin

**Summary** Early in 1998, a group of experts was formed in order to do research on urogenital infections caused by *Chlamydia trachomatis*. The study was planned to last till the end of 2002. Major achievements reached so far were published in several journals (indexed in the following databases: 5 in Current Contents, 2 in Excerpta Medica, one in Index Medicus), in one master's thesis, one doctoral dissertation, and are to be reported in four additional master's thesis. Possible recognizable recommendations for higher doses of azithromycin and new indications for azithromycin administration in the treatment of sexually transmitted diseases are not the official position of PLIVA, but they are implied by the results of this still unfinished scientific and research project. Current recommended dosage of Sumamed in the treatment of sexually transmitted infections is a single dose of 1 g.

**Key words:** *Chlamydia trachomatis*, antimicrobial therapy, azithromycin

Spolno prenosive bolesti su danas zbog svoje proširenosti važan javnozdravstveni i socioekonomski problem, a klamidija trahomatis je njihov najčešći bakterijski uzročnik.

Početkom 1998. godine oformljena je grupa stručnjaka za istraživanje klamidijjskih urogenitalnih infekcija. Znanstvenoistraživački projekt "Urogenitalne infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis" odmah u početku dobio je potporu PLIVE, a od prosinca 1999. godine sufinanciran je i od Ministarstva znanosti i tehnologije RH i vodi se pod brojem 143-004.

Istraživanja obuhvaćena projektom odobrena su od Etičkog povjerenstva Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", a vršena su na navedenim mjestima:

1. Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb; 2. PLIVA d.d., Zagreb; 3. Klinika za urologiju KBC Rebro; 4. Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop", Zagreb; 5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb; 6. Odjel za urologiju Kliničke bolnice "Merkur", Zagreb; 7. Dom zdravlja Novi Zagreb.

Vrijeme istraživanja: 01.01.1998. - 31.12.2002. godine.

Eventualno prepoznatljive preporuke o višim dozama azitromicina i novim indikacijama za primjenu azitromicina

u području spolno prenosivih bolesti nisu službena preporuka PLIVE, nego one proizlaze iz rezultata ovog još nezavršenog znanstvenoistraživačkog projekta. Postojeća registracija Sumameda u terapiji spolno prenosivih infekcija je 1 gram jednokratno.

**Opći cilj** projekta je bolje upoznavanje infekcija klamidijom trahomatis, posebno dijagnostike i liječenja

- infekcije u asimptomatskih osoba,
- bolesnika u kojih klinički simptomi traju duže vrijeme
- te bolesnika s prostatitisom i reaktivnim artritismom.

**Glavne dosadašnje spoznaje** - pregled osnovne literature (1-31). Klamidija trahomatis odgovorna je za velik broj humanih infekcija. Uzrokuje trahom, inkluzijski konjunktivitis djece i odraslih, limfogranuloma venereum, niz različitih urogenitalnih kliničkih sindroma i perinatalne infekcije. Asimptomatska infekcija donjeg urogenitalnog trakta dokazuje se u 2-40% žena i u 10% spolno aktivnih muškaraca. Klamidija trahomatis uzročnik je 30-50% negonokoknih uretritisa muškarca i još češći uzročnik postgonokoknih uretritisa. U dobi do 35 godina najčešći je uzročnik epididimitisa, a o učestalosti klamidijjskog prostatitisa nema većih studija. Uzrokuje 60% negonokoknih cervicitisa i vodeći je uzročnik akutnog uretralnog sindroma u spolno aktivnih žena. Posljedice

ascendentnog širenja infekcije su endometritis, salpingitis, perihepatitis, perisplenitis i periapendicitis. Komplikacije su izvanmaternična trudnoća, tubarna neplodnost i kronična bol u donjem trbuhu. U trudnica klamidija trahomatis može uzrokovati spontani pobačaj, prijevremenu rupturu plodnih ovoja i prijevremeni porodaj. Proktitis i proktokolitis češći su u homoseksualaca. Reaktivni artritis susreće se kod 1% muškaraca s negonokoknim uretritisom, od kojih jedna trećina ima potpun Reiterov sindrom. Najčešće perinatalne infekcije su konjunktivitis, intersticijska pneumonija, otitis i rinitis.

