

## Infekcija klamidijom trahomatis serotipa D do K u žena

### *Infection with Chlamydia Trachomatis Serovars D to K in Women*

**Deni Karelović**

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

**Sažetak** *Chlamydia trachomatis* (KT) najčešća je spolno prenosiva bakterija, jedan od vodećih uzroka zdjelčne upalne bolesti (engl. pelvic inflammatory disease - PID) i neplodnosti žena. Malena je, gram-negativna, obligatno intracelularna bakterija, koja najčešće inficira skvamokolumnarni epitel. Jedna je od četiri specijesa koji pripada koljenu *Chlamydia*, porodici *Chlamydiaceae* i redu *Chlamydiales*. Infekcija je najčešća u adolescentica. Treba razlikovati nekomplikiranu, kompliciranu i perzistentnu klamidijsku infekciju. U više od 80% žena je asimptomatska, pa se naziva i tiha infekcija. Može se manifestirati: mukopurulentnim cervicitisom, uretritisom, proktitisom (nekomplikirana). Može uzrokovati ozbiljne komplikacije (komplikirana infekcija): PID, bartolinitis, perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtisov sindrom), reaktivni artritis, tubarnu neplodnost, ektopičnu trudnoću i bolest novorođenčeta. Infekcija KT-om može se dijagnosticirati: kulturom stanica, direktnom imunofluorescencijom, enzimskim testovima, tekućinskom hibridizacijom i testovima amplifikacije nukleinske kiseline koji su zbog praktičnosti, osjetljivosti i specifičnosti najprihvatljiviji. Ligase chain reaction iz obriska rodnice danas je test izbora. U liječenju akutne infekcije 1 gram azitromicina per os jednokratno liječenje je izbora, dok optimalno liječenje perzistentne infekcije do danas nije egzaktno definirano. Liječiti treba sve spolne partnere, uz apstinenciju od spolnog odnosa 7 dana nakon liječenja, radi sprečavanja reinfekcije. Ako se akutna infekcija liječi antibioticima prvog izbora (azitromicin i doksiciklin), ponovno testiranje nije potrebno. Upotreba kondoma je najbolja zaštita. Probir rizičnih skupina je važna mjera u sprečavanju ozbiljnih posljedica.

**Ključne riječi:** *Chlamydia trachomatis*, urogenitalna infekcija u žena

**Summary** *Chlamydia trachomatis* (CT) is the most common sexually transmitted bacterium, one of the leading causes of pelvic inflammatory disease (PID) and infertility in women. *Chlamydiae* are small gram-negative obligate intracellular microorganisms that preferentially infect squamocolumnar epithelial cells. CT is one of the four species which belong to the genus *Chlamydia*, the family *Chlamydiaceae* and the order *Chlamydiales*. The rates of *Chlamydia* infections are the highest in adolescent women. We must differentiate between non-complicated, complicated and persistent chlamydial infections. In more than 80% of women the infection is asymptomatic, also known as silent infection. The infection could be manifested as urethritis, proctitis, and mucopurulent cervicitis (non-complicated). It may cause a wide spectrum of serious complications (complicated infections): PID, Bartholinitis, perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis syndrome), reactive arthritis, ectopic pregnancy and disease in newborn. The CT infection can be diagnosed by cell-culture, direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, direct DNA hybridization and more recently by nucleic acid amplification, a test currently considered to be the most acceptable thanks to its simplicity, sensitivity and specificity. Vaginal smear LCR is currently considered to be the test of choice. The preferred treatment for acute infection today is a single oral dose of 1g azithromycin, while the optimal treatment for persistent infection has not been yet established. All partners should be treated as well as abstain from sexual intercourse during 7 days after treatment in order to prevent reinfection. If treating the acute infection with first line antibiotics, retesting is not necessary. The use of condoms provides the best protection. Screening of risk groups is an important measure in preventing serious consequences.

**Key words:** *Chlamydia trachomatis*, urogenital infections in women

### *Mikrobiologija*

*Chlamydia trachomatis* (KT) prvi put je vizualizirana 1907. godine (Halberstaedter i von Prowazek), a izolirana iz genitalnog trakta 1959. godine (1, 2).

Ona je sićušna, kokoidna, nepokretna, gram-negativna,

obligatno intracelularna bakterija, koja najčešće inficira skvamokolumnarni epitel, poznata i malena genoma (RNK i DNK, 660 x 10<sup>6</sup>; 11x10<sup>5</sup> daltona). Jedna je od četiri vrste koja pripada rodu *Chlamydia*, porodici *Chlamydiaceae* i redu *Chlamydiales* (3).

U ovome preglednom radu predmet interesa je infekcija

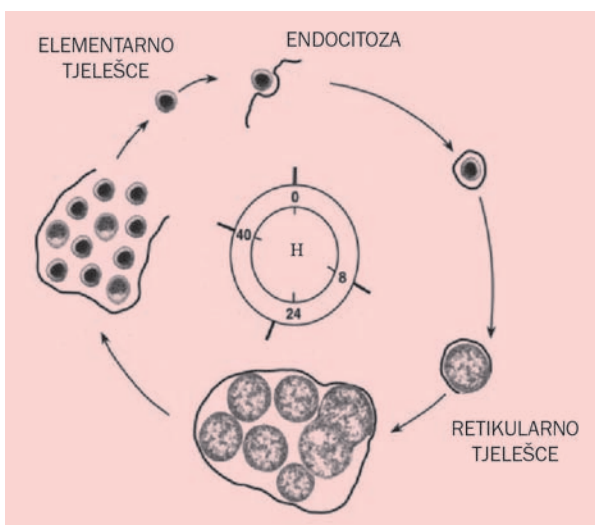
uzrokovana KT-om serotipa D do K, i to u žena, kod kojih može doći do infekcije cilindričnih i prijelaznih epitelnih stanica sluznice uretre, endocerviksa, endometrija, tuba, anorektuma, respiracijskog sustava i konjunktive (3).

Klamidija ima jedinstveni bifazični životni ciklus. Pojavljuju se u dva stanična oblika. Elementarno ili osnovno tjelešće prilagođeno je izvanstaničnom preživljavanju. Veličine je 250–350 nm. Metabolički je inaktivno, uspoređuje se sa sporom. To je infektivni oblik s jednakim omjerom DNK i RNK. Stanična stijenka sastoji se od vanjske i unutarnje opne. Vanjska opna sadržava lipopolisaharid (LPS), lipid i glavni protein vanjske membrane (engl. *major outer membrane protein* – MOMP), koji čini oko 60% stanične stijenke.

Klamidijska gram-negativna stijenka je bez peptidoglikana. Dokazano je da *C. trachomatis* i *C. pneumoniae* sintetiziraju peptidoglikan, uključujući proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*) što je osnova razumijevanja osjetljivosti klamidije na  $\beta$ -laktamske antibiotike. To zovemo *klamidijski peptidoglikanski paradoks* (4).

Retikularno tjelešće prilagođeno je intracelularnom preživljavanju i umnožavanju, no ne može preživjeti izvan stanice domaćina pa nije zarazno. Dvostruko je veće od elementarnog tjelešća, tj. 500-1000 nm.

Životni ciklus, tj. replikacija nakon ulaska u stanicu traje 48 do 72 sata. Elementarno tjelešće se pričvrsti na stanicu domaćina, što inducira fagocitozu (endocitozu) pa elementarno tjelešće ulazi u stanicu unutar vakuole (endosoma) dobivene od stanične opne domaćina. Tijekom nekoliko sati od ulaska u stanicu nastaje niz promjena: sinteza DNK, RNK i proteina te se povećava citoplazma s ribosomima. Tako nastaje retikularno tjelešće koje se počinje dijeliti unutar vakuole, koja se povećava. Zbog toga u citoplazmi stanice domaćina nastaju karakteristična klamidijiska inkluzijska tjelešća. Retikularno tjelešće se smanjuje, oslobađa se iz stanice domaćina i započinje novi ciklus infekcije (slika 1) (5, 6).



Slika 1. Životni ciklus klamidije

## Epidemiologija

KT najčešća je spolno prenosiva bakterija. Jedna je od vodećih uzroka zdjelčne upalne bolesti (engl. *pelvic inflammatory disease* - PID) i neplodnosti žena. Infekcija je najčešće asimptomatska, ali često uzrokuje ozbiljne komplikacije. Predisponirajući čimbenici genitalne infekcije žena klamidijom trahomatis su: adolescencija, prethodne infekcije KT-om, rani početak spolne aktivnosti, učestalost i priroda spolnog života (promiskuitet), broj spolnih partnera, cervikalna ektopija, niži socioekonomski status, vaginoza i vrsta kontracepcije, tj. neprimjena barijernih metoda. Rizične skupine su: spolno aktivni u dobi od 15 do 25 godina (čine oko 80% inficiranih), prostitutke (oko 30% inficiranih) i novorođenčad inficiranih trudnica. Klamidijska infekcija u Hrvatskoj spada u zarazne bolesti koje se prijavljuju na temelju Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti i Pravidnika o načinu prijavljivanja zaraznih bolesti. Detaljan prikaz epidemiologije klamidijiskih genitalnih infekcija prikazan je u zasebnom članku ovog broja časopisa.

