

Pojavnost *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* u žena s preinvazivnim lezijama vrata maternice

Lovorka VIDOVIĆ-GAJGER¹⁾, dr. med.
specijalist ginekologije i opstetricije
Eva JENDRIŠ ŠKRLJAK¹⁾, dr. med.
specijalist ginekologije i opstetricije

¹⁾Poliklinika Sunce, Zagreb

Ključne riječi

Chlamydia trachomatis
Ureaplasma urealyticum
preinvazivne lezije vrata maternice

Key words

Chlamydia trachomatis
Ureaplasma urealyticum
preinvasive cervical lesions

Primljeno: 2010-09-02

Received: 2010-09-02

Prihvaćeno: 2010-09-30

Accepted: 2010-09-30

Znanstveni rad

Cervikalna intraepitelna neoplazija karakterizirana je pojavom displazija epitela te predstavlja preinvazivnu promjenu vrata maternice. Uglavnom ne uzrokuje specifične subjektivne simptome, no potencijalno je opasna zbog mogućeg razvoja karcinoma vrata maternice. Za sada su cervikalna displazija i karcinom vrata maternice povezani s humanim papiloma virusom (HPV). Još uvijek nedovoljan broj epidemioloških studija analizira moguću povezanost *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* s preinvazivnim lezijama maternice u općoj populaciji žena.

Cilj ove studije je pokazati pojavnost *C. trachomatis* i *U. urealyticum* u žena s abnormalnim stanicama PAPA testa: atipičnim skvamoznim stanicama neodređenog značenja (ASC-US i ASC-H), skvamoznim intraepitelnim lezijama niskog stupnja (CIN I) i skvamoznim intraepitelnim lezijama visokog stupnja (CIN II i CIN III).

U seriji od 3426 PAPA testova, uzetih u poliklinici Sunce u Zagrebu, nađeno je 270 (8 %) patoloških nalaza (ASC-US, ASC-H, CIN I, CIN II, CIN III). Ukupno su uzeta i 183 obriska na *C. trachomatis* i *U. urealyticum*, te su uzročnici dokazani u 64 ispitanice (35 %). Od toga su displazije dokazane u 53 ispitanice. U laboratoriju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo detektirana su 44 izolata *U. urealyticum*, a sedam *C. trachomatis* (8 %). U dvije ispitanice su dokazana oba uzročnika. U ispitanica s izoliranom *C. trachomatis* uglavnom su dijagnostičke CIN I lezije, te u isto vrijeme i koinfekcija s HPV-om. U 54 % ispitanica s izoliranom *U. urealyticum* nalazimo CIN I. Zanimljivo je da je u bolesnica s CIN II i CIN III lezijama, *U. urealyticum* bio jedini mikroorganizam detektiran u ginekološkim brisevima. Koinfekcija s HPV-om i *U. urealyticum* je dokazana u preko 43 % slučajeva.

Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* in women with preinvasive lesions of cervix

Scientific paper

Cervical intraepithelial neoplasia is characterized by the appearance of epithelial dysplasia and presents a preinvasive lesion of the cervix. Although it mostly does not cause specific subjective symptoms, it is however potentially dangerous because of possible development of cervical carcinoma. For now, cervical dysplasia and cervical cancer are associated with human papilloma virus (HPV). There is still an insufficient number of epidemiological studies dealing with possible correlation between *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* with preinvasive lesion of the cervix in the general population of women.

The aim of this study was to demonstrate the prevalence of *C. trachomatis* and *U. urealyticum* in women with abnormal Pap test cells: atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US and ASC-H), squamous intraepithelial lesions of low grade (CIN I) and squamous intraepithelial lesions of high grade (CIN II and CIN III).

In a series of 3426 Pap tests, collected at the Sunce Clinic in Zagreb, 270 (8 %) results were found abnormal (ASC-US, ASC-H, CIN I, CIN II, CIN III). A total of 183 smears were taken for *C. trachomatis* and *U. urealyticum* detection, and in 64 patients (35 %) the finding proved positive. Among these there were also 53 patients with dysplasia. Laboratory analysis performed at the Croatian National Institute of Public Health detected 44 *U. urealyticum* and seven *C. trachomatis* (8 %) isolates. In two patients both pathogens were detected.

