

## Akutni klamidijski uretritis/cervicitis

### *Acute Chlamydial Urethritis/Cervicitis*

**Borut Kobal**

Klinični center Ljubljana

Strokovna poslovna skupnost Ginekološka klinika

Slovenija, 1000 Ljubljana, Štajmerjeva 3

**Sažetak** Mukopurulentni cervicitis i negonokokni uretritis najčešće su kliničke manifestacije spolno prenosive infekcije *Chlamydia trachomatis* u populaciji adolescenata, mladih žena do 25 godina i muškaraca do 35 godina u razvijenim zemljama. Prevalencija u velikoj mjeri ovisi o prisutnim faktorima rizika i specifičnosti socijalne sredine. Dob je najvažniji prediktor, kod kojeg treba, kod kliničke slike mukopurulentnog cervicitisa, obavezno tražiti spolno prenosivog uzročnika. Izbor testa za detekciju klamidijске infekcije ovisi o njegovoj dostupnosti, iskustvu u interpretiranju, kao i prevalenciji klamidijске infekcije u istraživanoj populaciji. Efikasno liječenje danas je jednokratna doza 1 g azitromicina. Prikazujemo i preporuke za retestiranje. Liječenjem nekomplicirane klamidijске infekcije smanjuju se komplikacije perzistentne infekcije, osobito izvanmaternična trudnoća i neplodnost, kao i potencijalne komplikacije u trudnoći i kod novorođenčeta.

**Ključne riječi:** uretritis, cervicitis, *Chlamydia trachomatis*, liječenje

**Summary** Mucopurulent cervicitis and nongonococcal urethritis are most common sexually transmitted diseases in developed countries caused by *Chlamydia trachomatis*, and affecting adolescents, women under 25 and men under 35 years of age. Prevalence of the infection depends on the presence of risk factors and specificities of social environment. Age seems to be the most important predictor, and when clinical or laboratory signs of mucopurulent cervicitis are present, subjects should be tested for causative agents. The selection of a diagnostic test for detection of chlamydial genital infection depends on availability, local expertise, and prevalence of *Chlamydia trachomatis* in the tested population. Today, a single oral dose of 1 g azithromycin is the preferred treatment. The recommendations for retesting are presented. Treatment of uncomplicated chlamydial infection aims at the diminution of persistent form with complications on reproductive health, like ectopic pregnancy and tubal infertility, as well as potential complications in pregnancy and in a newborn child.

**Key words:** urethritis, cervicitis, *Chlamydia trachomatis*, treatment

Cervicitis tradicionalno možemo podijeliti na ektocervicitis čiji su glavni uzročnici upalnih promjena virusi, osobito HPV (humani papilomavirus) i HSV (herpes simpleks virus), i na endocervicitis gdje uz HSV najčešće nalazimo spolno prenosive bakterije kao što su *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*. Mukopurulentni cervicitis (MPC) poseban je entitet endocervicitisa koji najčešće povezujemo s klamidijском infekcijom i predstavlja ekvivalent negonokoknom uretritisu u muškarca (tablica 1).

Negonokokni uretritis (NGU) najčešći je oblik spolno prenosivih bolesti kod muškaraca mlađih od 35 godina u razvijenim zemljama. Prema podacima zemalja gdje se bolest prijavljuje, tri puta je češći od gonokoknog uretritisa. *Chlamydia trachomatis* (CT) izolirana je u 26 do 72% muškaraca s NGU. Dijagnozu NGU kod muškarca

klinički postavljamo na osnovi dizurije, čestih potreba za mokrenjem i pojavom iscjeljka iz uretre. Za laboratorijsku dijagnozu potrebna je prisutnost više od 5 polimorfonuklearnih leukocita u uzorku obriska uretre uz odsutnost gonokoka (2).

S epidemiološkoga gledišta MPC je rezervoar, koji istodobno dovodi ženu u rizik od oštećenja reproduktivnog zdravlja i omogućava prijenos mikroorganizama seksualnim putem. Širenje spolno prenosivog mikroorganizma iz endocerviksa u gornji dio reproduktivnog trakta može dovesti do zdjelične upalne bolesti i do njezinih posljedica na plodnost. MPC može uzrokovati kasni pobačaj, prijevremeni porodaj, intraamnijsku infekciju ploda i stečene infekcije koje nastaju prolaskom novorođenčeta kroz porođajni kanal.