Važna biološka osobitost klamidijske infekcije je uspostavljanje ravnoteže između domaćina i parazita, pa nastaju latentne, rezistentne, kronične, perzistentne infekcije. Zdravi nositelji klamidije trahomatis značajni su u širenju infekcije. Inicijalna infekcija očiju i genitalnog trakta rezultira minimalnim oštećenjima tkiva ili ih i nema. Teška oštećenja oka u trahomu ovise o ponavljanim infekcijama, konstantnoj stimulaciji imunskog sistema i razvoju preosjetljivosti na antigen klamidija, pa se javlja poremećen imunski odgovor domaćina. Klinička slika infekcije gornjeg genitalnog trakta klamidijom trahomatis i komplikacije te infekcije rezultat su imunskog odgovora na rekurirajuće infekcije ili na perzistentnu, kroničnu, asimptomatsku infekciju tijekom koje je zaustavljena binarna dioba retikularnih tjelešaca kao i sinteza strukturalnih proteina, ali se nastavlja replikacija genoma i sinteza proteinskih antigena od kojih je najvažniji HSp (heat-shock protein) od 60 KD, koji potiču imunsku reakciju kasne preosjetljivosti (slika 1).

Klamidije su najosjetljivije prema onim antimikrobnim lijekovima koji interferiraju sa sintezom proteina. Tetraciklini pokazuju najbolji inhibički učinak, pa se smatraju sredstvom izbora u liječenju infekcija uzrokovanih klamidijama. Eritromicin je nešto slabije djelotvoran pa se primjenjuje u liječenju trudnica i male djece u kojih su tetraciklini kontraindicirani. Azitromicin je jedini lijek koji se može primijeniti jednokratno u liječenju klamidijskih infekcija. Aminoglikozidi, cefalosporini, linkomicin i vankomicin ne djeluju na klamidiju trahomatis.

Za liječenje klamidijskih uretritisa, cervicitisa i akutnog uretralnog sindroma te partnera bolesnika, preporučuje se peroralno doksiciklin (Hiramycin, PLIVA) 2x100 mg tijekom 7 dana, ofloksacin 2x300 mg ili 1x400 mg tijekom 7 dana, azitromicin (Sumamed, PLIVA) 1x1,0 g jednokratno te eritromicin 2x500 mg tijekom 15 dana ili 4x500 mg tijekom 10 dana. Inkluzijski konjunktivitis

odraslih liječi se 14 dana. Upalna bolest male zdjelice liječi se 14 dana s još dodatnom kombinacijom lijekova protiv anaerobnih infekcija i protiv gonoreje. Preporučuje se liječenje upalne bolesti male zdjelice početi azitromicinom parenteralno. Za reaktivni artritis neki autori preporučuju doksiciklin tijekom 3 mjeseca. Perinatalne infekcije liječe se 14-21 dan eritromicinom.

Ključni čimbenici prevencije i kontrole infekcija klamidijom trahomatis su brza i pouzdana dijagnostika, te brza i efikasna terapija obaju partnera sa svrhom eradikacije uzročnika. To se posebno odnosi na klamidijski cervicitis u žena, osobito trudnica i klamidijski uretritis u muškarca, jer su to rezervoari za horizontalnu i vertikalnu transmisiju.

**Glavna postignuća** ovog znanstvenoistraživačkog projekta su u više objavljenih radova i održanih predavanja s tematikom klamidijskih infekcija te spolno prenosivih i urogenitalnih infekcija uopće (32 - 64). Obranjen je jedan magisterij, jedna disertacija i prihvaćene su teme za izradu još 4 magisterija.

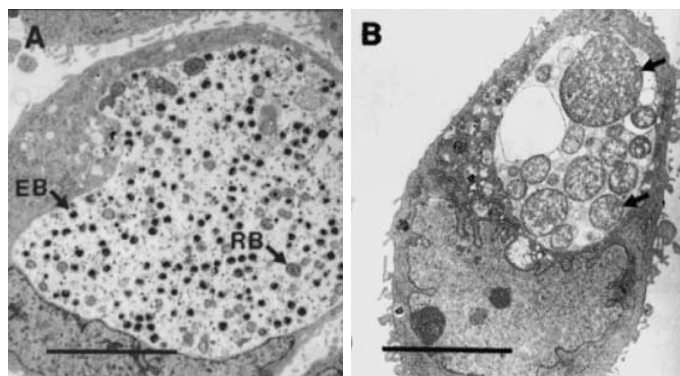
## Liječenje asimptomatskih urogenitalnih klamidijskih infekcija (43)

**Cilj** ovog rada bio je:

1. odrediti učestalost klamidije trahomatis u bolesnika s akutnim negonokoknim cervicitisom, uretralnim sindromom i uretritisom te učestalost izolacije klamidije trahomatis iz obrisaka endocerviksa/uretre u asimptomatskih osoba,
2. pratiti način liječenja bolesnika s akutnim klamidijom cervicitisom, uretralnim sindromom i uretritisom te osoba s asimptomatskom infekcijom.