Subjects with isolated *C. trachomatis* were mostly diagnosed with CIN I lesion, and at the same time with HPV coinfection. CIN I was found in 54 % of patients with isolated *U. urealyticum*. It is interesting that in patients with CIN II and CIN III

lesions, *U. urealyticum* was the only single microorganism detected in gynecological swabs. HPV and *U. urealyticum* coinfection was detected in more than 43 % of cases.

Uvod

Chlamydia trachomatis je parazit odgovoran za pojavu niza sindroma uključujući infekcije genitourinarnog, gastrointestinalnog, respiratornog trakta i oka. Postoji više od 15 različitih tipova s obzirom na antigeni sastav vanjske proteinske ovojnice. U genitourinarnim infekcijama zastupljeni su najčešće imunotipovi D-K [1].

Najčešći klinički oblici infekcije ženskog genitalnog trakta uzrokovani *C. trachomatis* su: uretritis, endocervicitis, endometritis i zdjelična upalna bolest.

Infekcija *C. trachomatis* se u ženskom genitalnom traktu najčešće manifestira na endocerviksu. U više od 50 % slučajeva takav oblik infekcije je asimptomatski. U novije vrijeme se sve više istražuje povezanost *C. trachomatis* s nastankom preinvazivnih lezija i karcinoma genitalnog trakta žene [2].

Učestalost infekcije cerviksa s *C. trachomatis* značajno je viša u žena s preinvazivnim lezijama vrata maternice. Perzistirajuća infekcija HPV-om je uzročno-posljedični faktor za nastanak preinvazivnih lezija i raka vrata maternice [3].

Razne studije dokazuju međusobnu povezanost između infekcije *C. trachomatis* i HPV-a u nastanku preinvazivnih lezija maternice, te pokazuju da je značajno povišena učestalost infekcije *C. trachomatis* u žena pozitivnih na HPV, a pojavnost klamidijske infekcije u žena koje nemaju HPV znatno je niža [4].

Fisherova studija pokazuje da *C. trachomatis* modificira aktivnost HPV-a te je povezana s povišenom ekspresijom HPV-16. Zaključeno je da su i drugi mehanizmi uključeni u patogenezu nastanka CIN lezija osim infekcije HPV-om [5].

Istraživanja pokazuju povećan rizik nastanka raka vrata maternice u žena s preboljelom ili kroničnom infekcijom *C. trachomatis* uz infekciju s HPV-om, te ističu značajnost koinfekcije *C. trachomatis* i HPV-a u žena s preinvazivnim lezijama vrata maternice [6].

Serološka istraživanja su pokazala da je serotip G najčešće prisutan u žena s rakom vrata maternice [7].

Moguće je da postoji modifikacija djelovanja HPV-a s *C. trachomatis* na stanice sluznice vrata maternice. Nije dokazano da *C. trachomatis* sudjeluje u razvoju preinvazivnih lezija, već moguće da inducira njihov nastanak, najvjerojatnije u kombinaciji s HPV-om.

Ureaplasma urealyticum je mikroorganizam iz grupe mikoplazmi (molikuti). Filogenetski spada između bakte-

rija i virusa. Izolirano je 14 serotipova. Mogu se izolirati u genitalnom traktu mladih žena u 43 %, a po nekim autorima i do 81 % žena [8]. Povezana je s uretritisima [9], spontanim pobačajima, prijevremenim porodima, zastojem u rastu, neplodnošću, infertilitetom i komplikacijama u trudnoći [10].

Malo radova opisuje povezanost *U. urealyticum* s lezijama cerviksa: ASC-us, LSL i HSIL. Uočeno je da je *U. urealyticum* važan kofaktor u koinfekciji s HPV-om u nastanku lezija ASC-US (27 %), LSIL (35 %), i HSIL (45 %) [11].

Urogenitalne mikoplazme su značajno češće izolirane u žena pozitivnih na HPV. Dokazano je da je u žena s HSIL lezijama, statistički značajno prisutnija urogenitalna mikoplazma nego u LSIL i ASC-US lezijama [12].

Brojni mehanizmi imunoreakcija, te upala mogu biti potaknuti bakterijskim patogenima, uključujući i ureaplazmu. Utjecaj ureaplazme na koncentraciju citokina potvrđen je na staničnim kulturama *in vitro* i *in vivo* [13, 14].

Friedek i suradnici su pokazali da je infekcija HPV-om, *C. trachomatis* i *U. urealyticum* u pacijentica s LSIL statistički značajnija nego u žena bez displazija [15].