Tablica 1. Etiološka klasifikacija upalnih stanja donjeg urogenitalnog trakta kod odraslih žena prije menopauze. Prilagođeno prema (1).

Upalno mjesto	Uobičajena mikrobiološka etiologija
Cistitis	koliformne bakterije <i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Uretritis	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Herpes simplex virus</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Vulvitis	<i>Herpes simplex virus</i> <i>Candida albicans</i>
Vaginitis/vaginosis	<i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Candida albicans</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> anaerobi, mikoplazme
Endocervicitis	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Herpes simplex virus</i>
Ektocervicitis	<i>Herpes simplex virus</i> <i>Humani papilomavirus</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Candida albicans</i>

S toga gledišta, MPC prouzrokovan klamidijom zaslužuje osobitu pozornost. *C. trachomatis* je do pet puta češći uzročnik MPC-a od *N. gonorrhoeae*. Zbog njezine specifične biologije infekcija cerviksa klinički se očituje od nespecifičnih do asimptomatskih oblika. *C. trachomatis* je specifičan parazit pločasto-cilindričnog epitela i raste samo u transformacijskoj zoni (tz) grla maternice i u endocerviksu. Procjenjuje se da su dvije trećine endocervikalne klamidijske infekcije asimptomatske, dok se trećina izražava u obliku MPC-a. Za razliku od klamidije, asimptomatske gonokokne upale urogenitalnog trakta i endocerviksa rjeđe su, paleta simptoma obuhvaća iscjedak iz rodnice, dizuriju, intermenstrualna krvarenja, dismenoreju i bolove u maloj zdjelici. Slično kao i klamidijaska upala, gonokokna infekcija cerviksa očituje se najčešće u obliku MPC-a.

## Epidemiologija i faktori rizika

Incidencija MPC-a smanjuje se poslije 25. godine. Poslije te dobi kao uzročnici rjeđe se izoliraju spolno prenosive bakterije. Dob je tako najveći faktor rizika od MPC-a. Osobito ugrožena grupa su adolescentice u kojih je incidencija dva puta viša nego u mladim žena do 25. godine (3, 4).

Među druge faktore rizika svrstavamo rani početak spolnih odnosa, često mijenjanje spolnih partnera,

specifičnost spolnih zahtjeva i nezaštićene spolne odnose. Za pojavu klamidijskog MPC-a autori su našli, kao faktore rizika, još nizak socioekonomski status i upotrebu oralnih hormonskih kontraceptiva (3, 5). Ukratko, incidencija klamidijske infekcije obrnuto je proporcionalna dobi i upravo proporcionalna s brojem seksualnih partnera. Ipak, ocjenjivanje prevalencije klamidij-skih infekcija u velikoj mjeri ovisi o populaciji koju istražujemo i specifičnosti socijalne sredine iz koje izlaze. Tako je npr. usporedba slovenskih i engleskih adolescenata pokazala da je bez obzira na to što slovenski adolescenti imaju manje rizičan način seksualnog ponašanja, prevalencija klamidijske infekcije viša nego u engleskih adolescenata (6).

Zbog različitih sistema prijavljivanja spolno prenosivih bolesti u različitim zemljama i imajući u vidu velik broj asimptomatskih infekcija, procjene incidencije klamidij-skog MPC-a samo su približne. Tako se ocjenjuje da u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) broj novih infekcija iznosi 4 milijuna na godinu, dok u Europi dostiže do 10 milijuna novih infekcija na godinu (5). Ocjena prevalencije u Europskoj zajednici ocijenjena je na 1,9% do 2,3% za žene mlađe od 19 godina, dok je po podacima National Institutes of Health (SAD) ocjena prevalencije 2-6% u općoj ženskoj populaciji, a u rizičnoj populaciji u centrima za spolno prenosive bolesti od 11% do 30% (7, 8). U istočnoeuropskim zemljama prevalencija, prema podacima iz Europske kolaborativne studije, iznosi između 3% i 5%. Na osnovi istraživanja rizične populacije u Sloveniji, ocjena prevalencije u posljednje dvije godine iznosi 6% (6, 9).

