

U povodu 9 godina istraživanja prostatitisa i pulsne terapije azitromicinom

On the Occasion of the 9th Anniversary of Prostatitis Research and Pulse Azithromycin Therapy

Višnja Škerk

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

Sažetak Iako se ubrajaju u neuobičajene, netradicionalne i rijetke uzročnike prostatitisa, spolno prenosive bakterije *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* značajni su i važni uzročnici infekcije prostate. Sumamed® je lijek prvog izbora u liječenju prostatitisa uzrokovanog *C. trachomatis* i *U. urealyticum*. Preporučuje se u ukupnoj dozi od 4,0 do 4,5 g primijenjenoj intermitentno tijekom 3-4 tjedna.

Ključne riječi: azitromicin, spolno prenosive infekcije, prostatitis, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*

Summary Although they belong to unusual, non-traditional and rare causative agents of prostatitis, sexually transmitted bacteria *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* are important and significant causative agents of prostate infection. Sumamed® is the drug of choice in the treatment of prostatitis due to *C. trachomatis* and *U. urealyticum*. The recommended total dose is 4.0 to 4.5 g administered intermittently over 3-4 weeks.

Key words: azithromycin, sexually transmitted infections, prostatitis, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*

Od početka 1999. godine kao dio više projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske (Urogenitalne infekcije uzrokovane *C. trachomatis*/br. 0143004, Etiologija i liječenje kroničnog prostatitisa/br. 0108149, Kliničko značenje urogenitalnih mikoplazmi/br. 0143003, Dijagnostika i liječenje bolesnika sa sindromom prostatitisa/br. 143-1080002-0050) u Zavodu za urogenitalne infekcije u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, prospektivno istražujemo sindrom prostatitisa i urogenitalne infekcije uzrokovane *Chlamydia (C.) trachomatis*. Poseban poticaj tom istraživanju bio je PLIVIN internacionalni simpozij o kliničkom značenju *C. trachomatis*, održan na Brijunima 20. i 21. svibnja 2002. godine. Na tom su Simpoziju prikazani znanstveni dokazi o postojanju kronične i perzistentne klamidijske infekcije i nove spoznaje o farmakokinetici i farmakodinamici azitromicina. Tada smo prvi put prikazali, a tek kasnije publicirali, svoje rezultate liječenja kroničnoga klamidijskog prostatitisa pulsnom terapijom azitromicinom (1).

PLIVA je tada inicirala i financijski potpomogla osnivanje internacionalne znanstvenoistraživačke grupe "Chlamydia Trachomatis Study Group" koja je do danas proširila svoj sastav i provela više istraživanja.

Trenutačno, što se sindroma prostatitisa tiče, istražuje se korelacija patohistoloških i mikrobioloških nalaza (posebno prisutnost *C. trachomatis*) komadića tkiva prostate uzetih od bolesnika koji su zbog različitih bolesti prostate podvrgnuti operaciji.

Etiologija sindroma prostatitisa

Prikazujemo istraživanje koje je provedeno od ožujka 1999. godine do lipnja 2008. godine, a odobrilo ga je Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu.

Bolesnici

U 9-godišnjem razdoblju istražili smo ukupno 3.029 bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa. Svi su bili stariji od 18 godina i nisu imali anatomske i funkcionalne abnormalnosti urogenitalnog trakta.

Kriterij za uključivanje bila je prisutnost jednog ili više od nabrojanih simptoma u trajanju više od 3 mjeseca (2):

1. uretralni simptomi (dizurija, polakizurija, nokturija, urgencija mokrenja, ostale disfunkcije mokrenja),
2. prostatički simptomi (bol i nelagodnost u donjem dijelu leđa, perinealno, suprapubično, ingvinalno te u području penisa i skrotuma),
3. seksualni simptomi (bol za vrijeme ejakulacije, erektilna disfunkcija).

Metode

U svih bolesnika učinjeno je ovo:

- anamneza
- klinički status
- digitalno-rektalni pregled prostate
- ultrazvučni pregled urogenitalnog trakta
- obrisci uretre
- selektivni uzorci urina i eksprimata prostate po metodi četiriju čaša, Meares-Stameyeva tehnika (3).

