

# Spolno prenosive bolesti

---

Ikić, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:625493>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Martina Ikić

SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Martina Ikić

SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

Mentor rada: doc. dr. sc. Alemka Brnčić-Fischer, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica, \_\_\_\_\_ literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Alemki Brnčić-Fischer  
na stručnim savjetima i vodstvu kroz oblikovanje ovog diplomskog rada  
te svojim roditeljima, sestri, bratu i prijateljima koji su mi bili najveća podrška tijekom  
studija.

# SADRŽAJ

## POPIS KRATICA

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>2. SVRHA RADA</b>	<b>2</b>
<b>3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU</b>	<b>3</b>
<b>3.1. Epidemiologija spolno prenosivih infekcija</b>	<b>3</b>
<b>3.2. Virusne infekcije</b>	<b>5</b>
3.2.1. Infekcija humanim papilomavirusima	5
3.2.1.1. Biologija i podjela prema onkogenom potencijalu	5
3.2.1.2. Epidemiologija HPV- infekcije	6
3.2.1.3. Način prijenosa HPV-a i čimbenici rizika	6
3.2.1.4. Kliničke manifestacije HPV- infekcije	6
3.2.1.5. Prezloćudne i zloćudne promjene vrata maternice	7
3.2.1.6. Dijagnostika	8
3.2.1.7. Liječenje	8
3.2.1.8. Prevencija	8
3.2.2. Infekcije virusima herpesa simpleksa	9
3.2.2.1. Epidemiologija HSV-infekcija	9
3.2.2.2. Patogeneza	10
3.2.2.3. Klinička slika HSV-infekcije	10
3.2.2.4. Komplikacije genitalnog herpesa	11
3.2.2.5. Genitalni herpes u trudnoći	12
3.2.2.6. Dijagnoza	12
3.2.2.7. Liječenje HSV-infekcije	13
3.2.3. Zaraza virusom humane imunodeficijencije	13
3.2.3.1. Etiologija	13
3.2.3.2. Putevi prijenosa	14
3.2.3.3. Rasprostranjenost	14
3.2.3.4. Klinički tijek HIV-a	15
3.2.3.5. Dijagnostika i liječenje	16
3.2.4. Virusni hepatitis	17
3.2.4.1. Hepatitis B	17
3.2.4.1.1. Epidemiologija	17
3.2.4.1.2. Patogeneza	18
3.2.4.1.3. Klinička slika	18
3.2.4.1.4. Dijagnostika	18
3.2.4.1.5. Liječenje i prevencija	19
3.2.4.2. Hepatitis C	19
3.2.4.2.1. Epidemiologija	19
3.2.4.2.2. Patogeneza	20

3.2.4.2.3. Klinička slika	20
3.2.4.2.4. Dijagnoza	20
3.2.4.2.5. Liječenje i prevencija	20
3.2.5.1. Klinička slika	21
3.2.5.2. Dijagnoza i liječenje	21
<b>3.3. Bakterijske infekcije</b>	<b>22</b>
3.3.1. <i>Chlamydia trachomatis</i> serotipa D do K	22
3.3.1.1. Epidemiologija	22
3.3.1.2. Patogeneza	22
3.3.1.3. Klinička slika	23
3.3.1.4. Dijagnostika	24
3.3.1.5. Liječenje	25
3.3.2. Sifilis	26
3.3.2.1. Epidemiologija	26
3.3.2.2. Klinička slika	26
3.3.2.2.1. Primarni stadij sifilisa	27
3.3.2.2.2. Sekundarni stadij sifilisa	27
3.3.2.2.3. Latentni stadij sifilisa	29
3.3.2.2.4. Tercijarni stadij sifilisa	29
3.3.2.3. Kongenitalni sifilis	30
3.3.2.4. Dijagnostika	31
3.3.2.4.1. Izravne metode dokazivanja <i>T. pallidum</i>	31
3.3.2.4.2. Neizravne metode dokazivanja <i>T. pallidum</i>	31
3.3.2.5. Liječenje	32
3.3.3. Gonoreja	33
3.3.3.1. Epidemiologija	33
3.3.3.2. Etiopatogeneza	33
3.3.3.3. Klinička slika	33
3.3.3.4. Gonoreja u trudnoći	35
3.3.3.5. Dijagnostika	35
3.3.3.6. Liječenje	36
3.3.4. Genitalne mikoplazme	36
3.3.5. <i>Chancroid</i>	37
3.3.6. <i>Granuloma inguinale</i>	37
3.3.7. <i>Lymphogranuloma venerum</i>	37
<b>3.4. Infekcije uzrokovane protozoima</b>	<b>37</b>
3.4.1. <i>Trichomonas vaginalis</i>	37
3.4.1.1. Epidemiologija	38
3.4.1.2. Patogeneza	38
3.4.1.3. Klinička slika	38
3.4.1.4. Dijagnostika	39
3.4.1.5. Liječenje	39
<b>3.5. Infekcije uzrokovane artropodima</b>	<b>39</b>
3.5.1. <i>Pediculosis</i>	39
3.5.2. <i>Scabies</i>	40
<b>3.6. Zdjelična upalna bolest</b>	<b>40</b>
3.6.1. Epidemiologija	40

3.6.2. Etiologija i patogeneza	40
3.6.3. Simptomi i dijagnostika	41
3.6.4. Komplikacije	41
3.6.5. Liječenje	42
<b>4. RASPRAVA</b>	<b>43</b>
<b>5. ZAKLJUČAK</b>	<b>44</b>
<b>6. SAŽETAK</b>	<b>45</b>
<b>7. SUMMARY</b>	<b>46</b>
<b>8. LITERATURA</b>	<b>48</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS</b>	<b>50</b>



## POPIS KRATICA

CDC - engl. *Centers for Disease Control and Prevention*, Središte za kontrolu i prevenciju bolesti

ECDC - engl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, Europsko središte za kontrolu i prevenciju bolesti

WHO - engl. *World Health Organization*, Svjetska zdravstvena organizacija

STD – engl. *Sexually Transmitted Disease*, spolno prenosive bolesti

HPV - engl. *Human papillomavirus*, Humani papilomavirus

CIN – engl. *Cervical intraepithelial neoplasia*, cervikalna intraepitelna neoplazija

HIV – engl. *Human Immunodeficiency Virus*, virus humane imunodeficijencije

HCV - Hepatitis C virus

HBV – Hepatitis B virus

AIDS – engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, sindrom stečene imunodeficijencije

HSV – engl. *Herpes simplex virus*, Herpes simpleks virus

DNA – engl. *Deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina

RNA – engl. *Ribonucleic acid*, ribonukleinska kiselina

TPHA – engl. *Treponema pallidum haemagglutination assay*

VDRL – engl. *Venereal Disease Research Laboratory*

RPR - engl. *Rapid Plasma Reagin*

PCR – engl. *Polymerase Chain Reaction*, polimerazna lančana reakcija

ELISA - engl. *Enzyme-Linked-ImmunoSorbent Assay*, imunoenzimski test

PID – engl. *Pelvic Inflammatory Disease*, zdjelična upalna bolest

AST – engl. *Aspartate aminotransferase*, aspartat aminotransferaza

ALT – engl. *Alanine transaminase*, alanin transaminaza

SŽS – središnji živčani sustav

## 1. UVOD

Spolno prenosive bolesti (SPB) su zarazne bolesti koje se prenose bilo kojim oblikom spolnog kontakta sa zaražene na zdravu osobu. Povijest spolno prenosivih bolesti je stara koliko i ljudski rod. Još u Bibliji se spominje prvi put gonoreja i smatra se da je dobila ime po biblijskom gradu Gomora. U 60-tim i 70-tim godinama 20.st. se dogodila posljednja eksplozija epidemije spolno prenosivih bolesti zbog pojave oralnih kontracepcijskih pilula koje ne štite od spolno prenosivih bolesti. <sup>(4)</sup>

Spolne bolesti uzrokuju bakterije, virusi, gljive, paraziti i protozoe. Najznačajniji bakterijski uzročnici su *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum*. Od virusa je najveća pozornost usmjerena na HIV, koji po posljedicama nadmašuje ostale spolno prenosive bolesti te je bolest s izraženom stigmom i diskriminacijom u društvu. Od ostalih virusnih uzročnika značajni su humani papilomavirus, virus herpesa simpleksa tipa 2, virus hepatitisa B i *Cytomegalovirus*. Spolno prenosivi paraziti su uzročnici svraba i stidnih uši (*Sarcoptes scabiei* i *Phthirus pubis*) te od protozoa *Trichomonas vaginalis*. <sup>(2,3)</sup>