**Metode i bolesnici.** Retrospektivno su analizirane povijesti bolesti 1046 ambulantnih bolesnika koji su se zbog sumnje na urogenitalnu infekciju javili na pregled i obradu u Ambulantu za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". Ispitivano je 85 bolesnika obaju spolova, starijih od 16 godina, u kojih je iz obrisaka endocerviksa/uretre kulturom na stanicama McCoy i bojenjem po Lugolu potvrđena prisutnost klamidije trahomatis.

U svih je isključena infekcija gonokokom, vaginalnim trihomonasom, kandidom i sifilisom, a za vrijeme ovog



Slika 1. Elektronskomikroskopski prikaz stanica zaraženih klamidijom trahomatis (2):

A - Tipična inkluzija koja sadržava elementarna (EBs) i retikularna tjelešca (RBs);

B - Abnormalan razvoj rezultira inkluzijama koje sadržavaju proširene atipične oblike retikularnih i perzistentnih tjelešaca (označeno strelicama)

Tablica 1. Bakteriološka ocjena djelotvornosti antimikrobnog liječenja bolesnika s akutnim klamidijem uretritisom, cervicitisom i uretralnim sindromom

Ishod liječenja	Klinički sindrom			
	Cervicitis	Uretralni sindrom	Uretritis	Ukupno
	n=35	n=17	n=13	n=65
<b>Eradikacija</b>	33 (94,3%)	14 (82,4%)	12 (92,3%)	59 (90,8%)
<b>Perzistencija</b>	2 (5,7%)	3 (17,6%)	1 (7,7%)	6 (9,2%)

ispitivanja suzdržavali su se od nezaštićenog spolnog odnosa. Klinička i bakteriološka djelotvornost primijenjene terapije azitromicinom ili doksiciklinom procijenjena je jedan do dva te četiri do pet tjedana nakon završenog liječenja.

**Rezultati.** Infekcija klamidijom trahomatis dokazana je u 35 od 58 (60,3%) bolesnica s negonokoknim cervicitisom, u 17 od 35 (48,6%) bolesnica s negonokoknim uretralnim sindromom, u 13 od 21 (61,9%) bolesnika s negonokoknim uretritisom te u 20 od 64 (31,3%) ispitanih asimptomatskih osoba. Bolesnici s klamidijem cervicitisom, uretritisom i uretralnim sindromom, kao i asimptomatski inficirane osobe liječeni su peroralno azitromicinom 1 x 1,0 g jednokratno ili doksiciklinom 2 x 100 mg tijekom 7 dana. Klinička i bakteriološka ocjena djelotvornosti obaju primijenjenih antibiotika u bolesnika

Tablica 2. Bakteriološka ocjena djelotvornosti antimikrobnog liječenja asimptomatske klamidijske infekcije

Ishod liječenja	Ispitanici		
	Ženski spol n=13	Muški spol n=7	Ukupno n=20
<b>Eradikacija</b>	9 (69,2%)	4 (57,1%)	13 (65%)
<b>Perzistencija</b>	4 (30,8%)	3 (42,9%)	7 (35%)

te bakteriološka ocjena obaju primijenjenih antibiotika u asimptomatskih osoba nije se značajno razlikovala. Usporedba bakteriološke ocjene antimikrobnog liječenja svih bolesnika s akutnim klamidijem uretritisom, cervicitisom i uretralnim sindromom i asimptomatskih osoba inficiranih klamidijem trahomatis pokazala je značajno nižu eradikaciju u osoba s asimptomatskom infekcijom.