Kanadski autori sugeriraju da CIN I može biti uzrokovano vaginalnim mikroorganizmima (*M. hominis*) udruženo s HPV infekcijom [16].

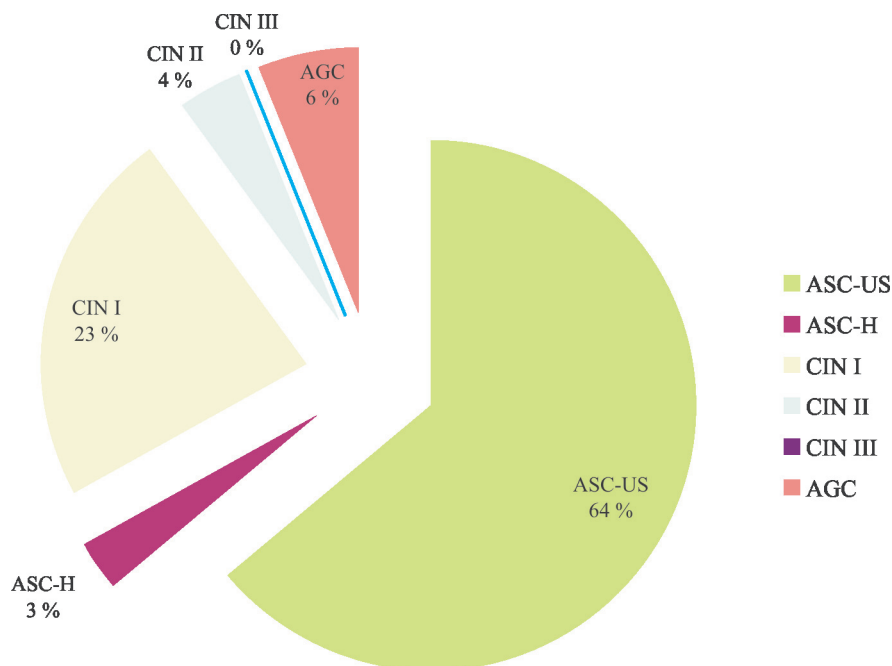
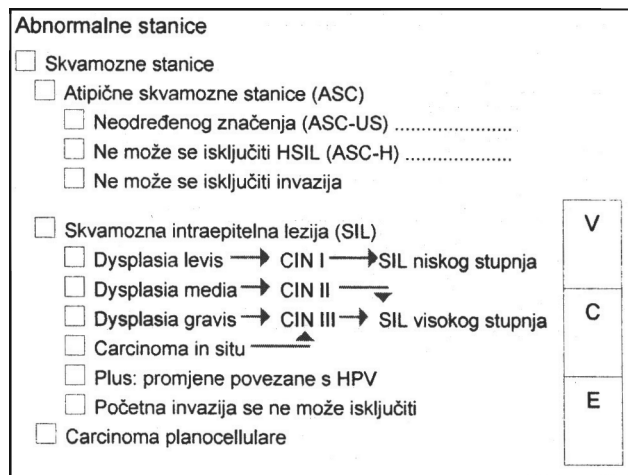
Cilj naše studije je bio pokazati pojavnost *C. trachomatis* i *U. urealyticum* u žena s abnormalnim stanicama PAPA testa: atipičnim skvamoznim stanicama neodređenog značenja (ASC-US i ASC-H), skvamoznim intraepitelnim lezijama niskog stupnja (CIN I) i skvamoznim intraepitelnim lezijama visokog stupnja (CIN II i CIN III), kao i pojavnost koinfekcija s HPV-om.

Ispitanice i metode

Studija je rađena u Poliklinici Sunce u Zagrebu u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2009. do 30. ožujka 2010.

Obuhvaćena je serija od 3426 PAPA uzetih u rutinskom ginekološkom pregledu. Obrisci na *C. trachomatis* i *U. urealyticum* rađeni su u Zavodu za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar", gdje su korištene podloge za *U. urealyticum*: Mycofast Evolution 3 (Elitech Microbio, 83870 Signes, France) i test direktne imunofluorescence na *C. trachomatis*: Pathfinder Chlamydia trachomatis Direct

Tablica 1. Citološka klasifikacija skvamoznih lezija "Zagreb 2002" (Standardni citološki obrazac za PAPA test)
Table 1. Cytological classification of squamous lesions "Zagreb 2002" (Standard cytological form PAPA test)



Slika 1. Zastupljenost pojedinih cervikalnih lezija u bolesnica s patološkim PAPA nalazom.
Figure 1. The presence of certain cervical lesions in patients with pathological Pap test findings.