Spolno prenosive infekcije imaju danas višestruko značenje i jedan su od važnijih javnozdravstvenih problema zbog svoje proširenosti kako u nerazvijenim, tako i u razvijenim zemljama. Jedan su od vodećih uzroka oštećenja zdravlja zbog teških, kasnih posljedica i komplikacija na reproduktivno zdravlje, bolesti i smrti novorođenčadi, malignih novotvorina, izvanmaterničnih trudnoća, neplodnosti i povećanog rizika od zaraze virusom humane imunodeficijencije. Spolno prenosive infekcije se lako šire u populaciji zbog često oskudnih kliničkih manifestacija ili su sami simptomi potpuno odsutni. <sup>(3,16)</sup>

Dinamika širenja infekcija ovisi o načinima seksualnog ponašanja, broju seksualnih partnera, dinamici izmjene seksualnih partnera, primjeni kontracepcije, neznanju ili neupućenosti, socijalnim uvjetima te također o značajkama samog uzročnika. <sup>(16)</sup>

## **2. SVRHA RADA**

Danas je sve niža dob kada mladi ljudi stupaju u spolne odnose. U Hrvatskoj je prosječna dob oko 17 godina.<sup>(6)</sup> Adolescenti i mlade osobe do 25 godina su najrizičnija populacija u spolno prenosivim bolestima te su skloniji rizičnom i neodgovornom seksualno ponašanju, čestom mijenjanju partnera i nekorištenju kondoma.

Spolno prenosive bolesti su od velikog značaja zbog teških komplikacija na reproduktivno zdravlje, osobito žena, te su značajan čimbenik rizika u razvoju karcinom vrata maternice, zdjelične upalne bolesti, neplodnosti, bolesti novorođenčadi, komplikacija u trudnoći, a i smrtnih ishoda.

Svrha ovog rada je, kao mladoj odrasloj osobi i ženi, na temelju dostupne i relevantne znanstvene literature prikazati najvažnije spolno prenosive bolesti, njihove uzročnike, puteve prijenosa, kliničku sliku, dijagnostiku, liječenje i svakako prevenciju.

### **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

#### **3.1. Epidemiologija spolno prenosivih infekcija**

Danas više od 400 milijuna ljudi godišnje se zarazi barem jednom od spolno prenosivih bolesti, od kojih je 60 % mlađe od 25 godina. Dvostruko su učestalije u djevojaka do 19-ste godine života, a u dvadesetima se spolna razlika učestalosti smanjuje. Unatoč napretku u dijagnostici i liječenju, procjenjuje se da učestalost i proširenost spolnih bolesti je još uvijek visoka u većini zemalja. <sup>(7)</sup>

Podaci o proširenosti spolno prenosivih dobivaju se na temelju obaveznih epidemioloških prijavi infekcija, dobrovoljnog sustava prijavljivanja, podataka iz istraživanja o pojedinim infekcijama ili samo na temelju agregiranih podataka. <sup>(3, 6)</sup>

Godišnje epidemiološke podatke o zaraznim bolestima i njihovim kretanjima objavljuju CDC, ECDC i WHO. Prema podacima ECDC-a, 2012. godine je zabilježeno 385 000 slučajeva klamidijske infekcije, čime je klamidija najčešći uzročnik spolno prenosivih bolesti u prijavljenim slučajevima diljem Europe. Od toga su 65 % bile žene ispod 24 godine. Najviša stopa je bila zabilježena u Danskoj, Norveškoj, Švedskoj i na Islandu. Prava incidencija klamidijske infekcije je i veća jer su mnogi slučajevi asimptomatski ili neregistrirani. <sup>(7,15)</sup>

Prema podacima epidemiološkog izvješća ECDC-a 2014. godine, u 2012. godini zabilježeno je 50 341 slučaj gonoreje u Europi, dok je 2008. god. prijavljeno 28 468 slučajeva. Time se opaža porast posljednjih godina, iako se smatra da je gonokokna infekcija sve manjeg javnozdravstvenog značenja. Većina infekcija je prijavljena u muškaraca i to u dobi između 20 i 24 godine. Slučajeva infekcije hepatitisom B je 2012. god. prijavljeno 17 291, od kojih su većinom bili muškarci u dobi između 25-44 godine. Općenito se u Europi bilježi pad infekcije hepatitisom B. U 2012. god. broj oboljelih od sifilisa je iznosio 20 769 od kojih su većinom također bili muškarci koji su imali homoseksualne odnose. Većina oboljelih je starija od 25 godina. <sup>(7,15)</sup>

Infekcija HIV-om je danas od najveći javnozdravstveni problem u Europi i svijetu. U 2012. godini je prema podacima ECDC-a, prijavljeno 29 306 novih slučajeva HIV infekcije. Najveći udio infekcije je zabilježen u muškaraca. Dominantan put prijenosa je bio homoseksualni spolni kontakt u 40 % zaraženih, heteroseksualnim kontaktom se zarazilo 34 % osoba, a intravenski prijenos je zabilježen u 6% zaraženih osoba. Od 1999. godine se smanjila učestalost AIDS-a za 30% u većini europskih zemalja, osim u baltičkim zemljama. Prema podacima WHO-a najviša stopa zaraženosti HPV-om je zabilježena u Irskoj, Bjelorusiji i Armeniji, dok infekcija HSV-om je najučestalija u Moldaviji, Armeniji i Estoniji.<sup>(7,12,15)</sup>

U Hrvatskoj se proširenost prati na temelju obaveznih epidemioloških prijava, podataka iz registracije posjeta na primarnoj razini zdravstvene zaštite, kao i korištenjem bolničkih kapaciteta. Hrvatski zavod za javno zdravstvo i epidemiološke službe prikupljaju izvješća o oboljelima od zaraznih bolesti u cijeloj zemlji prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 22/92) i Pravilniku o načinu prijavljivanja zaraznih bolesti (NN 60/92 i 23/94).<sup>(6)</sup> Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i službe za epidemiologiju, može se viditi sve manji broj registriranih slučajeva spolno prenosivih bolesti. Tako je 2013. godine prijavljeno 365 slučajeva klamidijske infekcije, dok je 2004. god. broj oboljelih iznosio 902. Gonoreja u Hrvatskoj bilježi nisko stanje učestalosti. U 2013. godini zabilježeno je 14 novih slučajeva. U 2013. godini prijavljeno je 80 oboljelih od sifilisa, što upućuje da je došlo do značajnog porasta u odnosu na prethodne godine, kada je 2012. god. prijavljeno samo 28 novih slučajeva. Prema podacima WHO-a, Hrvatska je među državama s visokom incidencijom oboljelih od hepatitisa B. Uvođenjem obaveznog cijepljenja 1999. god. došlo je do pada incidencije u Hrvatskoj. U 2013. godini je prijavljeno 52 slučaja zaraženih, dok se do 2004. godine godišnje registriralo oko 200 novih slučajeva. U 2013. god. broj registriranih slučajeva hepatitisa C je bio 160. U Hrvatskoj se od prvih slučajeva 1986. godine, zadržava

niska razina zaraze HIV-om. Do kraja 2012. godine je registrirano 1017 osoba zaraženih HIV-om. Broj oboljelih od AIDS-a u 2013. god. je bio 18 od ukupnog broja oboljelih koji iznosi 419 osoba. Broj umrlih od AIDS-a je 176. Najveći udio su bile muške homoseksualne osobe. (5,6,15)

## **3.2. Virusne infekcije**

### **3.2.1. Infekcija humanim papilomavirusima**

Humani papilomavirus spada u porodicu *Papovaviridae* i rod *Papillomavirus*. Danas je opisano više od 200 različitih tipova, od kojih više od 40 ih zahvaća spolni sustav. Infekcija HPV-om je danas najčešća spolno prenosiva bolest i važan javnozdravstveni problem zbog činjenice da je najvažniji predisponirajući čimbenik u razvoju karcinoma vrata maternice. Profesor Harald zur Hausen je 2008. godine dobio Nobelovu nagradu za otkriće da HPV-infekcije tipom 16 i 18 uzrokuje karcinom vrata maternice. <sup>(3)</sup>