### Liječenje klamidijem donjeg urogenitalnog trakta s obzirom na duljinu prisutnosti kliničkih simptoma (41)

Ispitivana je 151 bolesnica s akutnim uretralnim sindromom uzrokovanim *Chlamydia trachomatis*. Bolesnice su najprije podijeljene u dvije grupe, one u kojih su klinički simptomi trajali kraće od tri tjedna prije početka antimikrobne terapije i one u kojih su klinički simptomi

Tablica 3. Bakteriološka ocjena djelotvornosti azitromicina i doksiciklina u liječenju bolesnica s akutnim uretralnim sindromom uzrokovanim *Chlamydia trachomatis* ovisno o duljini prisutnosti kliničkih simptoma

Prisutnost simptoma Bakteriološka ocjena	Antimikrobno liječenje (1999. godina) n = 151							
	1		2		3		4	
	AZITROMICIN 1 x 1,0 g		AZITROMICIN 1 x 500 mg/6 dana		DOKSICIKLIN 2 x 100 mg/7 dana		DOKSICIKLIN 2 x 100 mg/14 dana	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ERADIKACIJA A n=75	17	(89,5)	19	(100)	18	(94,7)	18	(100)
PERZISTENCIJA	2	(10,5)	0		1	(5,3)	0	
ERADIKACIJA B n=76	6	(31,6)	17	(89,5)	10	(52,6)	17	(89,5)
PERZISTENCIJA	13	(68,4)	2	(10,5)	9	(47,4)	2	(10,5)
UKUPNO	38 (19+19)*		38 (19+19)		38 (19+19)		37 (18+19)	

Legenda:

A prisutnost simptoma < 3 tjedna

B prisutnost simptoma ≥ 3 tjedna

(\*) = A + B

1A:2A  $\chi^2 = 2,11$  n.s.

3A:4A  $\chi^2 = 0,97$  n.s.

2A:4A  $\chi^2 = -$

1A:3A  $\chi^2 = 0,36$  n.s.

1A:4A  $\chi^2 = 2,0$  n.s.

2A:3A  $\chi^2 = 1,03$  n.s.

1B:2B  $\chi^2 = 13,33$   $p < 0,01$

3B:4B  $\chi^2 = 6,27$   $p < 0,01$

2B:4B  $\chi^2 = -$  n.s.

1B:3B  $\chi^2 = 1,73$  n.s.

1B:4B  $\chi^2 = 13,33$   $p < 0,01$

2B:3B  $\chi^2 = 6,27$   $p < 0,01$

1A:1B  $\chi^2 = 13,33$   $p < 0,01$

2A:2B  $\chi^2 = 2,11$  n.s.

3A:3B  $\chi^2 = 8,69$   $p < 0,005$

4A:4B  $\chi^2 = 2,00$  n.s.

Tablica 4. Klinička ocjena djelotvornosti azitromicina i doksiciklina u liječenju bolesnika s akutnim uretralnim sindromom uzrokovanim *Chlamydia trachomatis* ovisno o duljini prisutnosti kliničkih simptoma

Prisutnost simptoma Klinička ocjena	Antimikrobno liječenje (1999. godina) n = 151							
	1		2		3		4	
	AZITROMICIN 1 x 1,0 g		AZITROMICIN 1 x 500 mg/6 dana		DOKSICIKLIN 2 x 100 mg/7 dana		DOKSICIKLIN 2 x 100 mg/14 dana	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
A IZLJEČENJE	17	(89,6)	19	(100)	17	(89,6)	18	(100)
A POBOLJŠANJE	1	(5,2)	0		1	(5,2)	0	
A n=75 NEUSPJEH	1	(5,2)	0		1	(5,2)	0	
B IZLJEČENJE	7	(31,8)	18	(94,7)	12	(63,2)	18	(94,7)
B POBOLJŠANJE	1	(5,2)	0		1	(5,2)	0	
B n=76 NEUSPJEH	11	(58,0)	1	(5,2)	6	(31,6)	1	(5,3)
UKUPNO	38 (19+19)*		38 (19+19)		38 (19+19)		37 (18+19)	

Legenda:

A prisutnost simptoma < 3 tjedna

B prisutnost simptoma ≥ 3 tjedna

(\*) = A + B

1A:2A  $\chi^2 = 1,08$  n.s.

3A:4A  $\chi^2 = 1,03$  n.s.

2A:4A  $\chi^2 = -$  -

1A:3A  $\chi^2 = 0,23$  n.s.

1A:4a  $\chi^2 = 1,03$  n.s.

2A:3A  $\chi^2 = 1,08$  n.s.

1B:2B  $\chi^2 = 13,16$  p<0,001

3B:4B  $\chi^2 = 4,75$  p<0,05

2B:4B  $\chi^2 = -$  n.s.

1B:3B  $\chi^2 = 2,79$  n.s.

1B:4B  $\chi^2 = 13,16$  p<0,001

2B:3B  $\chi^2 = 4,75$  p<0,05

1A:1B  $\chi^2 = 12,5$  p<0,001

2A:2B  $\chi^2 = 1,03$  n.s.