## Epidemiologija perzistentne KT-infekcije

Učestalost perzistentne ili rekurentne KT-infekcije kreće se u rasponu od 5 do 38% u adolescentica (7). Teško je ili možda nemoguće ispitati je li riječ o perzistenciji ili reinfekciji. Neki znanstvenici vjeruju da liječenje preporučenim protokolom gotovo uvijek dovodi do izlječenja, no pozitivan kontrolni test podrazumijeva reinfekciju, koja se često ne može dokazati. Takvo sam mišljenje čuo u razgovoru s vodećim svjetskim autoritetima (Paavonen i Sweet) kad je riječ o KT-infekciji. Ipak to nikada nisu napisali. Štoviše velik broj objavljenih studija o klamidijskoj rezistenciji odnosi se na egzaktno dokazane rezistencije u *in vitro* i *in vivo* uvjetima.

## Patogeneza

Klamidija se prenosi kontaktom: vaginalnim iscjedkom (vaginalnim spolnim odnosom, prolazom djeteta kroz porođajni kanal inficirane majke ili autoinokulacijom rukama na oko), spermom (spolnim odnosom s inficiranim partnerom – vaginalni, oralni, analni), očnim sekretom i krvlju. Vjerojatnost prenošenja infekcije jednim spolnim odnosom je 20-50% (8).

Inicijalni je odgovor organizma na infekciju infiltracija neutrofila praćena limfocitima, makrofagima, plazma-stanicama i eozinofilima. Inficirane stanice otpuštaju citokin i interferon, što inicijalizira upalnu kaskadu. KT-infekcija uzrokuje humoralni stanični odgovor, koji rezultira sekrecijom IgA, IgM i IgG-protutijela, a također staničnim imunskim odgovorom. Novije su studije pokazale važnost toplinskoga šoknog proteina (engl. *heat-shock protein* - HSP) u imunopatološkom odgovoru, koji se nalazi unutar MOMP-a (8). Wyrick i suradnici dokazali su u uvjetima *in vitro* da stanična stijenka, a time i njezini antigeni (MOMP i LPS) perzisti-

raju duže od 4 tjedna nakon djelovanja antibiotika izbora i stimuliraju migraciju polimorfonuklearnih leukocita (9). Glavni uzrok oštećenja tkiva je imunosni – odgođena reakcija kasne preosjetljivosti, kao odgovor na toplinski šokni protein. Tkiva se oštećuju u obliku priraslica i ožiljaka što uzrokuje neplodnost, jer tube postanu neprohodne ili djelomično prohodne s džepovima pa dolazi do ektopične trudnoće (8). Klamidijska infekcija se dovodi u vezu i s cervikalnom displazijom vrata maternice, osobito serotipovi G, F i K i karcinomom cerviksa (serotipovi G, I, D), no u metodologiji nisu uzeti u obzir i ostali važni predisponirajući čimbenici pa ove rezultate zasada treba prihvatiti s rezervom (10).

## Patogeneza perzistentne infekcije

Koncepcija perzistentne klamidijske infekcije odavno je poznata (11). U *in vitro* uvjetima dokazano je da gama-interferon može izazvati perzistenciju (12). Aktivnost metabolizma se reducira, dok se produkcija bakterijske stijenske zaustavlja, a time i glavnih proteina vanjske membrane (engl. *Major Outer Membrane Proteins*) te se formiraju atipična retikularna tjelešca. Ovom se činjenicom objašnjava mnogi lažno negativni nalazi dobiveni konvencionalnim dijagnostičkim testovima. Dokazano je da klamidija može prijeći u perzistentno stanje, osim nakon djelovanja  $\gamma$ -interferona i nakon dodavanja penicilina (13, 14) ili restrikcije hranjivih tvari (15). Dokazano je da endometralne stanice, prethodno izložene penicilinu postaju rezistentne na azitromicin u *in vitro* uvjetima (16). *In vivo* su viđene žive, no atipične forme klamidije. Klamidijska DNK i antigen često se mogu dokazati u biopatu tube neplodnih žena u kojih je kultura negativna (17). Čimbenici koji omogućavaju razvoj perzistentne infekcije su: multiple, rekurentne infekcije, trajanje infekcije duže od 2 mjeseca, prethodne infekcije KT-om, neučinkovitost prethodno provedenog liječenja i insuficijencija imunskog sustava (18-20).

## Klinička slika

Infekcija je asimptomatska u više od 80% žena pa se naziva *tih* infekcija (21). Ipak, moguća simptomatologija obuhvaća obilniji mukopurulentni vaginalni iscjedak, dizuriju, dispareuniju, bol u donjem dijelu trbuha i abnormalno vaginalno krvarenje (tablica 1). Toth i suradnici su upozorili na važnost klamidijskog endometritisa kod abnormalnog uterineg krvarenja, a osobito važan prediktor je nalaz makrofaga (22).

Treba razlikovati *nekompliciranu, kompliciranu i perzistentnu* klamidijsku infekciju. Može se manifestirati (1-3 tjedna poslije transmisije): mukopurulentnim cervicitisom (MPC), uretritisom, proktitisom (*nekomplicirana*). Uzrokuje ozbiljne komplikacije (*komplicirana infekcija*): PID, bartolinitis, perihepatitis (*Fitz-Hugh-Curtisov sindrom*), reaktivni artritis, tubarnu neplodnost, ektopičnu trudnoću, bolest novorođenčeta. Simptomatologija, ako postoji, ovisi o zahvaćenom ili zahvaćenim organima, no pojavljuje se nakon 2-3, a ponekad i nakon 6 tjedana (tablica 2) (23).

Tablica 1. Simptomi i znakovi KT-infekcije u žena

Cervicitis
Vaginalni iscjedak
Dizurija
Bolnost u donjem dijelu trbuha (zdjelična upalna bolest)
Abnormalno vaginalno krvarenje (endometritis)
Dispareunija
Konjunktivitis
Proktitis (najčešće asimptomatski)

Tablica 2. Klinički sindromi koje KT može uzrokovati

Uretritis
Mukopurulentni cervicitis
Zdjelična upalna bolest; endometritis, salpingitis
Perihepatitis
Bartolinitis
Proktitis
Konjunktivitis
Faringitis
Respiratorna infekcija gornjega dišnog sustava: rinitis, bronhitis
Respiratorna infekcija donjega dišnog sustava: pneumonitis, pneumonija
Reiterov sindrom
Endokarditis s negativnom kulturom

## Cervicitis (mukopurulentni cervicitis - MPC)

Klamidijska infekcija žena najčešće se manifestira MPC-om. Najčešće ne uzrokuje tegobe, tj. infekcija je asimptomatska, no u trećine žena s pozitivnim nalazom klamidije u cervikalnom obrisku se pri pregledu u spekulima vidi karakteristični nalaz (24). Može se očitovati pojačanim vaginalnim iscjekom, postkoitalnim krvarenjem i dispareunijom. Mukopurulentna cervikalna sluz se nalazi u 37%, a hipertrofična ektopija (edematozni, kongestivni i kontaktno krvareći ektopij cerviksa) u 19% inficiranih žena (slika 2). Brunham i suradnici ističu korelaciju broja polimorfonuklearnih leukocita (PMN) u cervikalnoj sluzi, tj. više od 10 PMN na svakome vidnom polju mikroskopa pri povećanju od 1000 puta, koja daje odličnu korelaciju s KT-infekcijom (25). U literaturi se spominje i povezanost kolposkopskog nalaza cervikalnih folikula (folikularni cervicitis) s KT-infekcijom, što drugi autori, a ni ja, ne povezujemo (26). Paavonen i suradnici povezuju kolposkopski nalaz nezrele skvamozne metaplazije u zoni ektopije s klamidijskom infekcijom (24).

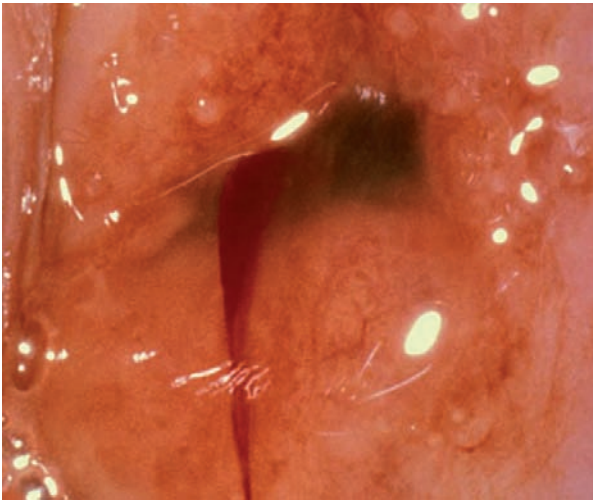
MPC je karakterističan za klamidijsku infekciju, ali nije patognomoničan. Diferencijalnodijagnostički MPC se može vidjeti, osim kod klamidijske i kod infekcije gonorejom i herpes simpleks virusom. Više od 70% žena s MPC-om

ima klamidiju, gonoreju ili obje. Više od 36% žena s visokom koncentracijom leukocita u vaginalnom sekretu ima klamidijski cervicitis (27).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze MPC-a su (27):

- pozitivni swab test: sluzavo-gnojni, žuto-zeleni sadržaj na štapiću s vatom nakon endocervikalne manipulacije (slika 3)
- $\geq 10$  PMN leukocita u endocervikalnom eksudatu bojenom po Gramu u vidnom polju mikroskopa uljnom imerzijom
- cervicitis, tj. eritematozni i edematozni cerviks u zoni cervikalne ektopije

Treba znati da mnoga stanja uzrokuju povećanje broja PMN-a u cervikalnoj mukozici i bez cervikalne infekcije, npr.