#### **3.2.1.1. Biologija i podjela prema onkogenom potencijalu**

HPV je mali DNA virus ikozaedralne strukture i dvolančane kružne DNA. Geni virusa su podijeljeni na regulatorno (engl. *Regulatory-R*), kasno (engl. *Late-L*) i rano (engl. *Early-E*) područje. Prema redoslijedu baza u kasnom L1 području razlikujemo tipove virusa. Razlika u sekvenci nukleotida L1 regije za najmanje 10% je kriterij za klasifikaciju HPV-a u zasebne genotipove. Virus najčešće zahvaća višeslojni pločasti epitel i transformacijsku zonu. Umnožava se u jezgri stanice čime stanice propadaju, što se vidi kao koilocitoza pod svjetlosnim mikroskopom. Virus se klasificira na tipove niskog i visokog rizika prema njihovim biološkim karakteristikama te onkogenom potencijalu. Niskorizični tipovi HPV su 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i 89 koji uzrokuju dobroćudne promjene genitalnog i analnog područja te intraepitelne lezije niskog stupnja na vratu maternice. Visokorizični tipovi HPV su 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82 koji se povezuju s

nastankom preinvazivnih promjena visokog stupnja, imaju visoki karcinogeni potencijal i smatraju se uzrokom karcinoma vrata maternice. <sup>(8,9)</sup>

#### 3.2.1.2. Epidemiologija HPV- infekcije

Smatra se da je 75% spolno aktivnih žena i muškaraca tijekom svog života bilo izloženo HPV-om. Tijekom posljednjih desetljeća povećala se prevalencija HPV infekcije i odgovorna je za povećan rizik nastanka vrata maternice. U svijetu, ukupna prevalencija svih HPV infekcija iznosi 9-13%. S obzirom na zastupljenost pojedinih genotipova, najčešći tip HPV-a u svijetu je iz skupine visokog rizika: tip HPV 16. U Hrvatskoj na prvom mjestu je također tip HPV 16. HPV tipovi 16 i 18 uzrokuju 70% karcinoma vrata maternice i prekanceroznih cervikalnih lezija u svijetu. Karcinom vrata maternice je drugi najčešći karcinom u žena u svijetu s procijenjenih 445.000 novih slučajeva u 2012. godini. U 2012. godini oko 270.000 žena umrlo je od karcinoma vrata maternice. <sup>(10,15)</sup>

#### 3.2.1.3. Način prijenosa HPV-a i čimbenici rizika

Virus se najčešće prenosi različitim oblicima spolnog kontakta. Ostali načini prijenosa su autoinokulacijom s okolnog područja, kontaminiranim predmetima i perinatalnim prijenosom. Čimbenici rizika za HPV-infekciju mlađa životna dob, rani početak spolnog života, često mijenjanje spolnih partnera, nekorištenje kondoma, dugotrajna uporaba oralnih kontraceptiva, koinfekcija s drugim spolno prenosivim bolestima, kronične infekcije donjeg genitalnog sustava i različita imunosupresivna stanja. <sup>(8)</sup>

#### 3.2.1.4. Kliničke manifestacije HPV- infekcije

HPV je izrazito kontagiozan te se infekcija razvija u roku od tri mjeseca. HPV infekcija traje u prosjeku od osam mjeseci do dvije godine. Većina HPV infekcija prolazi bez simptoma i spontano u 90% bolesnica, odnosno biva svladana imunološkim sustavom domaćina te ne dolazi do klinički manifestne bolesti. Za konačan ishod infekcije ključan je tip HPV-a,

anatomska lokalizacija i imunološki status domaćina. S obzirom na anatomsku lokalizaciju najčešće klasificiraju na anogenitalne, ekstragenitalne mukozne i ekstragenitalne kožne infekcije, a s obzirom na ishod na benigne ili maligne kliničke promjene. Genitalne HPV-infekcije mogu biti klinički vidljive ili subkliničke odnosno asimptomatske koje se mogu u inficiranoj sluznici ili koži detektirati premazivanjem 3–5 %-tne acetooctene kiseline te zatim kolposkopije. Postoji i latentna infekcija kod koje se prisutnost HPV-a može otkriti samo HPV DNA genotipizacijskim metodama. Uglavnom su genitalne HPV infekcije latentne ili subkliničke. Oblici genitalnih HPV infekcija su: *condylomata acuminata*, *condylomata plana*, gigantski kondilom Buschke-Löwenstein, *papulosis Bowenoides*, *Morbus Bowen*, *erythroplasia Queyrat*, Heckova bolest, preinvazivne anogenitalne promjene, karcinomi anogenitalne regije i karcinom anusa.

*Condylomata acuminata* ili šiljasti kondilomi su egzofitične, papulozne ili nodozne izrasline promjera od 1 – 3 mm. Kondilomi mogu biti solitarni ali su češće multipli i međusobno konfluiraju stvarajući promjene nalik cvjetači. Najčešće ih uzrokuje infekcija HPV-om tipa 6 i 11, no iz njih se mogu izolirati i tipovi visokog rizika. U žena su najčešće smješteni na vulvi, malim usnama, ušću vagine, cerviksu i perianalnom području. U muškaraca su najčešće smješteni na distalnom dijelu korpusa penisa, korijenu penisa ili perianalno. Kondilomi su asimptomatski ili se javlja svrbež, krvarenje, osjećaj pečenja i bolnost. <sup>(2,3,8)</sup>

#### 3.2.1.5. Prezloćudne i zloćudne promjene vrata maternice

Perzistentna infekcija HPV-a visokog rizika uzrokuje cervikalnu intraepitelnu neoplaziju (CIN) koje možemo podijeliti s obzirom na zahvaćenost epitela na: CIN I (zahvaćena samo donja trećina epitela), CIN II (zahvaćena i srednja trećina epitela) i CIN III (zahvaćena i gornja trećina epitela) i *carcinoma in situ* (CIS) kada displazija zahvaća cijelu debljinu epitela, ali ne probija bazalnu membranu. Radi lakše odluke o kojem je CIN-u riječ, sve se više govori o skvamoznim intraepitelnim lezijama niskog stupnja (engl. *Low-grade Squamous*



*Intraepithelial Lesions*-LSIL) koja označava CIN I, a skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (engl. *High-grade Squamous Intraepithelial Lesions*-HSIL) označavaju CIN II i CIN III. <sup>(3,9)</sup>

#### 3.2.1.6. Dijagnostika

Papa-test je osnovni dijagnostički postupak gdje se uzima obrisak vagine, cerviksa i endocerviksa. Papa-test je jednostavan, točan i jeftin test koji detektira premaligne promjene. Sve pozitivne papa testove treba uputiti na kolposkopiju i biopsiju suspektnih lezija. Dodatne metode u dijagnostici mogu biti uretroskopija i proktoskopija. Novije mogućnosti u dijagnostici su molekularne mikrobiološke metode dokazivanja HPV-DNA pomoću PCR-metode i hibridizacije. <sup>(3,10)</sup>

#### 3.2.1.7. Liječenje

U liječenju kondiloma se koriste različiti ablacijski zahvati kao što su ekscizija, krioterapija tekućim dušikom ili laserska terapija. Od otopina se koristi podofilin, podofilotoksin, trikloroctena kiselina i 5-fluorouracil, te imunomodulatori imikvimod i interferon. Također je moguća primjena BCG cjeviva i cidofovira. Stupanj recidiva nakon liječenja je velik. Kod promjena tipa CIN koriste se ekscizijske metode konizacije gdje se odstranjuje tkivo cerviksa i endocerviksa u obliku konusa i LLETZ metoda elektroekscizije velikom omčom. <sup>(2,10)</sup>

#### 3.2.1.8. Prevencija

Primarna prevencija za najvažnije tipove HPV-a je vakcinacija. Danas postoje dvije vrste cjeviva: bivalentno (*Gardasil*) koje štiti od tipa HPV-a 16 i 18, te kvadrivalentno (*Cervarix*) koji također štiti od tipova HPV-a 16, 18, 6 i 11. Oba su cjeviva odobrena u Hrvatskoj. HPV cjevivo još nije uvršteno u kalendar obaveznog cijepljenja, no preporučuje se djevojčicama i ženama u dobi između 12 i 26 godina. Važni oblici prevencije su odgovorno spolno ponašanje i programi probira redovitim Papa-testovima i HPV-testiranjima. U razvijenim zemljama u

kojima se provodi rutinski probir Papa-testom, incidencija i smrtnost od karcinoma cerviksa je smanjena. U Hrvatskoj je program probira oportunistički te je probirom pokriveno samo 30 % ženske populacije. <sup>(10)</sup>