3A:3B  $\chi^2 = 4,43$  p<0,05

4A:4B  $\chi^2 = 0,97$  n.s.

bili prisutni 3 tjedna ili duže prije početka antimikrobne terapije. Zatim su bolesnice dalje podijeljene prema listi randomizacije te su primale peroralno azitromicin 1x1,0 g jednokratno, ili 1x500 mg tijekom 6 dana, ili doksiciklin 2x100 mg tijekom 7 ili tijekom 14 dana (ukupno 8 gru-pa). Klinička i bakteriološka djelotvornost provedenog liječenja evaluirana je tri tjedna nakon završetka liječenja. U grupi bolesnica u kojih su simptomi bolesti trajali 3 tjedna ili duže prije početka antimikrobnog liječenja kliničko i bakteriološko izlječenje bilo je izrazito uspješnije nakon primjene azitromicina 1x500 mg tijekom 6 dana, nego nakon jednokratne primjene 1,0 grama (p<0,01), odnosno nakon primjene doksiciklina u dozi 2x100 mg tijekom 14 dana nego tijekom 7 dana (p<0,05) (tablica 3 i 4).

### Liječenje klamidijskog prostatitisa (64)

U razdoblju od 01. 03. 1999. do 28. 02. 2001. u Ambulanti za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, pregledano je 388 bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa i s upalnim nalazom u eksprimatu prostate ili u uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate. U svih bolesnika ispitana je prisutnost leukocita, bakterija, vaginalnog trihomonasa i urogenitalnih mikoplazmi u obrisku uretre i u selektivno uzimanim uzorcima mokraće i u eksprimatu prostate po metodi Meares i Stamey (34). Prisutnost *Chlamydiae trachomatis* ispitivana je izolacijom, kulturom na McCoy stanicama i bojenjem po Lugolu u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, sve ostale mikrobiološke pretrage rađene su u Mikrobiološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti

Tablica 5. Djelotvornost azitromicina u bolesnika s klamidijskim prostatitisom

Broj bolesnika	Eradikacija	Nestanak simptoma
46	40 (86,99%)	30 (65,21%)

"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb. Etiologija prostatitisa utvrđena je u 276 (71,13%) bolesnika. Klamidija trachomatis bila je uzročnik kroničnog prostatitisa u 109 bolesnika.

Azitromicinom je liječeno 46 bolesnika s klamidijskom infekcijom prostate. Svi su imali uretralne, prostatičke i/ili seksualne poremećaje. Od vremena uzimanja uzorka za mikrobiološke pretrage do primjene azitromicina prošlo je 7 do 14 dana. Bolesnici su liječeni peroralno s ukupno 4,5 g azitromicina tijekom 3 tjedna, i to tako da su u redovitim vremenskim razmacima od 4 dana primali trodnevnu terapiju od 1x500 mg. Istodobno su liječene partnerice bolesnika. Klinička i bakteriološka evaluacija bolesnika rađena je 4-6 tjedana nakon terapije. Djelotvornost provedenog liječenja prikazana je na tablici 5.

Ovo ispitivanje pokazalo je značajnu učestalost *Chlamydiae trachomatis* u etiologiji kroničnog prostatitisa i izvrsnu djelotvornost azitromicina u liječenju klamidijske infekcije prostate.

**Ostvarenje ciljeva.** Ciljevi su ostvareni tek djelomično jer su sada prošle tek tri godine (1998, 1999, 2000) istraživanja koje je predviđeno u još daljnje dvije godine (2001, 2002). Rezultati dosadašnjih istraživanja su objavljeni ili su radovi primljeni za tisak.