Osim rizičnijeg uzorka spolnog ponašanja adolescenata, u mladim žena postoje i fiziološki uvjeti koji povećavaju mogućnost klamidijske infekcije cerviksa. Ektropij cilindričnog epitela, nedostatak metaplazije s pločastim epitelom i odsutnost zaštitnih sekretornih IgA olakšavaju klamidijsku infekciju. Stvaranje ektropija pridonosi povećanju rizika od MPC-a. Zanimljivo je da *C. trachomatis* više ugrožava žensku nego mušku populaciju, jer kod ove češće dolazi do spontane eradikacije bakterije, vjerojatno zbog prisutnosti lizozoma, cinka i drugih kationa u genitalnom sekretu muškarca (10).

## Dijagnoza mukopurulentnog cervicitisa

Klinička slika MPC-a obuhvaća niz promjena od klinički normalnog izgleda cerviksa do značajno erodiranog s hipertrofičkom erozijom i prisutnom mukopurulentnom sekrecijom. Folikularni oblik upale cerviksa, koji je prvi opisao Dunlop sa sur. najčešće je nađen kod izolacije *C. trachomatis*, no treba napomenuti da se na osnovi kliničke ili kolposkopske slike promjena ne može sa sigurnošću potvrditi uzročnik MPC-a (2).

Dijagnozu MPC-a postavljamo na osnovi prisutnosti > 10 polimorfonuklearnih leukocita "per high power field" (polje velikog povećanja) endocervikalnog obriska obojenog po Gramu. Kad bojenje po Gramu nije moguće, moraju uz cervikalni iscjedak biti prisutni barem još edem, eritem

cerviksa ili kontaktno krvarenje. Pozitivna prognostička vrijednost (PPV - positive predictive value) tog testa za klamidijsku infekciju je niska (<19%) i već od 1993. godine se ne upotrebljava kao podloga za empirijsko liječenje. Najnoviji izvještaji ipak pokazuju višu PPV (38% - 41%) u žena mladih od 25 godina (11), što samo potvrđuje značenje faktora rizika u identifikaciji bolesnica sa spolno prenosivom infekcijom cerviksa.

Imajući u vidu veliku varijabilnost u preciznosti postavljanja dijagnoze MPC-a, svim bolesnicama s velikim rizikom, kod kojih su prisutni elementi MPC-a treba uzeti mikrobiološki uzorak endocerviksa za detekciju *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*.

## Detekcija klamidijske infekcije cerviksa

Izbor testa za detekciju klamidijske infekcije ovisi o njegovoj dostupnosti, iskustvu u interpretiranju i prevalenciji klamidijske infekcije u istraživanoj populaciji. Tako treba kliničku vrijednost dijagnostičkog testa promatrati s obzirom na odnos ispitanica/populacija koja se testira, i na osnovi toga odabrati određenu dijagnostičku metodu. Izolacija *C. trachomatis* u kulturi McCoyevih stanica tretiranih monoklonskim protutijelima označenim fluoresceinom donedavna je predstavljala zlatni standard u dijagnostici klamidijske infekcije. Zbog problema transporta inficiranih stanica danas se više upotrebljavaju testovi detekcije klamidijskog antigena, među njima najviše test direktne imunofluorescencije (DIF) i "enzyme immunoassay" (EIA), kod kojih osjetljivost ovisi o prevalenciji klamidije u testiranoj populaciji. Posljednjih godina ulogu zlatnog standarda preuzele su amplifikacijske metode nukleinskih kiselina kao što su "polymerase chain reaction" (PCR) i "ligase chain reaction" (LCR), zbog visoke osjetljivosti na uzorcima uzetim iz uretre i cerviksa u simptomatskoj i asimptomatskoj populaciji. Te metode omogućuju detekciju *C. trachomatis* iz tjelesnih tekućina, npr. "first void urine sample" (prvi mlaz prvog jutarnjeg urina), kao i uzorke iz introitusa vagine i kao takve mogu poslužiti za potrebe screeninga ili samodetekciju (10).

Treba napomenuti da osjetljivost dokazivanja *C. trachomatis* u kulturi smanjuju prirodni inhibitori klamidijske infekcije što postoje u genitalnom sekretu obaju spolova. Inhibitori Taq-polymerase mogu utjecati na osjetljivost PCR-a i LCR-a. Komercijalni kitovi danas nastoje prevladati te potencijalne probleme, a pojavljaju se i brojni novi kao Digene Hybrid Capture II-HD test, BDProbe Tec ET i Combo2 koji su alternativa amplifikacijskim testovima. Vrijednost tih testova treba još utvrditi u neovisnim kliničkim istraživanjima (10).