Slika 2. Mukopurulentni cervicitis



Slika 3. Swab test

menstruacija, spolna aktivnost, IUD pa neki autori savjetuju da bi razumna granica značajnosti bila  $>30$  PMN (27).

Ektopija cerviksa je predisponirajući čimbenik klamidijske infekcije (28, 29). Klamidija preferira kolumnarni epitel, a on se na cerviksu nalazi endocervikalno ili kod ektopije i dijelom egzocervikalno pa se lakše *nudi* za infekciju. Cervikalna ektopija se normalno nalazi u 60-80% spolno aktivnih adolescentica, a učestalost opada u trećem i četvrtom desetljeću života. Ta činjenica dijelom objašnjava najveću zastupljenost KT-infekcije u adolescentica i značajno veću učestalost u odnosu na muškarce iste dobi. Oralni kontraceptivi (OK) povećavaju rizik od KT-infekcije. Najvažniji razlog je njihov utjecaj na učestalost cervikalne ektopije, iako se najčešće tumači slobodnijim spolnim ponašanjem i neprimjenom barijernih sredstava kontracepcije (30, 31).

Pažljivi pregled cerviksa u spekulima s dobrom rasvjetom i adekvatnim spekulomom osnova je ginekološkog pregleda (slika 4). Neiskusni ili nemarni ginekolozi koji ne traže, neće ni vidjeti postojeći cervicitis. Mislim da je u našoj zemlji edukacija o infekcijama u ginekologiji i perinatologiji nedostatna. Nažalost u većine žena s klamidijskom infekcijom dijagnoza se ne može postaviti pregledom u spekulima niti brojenjem PMN-a pa je u suspektih žena, ali i tijekom probira, opravdano rabiti vrlo osjetljive i specifične testove amplifikacije nukleinske kiseline. U neliječeni žena infekcija cerviksa može perzistirati tjednima ili mjesecima bez razvoja simptomatologije, ili može spontano nestati (32, 33).



Slika 4. Pregled cerviksa u spekulima

## Urethritis

Klamidijski urethritis najčešće se manifestira dizurijom, učestalim mokrenjem i piurijom bez bakteriurije. Stoga se predlaže testiranje na KT-infekciju mladih spolno aktivnih žena s akutnim uretralnim sindromom, tj. dizurijom i učestalim mokrenjem bez bakteriurije od  $>10^5$  bakterija u mL urina (34, 35). U bolesnica s dizurijom i učestalim mokrenjem uz MPC treba posumnjati na klamidijski urethritis. Dodatni čimbenici koji koreliraju s klamidijskim urethritisom jesu: trajanje dizurije dulje od 7 do 10 dana bez hematurije i bez suprapubične osjetljivosti te  $>10$  PMN leukocita u uretralnom bojenju po Gramu u vidnom polju mikroskopa s uljnom imerzijom. Takav se nalaz može naći i pri infekciji najserijom i trihomonasom. KT se u 50% bolesnica nalazi u cerviksu i uretri, a u 25% samo u cerviksu, tj. uretri (34-36). Prisutnost klamidije samo u uretri a ne i u cerviksu povećava se s dobi (37).

## Bartholinitis, Abscessus glandulae

### Bartholini

Bartholinovu žlijezdu i njezin izvodni kanal oblaže kolumnarni epitel, podložan KT-infekciji. *Abscessus gl. Bartholini* uzrokovan je u 30% oboljelih KT-om (slika 5) (38, 39). Stoga bi u cilju sprečavanja recidiva trebalo razmisliti o testiranju na KT tijekom marsupijalizacije.



Slika 5. *Abscessus gl. Bartholini sin.*

## Endometritis

KT se može dokazati u endometriju 50% bolesnica s klamidijskim mukopurulentnim cervicitisom te u gotovo svih s KT-salpingitisom. Često se manifestira abnormalnim vaginalnim krvarenjem (22, 40-42). Novija prospektivna studija Cicinellija sa suradnicima pokazuje da je najčešći uzročnik kroničnog endometritisa mikoplazma, a klamidija je druga po učestalosti, tj. 3 puta je rjeđa (43). Klamidijski endometritis se patohistološki opisuje infiltracijom endometrijske strome plazma-stanicama i PMN leukocitima. Wager i suradnici su upozorili na povezanost intrapartalne temperature i kasnoga postpartalnog endometritisa kod neliječene antenatalne infekcije KT-om (44).

## Salpingitis

KT je uz najseriju u mnogim istraživanjima izdvojena kao vodeći uzročnik salpingitisa. Važnost takve upale je u asimptomatskom tijeku koji često zbog ožiljavanja tube vodi u neplodnost ili ektopične trudnoće (45).

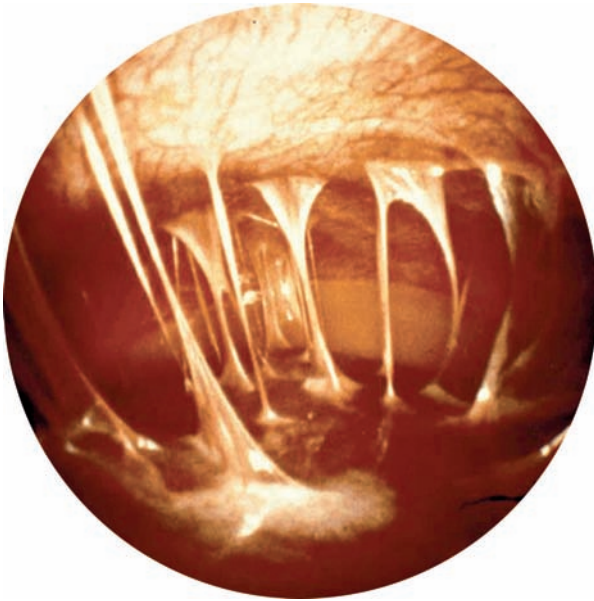
## Perihepatitis ili Fitz-Hugh-Curtisov

### sindrom

Točna dijagnoza postavlja se laparoskopskom vizualizacijom adhezija između kapsule jetre i prednjega parijetalnog peritoneuma, što može uzrokovati bol u gornjem desnom kvadrantu (slika 6). Stoga se često pomišlja na bolest žučnog mjehura ili jetre. Tomu pridonosi i činjenica da jetreni funkcionalni testovi mogu biti srednje povišeni (8). Na perihepatitis, tj. KT-infekciju treba posumnjati ako mlada, spolno aktivna žena osjeća bol u gornjem desnom abdominalnom kvadrantu, ima povišenu tjelesnu temperaturu, mučninu ili povraćanje. Pojavljuje se u 1-30% oboljelih od PID-a. U početku je bio povezan s gonokoknom infekcijom, no kasnije su studije dokazale da je najčešće riječ o reakciji na klamidijsku upalu, a rjeđe na gonokokni PID. Prilikom laparoskopске kolecistektomije otkrije se u 7,1% operiranih kada se može učiniti adhezioliza (46). Eckert i suradnici prikazali su značajnu povezanost perihepatitisa s tubalnim ožiljavanjem, adhezijama i upalom, laparoskopски verificiranom, a u žena s visokim titrom protutijela na 57-kDa klamidijski *heat shock protein* (47).

## Proctitis

Klamidijski proktitis je u žena znatno rjeđi, no nalazi se u onih koje prakticiraju nezaštićeni analni spolni odnos. Serotipovi D-K, za razliku od LGV-a uzrokuju blažu formu proktitisa, često i asimptomatski. Može se manifestirati povremenim rektalnim krvarenjem, rektalnom boli, sluzavim iscjetkom i dijarejom. U takvim slučajevima valja obaviti test na KT i sigmoidoskopiju (48).



Slika 6. Laparoskopjska slika perihepatitisa (Fitz-Hugh-Curtisov sindrom)

### Reaktivni artritis (Reiterov sindrom)

Reiter je 1961. godine opisao bolesnika s krvavim proljevom, poliartritisom i negonokoknim uretritisom. Istaknuo je trijadu: artritis, uretritis i konjunktivitis. Kasnije su kao česti pratitelji sindroma prepoznate mukokutane lezije. Istraživanja izvještavaju kako se urogenitalna KT infekcija može dokazati u 36-61% oboljelih. Većina oboljelih posjeduje antigen HLA-B27. Muškarci oko 9 puta češće oboljevaju od ovog sindroma (48, 49). Reaktivni artritis se prvi put opisuje 1968. godine. Definira se kao član porodice spondiloartritisa, uzrokovan ekstraartikularnom infekcijom. Najčešći patogeni uzročnici su: *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*, a možda *Clostridium difficile* i *Chlamydia pneumoniae*. Manifestira se asimetričnim oligoartritisom – najčešće donjih ekstremiteta, konjunktivitisom, prednjim uveitisom i kožnim ili genitalnim osipom (8).