### 3.2.2. Infekcije virusima herpesa simpleksa

Herpes simpleks virus je virus iz porodice *Herpesviridae*, potporodice *Alphavirinae* i roda *Simplexvirus*. Dijeli se na dva tipa, HSV-1 i HSV-2. Infekcija predstavlja također važan javnozdravstveni problem zbog visoke kontagioznosti, rekurentnih epizoda infekcije, neutropizma, vertikalnog prijenosa infekcije s majke na dijete i s time neonatalnih infekcija s teškim komplikacijama. <sup>(1)</sup>

#### 3.2.2.1. Epidemiologija HSV-infekcija

Infekcija genitalnim herpesom uz HPV je jedna od najraširenijih spolno prenosivih infekcija. Danas je poprimila epidemijske razmjere zbog raširenosti u svijetu. Genitalni herpes je visoko kontagiozna infekcija, a u 75 % slučajeva dovodi do prijenosa bolesti pri kontaktu s oboljelim osobom. Učestalost infekcija se povećava posljednjih godina, prvenstveno infekcije s HSV tipa 2. Općenito je prevalencija HSV tipa 1 niža od HSV tipa 2. Oko 60 % inficiranih HSV-1 ima blage simptome i nisu svjesni infekcije virusom. Također je veća stopa u državama u razvoju nego u razvijenim državama. U Europi, Japanu i SAD-u bilježi se porast zaražene HSV-2, dok se istovremeno bilježi pad zaraze HSV-1 zbog boljih socioekonomskih uvjeta. Godišnje se pojavljuje oko 1,6 milijuna slučajeva infekcije HSV-om. U SAD-u prema istraživanjima svaki četvrti čovjek je zaražen s HSV-2. Gledajući na svjetskoj razini, genitalni herpes je najveći problem u području Afrike, gdje je i stopa infekcije HIV-om najveća. Najniža prevalencija je na području Azije. Procjene WHO-a su da je čak 50 % svjetske populacije inficirano jednim ili s oba tipova herpes simpleks virusa. U Europi je raširenost raznolika među državama. Najviša učestalost je u Bugarskoj (24%), dok je najniža u Velikoj

Britaniji (4%). Najveći čimbenik rizika je promiskuitet kao i u svim spolnim bolestima, čime je incidencija najčešća kod mlade spolno aktivne populacije. <sup>(3,7,12)</sup>

#### 3.2.2.2. Patogeneza

Većina genitalnih infekcija uzrokovana je HSV tipa 2, a HSV tipa 1 češće zahvaća usnu šupljinu i oko. Virus se prenosi preko mukoznih površina te oralnim i genitalnim sekretom. Virus ulazi kroz sitne pukotine u epitelne stanice. U epitelnim stanicama uzrokuje bubrenje citoplazme i zgrušavanje kromatina čime nastaje degeneracija stanične jezgre i multinuklearne divovske stanice s inkluzijama. Lizom stanica nastaje tekućina bogata virusom između epidermalnog i dermalnog sloja stanica, stvarajući bolne mjehuriće. Virus se ascendentno širi putem senzornih živaca u autonomne ganglije te ulazi u fazu latencije. Latentna faza je moguća nakon primarne infekcije, bila ona simptomatska ili asimptomatska. Rizični faktori koji mogu uzrokovati reaktivne epizode su stres, infekcija, spolni odnos, oštećenje tkiva ili živaca, promjena klime ili okoliša i različita imunosupresivna stanja. Bolesnici koji su imunokompromitirani imaju češće i teže reaktivacije bolesti. Reaktivacijom virus se širi descendentno niz senzorne živce iz ganglija, te uzrokuje lezije na koži i sluznicama. Reaktivacija može biti i bez kliničkih manifestacija. <sup>(1,3)</sup>

#### 3.2.2.3. Klinička slika HSV-infekcije

Infekcija se manifestira kao primarna infekcija, neprimarna prva epizoda infekcije i rekurentna infekcija. Primarna infekcija nastaje u ljudi koji nemaju prethodna protutijela na HSV-1 ili HSV-2, odnosno koji su seronegativni. U bolesnika koji imaju protutijela na HSV-1, a zaraze se HSV-2 ili obratno, tada jer riječ o neprimarnoj prvoj epizodi. Reaktivacijom virusa nastaju lezije čiji serotip odgovara serumskim protutijelima.

Inkubacija traje 5 do 7 dana. Infekcija se klinički manifestira vezikulama, pustulama i ulceracijama. Promjene su bolne i široko rasprostranjene. Rjeđe se očituje cervicitisom i

proktitisom. Bolne vezikule, pustule i ulceracije su najčešći simptom u primarnoj infekciji i bogate su virusom. Kod žena se pojavljuju na vulvi, cerviksu ili perianalnom području. Kod muškaraca na penisu, skrotumu i perianalnom području. Uz bol ostale lokalne manifestacije su svrbež, vaginalna i uretralna sekrecija, dizurične tegobe i lokalna limfadenopatija. Primarnu infekciju prate i opći simptomi kao što su febrilitet, glavobolja i slabost. Opći simptomi dosežu vrhunac par dana nakon izbijanja lezija te se nakon par dana povlače. Lezije su prisutne 2 - 4 tjedna i cijele bez ožiljka. Bolesnik koji je bio inficiran tipom 1 HSV-a, kada se zarazi tipom 2 HSV-a rijetko razvije klasičnu kliničku sliku. Smatra se da protutijela na jedan od tipova djelomično štite od drugog tipa virusa.

Rekurentne infekcije su klinički blaže izražene i traju 6-12 dana. Prodromalni simptomi kao bockanje i probadanje u genitalnom području se javljaju do 5 dana prije pojava lezija. U prosjeku je stopa reaktivacije infekcije 4 puta godišnje, a longitudinalne kohortne studije su pokazale da s vremenom učestalost reaktivacije infekcije opada. Reaktivacije su češće kod HSV-2 infekcija, nego kod HSV-1 infekcija. <sup>(1,3,4,11)</sup>

#### 3.2.2.4. Komplikacije genitalnog herpesa

Komplikacije genitalnog herpesa mogu biti sustavne ili lokalne. Od sustavnih komplikacija koje zahvaćaju SŽS su aseptični meningitis, sakralna radikulopatija ili transverzalni mijelitis. Ove neurološke komplikacije se pojavljuju u prosjeku 3 do 12 dana nakon izbijanja genitalnih vezikula. Također se mogu pojaviti hiperestezije lumbalnog i sakralnog područja, perianalnog područja, urinarna retencija i konstipacija. Jedna od komplikacija su i ekstragenitalne lezije. Ekstragenitalne lezije se najčešće pojavljuju na bedrima, glutealnom i ingvinalnom području. Pojava ekstragenitalnih lezija je češća nakon HSV-1 primoinfekcije te zahvaća perioralno područje. Na lezijama uzrokovanim HSV-ima može doći do bakterijskih i gljivičnih superinfekcija. Za razliku od bakterijskih, gljivične superinfekcije su dosta česte u primarnim infekcijama. Nekoliko je studija dokazalo kako HSV-2 infekcija povećava rizik za infekciju

HIV-om. Oko 70% bolesnika inficiranih HIV-om u razvijenim državama i čak 95 % bolesnika inficiranih HIV-om u nerazvijenim državama ima protutijela na HSV-2. <sup>(2,3,11)</sup>

#### 3.2.2.5. Genitalni herpes u trudnoći

Neonatalni herpes u trudnoći mogu uzrokovati oba tipa virusa, no tip 2 uzrokuje teže komplikacije i ima lošiju prognozu. Prijenos s majke na dijete može biti intrauterin, perinatalan i postnatalan. Najčešći oblik transmisije je perinatalan prolaskom kroz porođajni kanal kad dijete dolazi u kontakt s inficiranim sekretom majke, uzrokujući time neonatalni herpes. Dijete se inficira preko sluznice oka, nazofarinksa ili nastalih erozija u porodu. Najčešće se neonatalni herpes prezentira kao bolest očiju, kože ili usne šupljine. Intrauterino stečena HSV-infekcija prije 20. tjedna trudnoće može završiti spontanim pobačajem ili nastaju kožne lezije, korioretinitis, mikrocefalija, hidrocefalus, encefalitis ili diseminirana bolest. Iz navedenih komplikacija je važno spriječiti vertikalni prijenos. Kod žena sa sumnjom na HSV-infekciju se radi preventivni carski rez, no niti tad se ne može sa sigurnošću isključiti vertikalna transmisija. <sup>(1,3)</sup>