Analize troškova i efikasnosti generalnog screeninga klamidijske infekcije pokazale su da ne postoji potreba za ekstenzivnom obradom u asimptomatskoj populaciji. Ovisno o prevalenciji, preporučuje se selektivni screening rizične populacije, premda je ustanovljeno da taj pristup, koji se temelji na jednom anamnestičkom ili kliničkom faktoru rizika ima nisku prognostičku vrijednost (12, 13, 14).

## Liječenje

Liječenje cervikalne klamidijske infekcije sastoji se od antibiotskog liječenja svih partnera. Prvi izbor u liječenju danas predstavlja azitromicin (Sumamed®, PLIVA) 1 g jednokratno *per os*, drugi lijek izbora je doksiciklin (Hiramicin®, PLIVA) 100 mg peroralno dvaput na dan 7 dana (15, 16). Alternativne metode u liječenju klamidijske infekcije prikazane su na tablici 2.

Tablica 2. Preporuke za liječenje klamidijskog uretritisa i cervicitisa. Prilagođeno prema (15).

Bolest	Preporučeni izbor liječenja	Alternativno liječenje
Klamidijska infekcija	azitromicin (Sumamed®, PLIVA) 1 g <i>per os</i> jedanput na dan	eritromicin 500 mg <i>per os</i> četiri puta na dan, 7 dana
	doksiciklin (Hiramicin®, PLIVA) 100 mg <i>per os</i> dvaput na dan, 7 dana	eritromicin etilsukcinat 800 mg <i>per os</i> četiri puta na dan, 7 dana
		ofloksacin 300 mg <i>per os</i> dva puta na dan, 7 dana
		levofloksacin 500 mg <i>per os</i> jedanput na dan, 7 dana

Prema našem mišljenju efikasno liječenje u jednokratnoj dozi ima višestruku prednost, uzimajući u obzir populaciju koju najčešće treba liječiti. Naime suradljivost kod terapije azitromicinom veoma je visoka.

Prema najnovijim preporukama američkog CDC-a (Center for Disease Control) iz 2002. godine, bolesnice liječene azitromicinom (Sumamed®, PLIVA) ili doksiciklinom (Hiramicin®, PLIVA) ne treba ponovno testirati u odsutnosti kliničkih simptoma (16). Ako indikacije za retestiranje postoje, ono se mora odgoditi najmanje za tri tjedna radi izbjegavanja lažno pozitivnih rezultata. Zbog velike mogućnosti ponovne infekcije, najčešće zbog nepromijenjenoga seksualnog ponašanja i neovisno o liječenju seksualnog partnera, preporučuje se retestiranje *C. trachomatis* pozitivnih žena četiri do dvanaest mjeseci poslije završetka liječenja. U Sloveniji retestiramo *C. trachomatis*-pozitivne osobe jedanput na godinu.

## Komplikacije mukopurulentnog cervicitisa

Neprepoznavanje asimptomatskih i nespecifičnih oblika klamidijske infekcije cerviksa dovodi do perzistentne upale i mogućnosti intrakanalikularnog širenja bakterije u gornji dio porođajnog trakta. Mehanizam oštećenja

jajovoda rezultat je imunog odgovora organizma na lokalne reinfekcije, što završava fibroziranjem endosalpinksa, distalnom okluzijom i peritubarnim atezijama. Novija istraživanja imunog odgovora na 57-kDa klamidijski heat-shock protein (hsp 60) utvrdila su njegovu ulogu u patogenezi klamidijске infekcije. Studije o kliničkoj primjeni detekcije hsp 60 pokazat će njegovu vrijednost kao prediktora tubarne infekcije ili kao biljega za lošu porođajnu prognozu (3). U ovom trenutku, osim invazivnih (laparoskopija), ne postoje metode detekcije klamidijskog salpingitisa. Smatra se da je klamidijски IgG znak prethodnih upala i da je kao serološki znak primoinfekcije nesiguran. Antiklamidijски IgM vjerojatno je bolji biljeg svježe klamidijске upale jajovoda, ali ga je samo mali broj autora uspio dokazati (3). Istodobna detekcija *C. trachomatis* u cerviksu i na jajovodima prema našim iskustvima postoji u manje od 20% slučajeva.