### *Chlamydia trachomatis* i trudnoća

Trudnoća može biti predisponirajući čimbenik za infekciju KT-om zbog fiziološke imunosupresije i cervikalne ektopije. Starije su studije infekciju KT-om često povezivale s prijevremenim porodom, niskom porođajnom težinom novorođenčeta i prijevremenom rupturom plodnih ovoja. Riječ je bila o lošoj metodi istraživanja, jer su ispitanice često imale vaginozu, tj. bakterije *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum*. Kasnija ispitivanja, na više od 10.000 trudnica, pokazala su značajnu povezanost vaginoze s prijevremenim porodom i niskom porođajnom težinom novorođenčeta (50). Stoga se danas drži da sama infekcija KT-om ima minimalni utjecaj na perinatalni ishod, no jasno je da može uzrokovati postpartalni endometritis i salpingi-

tis, čak kod 20% puerpera (51). Rizik od infekcije novorođenčeta prilikom vaginalnog poroda od inficirane majke je 60-70%. Međutim tako visok postotak ubraja asimptomatsku novorođenčad, kolonizaciju nazofarinksa ili samo pozitivan serološki test. U neliječenih trudnica 20-50% novorođenčadi će dobiti konjunktivitis 5-12 dana nakon rođenja, a 10-20% afebrilnu pneumoniju 1-3 mjeseca nakon rođenja. Štoviše, oko 30% svih pneumonija u prvih 6 mjeseci života uzrokuje KT (52).

### Ostale rijetke infekcije

Tack i suradnici su KT izolirali iz donjeg dijela dišnog sustava u šest bolesnika od čega su petero bili imunokompromitirani s pneumonijom te jedan s bronhitisom (53). Također u malom broju imunokompromitiranih KT je izolirana i iz oka, uha, nazofarinksa, bronha. Dijagnosticirano je još nekoliko bolesti uzrokovanih KT-om, koje su atipične za tu bakteriju. U rijetkim, iznimnim situacijama KT može uzrokovati pneumoniju, akutni bronhitis, endokarditis, meningoencefalitis, peritonitis i postmenopausalni vaginitis (8, 54-56).

### Komplikacije

Neliječena KT-infekcija može uzrokovati ozbiljne komplikacije (tablica 3). Ascendentna infekcija uzrokuje endometritis i salpingitis, tj. PID iz kojeg se mogu razviti neplodnost, ektopična trudnoća i kronična zdjelična bol. Žene inficirane KT-om, ako se ne liječe, obole od PID-a u 30-40%, 20% postane neplodno i u 18% razvije se kronična zdjelična bol. KT se može naći u tubama ili endometriju u 50% oboljelih od PID-a (57, 58). Žene s PID-om u anamnezi imaju oko 10 puta veći rizik od razvoja neplodnosti. Rizik od razvoja neplodnosti udvostručuje se sa svakom novom upalom pa varira od 8% nakon prve epizode salpingitisa do 40% nakon treće. Osim broja infekcija važan čimbenik neplodnosti je i jačina infekcije (59). Ektopična trudnoća je 7-10 puta češća u žena koje su preboljele PID (60). Rizik se udvostručuje sa svakom epizodom PID-a, od 6% nakon prve do 22% nakon tri ili više epizoda. I težina bolesti povećava rizik od razvoja komplikacija (61, 62). Klamidijska infekcija povećava rizik od infekcije HIV-om, zbog upale genitalne mukoze (63).

Tablica 3. Posljedice neliječene infekcije KT-om u žena

Zdjelična upalna bolest
Neplodnost
Kronična zdjelična bol
Reiterov sindrom

### Dijagnostika

Spomenuti simptomi i znakovi su rijetki, a infekcija je najčešće asimptomatska. Kako infekcija često uzrokuje teš-

ke komplikacije, pravodobna dijagnoza je od osobite važnosti. Dijagnostika bi trebala biti što osjetljivija i specifičnija, a ženama što jednostavnija i neinvazivnija (tablica 4).

Tablica 4. *Dijagnostički postupci kod sumnje na urogenitalnu infekciju klamidijom trahomatis*

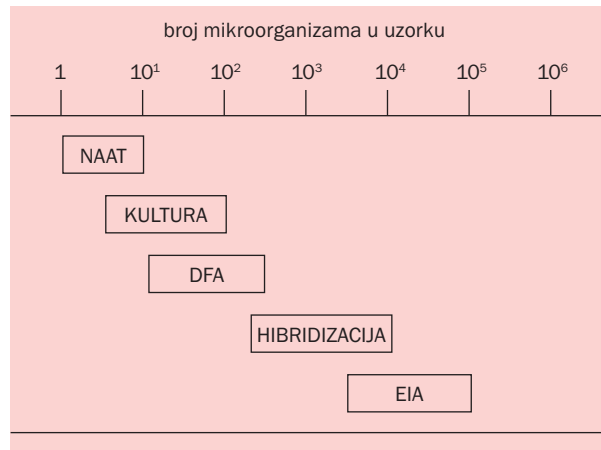
Anamneza
Socioekonomska
Seksualno ponašanje
Vrsta kontracepcije
Preboljele spolno prenosive bolesti
Prethodne epizode klamidijske infekcije
Bolnost
Dizurija
Dispareunija
Vaginalni sekret
Status
Pregled u spekulima (tražiti znakove mukopurulentnog cervicitisa)
Kolposkopija (eventualno)
Bimanualni ginekološki pregled
Dijagnostičke metode
Transvaginalni ultrazvuk (tražiti znakove PID-a)
Cervikalni obrisci na klamidiju (nalaz negativnih cervikalnih obrisaka ne znači da patogeni nisu u gornjem dijelu ženskoga spolnog sustava)
Test na HIV (preporuka CDC-a, čija je opravdanost u Hrvatskoj zasad upitna)

Anamneza bi trebala obuhvaćati pitanja o socioekonomskom statusu, seksualnom ponašanju, vrsti kontracepcije, preboljelim spolno prenosivim bolestima. Tijekom pregleda u spekulima valja pažljivo prikazati cerviks uterusa i tražiti znakove mukopurulentnog cervicitisa. Palpacijski treba tražiti bolnu osjetljivost uterusa i adneksa zbog eventualnog ascendentnog širenja upale te razvoja zdjelice upalne bolesti.

## Laboratorijska dijagnostika

Urogenitalna infekcija KT-om u žena dijagnosticira se testiranjem obrisaka endocerviksa, vagine ili urina. Rektalni se obrisak uzima pacijentima koji prakticiraju analni odnos, tj. kod sumnje na klamidijski proktitis. Za ispitivanje klamidijske infekcije u spomenutim uzorcima mogu se rabiti: kultura stanica, direktna imunofluorescencija (engl. *direct fluorescent antibody* – DFA), enzimski imunoesej (engl. *enzyme immunoassay* – EIA), tekućinska hibridizacija nukleinske kiseline (engl. *hybrid capture*) i amplifikacija deoksiribonukleinske kiseline (engl. *nucleic acid amplification techniques* – NAAT). Treba znati da serološki testovi nisu korisni, osim u djece u dobi do 3 mjeseca, i to IgM-serologi-

ja u dijagnostici KT-pneumonije (23). Na slici 7. prikazane su mogućnosti detekcije KT-a različitim testovima u odnosu na broj mikroorganizama ( $64-67$ ), a na tablici 5. orijentacijska osjetljivost, specifičnost i vrijeme potrebno za pojedini test (3, 11).



Slika 7. *Relativne mogućnosti detekcije KT-a različitim testovima u odnosu na broj mikroorganizama ( $64-67$ ).*

Legenda: NAAT - *nucleic acid amplification techniques* (amplifikacija deoksiribonukleinske kiseline), DFA - *direct fluorescent antibody* (direktna imunofluorescencija), EIA - *enzyme immunoassay* (enzimski imunoesej)

Tablica 5. *Osjetljivost i specifičnost dijagnostičkih testova na KT*

Dijagnostički testovi	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Trajanje (h)
Izolacija na kulturi stanica	70 – 85	100	48 – 72
Direktna imunofluorescencija ( <i>Direct Fluorescent Antibody</i> DFA)	70 – 90	98 - 99	1/2
Enzimski imunoesej ( <i>Enzyme immunoassay</i> , EIA, ELISA)	50 – 75	> 99	3
Hibridizacija nukleinske kiseline	60 – 80	80 – 90	6
Amplifikacija nukleinske kiseline ( <i>Nucleic Acid Amplification Tests</i> – NAAT: PCR, LCR)	80 – 95	> 99	4 – 24

Središte za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*) Sjedinjenih Američkih Država (SAD) preporučuje svima pozitivnim na KT učiniti testiranje i na ostale spolno prenosive bolesti (62). Kanaadske smjernice svim KT-pozitivnima preporučuju učiniti (23):

- test na *N. gonorrhoeae* (što u Hrvatskoj zasigurno nije potrebno),
- serološki test na sifilis,
- testiranje na HIV (ni to zasad u našoj sredini nije potrebno),
- cijepljenje za hepatitis B i eventualno za HPV (ako već nisu cijepljeni).