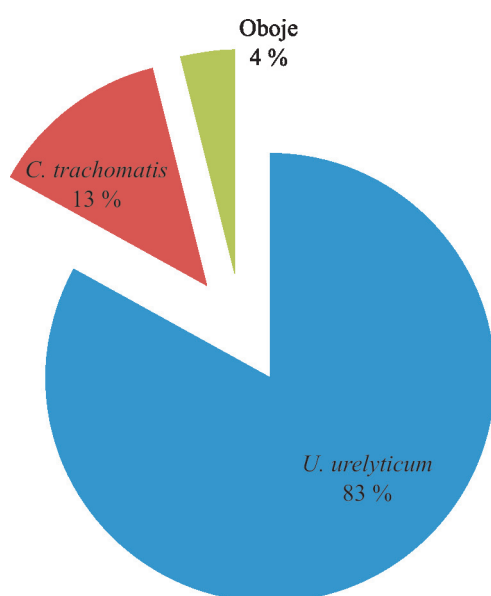
Specimen Test (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA 98052, USA) i PCR test: Cobas Amplicor Chlamydia trachomatis Test (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ 08876, USA).

Citološka klasifikacija skvamoznih lezija vrata materice "NCI Bethesda System 2001" [17] modificirana je novom klasifikacijom nazvanom "Zagreb 2002" [18] i razlikuje atipične skvamozne stanice neodređenog značenja (ASC-US i ASC-H), skvamozne intraepitelne lezije niskog stupnja (CIN I), te skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (CIN II i CIN III). (Tablica 1)

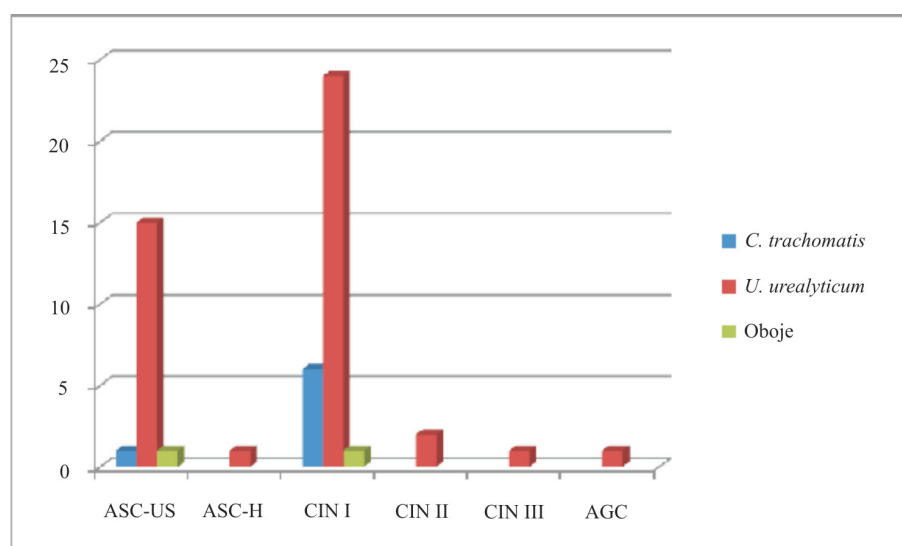
Rezultati

Od uzetih 3426 PAPA testova, 270 ih je bilo patoloških (8 %). Od toga, u najvišem postotku su bili zastupljeni nalazi ASCUS (64 %) i CIN (23 %) (Slika 1).

Od 183 pacijentice, od kojih je 74 % (135) bilo s patološkim nalazima PAPA testa, uzeti su obrisци na *C. trachomatis* i *U. urealyticum*. Izolirana su 64 izolata. Od toga su u 53 (83 %) bolesnice nađene cervikalne displazije, a u 11 bolesnica s pozitivnim nalazom na klamidije i ureaplazme, nađeni su uredni PAPA nalazi.