## Literatura

- JONES RB, BATTEIGER BE. Chlamydia trachomatis (trachoma, perinatal infections, lymphogranuloma venereum and other genital infections). U Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1989-2004.
- PECHERE JC, ur. Intracellular bacterial infections. Cambridge Medical Publications, 1996:59-64.
- BUKOVIĆ D, ĐELMIŠ J, ŠOBAT H. Upale ženskih spolnih organa uzrokovane Chlamydiom trachomatis. Liječ. vjesn 1989; 111:296-300.
- HOUSEN AA, O FARRELL N, Van den ENDE J. Microbiology of acute epididymitis in a developing community. Genitourin Med 1993; 69:361-3.
- QUINN TC, GAYDOS C, SHEPHERD M. et al. Epidemiologic and microbiologic correlates of Chlamydia trachomatis infection in sexual partnerships. JAMA 1996;276:1737-42.
- SCHACHTER J. Chlamydia trachomatis infections: epidemiology and disease spectrum. Oriol JD, Harris JRW. Sexually transmitted diseases. Edinburg: Churchill Livingstone, 1986:39-58.
- PUNDA-POLIĆ V. Klamidije. U: Kalenić S, Mlinarić-Misoni E. i sur. ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. Zagreb: Prehrambeno-tehnološki inženjering, 1995:380-393.
- SCHACHTER J, STAMM WE. Chlamydia. U: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, ur. Manual of Clinical Microbiology, Washington: ASM Press, 1995:669-77.
- MATIČIĆ M. Epidemiološke karakteristike i kliničke slike klamidijjskih infekcija. Medicus 1997; 6 (suppl.):33-36
- BEATTY WL, MORRISON RP, BYRNE GI. Persistent Chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. Microbiol Rev 1994;58:686-99.
- PECHERE JC, ur. Intracellular bacterial infection. Cambridge Medical Publications. 1996; 43-51.
- ORIEL JD, RIDGWAY GL. Genital infection by Chlamydia trachomatis. London: Eduard Arnold, 1982:6-22.
- KALENIĆ S. Intracelularne bakterije - biologija i dijagnostika. Medicus 1997;6 (suppl.):10-14.
- TOMLIJANOVIĆ M. Chlamydia trachomatis i promjene u kliničkoj, citološkoj i histološkoj slici grla maternice. D disertacija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, 1990, 358 str.
- VRČIĆ H. Javnozdravstveno značenje Chlamydia trachomatis kao uzročnika mehaničke neplodnosti žena, magistarski rad, Med. fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1989.
- STAMM WE. Azithromycin in the treatment of uncomplicated genital chlamydia infections. American Journal of Medicine 1991;91(3 A):19-22.
- THORPE EM Jr, STAMM WE, HOOK EW et al. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community based practices. Genitourinary Medicine 1996; 71: 93-7.
- GENC M, RUNSUVAARA L, MARDH PA. An economic evaluation for Chlamydia trachomatis in adolescent males. JAMA 1993;270:2057-64.
- PATON DL, MOORE DE, SPADONI LR, SOULES MR, HALBERT SA, WANG S-P. A comparison of the fallopian tubes response to overt and silent salpingitis. Obstet Gynecol 1989;73:622-30.
- MARTIN DH. Chlamydia trachomatis infection. U Pastorek JG, II. ur. Obstetric and Gynecologic Infections Disease. New York. Raven Press, Ltd, 1994:491-505.
- SHORTLIFFE LM, SELLERS RG, SCHACHTER J. The characterization of nonbacterial prostatitis: Search for an etiology. Journal of Urology 1992;148:1461-6.
- GUMUS B, SENGIL AZ, SOLAK M. et al. Evaluation of non-invasive clinical samples in chronic chlamydial prostatitis by using in situ hybridization. Scandinavian Journal of Urology & Nephrology 1997;31:449-51.
- DIETERLE S. Chlamydia infections in gynecology and obstetrics. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1995; 55:510-7.
- SKOLNIK NS. Screening for Chlamydia trachomatis infection. American family Physician 1995;51:821-6.
- MARTIN DH, KONTSKY L, ESCHENBACH DA et al. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infection. JAMA 1982;247:1585-8.
- KVIEN TK, GLANNAS A, MELBY K. Management of reactive arthritis. Folia rheumatologica. Basel. Ciba-Geigy, 1996:11-15.
- SCHÖNWALD S, ŠKERK V, VINCE A, STRUGAR J. Kliničko ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti azitromicina u bolesnika s klamidijjskim cervicitisom/uretritismom, Pharmaca 1997;36:59-66.
- BRAUN J, EGGANS U, SIEPER J. Principles of therapy in reactive arthritis. Wiener Klinische Wochenschrift 1994;106:259-64.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases MMWR 1998;47(n0.RR-1):49;59.
- McCORMACK WM, REIN MF. Urethritis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE ur. Principles and practice of infectious disease. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1208-1218.
- ŽELE-STARČEVIĆ L. Učestalost dubokih klamidijjskih infekcija u našoj populaciji i njihov utjecaj na fertilitet, magistarski rad, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1996.
- ŠKERK V, LESKO V, SCHÖNWALD S, ŠTERK-KUZMANOVIĆ N, VINCE A, BARŠIĆ B, JAKOPOVIĆ M. Usporedba osjetljivosti in vitro U. urealyticum i M. hominis izoliranih u bolesnika s urogenitalnim infekcijama s učinkovitošću provedenog liječenja. Pharmaca. 1999;37:179-194.
- GNJIDIĆ Z, ŠKERK V. Reaktivni artritis - infekcijska i imunološka bolest. Infektološki glasnik. 2000;20:19-24.
- ŠKERK V, KRHEN I, SCHÖNWALD S. Suvremena dijagnostika i liječenje prostatitisa. Infektološki glasnik, 2000;20:55-62.
- ŠKERK V, KRHEN I, SCHÖNWALD S, MAREKOVIĆ Z. Prevencija i antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Infektološki glasnik, 2000;20:109-117.
- ŠKERK V, STRAČAČ Z, SCHÖNWALD S, BARŠIĆ B, VINCE A, KRUŽIĆ V, ŠTERK-KUZMANOVIĆ N. Azitromicin u liječenju asimptomatskih urogenitalnih infekcija uzrokovanih Ch. trachomatis. Medicus. 2000;9:113-116.
- PUNTARIĆ A, ČELJUSKA-TOŠEV E, VRSALOVIĆ R, ŠKERK V. Kliničke i laboratorijske osobitosti sepse s