Postoji više hipoteza o klamidijском uzroku lošeg ishoda trudnoće. Osim direktnog djelovanja na cerviks i lučenja upalnih medijatora (prostaglandina), koji mogu dovesti do kontrakcija glatke muskulature i kronične upale endometrija, najzanimljiva je uloga hsp 60, koji zametak proizvodi veoma rano u svojem razvoju. Imunosni sustav senzibiliziran klamidijским hsp 60 mogao bi tako direktno sudjelovati u spontanom abortusu (3). U svojim

istraživanjima uspjeli smo izolirati *C. trachomatis* iz placentе i iz pluća fetusa poslije visokog spontanog abortusa u 21. tjednu, što potvrđuje mogućnost intraamnijske infekcije.

## Zaključak

Mukopurulentni cervicitis i negonokokni uretritis najčešće su kliničke manifestacije spolno prenosive infekcije *C. trachomatis* u populaciji adolescenata, mladih žena do 25 godina i muškaraca do 35 godina. Klinička i laboratorijska dijagnostika mukopurulentnog cervicitisa nije uniformna, zato je potrebno kod prisutnih znakova odrediti uzročnika, osobito u rizičnoj populaciji.

Efikasno liječenje je jednokratna doza 1 g azitromicina (Sumamed®, PLIVA), poslije koje u odsutnosti simptoma nije potrebno ponovno testiranje. Preporučuje se retestiranje u razdoblju od jedne godine za sve kod kojih je bila ustanovljena klamidijска infekcija. Liječenjem nekomplicirane klamidijске infekcije smanjuju se komplikacije perzistentne infekcije, osobito izvanmaternična trudnoća i neplodnost, kao i potencijalne komplikacije u trudnoći i kod novorođenčeta.

## Literatura

- HOLMES KK. Lower genital tract infections in women: cystitis, urethritis, vulvovaginitis, and cervicitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, (eds.) Sexually Transmitted Disease. 2nd ed. New York: McGraw Hill, 1990: 527-45.
- SWEET RL, GIBBS RS. Infectious diseases of the female genital tract. Third edition. Baltimore: William & Wilkins, 1995.
- GUASCHINO S, DE SETA F. Update on *Chlamydia trachomatis*. Annals New York Academy of Sciences 2000; 900: 293-300.
- STAMM WE. *Chlamydia trachomatis* infections: progress and problems. JID 1999; 197(2): 380-3.
- SCIARRA JJ. Sexually Transmitted Diseases: global importance. Int J Gynecol Obstet 1997; 58: 107-19.
- KLAVS I, RODRIGUES LC, WELLINGS K, KEŠE D, HAYES K. Prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* infection in the general population in Slovenia. Sex Transm Infect (in print).
- CATES W jr. Estimates of the incidence and prevalence of Sexually Transmitted Diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sex Transm Dis 1999; 26 (Suppl 4): S2-7.
- BASSIRI M, MARDH PA, DOMEIKA M & European Chlamydia epidemiology group. Multiplex Amplicor PCR detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women attending non-sexually transmitted diseases clinics. J Clin Microbiol 1997; 35: 2556-60.
- VRTAČNIK-BOKAL E, PINTER B. *Klamidija trahomatis* in humana papiloma virusa 16 in 18 pri mladostnicah. Zdrav Vest 2003; 72 (Supl II): 31-3.
- MARDH PPA, NOVIKOVA N. *Chlamydia trachomatis* infections - a major concern for reproductive health. Where do we stand regarding epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy? Eur J Contracept Reprod Health Care 2001; 6(2): 115-21.
- MARRAZZO JM, HANDSFIELD HH, WHITTINGTON WLH. Predicting Chlamydial and Gonococcal cervical Infection: Implications for management of cervicitis. Obstet Gynaecol 2002; 100(3): 579-84.
- PHILLIPS R et al. Should test for *Chlamydia trachomatis* cervical infection be done during routine gynaecologic visit? An analysis of the cost of alternative strategies. Ann Intern Med 1987 107: 188-94.
- FINELLI L et al. Selective screening versus presumptive treatment criteria for identification of women with chlamydial infection in public clinics: New Jersey. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1527-33.
- GENC M, MARDH A. A cost-effectiveness analysis of screening and treatment for *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic women. Ann Intern Med 1996; 124(1): 1-7.
- MILLER KE, RUIZ DE, GRAVES JC. Update on the prevention and treatment of Sexually Transmitted Diseases. Am Fam Physician 2003; 67(9): 1915-22.
- Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for disease control and prevention MMWR Recom Rep 2002; 51(RR-6): 1-78.