Slika 2. Zastupljenost *U. urealyticum* i *C. trachomatis* u žena s cervikalnim displazijama
Figure 2. The prevalence of *U. urealyticum* and *C. trachomatis* in women with cervical dysplasia



Slika 3. Zastupljenost *U. urealyticum* i *C. trachomatis* s obzirom na vrstu preinvazivne lezije
Figure 3. The prevalence of *U. urealyticum* and *C. trachomatis* in relation to the type of preinvasive lesion

Tablica 2. Zastupljenost HPV-a s obzirom na vrstu preinvazivne lezije i infekciju *C. trachomatis* ili *U. urealyticum*
Table 2. The prevalence of HPV, in relation to the type of preinvasive lesions and infection with *C. trachomatis* or *U. urealyticum*

	<i>C. trachomatis</i>	<i>U. urealyticum</i>	Oboje
ASC-US	1 HPV 1	4 HPV 15	1 HPV 1
ASC-H		1	
CIN I	6 HPV 6	12 HPV 24	1 HPV 1
CIN II		2 HPV 2	
CIN III		1 HPV 1	
AGC		1	

Od 53 pacijentice s cervikalnim displazijama njih 44 su imale pozitivan obrisak na *U. urealyticum*, a u sedam je dokazana *C. trachomatis*, dok su u dvije bolesnice dokazana oba mikroorganizma (Slika 2).

Zanimljive rezultate smo dobili analizirajući zastupljenost *U. urealyticum* i *C. trachomatis* u bolesnica s pojedinačnim preinvazivnim lezijama vrata maternice (ASC-US, ASC-H, CIN I, CIN II, CIN III, AGC) (Slika 3).

U žena s ASC-US lezijama najviše je zastupljena *U. urealyticum* (15 izolata) dok je nađen jedan izolat *C. trachomatis* i jedan izolat s oba mikroorganizma. U bolesnica s CIN I lezijom, nalazimo 24 izolata *U. urealyticum*, šest izolata *C. trachomatis* i jedan izolat s oba mikroorganizma.

U žena s CIN I i CIN II lezijama (HSIL), zastupljena je samo *U. urealyticum* u tri izolata.

Od 53 ispitanice s izolatima *C. trachomatis* ili *U. urealyticum*, u 28 (53 %) njih nađena je koinfekcija s HPV-om (Tablica 2).

Rasprava i zaključci

Iako ne tako brojna, dosadašnja istraživanja ukazuju na povezanost *C. trachomatis* s nastankom preinvazivnih lezija i karcinoma genitalnog trakta u žena, osobito u slučajevima kad je dodatno dokazana koinfekcija HPV-om [2–7].

Različiti imunopatogenetski mehanizmi vjerojatno imaju ulogu u ovoj međuigri dva patogena i njihovom utjecaju na razvoj preinvazivnih lezija i karcinoma genitalnog trakta u žena [13–14]. U većine naših ispitanica s dokazanom infekcijom *C. trachomatis* dijagnosticirane su CIN I lezije, a sve ispitanice su imale i koinfekciju s HPV-om što je u skladu s dosadašnjim studijama u dostupnoj literaturi [2–7].

Iznenaduje, međutim, visoki postotak bolesnica s lezijama, koje imaju pozitivan obrisak na *U. urealyticum*, čak u 88 % slučajeva. Ono što je intrigantno jest da je *U. urealyticum* prisutna u LSIL lezijama (lezije niskog stupnja), ASC-US (34 %) i CIN I (54 %), a u HSIL lezijama (lezije visokog stupnja) CIN II i CIN III ne nalazimo prisutnost *C. trachomatis* već samo *U. urealyticum*. Osim toga koinfekcije *U. urealyticum* i HPV-om su dokazane u preko 43 % bolesnica s dijagnosticiranim patološkim PAPA nalazom. Također je u bolesnica s lezijama visokog stupnja, HPV bio prisutan u svakom uzorku. U dvije bolesnice s dokazanom infekcijom *C. trachomatis* i *U. urealyticum*, dokazana je i prisutnost HPV-a, no u te dvije bolesnice detektiran je ASC-US i CIN I.

Dosadašnja rijetka istraživanja upućuju na moguću ulogu *U. urealyticum* u razvoju preinvazivnih lezija vrata maternice i genitalnog karcinoma, čemu vjerojatno dodatno doprinosi i koinfekcija s HPV-om [12–15]. Upala i in-

dukcija različitih imunoreakcija mogu također doprinosti imunopatogenetskim mehanizmima koji mogu biti poticajni čimbenik razvoja preinvazivnih lezija vrata maternice, a moguće i karcinoma [13–14].

Naša istraživanja su u skladu s dosadašnjim istraživanjima u dostupnoj literaturi i pokazuju važnost *C. trachomatis* i *U. urealyticum* u razvoju preinvazivnih lezija vrata maternice, osobito uz koinfekciju HPV-om.