**Izolacija na kulturi stanica** (najčešće McCoyeva ili alternativno HeLa, BGMK, Hep-2, HL, Vero cell) nekad je bila *zlatni standard* u dijagnostici infekcije KT-om. Danas je to tradicionalna, spora (72 h), zahtjevna, skupa i slabo osjetljiva metoda, koja primjenu u praksi ima u sudskoj medicini zbog otkrivanja isključivo živih KT-a i 100%-tne specifičnosti. Osjetljivost se povećava upotrebom endocervikalne četkice (ne u trudnica) i pravilnom tehnikom uzimanja uzorka te što hitnijim transportom u laboratorij (bez zamrzavanja). Treba znati da drvo inhibira KT pa drvene štapiće valja zamijeniti plastičnima (3).

**Amplifikacija deoksiribonukleinske kiseline (NAAT)**, kao lančana reakcija ligazom – LCR (engl. *ligase chain reaction*), lančana reakcija polimerazom – PCR (engl. *polymerase chain reaction*) i TMA (engl. *transcription-mediated amplification*) testovi su izbora, tj. novi *zlatni standard* u dijagnostici urogenitalne infekcije KT-om (iako je izolacija na kulturi stanica metoda s najvišom specifičnošću) (68). Riječ je o najosjetljivijem testu, zbog čega ga je Agencija za hranu i lijekove SAD-a (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) odobrila za dijagnostiku KT-a. Jedini limitirajući čimbenik je cijena (3).

**LCR** (engl. *ligase chain reaction*) vaginalnog obriska ili urina prema mnogima bit će budući (ponegdje već sadašnji) *zlatni standard*, zbog visoke osjetljivosti (90%) i specifičnosti (100%). Uz to žena može sama uzeti uzorak (urin ili vaginalni obrisak) pa ne mora odlaziti na dodatni ginekološki pregled. Prilikom samouzimanja urina preporučuje se uzeti početnih 10 - 20 mL urina, a ne sredinu mlaza kako se to preporučuje za kulturu. Poželjno je ne mokriti prethodni sat ili dva i pohraniti na temperaturu od 2 do 8 °C (69-71). Ipak, na velikom uzorku ispitanica, Chernesky i suradnici su prikazali da je ženama najjednostavnije i najpraktičnije da same uzmu vaginalni obrisak, čak prihvatljivije nego urin (72). Štoviše, Schachter i suradnici su dokazali da je samouzimanje vaginalnog obriska preciznija metoda u odnosu na cervikalne obriske i na samouzimanje urina (73).

**Vrstu uzorka i test za laboratorijsku dijagnostiku** važno je znati odabrati. Za probir, dakle za asimptomatske osobe, najjednostavniji, najneinvazivniji i najosjetljiviji test je LCR vaginalnog obriska ili LCR urina, koji u Hrvatskoj, nažalost, još nije u rutinskoj primjeni. Za potrebe sudske medicine *zlatni standard* je izolacija na kulturi, jer je to test 100%-tne specifičnosti. Simptomatskim ženama tijekom ginekološkog pregleda prikladno je uzeti cervikalni obrisak za neki od testova detekcije nukleinske kiseline. Serologija, određivanjem IgM-protutijela prikladan je test za dijagnostiku KT-pneumonije u novorođenčadi, tj. za djecu mlađu od 3 mjeseca. Osim spomenutog uzorka urina i cervi-

kalnog obriska može se još rabiti: vaginalni, uretralni, rektalni, konjunktivalni (kultura, EIA, DFA), nazofaringalni (za dob <6 mjeseci, kultura) i obrisak usne šupljine. Za dijagnostiku PID-a može se rabiti i biopstat endometrija ili fimbrija tube uzet tijekom kiretaže ili histeroskopije, tj. laparoskopije ili laparotomije (48, 64).

**Dijagnostika perzistentne infekcije** nije jednostavna. Kad je klamidijski test pozitivan, s velikom sigurnošću riječ je o infekciji, no negativan test nije siguran pokazatelj da ispitanica nije inficirana. Klamidijska infekcija u domaćina uzrokuje otpuštanje  $\gamma$ -interferona što je *in vitro* dokazano da uzrokuje perzistenciju, prestanak produkcije stijenka, a time i MOMP-a. Većina konvencionalnih testova na KT temelji se na otkrivanju MOMP-a pa se stoga perzistirajuća infekcija često ne može otkriti ovim metodama (7, 48).

## Liječenje

Cilj je liječenja spriječiti razvoj ozbiljnih komplikacija i prijenosa infekcije na spolne partnere ili na novorođenče ako je riječ o trudnici (62).

Liječenje je indicirano u sljedećim situacijama (62):

- pozitivni klamidijski test,
- dijagnosticirani sindrom kompatibilan s klamidijском infekcijom, ne čekajući rezultate klamidijskog testa,
- ako je spolnom partneru dijagnosticirana infekcija KT-om,
- ako je dijagnosticirana infekcija *N. gonorrhoeae*, jer se tada koinfekcija KT-om nalazi u 20-42% žena (74, 75). (Infekcija gonokokom je u našoj sredini sporadična pa ovakav protokol nije opravdan.)

Sve spolne partnere treba informirati, testirati i liječiti, čak ako su i asimptomatski. Treba preporučiti apstinenciju seksualnog odnosa tijekom liječenja barem 7 dana (62). Ako bolesnica povraća 1 h nakon uzimanja lijeka, nije potrebno ponoviti dozu, dok u suprotnome jest (62). Rezistencija KT-a je moguća, no vrlo rijetka (76, 77). Na tablici 6. su navedeni preporučeni i alternativni protokoli liječenja infekcije KT-om prema preporuci CDC-a. Liječenje izbora je jednokratna doza azitromicina ili 7-dnevno liječenje doksiciklinom. Oba lijeka imaju sličnu učinkovitost, no azitromicin je skuplji. Važno je istaknuti da je jednokratno doziranje azitromicinom klinički i bakteriološki djelotvorno te dobro podnošljivo, a zbog jedinstvenog jednokratnog doziranja osigurava se 100%-tna suradljivost, tj. pouzdanost primjene (78). Eritromicin je povezan sa značajno češćim gastrointestinalnim nuspojavama (79-83). Ofloksacin je slične djelotvornosti kao doksiciklin i azitromicin, ali je skuplji i propisuje se 7 dana (81-91).

Na tablici 7. navedeni su preporučeni i alternativni protokoli liječenja infekcije KT-om u trudnica prema preporuci CDC-a. Klinička ispitivanja su pokazala da amoksicilin, eritromicin i azitromicin imaju sličnu učinkovitost, no maternalne gastrointestinalne nuspojave su značajno češće prilikom uzimanja eritromicina (62). Novija istraživanja su pokazala da i azitromicin možemo propisivati trudnicama



(92-97). Doksiciklin, ofloksacin i levofloksacin su kontraindicirani u trudnoći. U Hrvatskoj je u upotrebi eritromicin baza, a etilsukcinata nema, no valja znati da je on kontraindiciran u trudnoći zbog hepatotoksičnosti. Doksiciklini i kinoloni su kontraindicirani u trudnoći i tijekom dojenja. Profilaksa oftalmije novorođenčadi, ukapavanjem srebrnog nitrata (ili stavljanjem antibiotske masti) svakom novorođenčetu nakon rođenja neće prevenirati infekciju KT-om, ali hoće infekciju gonorejom, što u Hrvatskoj nema važnosti pa bi se moglo prestati s tom nepotrebnom praksom kod nas (48).