- ishodištem iz urogenitalnog trakta. *Infektološki glasnik*. 2000;20:99-104.
38. SCHÖNWALD S, BEGOVAC J, ŠKERK V. Urinary tract infection in HIV disease. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1999;11:309-311.
  39. ŠKERK V. Infekcije urinarnog trakta. *Medicus*. 1999; 8:207-213.
  40. ŠKERK V, HADJINA G. Chlamydia trachomatis infekcije. *Infektološki glasnik*, 1999;19:17-2.
  41. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, STRAPAČ Z, BEUS A, FRANCETIĆ I, KRHEN I, LESKO V, VUKOVIĆ J. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by Chlamydia trachomatis treated with azithromycin or doxycycline, *Journal of Chemotherapy*. 2001;13:168-173.
  42. ŠKERK V, KRHEN I, SCHÖNWALD S, MAREKOVIĆ Z. Antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. *Liječ. vjes.* 2001; 123:16-25.
  43. ŠKERK V, SCHOENWALD S, BARŠIĆ B, CAR V, KRUŽIĆ V. Chlamydia trachomatis u urogenitalnim infekcijama. *Pharmaca*. 1999;37: 75-86.
  44. ŠKERK V, BARŠIĆ B, CAR V. SCHÖNWALD S, KLINAR I. Comparative analysis of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of female patients with acute urethral syndrome caused by Ureaplasma urealyticum. *Journal of Chemotherapy*. 2000;12:186-188.
  45. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, STRAPAČ Z, BEUS A, FRANCETIĆ I, KRHEN I, LESKO V, VUKOVIĆ J. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by Ureaplasma urealyticum treated with azithromycin and doxycycline. *Journal of Chemotherapy*. 2000;12:410-412.
  46. SCHÖNWALD S. Liječenje spolno prenosivih bolesti, *Medicus* 2000;9:201-7.
  47. PUNTARIĆ A, ČELJUSKA-TOŠEV E, VRSALOVIĆ R, ŠKERK V. Clinical and laboratory characteristics of patients with urogenital sepsis. II 2nd Croatian Congress on Infectious Diseases with International Participation - Abstract book /Jeren T. (ur) Zagreb - Croatian Society for Infectious Diseases, 2000, 69.
  48. ŠKERK V. Urinary tract infections. II 2nd Croatian Congress on Infectious Diseases with International Participation / Jeren T (ur), Zagreb: Croatian Society for Infectious Diseases, 2000. 52.
  49. ŠKERK V, BARŠIĆ B, CAR V, SCHÖNWALD S, KLINAR I, MARINIĆ-PIVAC A. Comparative analysis of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of female patients with acute urethral syndrome caused by Ureaplasma urealyticum. II The Fifth International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones - Program and abstracts I (ur) - Spain; 2000, 52.
  50. ŠKERK V. SCHÖNWALD S. STRAPAČ Z, GNJIDIĆ Z, KRUŽIĆ V, MARKOVINOVIĆ L, MRKLIĆ B, ŠKALKO D, ŠTERK-KUZMANOVIĆ N, TOPIĆ A. Antimicrobial treatment of chlamydial urogenital infections. II 2nd Croatian Congress on Infectious Diseases with International Participation - Abstract book/ Jeren T.(ur), Zagreb: Croatian Society for Infectious Diseases, 2000, 70.
  51. ŠKERK V, VINCE A, STRAPAČ Z, SCHÖNWALD S, BARŠIĆ B, KRUŽIĆ V, ŠTERK-KUZMANOVIĆ N, Azithromycin in the treatment of Chlamydia trachomatis asymptomatic urogenital infections. II Fourth Meeting of the European Society for Chlamydia Research I (ur). Helsinki, Finland: Universitas Helsingiensis, 2000, 401.