Samo u malog broja bolesnika provedeno je vrednovanje simptoma kroničnog prostatitisa putem (na hrvatski prevedenog) upitnika NIH-CPSI (4). Ti bolesnici nisu ovdje posebno opisani, već skupno.

Uretralni obrisci ispitani su na prisutnost *C. trachomatis*, *Ureaplasma (U.) urealyticum* i *Mycoplasma (M.) hominis*.

Kvantitativne segmentalne kulture i identifikacija bakterija te broj leukocita određivani su u tri mlaza mokraće (VB₁ – oko 10 ml prvog mlaza mokraće, VB₂ – srednji mlaz mokraće i VB₃ – uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate) i digitalno istisnutom eksprimatu prostate (EPS). Rabile su se standardne mikrobiološke metode.

EPS ili VB₃ ispitani su na prisutnost *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis* i *Trichomonas (T.) vaginalis*.

Urogenitalne mikoplazme dokazivane su testovima *Mycoplasma duo* i S.I.R. *Mycoplasma test*, vaginalni trihomonas kultivacijom na modificiranom DIAMOND hranilištu, a *C. trachomatis* bilo izolacijom na McCoyevim stanicama bilo DNA/RNA DIGENE-hibridizacijom. Kultivacija *C. trachomatis* rađena je u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Do 31. prosinca 2002. godine identifikacija klamidije rađena je bojenjem po Lugolu, a od 1. siječnja 2003. godine rabi se imunofluorescentna tipizacija s monoklonskim protutijelima. Sve ostale mikrobiološke pretrage rađene su u laboratorijima Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaeljević" u Zagrebu.

Dijagnostički kriteriji (2, 5-7)

Kronični bakterijski prostatitis

- prisutnost kliničkih simptoma
- prisutnost ≥ 10 leukocita/u svakome vidnom polju 1 ml centrifugiranog uzorka u EPS ili VB₃ gledano pod velikim povećanjem (hpf)
- broj gram-negativnih bakterija $\geq 10^3$ cfu/mL ili broj gram-pozitivnih bakterija $\geq 10^4$ cfu/mL ili nalaz bakterija od 10 ili više puta veći u EPS ili VB₃ od nalaza u VB₁ ili VB₂.

Kronični prostatitis uzrokovan *C. trachomatis*

- prisutnost kliničkih simptoma
- prisutnost ≥ 10 leukocita/hpf u EPS ili VB₃
- prisutnost *C. trachomatis* u EPS ili VB₃
- odsutnost *C. trachomatis* u obrisku uretre
- odsutnost drugih mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa u obrisku uretre, EPS ili VB₃

Kronični prostatitis uzrokovan *U. urealyticum* i *M. hominis*

- prisutnost kliničkih simptoma
- prisutnost ≥ 10 leukocita/hpf u EPS ili VB₃
- prisutnost *U. urealyticum* ili *M. hominis* u EPS ili VB₃
- odsutnost *U. urealyticum* ili *M. hominis* u obrisku uretre
- odsutnost drugih mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa u obrisku uretre u EPS ili V₃

Nebakterijski prostatitis ili upalni oblik kroničnog sindroma zdjelice boli bez dokazane bakterijske infekcije

- prisutnost kliničkih simptoma
- prisutnost ≥ 10 leukocita/hpf u EPS ili VB₃
- odsutnost mogućih bakterijskih uzročnika kroničnog prostatitisa u obrisku uretre u EPS ili VB₃
- prisutnost vaginalnog trihomonasa u EPS ili VB₃

Neupalni oblik kroničnog sindroma zdjelice boli bez dokazane infekcije

- prisutnost kliničkih simptoma
- odsutnost leukocita u EPS ili VB₃
- odsutnost mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa u obrisku uretre u EPS ili VB₃

Rezultati

Analizirano je ukupno 3.029 bolesnika, njih 1.954 (64,5%) s kroničnim upalnim oblikom sindroma prostatitisa i 1.075 (35,5%) s neupalnim oblikom (tablica 1). Veliku učestalost (66,4%) etiološki dokazanoga kroničnog upalnog oblika sindroma prostatitisa – kroničnog bakterijskog prostatitisa i upalnog oblika kroničnog sindroma zdjelične boli, tumačimo selektivnom, već probranom, populacijom bolesnika koji su u našu Kliniku upućeni zbog sumnje na infekciju od nadležnih liječnika obiteljske medicine, urologa ili ginekologa svojih partnerica.