Tablica 6. Liječenje infekcije KT-om prema preporuci CDC-a (62)

Preporučeni protokoli
Azitromicin 1 gram <i>per os</i> - jednokratno ILI Doksiciklin 100 mg <i>per os</i> 2x1 / 7 dana
Alternativni protokoli
Eritromicin baza 500 mg <i>per os</i> 4x1 / 7 dana ILI Eritromicin etilsukcinat 800 mg <i>per os</i> 4x1 / 7 dana ILI Ofloksacin 300 mg <i>per os</i> 2x1 / 7 dana ILI Levofloksacin 500 mg <i>per os</i> 1x1 / 7 dana

Tablica 7. Liječenje infekcije KT-om u trudnoći prema preporuci CDC-a (62)

Preporučeni protokoli
Azitromicin 1 gram <i>per os</i> - jednokratno ILI Amoksisilin 500 mg <i>per os</i> 3x1 / 7 dana
Alternativni protokoli
Eritromicin baza 500 mg <i>per os</i> 4x1 / 7 dana ILI Eritromicin baza 250 mg <i>per os</i> 4x1 / 14 dana ILI Eritromicin etilsukcinat 800 mg <i>per os</i> 4x1 / 7 dana ILI Eritromicin etilsukcinat 400 mg <i>per os</i> 4x1 / 14 dana

## Liječenje perzistentne infekcije

Perzistentna KT-infekcija posebno je važan klinički entitet, kojem se još uvijek u kliničkom radu najčešće pridaje malo ili nedovoljno važnosti, tj. neadekvatno liječi, što nažalost često uzrokuje ozbiljne komplikacije. Još uvijek se ne zna egzaktno liječenje takve infekcije. Gomberg preporučuje liječenje s 3 g azitromicina, i to 1 x 1 g / 1., 7. i 14. dan (ukupno 3 grama) (19), a prema mojem iskustvu takav proto-

kol rijetko daje uspjeh. Puno učinkovitija shema je 0,5 g 1 x 1 / 3 dana, zatim 3 dana pauze, pa 0,5 g 1 x 1 / 3 dana. Kada nekom od metoda amplifikacije deoksiribonukleinske kiseline dokažete KT-infekciju, kako znati je li to akutna ili perzistentna infekcija? Razmišljajući, došao sam do odgovora koji nudi samo jedan način. Jedino ako probir radite svaka dva mjeseca i prvi put kada dobijete pozitivan nalaz, nakon prethodno negativnih, možete sa sigurnošću govoriti da je to akutna infekcija. Dakle, uspješno i sigurno liječenje KT-infekcije prema preporučenim protokolima na tablici 6. i 7. sigurno djeluje isključivo na akutnu KT-infekciju. U suprotnome možemo očekivati sve komplikacije koje KT može izazvati.

## Praćenje i kontrola

**Kontrolni test** (engl. *test of cure*), najbolje je napraviti nekom od NAAT-metoda, 3-4 tjedna nakon završetka liječenja, jer bi ranije testiranje moglo biti lažno pozitivno zbog mogućih mrtvih klamidija, ali i lažno negativno zbog malog broja KT-a.

Kontrolni test nije potreban ako:

- se u liječenju rabio preporučeni protokol (azitromicin ili doksiciklin),
- je liječenje provedeno prema preporuci (*compliance*),
- nije bilo spolnog kontakta s neličenim spolnim partnerom,
- nije riječ o trudnici,
- su simptomi i znakovi nestali.

U suprotnome je kontrolni test potreban, dakle liječenima alternativnim protokolom (eritromicin, ofloksacin, levofloksacin), ako spolni partner nije liječen ili nisu prakticirali apstinenciju barem 7 dana, trudnicama i ako simptomi ili znakovi perzistiraju.

Zbog česte reinfekcije, najčešće zbog neadekvatnog liječenja spolnog partnera, tj. druge ili drugih partnerica spolnog partnera te opasnih mogućih komplikacija (PID, ektopična trudnoća, neplodnost), CDC preporuča **ponovno testiranje** na KT nakon 3 mjeseca, a Kanadska javna zdravstvena agencija nakon 6 mjeseci. Pri tome valja razlikovati kontrolni test od ponovnog testiranja koji se svima preporučuje. Nažalost, u praksi, nakon ispravno postavljene dijagnoze te liječenja, značajan broj žena na kontrolnom ili ponovnom testiranju ima pozitivni nalaz. Mogući uzroci su reinfekcija (najčešće) zbog izostanka ili neadekvatnog (*compliance*) liječenja nekog od spolnih partnera ili perzistentna infekcija i vrlo rijetko rezistentna KT (23, 62).

## Prevenција

Najčešće mislimo na primarnu prevenciju. Sekundarna je probir, a tercijarna liječenje. Primarnom prevencijom nastoji se spriječiti infekcija. To se može ostvariti edukacijom, savjesnim seksualnim ponašanjem, uporabom kondoma ili femidoma, a u budućnosti možda i cjepivom ili

mikrobicidima. Tvrtka *Antex Biologics* razvija cjepivo čiji je naziv *Tracvax*. Ipak, prethodna obećavajuća istraživanja cjepiva s čitavom stanicom pokazala su se ishitrenim, jer je riječ o vrlo kratkom učinku. Čini se da je budućnost KT-cjepiva samo DNK KT-a jer se na animalnim modelima pokazalo kako inducira humoralni i celularni imunosni odgovor (98).

## Probir

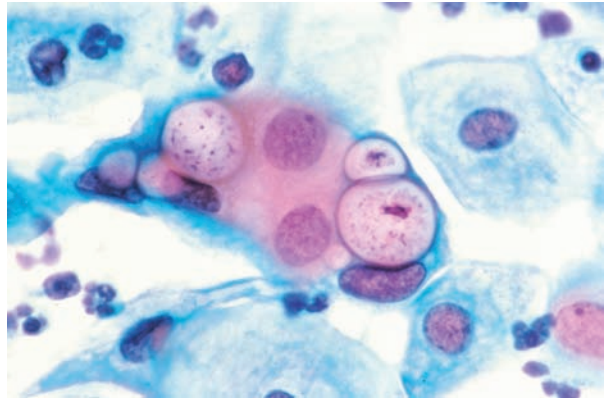
Traženje infekcije KT-om u naizgled zdravih žena jest sekundarna prevencija. KT-infekcija je asimptomatska u više od 80% žena (21). Pravodobnom dijagnozom i liječenjem mogu se spriječiti ozbiljne komplikacije: PID, neplodnost i ektopična trudnoća. CDC ističe važnost probira na KT ciljane populacije (62):

- prije svake intrauterine manipulacije,
- jednom na godinu za sve seksualno aktivne žene  $\leq$  25 godina,
- jednom na godinu (ili češće) za sve seksualno aktivne žene  $>$  25 godina s rizičnim čimbenicima (neredovita upotreba barijerne metode kontracepcije, novi spolni partner u zadnja 3 mjeseca),
- ponoviti probir 3-4 mjeseca nakon liječenja,
- trudnicama u prvom tromjesečju, a u visokorizičnih ponoviti i u trećem.

Probir se nažalost u praksi ne radi sistematski, štoviše Udruženje ginekologa i opstetričara SAD-a (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*) preporučuje samo ciljani probir visokorizične populacije (99). Postoji niz znanstvenih dokaza o važnosti probira na KT. Paavonen i suradnici su u Finskoj istraživali opravdanost probira na klamidiju PCR-testom te izračunali da je probir ekonomski opravdan ako je učestalost infekcije u populaciji samo 3,9% (100). Genç i Mårdh u Švedskoj su 1996. godine dokazali da je probirni test DNK-amplifikacije i liječenje jednom dozom azitromicina, koji je tada bio znatno skuplji,

opravdano (kost-efektivno) ako je 6% asimptomatskih žena inficirano (60).

PAPA-test služi za probir displazija, no pažljivi i iskusni citolog može posumnjati na KT-infekciju temeljem nalaza intracitoplazmatskih kokoidnih inkluzija, koje mogu biti elementarna ili retikularna tjelešca (slika 8). Ipak, osjetljivost i specifičnost PAPA-testa u otkrivanju KT-infekcije nije usporediva sa specifičnim dijagnostičkim testovima (48).



Slika 8. PAPA-test (povećanje 500 x): vakuole u kojima se nalazi *C. trachomatis*

## Zaključci

Važnost razvoja efikasnog cjepiva je nesaglediva, jer bi ono zasigurno u budućnosti značajno promijenilo sliku sekundarne neplodnosti i svih ostalih komplikacija klamidijske upale. Program provođenja probira mora donijeti svaka država, temeljem učestalosti infekcije pojedinih skupina u svojoj populaciji. LCR iz samouzetog obriska rodnice, zbog jednostavnosti i osjetljivosti jest *zlatni standard*. Liječenje perzistentnih klamidijskih infekcija veliki je problem i izazov koji još nije riješen.