#### 3.2.2.6. Dijagnoza

Od dijagnostičkih metoda kojima se dokazuju HSV-infekcije je kultiviranje virusa iz lezija. Kultura virusa je visoko senzitivna za diferencijaciju između tipova virusa, pogotovo u vezikularnoj i ulcerativnoj fazi. Za dokazivanje virusnih antigena koriste se imunofluorescentne metode (IPA, IFA) i enzimski imunotestovi (ELISA, EIA). Najosjetljivija metoda za dokazivanje DNA virusa je PCR-metoda. PCR-metoda ima veću senzitivnost od kulture virusa i najčešće se koristi za dijagnostiku encefalitisa i asimptomatskih bolesnika koji izlučuju HSV. Serološki testovi se koriste za dijagnostiku prošlih ili aktivnih infekcija s atipičnom kliničkom slikom, bolesnika s pozitivnom anamnezom simptoma i bez prijašnje dijagnostičke obrade, asimptomatskih infekcija u trudnica i procjena rizika rekurentne

infekcije. Probir u osoba koje imaju rizične faktore za infekciju kao što su HIV infekcija, promiskuitet ili partner s pozitivnom anamnezom na HSV, je opravdano serološko tipno specifično testiranje. <sup>(11)</sup>

### 3.2.2.7. Liječenje HSV-infekcije

Za liječenje HSV infekcija koristi se antivirusna terapija koja uključuje aciklovir, valaciklovir i famciklovir. Antivirusni lijekovi smanjuje izlučivanje virusa i trajanje simptoma. U svih bolesnika s primarnom infekcijom i kliničkim manifestacijama bolesti se započinje liječenje aciklovirom ili drugim prije navedenim antivirusnim lijekovima u trajanju od 10 dana. Valaciklovir dokazano smanjuje prijenos HSV-2 s partnera na partnera. Osim u liječenju primarnih epizoda genitalnog herpesa koriste se i za liječenje rekurentnih epizoda, supresivno liječenje i diseminiranu bolest. Antivirusna terapija se koristi u supresivnom liječenju s ciljem prevencije rekurentnih infekcija, prvenstveno kod bolesnika s čestim epizodama. Liječenje antivirusnom terapijom ne utječe na tijek i narav bolesti dugoročno. Bolesnike treba upozoriti na komplikacije i rizik prijenosa na partnera. Kod aciklovir rezistentnih infekcija koristi se foskarnet i cidofovir. <sup>(1,2,4)</sup>

### 3.2.3. Zaraza virusom humane imunodeficijencije

Virus humane imunodeficijencije (HIV) uzrokuje bolest koja predstavlja kronični progresivni proces koji počinje ulaskom virusa u krvotok te tijekom vremena dolazi do postupnog oštećenja imunskog sustava. SIDA (*franc. Syndrome d immuno-deficiency*) ili AIDS (*engl .acquired immunodeficiency syndrome*) je stanje uznapredovale ili završne faze HIV-bolesti koja se očituje nastankom određenih oportunističkih bolesti. <sup>(1,12)</sup>

#### 3.2.3.1. Etiologija

HIV je retrovirus iz potporodice lentivirina. Identificirana su dva tipa virusa od kojih je HIV-1 uzorkuje globalnu pandemiju, a HIV-2 je ograničen na području Afrike i nema virulentni

potencijal kao tip 1. Virusna čestica je građena od nukleoproteinske jezgre koja sadržava dvije kopije jednolančane RNA. Virus ima poseban enzim reverznu transkriptazu. Jezgra je okružena dvoslojnom lipidnom ovojnicom s površinskim (gp21) i transmembranskim (gp41) bjelanjčevinama. Virus inficira stanice koje posjeduju CD4+ receptore te u konačnici dovodi do potpunog uništenja populacije CD4+ limfocita T. <sup>(1,12)</sup>

### 3.2.3.2. Putevi prijenosa

Danas su dobro definirani putevi prijenosa HIV infekcije. Virus se nalazi u krvi, spermi i vaginalnom sekretu. Glavni putevi prijenosa su spolni kontakt, krvlju i s majke na dijete tijekom trudnoće, porođaja i dojenja. Transmisiju HIV-a pospješuju popratne spolne bolesti i spolni odnos tijekom menstruacije. Homoseksualni kontakt je najčešći put spolnog prijenosa u SAD-u, dok u afričkim zemljama je heteroseksualni put prijenosa najčešći. Drugi značajni put prijenosa je prijenos krvlju. Tu se najčešće radi o korisnicima droge koji zajednički upotrebljavaju pribor za uštrcavanje droge. Moguća je infekcija putem transfuzije krvi i krvnih pripravaka. Danas se bilježi pad infekcije putem transfuzije zbog uvođenja rutinskog testiranja na HIV u darivatelja krvi i iznosi manje od 3 %. No mogućnost zaraze nije u potpunosti otklonjena, jer je moguće uzeti i transfundirati krv osobe koja je u akutnoj fazi HIV- bolesti („razdoblje prozora“), kada se antitijela nisu još stvorila. Također je moguća transmisija HIV-a umjetnom oplodnjom i transplantacijom organa. Vertikalni prijenos s majke na dijete je moguć transplacentarno, perinatalno i postnatalno tijekom dojenja. Rizik vertikalnog prijenosa u neliječenih trudnica iznosi 13-40 %, no danas se peripartalnom antiretrovirusnom profilaksom postotak smanjio na čak 2 %. <sup>(3,4)</sup>

### 3.2.3.3. Rasprostranjenost

Prema procjeni WHO-a i Zajedničkog programa UN-a za borbu protiv HIV/AIDS-a u svijetu je 2012. živjelo 35 milijuna ljudi zaraženih HIV-om. Do 2012. godine broj umrlih od AIDS-a

je 1,6 milijuna ljudi, a broj zaraženih HIV-om je bio 2,3 milijuna. U razvijenim je zemljama posljednjih godina smanjen broj novih zaraza HIV-om i smrtnost od AIDS-a, što pokazuje značajne pomake u sprječavanju širenja i povećanom broju oboljelih koji imaju pristup liječenju. Najviša prevalencija HIV-a je u subsaharskoj Africi gdje je čak više od 60% zaraženih. Ostala područja s visokom prevalencijom su Azija i Latinska Amerika. Od 2001. godine se bilježi porast HIV infekcija u Istočnoj Europi, dok je Hrvatska pripada zemljama s malim brojem registriranih osoba zaraženih HIV-om. <sup>(12)</sup>

#### 3.2.3.4. Klinički tijek HIV-a

HIV infekcija uzrokuje kronični i progresivni proces sa širokim spektrom različitih kliničkih sindroma. Akutni stadij HIV-bolesti je akutna primarna HIV infekcija, dok kronični stadij se dijeli na asimptomatsku i simptomatsku fazu. Simptomatska faza se dijeli na ranu, uznapređovalu i kasnu. <sup>(3)</sup>

Akutna infekcija se pojavljuje u prosjeku 3-6 tjedana nakon zaraze i traje oko 2 tjedna. Klinički se manifestira vrućicom, glavoboljom, mialgijom, artralgijom, mučninom, faringitisom, limfadenopatijom ili eritematoznim osipom. Nastaje prolazno sniženje CD4+ limfocita T u krvi (500-1000 u mm<sup>3</sup>). Nakon akutne HIV-infekcije slijedi asimptomatska faza infekcije koja u prosjeku traje 10 godina. U ovoj fazi većinom nema objektivnih znakova i simptoma koji bi ukazivali na infekciju HIV-om, no različite laboratorijske pretrage mogu biti patološke. U asimptomatskoj infekciji broj CD4+ limfocita T je oko 500 u mm<sup>3</sup> krvi.

U ranoj simptomatskoj HIV-infekciji javljaju se opći simptomi kao što su glavobolja, malaksalost, proljev, mršavljenje, febrilnost, noćno preznojavanje ili mialgije. U ovoj fazi nalazimo različite mukokutane manifestacije, a limfadenopatija može biti znak razvoja tuberkuloze ili ne-Hodgkinova limfoma. Kandidoza usne šupljine je karakteristična manifestacija u HIV bolesti koja može biti udružena i s kandidozom jednjaka, vagine ili cerviksa. Osim kandidoze, u usnoj šupljini se može pojaviti oralna vlasasta leukoplakija na



rubovima jezika i aftozne ulceracije. U ranoj simptomatskoj HIV-infekciji broj CD4+ limfocita T je između 100 i 500 u mm<sup>3</sup> krvi.