Upitno je kojim kategorijama sindroma prostatitisa pripadaju bolesnici koji nemaju leukocite u EPS ili VB₃, a imaju dokazane potencijalne uzročnike kroničnog prostatitisa.

Tablica 1. Etiologija sindroma kroničnog prostatitisa u razdoblju od 1999. do 2008. godine (5-7)

Mikroorganizmi potvrđeni u EPS ili VB ₃	Bolesnici		
	≥10 L/svp u EPS Br (%)	<10 L/svp u EPS Br (%)	Ukupan broj Br (%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	302 (15,46)	465 (43,26)	767 (25,16)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	211 (10,80)	101 (9,40)	312 (10,30)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	158 (8,09)	63 (5,86)	221 (7,30)
<i>Escherichia coli</i>	213 (10,90)	20 (1,86)	233 (7,69)
<i>Enterococcus</i>	173 (8,85)	29 (2,70)	202 (6,67)
<i>Proteus mirabilis</i>	73 (3,74)	7 (0,65)	80 (2,64)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34 (1,74)	4 (0,37)	38 (1,25)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	37 (1,89)	12 (1,12)	49 (1,62)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (0,26)	2 (0,19)	7 (0,23)
<i>Mycoplasma hominis</i>	15 (0,77)	12 (1,12)	27 (0,89)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0,10)	2 (0,19)	4 (0,13)
Miješana infekcija	74 (3,79)	31 (2,88)	105 (3,47)
Nijedan	657 (33,62)	327 (30,42)	984 (32,49)
Ukupno	1954	1075	3029

Legenda: L/svp – leukociti u svakom vidnom polju 1 ml centrifugiranog uzorka ekspresata prostate ili uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate gledano pod velikim povećanjem

Antimikrobno liječenje azitromicinom

U prospektivnim, komparativnim, randomiziranim studijama u ukupno 307 bolesnika sa sindromom kroničnoga bakterijskog prostatitisa uzrokovanog *C. trachomatis* ili *U. urealyticum* ispitali smo djelotvornost i podnošljivost različitih doza azitromicina. Komparativni lijekovi bili su ciprofloksacin, klaritromicin i doksiciklin.

Vrednovanje provedenog liječenja

Klinička djelotvornost i podnošljivost primijenjenog lijeka, kao i eventualna pojava nuspojava evaluirani su za vrijeme i na kraju liječenja te 4-6 tjedana nakon završetka liječenja.

Definicije provjere kliničke djelotvornosti

Izlječenje – potpun nestanak uretralnih, prostatičkih i seksualnih simptoma te daljnje liječenje nije potrebno.

Poboljšanje – nepotpuno povlačenje uretralnih, prostatičkih i seksualnih simptoma, no daljnje liječenje nije potrebno.

Neizlječenje – nepromijenjena prisutnost ili progresija uretralnih, prostatičkih i seksualnih simptoma te je potrebno daljnje liječenje.

Bakteriološka djelotvornost primijenjenog lijeka evaluirana je 4-6 tjedana nakon završetka antimikrobnog liječenja upotrebom identičnih metoda koje su bile primijenjene kod uključivanja u studiju.

Definicije provjere bakteriološke djelotvornosti

Eradikacija – eradikacija *C. trachomatis* ili *U. urealyticum* na kontrolnom pregledu.

Perzistencija – perzistencija *C. trachomatis* ili *U. urealyticum* na kontrolnom pregledu.

Rezultati

Rezultati su prikazani na tablicama 2-9 (8-12).