## Literatura

1. JONES BR, COLLIER LH, SMITH CH. Isolation of virus from inclusion blenorhoea. *Lancet* 1959;1:902-5.
2. SCHACHTER J, STEPHENS RS. Biology of Chlamydia trachomatis. U: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE i sur., ur. Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw Hill Medical; 2008, str. 554-74.
3. MANAVI K. A review on infection with Chlamydia trachomatis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:941-51.
4. HAMMERSCHLAG MR. Chlamydia trachomatis. U: Hutto C, ur. Congenital and perinatal infections. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2006, str. 261-9.
5. PUNDA-POLIĆ V. Klamidije. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. Zagreb: Merkur; 2001, str. 243-359.
6. BELLAND RJ, ZHONG G, CRANE DD i sur. Genomic transcriptional profiling of the developmental cycle of Chlamydia trachomatis. *PNAS* 2003;100:14:8478-83.
7. WHITTINGTON WL, KENT C, KISSINGER P i sur. Determinants of persistent and recurrent Chlamydia trachomatis infection in young women: results of a multicenter cohort study. *Sex Transm Dis* 2001;28:117-23.
8. SCHACHTER J, STEPHENS RS. Biology of Chlamydia trachomatis. U: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE i sur., ur. Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw Hill Medical; 2008, str. 554-74.
9. WYRICK PB, KNIGHT ST, PAUL TR, RANK RG, BARBIER CS. Persistent chlamydial envelope antigens in antibiotic-exposed infected cells trigger neutrophil chemotaxis. *J Infect Dis* 1999;179:954-66.
10. ANTTILA T, SAIKKU P, KOSKELA P. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;3:285:47-51.
11. MEYER KF, EDDIE B. Latent psittacosis infection in shell parakeets. *Proc Soc Exp Biol Med* 1933;30:483-8.
12. BEATTY WL, BYRNE GI, MORRISON RP. Morphologic and antigenic characterization of interferon g-mediated persistent Chlamydia trachomatis infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3998-4002.
13. KRAMER MJ, GORDON FB. Ultrastructural analysis of the effects of penicillin and chlortetracycline on the development of a genital tract Chlamydia. *Infect Immun* 1971;3:333-41.
14. MATSUMOTO A, MANIRE GP. Electron microscopic observations on the effects of penicillin on the morphology of Chlamydia psittaci. *J Bacteriol* 1970;101:278-85.
15. COLES AM, REYNOLDS DJ, HARPER A, DEVITT A, PEARCE JH. Low-nutrient induction of abnormal chlamydial development: a novel component of chlamydial pathogenesis? *FEMS Microbiol Lett* 1993;106:193-200.
16. WYRICK PB, KNIGHT ST. Pre-exposure of infected human endometrial epithelial cells to penicillin in vitro renders Chlamydia trachomatis refractory to azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:79-85.
17. PATTON DL, ASKIENAZY-ELBHAR M, HENRY-SUCHET J i sur. Detection of Chlamydia trachomatis in fallopian tube tissue in women with postinfectious tubal infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:95-101.
18. BELLAND RJ, NELSON DE, VIROK D. Transcriptome analysis of chlamydial growth during IFN-gamma-mediated persistence and reactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;23:100:15971-6.
19. GOMBERG M. Perzistentna klamidijaska infekcija. *Medicus* 2003;12:2:179-8.
20. BEATTY WL, MORRISON RP, BYRNE GI. Reactivation of Persistent Chlamydia trachomatis Infection in Cell Culture. *Infect Immun* 1995;63:199-205.
21. GAYDOS CA, HOWELL MR, PARE B i sur. Chlamydia trachomatis infection in female military recruits. *N Engl J Med* 1998;339:739-44.
22. TOTH M, PATTON DL, ESQUENAZI B, SHEVCHUK M, THALER H, DIVON M. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding. *Am J Reprod Immunol* 2007;57:361-6.
23. MACDONALD N, WONG T. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections 2006. *Canadian Medical Association Journal* 2007;176:175-6.
24. PAAVONEN J, STEVENS CE, WØLNER-HANSEN i sur. Colposcopic manifestations of cervical and vaginal infections. *Obstet Gynecol Surv* 1988;43:373-81.
25. BRUNHAM RC, PAAVONEN J, STEVENS CE i sur. Mucopurulent cervicitis - the ignored counterpart in women of urethritis in men. *N Engl J Med* 1984;5:311:1-6.
26. ORIEL JD, JOHNSON AL, BARLOW D, THOMAS BJ, NAYYAR K, REEVE P. Infection of the uterine cervix with Chlamydia trachomatis. *J Infect Dis* 1978;137:443-51.
27. OSBORNE NG. Mucopurulent cervicitis. U: Mead P, Hager WD, Faro S, ur. Protocols for Infectious Disease in Obstetrics & Gynecology. Malden: Blackwell Science; 2008, str. 308-13.
28. RICHMOND SJ, MILNE JD, HILTON AL, CAUL EO. Antibodies to Chlamydia trachomatis in cervicovaginal secretions: relation to serum antibodies and current chlamydial infection. *Sex Transm Dis* 1980;7:11-5.
29. MACHADO JUNIOR LC, WHITAKER DALMASO AS, DE CARVALHO HB. Evidence for benefits from treating cervical ectopy: literature review. *Sao Paulo Med J* 2008;126:132-9.
30. RISSER WL, BORTOT AT, BENJAMINS LJ i sur. The epidemiology of sexually transmitted infections in adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:160-7.
31. HARRISON HR, COSTIN M, MEDER JB i sur. Cervical Chlamydia trachomatis infection in university women: relationship to history, contraception, ectopy and cervicitis. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:153:244-51.
32. McCORMACK WM, ALPERT S, McCOMB DE, NICHOLS RL, SEMINE DZ, ZINNER SH. Fifteen-month follow-up study of women infected with Chlamydia trachomatis. *N Engl J Med* 1979;18:300:123-5.
33. JOHANNISSON G, LÖWHAGEN GB, LYCKE E. Genital C. trachomatis infection in women. *Obstet Gynecol* 1980;56:671-5.
34. STAMM WE, WAGNER KF, AMSEL R i sur. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med* 1980;21:303:409-15.
35. WALLIN JE, THOMPSON SE, ZAIDI A, WONG KH. Urethritis in women attending an STD clinic. *Br J Vener Dis* 1981;57:50-4.
36. PAAVONEN J. Chlamydia trachomatis-induced urethritis in female partners of men with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 1979;6:69-71.
37. PAAVONEN J, SAIKKU P, VESTERINEN E i sur. Genital chlamydial infections in patients attending a gynecological outpatient clinic. *Br J Vener Dis* 1978;54:257-61.

38. DAVIES JA, REES E, HOBSON D, KARAYIANNIS P. Isolation of Chlamydia trachomatis from Bartholin's ducts. *Br J Vener Dis* 1978;54:409-13.
39. SAUL HM, GROSSMAN MB. The role of Chlamydia trachomatis in Bartholin's gland abscess. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:76-7
40. MÅRDH PA, MØLLER BR, INGERSELV HJ, NÜSSLER E, WESTRÖM L, WØLNER-HANSEN P. Endometritis caused by Chlamydia trachomatis. *Br J Vener Dis* 1981;57:191-5.
41. GUMP DW, DICKSTEIN S, GIBSON M. Endometritis related to Chlamydia trachomatis infection. *Ann Intern Med* 1981;95:61-3
42. PAAVONEN J, KIVIAT N, BRUNHAM RC i sur. Prevalence and manifestations of endometritis among women with cervicitis. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:280-6.
43. CICINELLI E, DE ZIEGLER D, NICOLETTI R. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008;89:677-84.
44. WAGER GP, MARTIN DH, KOUTSKY L i sur. Puerperal infectious morbidity: Relationship to route of delivery and to antepartum Chlamydia trachomatis infection. *Am J Obstet Gynecol* 1980;1:138:1028-33.
45. MÅRDH PA, RIPA T, SVENSSON L, WESTRÖM L. Chlamydia trachomatis infection in patients with acute salpingitis. *N Engl J Med* 1977;16:296:1377-9.
46. PALADE R, VASILE D, GRIGORIU M, VOICULESCU D. The Fitz-Hugh-Curtis syndrome in laparoscopic surgery. *Chirurgia (Bucur)* 2002;97:557-61.
47. ECKERT LO, HAWES SE, WØLNER-HANSEN P i sur. Prevalence and correlates of antibody to chlamydial heat shock protein in women attending sexually transmitted disease clinics and women with confirmed pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 1997;175:1453-8.
48. STAMM W. Chlamydia trachomatis infections of the adult. U: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE i sur, ur. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw Hill Medical; 2008, str. 575-93.
49. HANADA H, IKEDA-DANTSUJI Y, NAITO M, NAGAYAMA A. Infection of human fibroblast-like synovial cells with Chlamydia trachomatis results in persistent infection and interleukin-6 production. *Microb Pathog* 2003;34:57-63
50. HILLIER SL, NUGENT RP, ESCHENBACH DA i sur. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995;28:333:1737-42
51. PLUMMER FA, LAGA M, BRUNHAM RC i sur. Postpartum upper genital tract infections in Nairobi, Kenya: epidemiology, etiology, and risk factors. *J Infect Dis* 1987;156:92-8
52. VOGELS WH, VAN VOORST VADER PC, SCHRODER FP. Chlamydia trachomatis infection in a high-risk population: Comparison of polymerase chain reaction and cell culture for diagnosis and follow-up. *J Clin Microbiol* 1993;31:1103-7
53. TACK KJ, PETERSON PK, RASP FL i sur. Isolation of Chlamydia trachomatis from the lower respiratory tract of adults. *Lancet* 1980;19:1:116-20.
54. VAN DER BEL-KAHN JM, WATANAKUNAKORN C, MENEFFEE MG, LONG HD, DICTER R. Chlamydia trachomatis endocarditis. *Am Heart J* 1978; 95:5:627-36.
55. MYHRE EB, MARDH PA. Chlamydia trachomatis infections in a patient with meningoencephalitis. *N Engl J Med* 1981;9:304:910-1.
56. LANNIGAN R, HARDY G, TANTON R, MARRIE TJ. Chlamydia trachomatis peritonitis and ascites following appendectomy. *Can Med Assoc J* 1980;123:295-6.
57. REES E. Treatment of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:1042-7.
58. CATES W JR, WASSERHEIT JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1771-81.
59. SCHOLLES D, STERGACHIS A, HEIDRICH FE, ANDRILLA H, HOLMES KK, STAMM WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 1996;334:1399-401.
60. GENÇ M, MÅRDH A. A cost-effectiveness analysis of screening and treatment for Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic women. *Ann Intern Med* 1996;1:124:1-7
61. SWEET RL. Pelvic inflammatory disease. U: Sweet RL, Gibbs RS, ur. *Infectious disease of the female genital tract*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, str. 368-412.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(RR-11):38-42
63. WASSERHEIT JN. Effect of changes in human ecology and behavior on patterns of sexually transmitted diseases, including human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;29:91:2430-5.
64. BLACK CM. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:160-84
65. OSSEWAARDE JM, RIEFFE M, ROZENBERG-ARSKA M, OSSENKOPPELE PM, NAWROCKI RP, VAN LOON AM. Development and clinical evaluation of a polymerase chain reaction test for detection of Chlamydia trachomatis. *J Clin Microbiol* 1992;30:2122-8.
66. PEELING RW, BRUNHAM RC. Molecular techniques for the laboratory identification of Chlamydia trachomatis. *J Int Fed Clin Chem* 1994;6:78-81
67. WU CH, LEE MF, YIN SC, YANG DM, CHENG SF. Comparison of polymerase chain reaction, monoclonal antibody based enzyme immunoassay, and cell culture for detection of Chlamydia trachomatis in genital specimens. *Sex Transm Dis* 1992;19:193-7
68. SCHACHTER J. Which test is best for chlamydia? *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:41-5.
69. MARRAZZO JM, WHITE CL, KREKELE B i sur. Community-based urine screening for Chlamydia trachomatis with ligase chain reaction assay. *Ann Intern Med* 1997;1:127:796-803.
70. SCHACHTER J, MOCADA J, WHIDDEN R i sur. Non invasive tests for diagnosis of Chlamydia trachomatis infection: Application of ligase chain reaction to first catch urine specimens of women. *J Infect Dis* 1995;172:1411-4.
71. CHERNESKY MA, LEE H, SCHACHTER J i sur. Diagnosis of Chlamydia trachomatis urethral infection in symptomatic and asymptomatic men by testing first-void urine in a ligase chain reaction assay. *J Infect Dis* 1994;170:1308-11.
72. CHERNESKY MA, HOOK EW 3rd, MARTIN DH i sur. Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose Chlamydia trachomatis or Neisseria gonorrhoeae infections. *Sex Transm Dis* 2005;32:729-33.
73. SCHACHTER J, CHERNESKY MA, WILLIS DE i sur. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm Dis* 2005;32:725-8.