Rezultati naše studije jasno upućuju na još nedovoljno pokazanu važnost *U. urealyticum* u procesu indukcije neoplazije, koja bi u koinfekciji s HPV-om mogla imati i veću važnost od koinfekcije *C. trachomatis* i HPV-a.

U patogenezi nastanka preinvazivnih lezija vrata maternice i genitalnog karcinoma osim infekcije HPV-om vjerojatno su uključeni i drugi faktori, koji u ovoj studiji nisu istraživani.

Kolika je stvarna uloga infekcija *C. trachomatis* i *U. urealyticum* u patogenezi nastanka neoplazija pokazat će daljnja istraživanja.

Specifičnost ove studije je i u tome što se većinom radi o ženama mlađe i srednje dobi koje dolaze na redovite sistematske preglede, te naša istraživanja predstavljaju dobar pregled analizirane problematike u općoj populaciji žena.

Rad je prezentiran na 2. hrvatskom kongresu o urogenitalnim i spolno prenosivim infekcijama, s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 14.–16.5.2010.

Literatura

- [1] Pastorek JG. Obstetric and gynecologic infectious disease. 2nd ed. New York: Ravenpress, 1993; 491–500.
- [2] Wallin K, Wiklund F, et al. A population -based study of *Chlamydia trachomatis* infection and cervical carcinoma. Int J Cancer 2001; 101(4): 371–4.
- [3] Disaia P, Creasman W. Clinical Gynecologic Oncology. 6th ed. Mosby Inc, 2002: 53–113.
- [4] Finnan R, Tamin H, Almawi W. Identification of *Chlamydia trachomatis* DNA in human papilloma virus (HPV) positive women with normal and abnormal cytology. Arch Gynecol Obstet 2002; 266: 168–71.
- [5] Fisher N. *Chlamydia trachomatis* infection in cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 2002; 23: 247–50.
- [6] Tamim H, Finan R, et al. Cervicovaginal coinfections with human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43: 277–81.
- [7] Anttila T, Saikku P, Koskela P, et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. JAMA 2001; 285: 47–51.
- [8] Šimunić V. Upale donjeg dijela spolnog sustva žene. U: Šimunić V. i sur. (ur): Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak, 2001: 247–69.
- [9] Škerk V. Infekcije urinarnog trakta. Medicus 1999; 8: 207–13.

- [10] Pastorek JG. Obstetric and gynecologic infectious disease. 2nd ed. New York. Ravenapress 1994: 513–19.
- [11] Lukic A, Canzio C, Patella A, Giovagnoli M, Cipriani P, Frega A, Moscarini M. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of *U. urealyticum*. *Anticancer Res* 2006; 26: 4843–9.
- [12] Alecia M, Ekiel, Daniela A, Friedek, Malgorzata K, Romanik, Jozwaik J, Gyane M. Occurrence of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in Women with Cervical Dysplasia in Katowice, Poland. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 1177–81.
- [13] Manimtim WM, Hasday JD, Hester L, Fairchild KD, Lovich JC, Viscardi RM. *Ureaplasma urealyticum* modulates endotoxin-induced cytokine release by human monocytes derived from preterm and term newborns and adults. *Insect Immun* 2001; 34: 3906–15.
- [14] Kalinika J, Krajewski P, Sobala W, Waisela M, Berzezinska-Blaszczyk E. The association between maternal cervicovaginal inflammatory cytokines during pregnancy and subsequent early onset of neonatal infection. *J Perinat Med* 2006; 34: 371–7.
- [15] Friedek D, Ekiel A, Chelmicki Z, Romanik M. HPV, *Chlamydia trachomatis* and genital mycoplasmas infections in women with lowgrade squamous intraepithelial lesions (LSIL). *Ginekol Pol* 2004; 75: 457–63.
- [16] Giuon F, Paraskevans M. Vaginal microbial flora as a cofactor in the patogenesis of uterine cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1988; 15: 161–7.
- [17] NCI Bethesda System 2001. (URL: <http://bethesda2001.cancer.gov>)
- [18] Ovanin RakićA, Pajtler M, Stanković T, Audy-Jurković S, Ljubojević N, Grubišić G, Kuvačić I. Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice "Zagreb 2002" i "NCI Bethesda System 2002". *Gyneacol Perinatol* 2003; 12: 148–53.