Tablica 2. Bakteriološka procjena djelotvornosti azitromicina i klaritromicina u liječenju bolesnika s kroničnim prostatitisom uzrokovanim *C. trachomatis* (P= 0,83) (8)

Djelotvornost	Antimikrobna terapija			
	Azitromicin 4,5 g/3 tjedna		Klaritromicin 2 x 500 mg/15 dana	
	n	(%)	n	(%)
Eradikacija	37	(80,43)	36	(80,00)
Perzistencija	9	(19,57)	9	(20,00)
Ukupno	46		45	

Tablica 3. Klinička procjena djelotvornosti azitromicina i klaritromicina u liječenju bolesnika s kroničnim prostatitisom uzrokovanim *C. trachomatis* ($P=0,946$) (8)

Djelotvornost	Antimikrobna terapija			
	Aзитromicin 4,5 g/3 tjedna		Klaritromicin 2 x 500 mg/15 dana	
	n	(%)	n	(%)
Izliječeno	32	(69,57)	32	(71,11)
Neizliječeno	14	(30,43)	13	(28,89)
Ukupno	46		45	

Tablica 4. Bakteriološka procjena djelotvornosti azitromicina i ciprofloksacina u liječenju bolesnika s kroničnim klamidijskim prostatitisom ($P=0,0002$) (9)

Djelotvornost	Bolesnici liječeni azitromicinom 4,5 g/3 tjedna	Bolesnici liječeni ciprofloksacinom 2 x 500 mg/20 dana
Eradikacija	36 (80%)	17 (38,64%)
Perzistencija	9 (20%)	27 (61,36%)
Ukupno	45	44

Tablica 5. Klinička djelotvornost azitromicina i ciprofloksacina u liječenju kroničnoga klamidijskog prostatitisa ($P=0,0002$) (9)

Djelotvornost	Bolesnici liječeni azitromicinom 4,5 g/3 tjedna	Bolesnici liječeni ciprofloksacinom 2 x 500 mg/20 dana
Izliječeni	31 (68,89%)	15 (34,09%)
Poboljšani	4 (8,89%)	7 (15,91%)
Neizliječeni	10 (22,22%)	22 (50%)
Ukupno	45	44

Tablica 6. Bakteriološka procjena djelotvornosti azitromicina i doksiciklina u liječenju bolesnika s kroničnim prostatitisom uzrokovanim *C. trachomatis* ($P=0,82$) (10)

Djelotvornost	Bolesnici liječeni azitromicinom 4,0 g/4 tjedna	Bolesnici liječeni doksiciklinom 2 x 100 mg/28 dana
Eradikacija	65 (79,27%)	33 (76,74%)
Perzistencija	17 (20,73%)	10 (23,26%)
Ukupno	82	43

Tablica 7. Klinička procjena djelotvornosti azitromicina i doksiciklina u liječenju bolesnika s kroničnim prostatitisom uzrokovanim *C. trachomatis* ($P=0,94$) (10)

Djelotvornost	Bolesnici liječeni azitromicinom 4,0 g/4 tjedna	Bolesnici liječeni doksiciklinom 2 x 100 mg/28 dana
Izliječeni	56 (68,29%)	30 (69,70%)
Poboljšani	3 (3,66%)	2 (4,65%)
Neizliječeni	23 (28,05%)	11 (25,58%)
Ukupno	82	43

Tablica 8. Usporedba djelotvornosti različitih doza azitromicina u liječenju 307 bolesnika s kroničnim klamidijskim prostatitisom (8-11)

Djelotvornost	Antimikrobna terapija		
	Aзитromicin n=82 4,0 g ukupno 1 x 1 g p. o. na tjedan 4 tjedna	Aзитromicin n=182 4,5 g ukupno 1 x 500 mg p. o. 3 dana u tjednu 3 tjedna	Aзитromicin n=43 6,0 g ukupno 1 x 1 g p. o. na tjedan 6 tjedana
Bakteriološka eradicacija	65 (79%)	151 (83%)	35 (81%)
Perzistencija	17 (21%)	31 (17%)	8 (19%)
Klinički izliječeno	56 (68%)	124 (68%)	31 (72%)
Neizliječeno	26 (32%)	58 (32%)	12 (28%)

Tablica 9. Djelotvornost azitromicina i doksiciklina u liječenju kroničnog prostatitisa uzrokovano *U. urealyticum* ($P=0,77$; $P=1,0$) (12)