74. CREIGHTON S, TENANT-FLOWERS M, TAYLOR CB, MILLER R, LOW N. Co-infection with gonorrhoea and chlamydia: how much is there and what does it mean? *Int J STD AIDS* 2003;14:109-13.
75. LYSS SB, KAMB ML, PETERMAN TA i sur. Project RESPECT Study Group. Chlamydia trachomatis among patients infected with and treated for *Neisseria gonorrhoeae* in sexually transmitted disease clinics in the United States. *Ann Intern Med* 2003;139:178-85.
76. SOMANI J, BHULLAR VB, WORKOWSKI KA, FARSHY CE, BLACK CM. Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* 2000;181:1421-7.
77. MISYURINA OY, CHIPITSYNA EV, FINASHUTINA YP i sur. Mutations in a 23S rRNA gene of Chlamydia trachomatis associated with resistance to macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1347-9.
78. RUSTOMJEE R, KHARSANY AB, CONNOLLY CA, KARIM SS. A randomized controlled trial of azithromycin versus doxycycline/ciprofloxacin for the syndromic management of sexually transmitted infections in a resource-poor setting. *Antimicrob Chemother* 2002;49:875-8.
79. MOGABGAB WJ, HOLMES B, MURRAY M, BEVILLE R, LUTZ FB, TACK KJ. Randomized comparison of ofloxacin and doxycycline for chlamydia and ureaplasma urethritis and cervicitis. *Chemotherapy* 1990;36:70-6.
80. LINNEMANN CC JR, HEATON CL, RITCHEY M. Treatment of Chlamydia trachomatis infections: comparison of 1- and 2-g doses of erythromycin daily for seven days. *Sex Transm Dis* 1987;14:102-6.
81. CRAMERS M, KASPERSEN P, FROM E, MOLLER BR. Pivampicillin compared with erythromycin for treating women with genital Chlamydia trachomatis infection. *Genitourin Med* 1988;64:247-8.
82. SCHEIBEL JH, KRISTENSEN JK, HENTZER B i sur. Treatment of chlamydial urethritis in men and Chlamydia trachomatis-positive female partners: comparison of erythromycin and tetracycline in treatment courses of one week. *Sex Transm Dis* 1982;9:128-31.
83. BOWIE WR, MANZON LM, BORRIE-HUME CJ, FAWCETT A, JONES HD. Efficacy of treatment regimens for lower urogenital Chlamydia trachomatis infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:125-9.
84. UDSON FN, BEALS BS, TACK KJ. Clinical experience with ofloxacin in sexually transmitted disease. *Infection* 1986;14(suppl 4):S309-10.
85. FRANSEN L, AVONTS D, PIOT P. Treatment of genital chlamydial infection with 86. ofloxacin. *Infection* 1986;14(suppl 4):S318-20.
86. NAYAGAM AT, RIDGWAY GL, ORIEL JD. Efficacy of ofloxacin in the treatment of non-gonococcal urethritis in men and genital infections caused by Chlamydia trachomatis in men and women. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(suppl C):155-8.
87. MAITI H, CHOWDHURY FH, RICHMOND SJ i sur. Ofloxacin in the treatment of uncomplicated gonorrhoea and chlamydial genital infection. *Clin Ther* 1991;13:441-7.
88. FARO S, MARTENS MG, MACCATO M, HAMMILL HA, ROBERTS S, RIDDLE G. Effectiveness of ofloxacin in the treatment of Chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* cervical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1380-3.
89. HOOTON TM, BATTEIGER BE, JUDSON FN, SPRUANCE SL, STAMM WE. Ofloxacin versus doxycycline for treatment of cervical infection with Chlamydia trachomatis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1144-6.
90. KITCHEN VS, DONEGAN C, WARD H, THOMAS B, HARRIS JR, TAYLOR-ROBINSON D. Comparison of ofloxacin with doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis and cervical chlamydial infection. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(suppl D):99-105.
91. MOGABGAB WJ, HOLMES B, MURRAY M, BEVILLE R, LUTZ FB, TACK KJ. Randomized comparison of ofloxacin and doxycycline for chlamydia and ureaplasma urethritis and cervicitis. *Chemotherapy* 1990;36:70-6.
92. KACMAR J, CHEH E, MONTAGNO A, PEIPERT JF. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9:197-202.
93. WEHBEH HA, RUGGEIRIO RM, SHAHEM S, LOPEZ G, ALI Y. Single-dose azithromycin for Chlamydia in pregnant women. *J Reprod Med* 1998;43:509-14.
94. ADAIR CD, GUNTER M, STOVALL TG, MCELROY G, VEILLE JC, ERNEST JM. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998;91:165-8.
95. BUSH MR, ROSA C. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:61-3.
96. GENC MR. Treatment of genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:913-22.
97. JACOBSON GF, AUTRY AM, KIRBY RS, LIVERMAN EM, MOTLEY RU. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1352-4.
98. CHRISTIANSEN G, BIRKELUND S. Is a Chlamydia vaccine a reality? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:889-900.
99. CUNNINGHAM FG, LEVENO KJ, BLOOM SL, HAUTH JC, GILSTRAP L III, WENSTROM KD. *Williams Obstetrics*, 22th Edition. New York, Chicago, San Francisco: McGraw-Hill; 2007, str. 1004.
100. PAAVONEN J, PUOLAKKAINEN M, PAUKKU M, SINTONEN H. Cost-benefit analysis of first-void urine Chlamydia trachomatis screening programme. *Obstet Gynecol* 1998;92:292-8.

**Adresa za dopisivanje:**

Doc. dr. sc. Deni Karelović, dr. med.  
 Klinika za ženske bolesti i porode  
 Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu  
 KBC Split  
 21000 Split, Spinčićeva 1  
 e-mail adresa: deni@kbsplit.hr

**Primljeno / Received**

31. 12. 2008.  
 December 31, 2008

**Prihvaćeno / Accepted**

18. 5. 2009.  
 May 18, 2009



# POTPUNO RJEŠENJE

## PROTIV PREHLADE I GRIPE

[www.maxflu.com.hr](http://www.maxflu.com.hr)

**STOP GRIPA STOP PREHLADA STOP GRIPA STOP PREHLADA**

**Maxflu®** sadrži sve potrebne aktivne sastojke za ublažavanje simptoma prehlade i gripe. Djeluje brzo i uzima se jednostavno. Šumeći Maxflu® od Plive apsorbira se značajno brže od običnih tableta te za kratko vrijeme snižava temperaturu, smanjuje bolove, začepjenost nosa, a sadrži i vitamin C.



Zajedno prema zdravlju  **PLIVA**

Prije upotrebe pažljivo pročitati uputu o lijeku. Za obavijest o indikacijama, mjerama opreza i nuspojavama upitajte svog liječnika ili ljekarnika.