  52. VICKOVIĆ N, ŠTERK-KUZMANOVIĆ N, VRSALOVIĆ R, ŠKERK V. Etiology of urinary tract infections in patients treated in outpatient department for urogenital infections of the University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljević", Zagreb. II 2nd Croatian Congress on Infectious Diseases with International Participation - Abstract book / Jeren T. (ur) Zagreb, Croatian Society for Infectious Diseases, 2000, 69.
  53. SCHÖNWALD S. New quinolones in the treatment of urogenital infections. 2nd Croatian Congress on Infectious Diseases with International Participation - Abstract book. II New quinolones in the treatment of urogenital infection /Jeren T. (ur) Zagreb: Croatian Society for Infectious Diseases, 2000, 52.
  54. MRKLIĆ B. Prostatitis - characteristics and modes of treatment. II 2nd Croatian Congress on Infectious Diseases with International Participation - Abstract book /Jeren T. (ur). Zagreb: Croatian Society for Infectious Diseases, 2000, 53.
  55. GNJIDIĆ Z. Reactive arthritis - infectious and immunologic Participation - Abstract book / Jeren T. (ur) Zagreb. Croatian Society for Infectious Diseases, 2000, 53.
  56. GNJIDIĆ Z, ŠKERK V, GNJIDIĆ M. Negonokokni uretritis/cervicitis kao povod nastanku reaktivnog artritisa. II Simpozij o spolno prenosivim bolestima s međunarodnim sudjelovanjem - knjiga sažetaka /Schönwald S. (ur) Zagreb: Hrvatsko društvo za kemoterapiju HLZ, 1999, 47.
  57. ŠKERK V, CAR V, SCHÖNWALD S, KLINAR I, ŠKALKO D. Usporedbeno ispitivanje djelotvornosti azitromicina i doksiciklina u bolesnika s akutnim uretralnim sindromom uzrokovanim Ureaplazmom urealitikum. II Simpozij o spolno prenosivim bolestima s međunarodnim sudjelovanjem - knjiga sažetaka /Schönwald S. (ur) Zagreb, Hrvatsko društvo za kemoterapiju HLZ, 1999, 53.
  58. LESKO V. Usporedba osjetljivosti "in vitro" i "in vivo" Ureaplasma urealyticum i Mycoplasma hominis izoliranih u bolesnika s urogenitalnim infekcijama prema doksiciklinu i azitromicinu. Magistarski rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1998, 72 str. Mentor: Višnja Škerk.
  59. LESKO V. Optimalizacija antimikrobnog liječenja akutnog uretralnog sindroma uzrokovnog Chlamydia trachomatis i Ureaplasma urealyticum, Doktorska disertacija. Med. fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2000, 129 str. Mentor: Višnja Škerk.
  60. VRSALOVIĆ R. Dijagnostika i terapija infekcija prostate uzrokovanih Chlamydia trachomatis. Prihvaćena tema magisterija, Med fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2000, Mentor: Višnja Škerk.
  61. TOPIĆ A. Dijagnostika i terapija asimptomatskih urogenitalnih infekcija uzrokovanih Chlamydia trachomatis. Prihvaćena tema magisterija, Med fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2000, Voditelj: Višnja Škerk.
  62. PUNTARIĆ A. Dijagnostika, epidemiologija i antimikrobno liječenje kroničnog bakterijskog i kroničnog upalnog nebakterijskog prostatitisa, Prihvaćena tema magisterija, Med. fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2000, Mentor: Ivan Krhen
  63. VICKOVIĆ N. Optimalizacija antimikrobnog liječenja akutnog cistitisa. Prihvaćena tema magisterija, Med fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Mentor: Ivan Krhen.
  64. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I, STRAPAČ Z, MARKOVINOVIĆ L, KRUŽIĆ V, PUNTARIĆ A, VRSALOVIĆ R, VUKOVIĆ J. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis, *Journal of Chemotherapy*. 2001;13 (in printing).