Djelotvornost	Antimikrobna terapija	
	Aзитromicin n=32 4,5 g ukupno 1 x 500 mg p. o. 3 dana u tjednu/3 tjedna	Doksiciklin n=31 2 x 100 mg p. o. 21 dan
Bakteriološka eradicacija	25 (78%)	23 (74%)
Perzistencija	7 (22%)	8 (26%)
Klinički izliječeno	22 (69%)	21 (68%)
Neizliječeno	10 (31%)	10 (32%)

Rasprava i zaključak

Simptomatske infekcije uzrokovane *C. trachomatis* od 1991. godine zakonski se obvezatno prijavljuju Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Asimptomatske infekcije se ne prijavljuju. U razdoblju od 1991. do 31. prosinca 2005. godine ukupno je prijavljeno oko 7.000 oboljelih, od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2006. godine – 966, a od 1. siječnja do 31. prosinca 2007. godine ukupno 374 bolesnika (13).

U našem 9-godišnjem istraživanju nije bilo značajnih promjena učestalosti nalaza *C. trachomatis* u EPS ili VB₃ bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom, a prosječna učestalost klamidijskog prostatitisa je u tom razdoblju bila 10% (5-7). U razdoblju od 1999. do 2003. godine zajedno su analizirani bolesnici u kojih je *C. trachomatis* dokazivana bojenjem po Lugolu i direktnom imunofluorescencijom monoklonskim antitijelima što je svakako pridonijelo nešto višoj učestalosti klamidijskog prostatitisa od 12%. Istraživanje uretritisa u razdoblju od 2006. do 2008. godine u 252 bolesnika pokazalo je da je učestalost klamidijskog uretritisa 10% (7). U Centru za reproduktivno zdravlje Klinike za dječje bolesti u Zagrebu, u razdoblju od 1999. do 2002. godine *C. trachomatis* je dokazana u endocervikalnim obriscima 16,4% adolescentica, a 2006. godine u 3,6% adolescentica (14, 15).

Dvadeset godina je prošlo od prve registracije tada novog, originalnoga hrvatskog antimikrobnog lijeka, azitromicina čijom je kliničkom primjenom postignut u svjetskim razmjerima bitan napredak u liječenju spolno prenosivih infekcija. Azitromicin se dobro apsorbira nakon oralne pri-

mjene i brzo distribuira u tijelu postižući visoke koncentracije u tkivima, a zatim se polako iz njih eliminira. Azitromicin je lokaliziran u lizosomima stanice, a MIC₉₀ za *C. trachomatis* mu je 0,12-0,25 mg/L (16). U kliničkim studijama i kliničkoj praksi azitromicin se pokazao djelotvoran za liječenje klamidijske infekcije prostate, ali i drugih spolno prenosivih infekcija. U novije vrijeme ističe se djelotvornost azitromicina kao dio kombinirane terapije kroničnoga bakterijskog prostatitisa (17, 18).

S obzirom na klinička iskustva u rutinskom radu s bolesnicima, na provedena klinička ispitivanja te na važnu biološku osobinu *C. trachomatis* da može uspostaviti ravnotežu s domaćinom (19-20) i da ju stoga možemo očekivati u asimptomatskih muškaraca i onih sa svim oblicima sindroma prostatitisa, zaključujemo ovo: svi muškarci sa suspektom klamidijskom infekcijom trebaju se testirati na prisutnost *C. trachomatis* te u slučaju pozitivnog nalaza i bez obzira na trenutačne simptome liječiti radi prevencije mogućih komplikacija i daljnjeg širenja infekcije *C. trachomatis* na žene reproduktivne dobi, posebice trudnice i općenito na cijelu populaciju. Obvezatno je liječenje svih seksualnih partnera. U bolesnika s klamidijskom infekcijom prostate djelotvoran i siguran lijek je azitromicin (Sumamed®, PLIVA) u ukupnoj dozi od 4,0; 4,5 ili 6,0 grama davan periodično tijekom 3 ili 4 tjedna ili doksiciklin 100 mg dva puta na dan tijekom 4 tjedna. Azitromicin je isto tako djelotvoran i siguran lijek u liječenju kroničnog prostatitisa uzrokovnog *U. urealyticum*.