U uznapredovaloj HIV-infekciji uz perzistentne ili progresivne opće simptome, javljaju se oportunističke infekcije, tumori, demencija i opće propadanje organizma. Ova faza je karakterizirana vrlo niskim brojem CD4+ limfocita T, od 50 do 200 u mm<sup>3</sup> krvi. Pojavljuju se bolesti koje određuju nastup AIDS-a. Bolesti koje se karakteristično javljaju u toj fazi su kandidozni ezofagitis, gastritis, dijarealni sindrom, bakterijske infekcije, tuberkuloza, pneumonije uzrokovane gljivom *Pneumocystis jiroveci*, toksoplazmoza mozga, kriptokokni meningitis, invazivni karcinom vrata maternice, Kaposijev sarkom, limfomi, anemija, leukopenija i trombocitopenija.

U kasnoj simptomatskoj HIV-infekciji broj DC4+ limfocita T je manji od 50/mm<sup>3</sup>. Pojavljuje se citomegalovirusni retinitis, infekcije atipičnim mikobakterijama, primarni limfom mozga, sindrom propadanja, uznapredovala demencija, progresivna multifokalna leukoencefalopatija i agresivni oblik Kaposijeva sarkoma. <sup>(1,3)</sup>

#### 3.2.3.5. Dijagnostika i liječenje

Dijagnoza se temelji na serološkim testovima kojima se dokazuju protutijela na HIV. Protutijela se pojavljuju 4 do 12 tjedana nakon kontakta s virusom. U rutinskoj dijagnostici HIV-a se najčešće koristi imunoenzimski test ELISA. Infekciju HIV-om možemo isključiti u slučaju negativnog nalaza i kad su prošla 3 mjeseca od moguće zaraze. Kad je test negativan, a još nisu prošla tri mjeseca od moguće zaraze, ELISA test treba ponoviti kada prođu tri mjeseca. Ako je nalaz pozitivan, treba ponoviti ELISA test od drugog proizvođača. Ako je i drugi test negativan, možemo isključiti infekciju HIV-om. U slučaju da je i drugi ELISA test pozitivan potrebno je učiniti Western blot. Ako je Western blot pozitivan osoba je zaražena HIV-om, no ako je negativan smatra se da je ELISA test bio lažno pozitivan. Neodređeni rezultati Western blota su indikacija za određivanje antigena p24, DNA ili RNA virusa.

Prije i tijekom liječenja osoba zaraženih HIV-om važno je određivanje količine virusnog RNA u plazmi i broj CD4+ limfocita T. Indikacije za početak liječenja su svi simptomatski bolesnici, osobe s asimptomatskom infekcijom koje imaju manje od 350 CD4+ limfocita T u mm<sup>3</sup> krvi ili izraženom viremijom. U svih trudnica treba primijeniti antiretroviralnu terapiju bez obzira na broj DC4+ limfocita T ili razini viremije. Danas postoje više od dvadesetak različitih antiretrovirusnih lijekova. U kliničkoj praksi se upotrebljavaju više skupine lijekova: nukleozidni analozi i nukleotidni analog koji inhibiraju reverznu transkriptazu, nenukleozidni analozi koji također inhibiraju reverznu transkriptazu, inhibitori proteaze, inhibitor fuzije i inhibitor kemokinskog receptora. Važno je i liječenje oportunističkih infekcija i neoplazmi.<sup>(1,3,4)</sup>

### 3.2.4. Virusni hepatitis

#### 3.2.4.1. Hepatitis B

Hepatitis B je DNA virus koji pripada porodici *Hepadnaviridae*, rodu *Orthohepadnavirus*. Ima nekoliko važnih antigenskih sustava: HBsAg, HBcAg i HBeAg antigen. HBcAg i HBeAg povezani su s jezgrićom, a HBsAg je antigensko obilježje površinskog omotača virusa.<sup>(19)</sup>

##### 3.2.4.1.1. Epidemiologija

Hepatitis B se prenosi parenteralno, vertikalno s majke na dijete i spolnim putem. Broj posttransfuzijskih i perinatalnih prijenosa je smanjen zbog testiranja davatelja krvi i cijepljenja novorođenčadi. Procjenjuje se da je više od 360 milijuna ljudi je kronično zaraženo virusom hepatitisa B. Bolest pokazuje geografsku raznolikost, pa dijelovi s visokom prevalencijom su Afrika i Azija, srednje visokom su Južna Amerika i Istočna Europa te s niskom prevalencijom SAD i zapadna Europa. U Hrvatsko je 20 000 do 30 000 stanovnika ima kronični hepatitis B.<sup>(6,19)</sup>

#### 3.2.4.1.2. Patogeneza

Najvažniji čimbenik oštećenja jetre je imuni odgovor domaćina, dok je direktni citopatski učinak manje bitan. Manji dio bolesnika prelazi u kronično stanje te se iz nje može razviti ciroza i hepatocelularni karcinom. Epidemiološke studije pokazuju povezanost između hepatocelularnog karcinoma i hepatitisa B, no još danas nije dokazan direktni onkogenetski učinak. Mogućim mehanizmom karcinogeneze se smatra integracija virusne DNA u genom domaćina koja potom uzrokuje aktivaciju onkogenih ili supresiju tumor supresorskih gena. <sup>(19)</sup>

#### 3.2.4.1.3. Klinička slika

Hepatitis B se može prezentirati kao akutna infekcija, kronična infekcija te ekstrahepatičnim manifestacijama. Akutni hepatitis se javlja nakon inkubacije od 60 do 180 dana. Najprije se javlja početni stadij koji traje 3 do 6 dana i manifestira se kao umor, slabost, mučnina, povraćanje i mukla bol pod desnim rebrenim lukom. Ikterični stadij traje od 2 do 12 tjedana, a karakterizira ga pojava tamne smeđasto-crvene mokraće, žutilo bjeloočnica i vidljivih sluznica te cijele kože uz nestanak općih simptoma. Kronični hepatitis je infekcija koja traje duže od 6 mjeseci. Rizik za razvoj u kronični hepatitis je dob (novorođenčad) i imunološki status bolesnika. Glavni simptomi su umor i povremena mukla bol u gornjem desnom kvadrantu abdomena. Od ekstrahepatičnih manifestacija mogu se javiti osip, artralgijski sindrom poput serumske bolesti ili Guillain-Barreov sindrom. Bolesnici koji su asimptomatski s normalnim jetrenim enzimima i minimalne ili nikakve promjene na jetri, a serološki su pozitivni nazivamo zdravim nosiocima. Kod bolesnika sa stalnom aktivnom replikacijom virusa postoji veliki rizik za napredovanje bolesti u cirozu i hepatocelularni karcinom. <sup>(18,19)</sup>

#### 3.2.4.1.4. Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih nalaza i seroloških pretraga i eventualno biopsije jetre. U bolesnika nalazimo povišenje jetrenih

transaminaza( ALT > AST) te bilirubina. Rutinski se određuju HBsAg i HBeAg te anti-HBs protutijela, ukupna anti-HBc protutijela, IgM anti-HBc protutijela i anti-HBe protutijela. Serološka dijagnostika omogućuje postavljanje dijagnoze akutne ili kronične infekcije, praćenje tijeka bolesti, prognoze bolesti i praćenje tijeka antivirusnog liječenja. Moguće je i određivanje količine HBV DNA u krvi PCR- metodom. <sup>(19)</sup>

#### 3.2.4.1.5. Liječenje i prevencija

Akutni hepatitis se liječi simptomatski i nije potrebna antiviralna terapija jer samo manji dio bolesnika razvije kroničnu fazu. U kroničnom hepatitisu se provodi antiviralna terapija, a na raspolaganju su analozi nukleozida (lamivudin,telbivudin,entekavir), analozi nukleotida (adefovir, tenofovir) te pegilirani interferon alfa.