Sumamed®, PLIVA je lijek prvog izbora u liječenju prostatitisa uzrokovanog *C. trachomatis* i *U. urealyticum*. Preporučuje se u ukupnoj dozi od 4,0 do 4,5 g primijenjenog intermitentno tijekom 3-4 tjedna.

Literatura

1. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I i sur. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. J Chemother 2001;13:664-5.
2. STAMM WE, JONES RB, BATTEIGER BE. Chlamydia trachomatis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. London: Churchill Livingstone; 2005, p. 2240-54.
3. MEARES EM, STAMEY TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:492-518.
4. LITWIN MS, McNAUGHTON-COLLINS M, FOWLER FJ JR i sur. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol 1999;162:369-75.
5. ŠKERK V, KRHEN I, SCHÖNWALD S i sur. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. Int J Antimicrob Agents 2004;24(Suppl 1):S53-6.

6. ŠKERK V, ČAJIĆ V, MARKOVINOVIĆ L i sur. Etiology of chronic prostatitis syndrome in patients treated at the university hospital for infectious diseases "Dr. Fran Mihaljević" from 2003 to 2005. *Coll Antropol* 2006;30(Suppl 2):145-9.
7. ŠKERK V, MARKOVINOVIĆ L, ZEKAN S i sur. The significance of Chlamydia trachomatis in urethritis and prostatitis – differences in therapeutic approach – Croatian experience. *J Chemotherapy* Feb 2009;21:63-7.
8. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I i sur. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother* 2001;14:384-9.
9. ŠKERK V, SCHÖNWALD S, KRHEN I i sur. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:457-62.
10. ŠKERK V, KRHEN I, LISIĆ M i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by Chlamydia trachomatis. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:188-91.
11. ŠKERK V, KRHEN I, LISIĆ M i sur. Azithromycin: 4.5- or 6.0-gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis - a randomized study. *J Chemother* 2004;16:408-10.
12. ŠKERK V, MAREKOVIĆ I, MARKOVINOVIĆ L i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by Ureaplasma urealyticum. *Chemotherapy* 2005;52:9-11.
13. Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. URL: <http://www.hzjz.hr>
14. HIRŠL-HEČEJ V, PUSTIŠEK N, ŠIKANIĆ-DUGIĆ N, DOMLJAN LM, KANI D. Prevalence of chlamydial genital infection and associated risk factors in adolescent females at an urban reproductive health care center in Croatia. *Coll Antropol* 2006;30(Suppl.2):131-7.
15. HIRŠL-HEČEJ V, ŠIKANIĆ-DUGIĆ N, DOMLJAN LM, PUSTIŠEK N, KANI D, ŽELE-STARČEVIĆ L. Chlamydia trachomatis u adolescentica i mladih žena. 9. simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama. Opatija, 17.-19. 3. 2007. Knjiga sažetaka, p. 40-1.
16. ŠKERK V, KRHEN I, FRANCETIĆ I, BARŠIĆ B, VRČIĆ H. New View on Treatment of Sexually Transmitted Diseases with Azithromycin. *Medicus* 2004;13:247-53.
17. MAGRI V, TRINCHIERI A, CERIANI I, MARRAS E, PERLETTI G. Eradication of unusual pathogens by combination pharmacological therapy is paralleled by improvement of signs and symptoms of chronic prostatitis syndrome. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79:93-8.
18. MAGRI V, TRINCHIERI A, POZZI G i sur. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:549-56.
19. GOMBERG M. Persistent Chlamydial Infection. *Medicus* 2003;12:179-88.
20. PECHERE JC, ur. Intracellular bacterial infections. Cambridge: Medical Publications; 1996, p. 59-64.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med.
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
 10000 Zagreb, Mirogojska c. 8
 e-mail adresa: vskerk@bfm.hr

Primljeno / Received

25. 11. 2008.
 November 25, 2008

Prihvaćeno / Accepted

8. 7. 2009.
 July 8, 2009