Prevencija se sastoji od općih mjera, pasivne imunoprofilakse u novorođenčadi zaraženih majki, nakon uboda zaraženom iglom ili seksualnog kontakta s potencijalno zaraženom osobom. Rabi se hepatitis B imunoglobulin. Aktivna imunizacija je danas uvedena u kalendar cijepljenja te zaštita nakon cijepljenja ostaje kroz 20 godina. <sup>(19)</sup>

#### 3.2.4.2. Hepatitis C

Virus hepatitisa C je RNA virus iz porodice *Flaviviridae*, rod *Hepacivirus*. Razlikujemo šest glavnih genotipova čije je određivanje važno zbog prognoze i terapijskog odgovora. Za razliku od hepatitisa B, hepatitis C u najmanje 80% slučajeva prelazi u kroničnu fazu. <sup>(3)</sup>

##### 3.2.4.2.1. Epidemiologija

Virus se prenosi parenteralnim putem (transfuzije, intravenska aplikacija droge, kirurški zahvati), spolnim putem i vertikalnom transmisijom. Procjenjuje se da oko 170 milijuna ljudi zaraženo hepatitisom C s najvišom prevalencijom u Africi. <sup>(6,18)</sup>

#### 3.2.4.2.2. Patogeneza

Oštećenje hepatocita nastaje izravnim citopatskim učinkom virusa i imunološkim odgovorom domaćina na integraciju virusnog genoma u domaćina.

#### 3.2.4.2.3. Klinička slika

Inkubacija traje u prosjeku 15 do 60 dana. Klinički se manifestira kao akutni hepatitis, kronični hepatitis te ekstrahepatičnim manifestacijama. Akutni hepatitis se rijetko prepoznaje u praksi zbog nespecifičnih simptoma kao što su umor, mučnina i bol pod desnim rebrenim lukom, a tek se u 20 % bolesnika javi žutica. Kronični hepatitis se razvije u 80% bolesnika. Težina kliničke slike je različita. Bolesnici su uglavnom asimptomatski ili se tuže na umor, malaksalost, bolnost pod desnim rebrenim lukom, mučninu ili dispepsiju. Tijekom 20-tak godina se u 30 % inficiranih razvije ciroza jetre i hepatocelularni karcinom. <sup>(3,18)</sup>

#### 3.2.4.2.4. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih nalaza, seroloških testova i biopsije jetre. Laboratorijski nalazi pokazuju povišenje transaminaza (ALT > AST). Dijagnozu potvrđujemo serološkim pretragama na temelju anti-HCV-antitijela i genetskog materijala virusa (HCV-RNA). Nalaz anti-HCV-antitijela je nedvojbena dokaz kontakta s HCV. On ne znači sam infekciju nego i uspješan oporavak od nje. Da bi se uvidjelo je li došlo do eliminacije virusa određuje se i HCV-RNA u serumu PCR-metodom. Bitan koraku u dijagnostici je i određivanje genotipova HCV. <sup>(18)</sup>

#### 3.2.4.2.5. Liječenje i prevencija

Akutni hepatitis C se najčešće i ne liječi jer ostaje neprepoznat. Kratkotrajno liječenje interferonom alfa ako se da u akutnoj fazi sprječava razvoj kroničnog hepatitisa. Kod kroničnog hepatitisa postoji dvije terapijske opcije: monoterapija pegiliranim interferonom i

kombinirana terapija pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom. Kombinirana terapija daje najbolje rezultate. Doza i trajanje terapije ovisi o genotipu virusa. Praćenjem HCV-DNA može se pratiti uspješnost terapije. Za sprječavanje hepatitisa C vrijede opće preventivne mjere. Za hepatitis C ne postoji cjepivo i postekspozicijska imunoprofilaksa. <sup>(18)</sup>

### 3.2.5. *Molluscum contagiosum*

*Molluscum contagiosum* je dobroćudna papilarna bolest koju uzrokuje *Molluscum contagiosum* virus iz porodice *Poxviridae* koji se prenosi spolnim putem ili izravnim kontaktom. <sup>(26)</sup>

#### 3.2.5.1. Klinička slika

Inkubacija virusa u prosjeku traje 2-3 mjeseca. Za virusnu bolest su karakteristične papule do promjera 3-5 mm, boje kože i voštanog izgleda iz kojih se može istisnuti sirasta masa. Papule su najčešće lokalizirane na ingvinalnom području, bedrima, pubičnoj regiji ili vanjskim genitalijama. Papule u prosjeku nestaju nakon 2 mjeseca, a najčešća od mogućih komplikacija je *Molluscum dermatitis* koji se manifestira kao egzematозна reakcija oko pojedinačnih papula. Obično se pojavljuje 10-20 papula u imunokompetentnih bolesnika, dok kod imunokompromitiranih broj raste i do nekoliko stotina papula. U bolesnika s HIV-om su karakteristične brojne ekstragenitalne papule, teža klinička slika i dugotrajan tijek bolesti. <sup>(2,26)</sup>

#### 3.2.5.2. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza se postavlja na temelju karakteristične kliničke slike s papulama na predilekcijskim mjestima. U diferencijalnu dijagnozu u obzir dolaze kondilomi, obične bradavice, bazocelularni karcinom ili melanocitni nevusi. Liječenje se provodi raznim metodama kao što su krioterapija, ekscizija, laserska terapija i topički pripravci imikvimoda, retinoida i podofilina. <sup>(26)</sup>

### 3.3. Bakterijske infekcije

#### 3.3.1. *Chlamydia trachomatis* serotipa D do K

##### 3.3.1.1. Epidemiologija

*Chlamydia trachomatis* je najčešća spolno prenosiva bakterija. Riječ je o gram negativnoj unutarstaničnoj bakteriji. Identificirano je 18 serotipova klamidije, od kojih su serotipovi od D do K uzročnici spolno prenosivih bolesti, a ostali uzrokuju trahom (serotipovi A, B, Ba, C) i *limfogranuloma venerum* (serotipovi L1, L2, L2a, L3). Klamidija je jedan od glavnih uzroka neplodnosti i zdjelične upalne bolesti u žena. Rizična skupina su spolno aktivne mlađe osobe koji čine oko 80% inficiranih u dobi između 15 i 25 godina te novorođenčad inficiranih trudnica. Ostali predisponirajući čimbenici rizika su promiskuitet, broj seksualnih partnera, rani početak seksualne aktivnosti, lošiji socioekonomski uvjeti, prethodne klamidijske infekcije, cervikalna ektopija i neprimjena kontracepcije. Za klamidiju je karakteristična perzistencija infekcije kada pod utjecajem nepovoljnih čimbenika infekcija se mijenja u perzistentni oblik čija je učestalost od 5 do 38 %.<sup>(1,15)</sup>

##### 3.3.1.2. Patogeneza

Klamidija se prenosi spolnim kontaktom, i to vaginalnim, oralnim ili analnim. Jednim spolnim kontaktom vjerojatnost zaraze se kreće od 20 do 50 %. Moguća je i vertikalna transmisija od inficirane majke na dijete tijekom poroda te prijenos očnim sekretom i krvlju. Infiltracija upalnim stanicama i otpuštanje medijatora upale je inicijalni odgovor organizma na infekciju, također uzrokuje humoralni i stanični imunosni odgovor. Klamidijska infekcija je jedan od vodećih uzoraka zdjelične upalne bolesti, neplodnosti i izvanmaternične trudnoće. Infekcija dovodi do opstrukcije jajovoda stvarajući priraslice, koje ometaju transport oocite kroz tube. Možemo zaključiti da infekcija ozbiljno utječe na ljudsku reprodukciju. Smatra se da je glavni uzrok oštećenja imunopatološki odgovor organizma na klamidijsku toplinsku šoknu bjelančevinu (engl. *Heat-Shock Protein*- HSP). Riječ je o odgođenoj reakciji kasne

preosjetljivosti. Klamidijski proteini cHSP10 i cHSP60 pokazuju nevjerojatnu podudarnost s humanim proteinom HSP60. Smatra se da ova protutijela imaju negativni utjecaj na embrionalni rast, oštećenje jajovoda i veću vjerojatnost na nepovoljan ishod trudnoće. Također se smatra da postoji povezanost infekcije s razvojem displazije i karcinoma vrata maternice.

Razvoju perzistentne infekcije pogoduju rizični faktori kao što su česte rekurentne infekcije, prethodno preboljene infekcije *C. trachomatis*, infekcije koje traju dulje od 2 mjeseca, neuspješno prethodno liječenje i različita imunosupresivna stanja. <sup>(1,3,23)</sup>

### 3.3.1.3. Klinička slika

Upala *C. trachomatis* je u većine žena subklinička ili „tiha“, no ako postoje simptomi oni se pojavljuju nakon 2 do 3 tjedna od transmisije i ovise o zahvaćenom organu. Infekcija se manifestira različitim kliničkim sindromima kao što su: uretritis, mukopurulentni cervicitis, proktitis, salpingitis, endometritis, bartolinitis, perihepatitis, konjuktivitis, faringitis, infekcije gornjeg i donjeg dišnog sustava, Reiterov sindrom i endokarditis. <sup>(13)</sup>

Mukopurulentni cervicitis je najčešći klinički sindrom kojeg uzrokuje klamidijska infekcija u žena. Može biti asimptomatska ili se manifestira pojačanim mukopurulentnim vaginalnim iscjetkom, dispareunijom ili postkoitalnim krvarenjem. Mukopurulentnim cervicitisom se također mogu manifestirati infekcija gonorejom i herpes simpleks virusom, što treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi. Može postojati i istovremena infekcija s obje bakterije. Klamidijski cervicitis je endocervicitis jer *C. trachomatis* preferira pločasto-cilindrični epitel i zato raste u endocerviksu ili u transformacijskoj zoni cerviksa. Cervikalna ektopija je rizični faktor za klamidijsku infekciju. Važnu ulogu u obrani od infekcije ima cervikalna sluz koja predstavlja fizičku i bakteriostatsku branu i čija poremećena kvaliteta omogućava lakši prodor bakterijama i virusima. Time žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju imaju češće klamidijski cervicitis. Klinička slika klamidijskog uretritisa prate dizurične tegobe, učestalo



mokrenje i piurija bez bakteriurije. U svih spolno aktivnih mladih žena s mukopurulentnim cervicitisom i dizuričnim tegobama treba posumnjati na klamidijski uretritis.

U 30 % oboljelih uzrokuje apsces Bartholinijeve žlijezde. Ascendentnim širenjem upale uzrokuje endometritis i salpingitis, odnosno dovodi do zdjelične upalne bolesti. Žene koje se ne liječe će u 30 - 40% slučajeva razviti zdjeličnu upalnu bolest.

U mlade spolno aktivne žene s bolovima u desnom gornjem kvadrantu abdomena, febrilitetom, mučninom i povraćanjem treba posumnjati na perihepatitis. Osobe koje prakticiraju analni spolni odnos mogu razviti i klamidijski proktitis. Manifestira se rektalnim krvarenjem, bolovima, dijarejom i sluzavim sekretom. Reiterov sindrom je seronegativni spondiloarthritis obilježen trijasom: uretritis, artritis i konjunktivitis. Javlja se nakon intestinalne ili urogenitalne infekcije. Jedan od uzročnika je i *C. trachomatis*.<sup>(1,13,14)</sup>

#### 3.3.1.4. Dijagnostika

Pravovremena dijagnostika je od velike važnosti jer infekcija uzrokuje teške komplikacije, a simptoma nema ili su rijetki. Iz anamneza je bitno saznati o bolesnikovom seksualnom ponašanju, prethodnim klamidijskim infekcijama, drugim preboljelim spolno prenosivim bolestima, o bolovima, dizuričnim tegobama, dispareuniji i postojećem vaginalnom sekretu. Pregledom u spekulima treba tražiti znakove mukopurulentnog cervicitisa, te uz bimanualni ginekološki pregled, eventualno i kolposkopija. Od dijagnostičkih metoda je potrebno napraviti transvaginalni ultrazvuk, te cervikalni obrisak na klamidiju i testove na HIV i sifilis prema preporukama CDC-a.

Infekcija klamidijom se dijagnosticira testiranjem obrisaka endocerviksa, vagine ili urina. Kod sumnje na klamidijski proktitis se uzima rektalni obris. *Zlatni standard* u dijagnostici urogenitalne klamidijske infekcije su testovi: lančana reakcija ligazom (engl. *Ligase Chain Reaction-LCR*), lančana reakcija polimerazom (engl. *Polymerase Chain Reaction-PCR*) i amplifikacija posredovana transkripcijom (engl. *Transcription-Mediated Amplification-TMA*).

Izolacija na kulturi stanice je najspecifičnija metoda ali zbog cijene, zahtjevnosti i slabe osjetljivosti danas se primjenjuje prvenstveno u sudskoj medicini. Od ostalih metoda mogu se koristiti izravna imunofluorescencija, enzimski imunoesej i serološki testovi u djece za dijagnozu klamidijske pneumonije. Negativan test ne isključuje infekciju. <sup>(1,3,13,14)</sup>

#### 3.3.1.5. Liječenje

Indikacije za liječenje su pozitivan klamidijski test i dijagnosticirani klinički sindromi koji su kompatibilnih s klamidijskom infekcijom, ne čekajući rezultate testova. Također ako je seksualni partner inficiran klamidijom i ako je postavljena dijagnoza infekcije *N.gonorrhoeae*, jer u 20-40 % slučajeva postoji koinfekcija s *C. trachomatis*. Lijekovi prvog izbora su azitromicin u jednokratnoj dozi ili doksaciklin sedam dana. Oba lijeka su jednako učinkovita, no azitromicin je skuplji. Lijekovi drugog izbora su eritromicin, eritromicin-etilsukcinat, ofloksacin i levofloksacin. Eritromicin uzrokuje česte gastrointestinalne smetnje. U trudnoći su kontraindicirani doksaciklin, ofloksacin i levofloksacin. Doksaciklin i kinoloni su kontraindicirani i tijekom dojenja.

Sve seksualne partnere treba informirati te također testirati i liječiti. Kada se nekim od testova dokaže klamidijska infekcija, bitno je razlučiti ako se radi o akutnoj ili perzistentnoj infekciji. Akutna infekcija će zasigurno biti ako se dobije pozitivan nalaza nakon prethodno negativnih. Akutna se infekcija uspješno liječi, dok se kod perzistentne mogu očekivati ozbiljne komplikacije jer se još uvijek neadekvatno liječi i predstavlja izazov koji još nije riješen.

Moguće je nakon 3-4 tjedna napraviti kontrolni test koji se odnosi na bolesnike liječene lijekovima drugog izbora, ako seksualni partner nije liječen, trudnicama i ako simptomi i dalje perzistiraju.

Probir na klamidijsku infekciju se ne radi sustavno, no CDC preporučuje probir kod ciljane visokorizične populacije. Program provođenja probira treba donijeti svaka država na temelju zastupljenosti infekcije u svojoj populaciji. <sup>(13,14,17)</sup>

### 3.3.2. Sifilis

Sifilis (lues) je zarazna bolest uzrokovana spirohetom *Treponema pallidum* koja se najčešće prenosi izravnim seksualnim kontaktom. Nakon samo jednog seksualnog kontakta s osobom koja ima rani oblik infekcije mogućnost zaraze je između 10 i 60 %. Rjeđi putevi prijenosa su transplacentarno od zaražene majke na plod, a iznimno rijetko slučajnom inokulacijom ili transfuzijom. Bolest je sistemna od početka, zahvaća različite organske sustave te je karakteriziraju kratka simptomatska i prolongirana asimptomatska razdoblja. <sup>(21)</sup>

#### 3.3.2.1. Epidemiologija

Od primjene penicilina u liječenju sifilisa, 40-tih godina prošlog stoljeća, broj oboljelih se smanjio, no od 80-tih godina 20.st. zbog uživanja u drogama, promiskuitetnog ponašanja i migracije stanovništva opet se bilježi porast zaraženih sifilisom.

Prema izvješćima WHO-a godišnje se registriira 12 milijuna novooboljelih odraslih osoba, s najvećom incidencijom u Aziji i Africi. Od 1995. godine u Hrvatskoj opada broj registritiranih slučajeva godišnje. <sup>(5,15)</sup>

#### 3.3.2.2. Klinička slika

Sifilisa možemo podijeliti prema kliničkoj slici i vremenskom tijeku bolesti na primarni, sekundarni i tercijarni stadij. Različita klinička slika je posljedica imunosnog odgovora domaćina na infekciju. Asimptomatsko razdoblje između ovih stadija nazivamo latentni sifilis. Sifilis također možemo podijeliti na rani i kasni. Rani sifilis uključuje razdoblje infekcije u trajanju od jedne odnosno dvije godine. Pri tome rani sifilis obuhvaća primarni, sekundarni i rani latentni stadij sifilisa. Kasni sifilis obuhvaća kasni latentni i tercijarni sifilis. <sup>(3)</sup>

#### 3.3.2.2.1. Primarni stadij sifilisa

Nakon inkubacije od tri tjedna, na mjestu ulaska *T. pallidum* prvo nastaje tamnocrvena makula koja prerasta u papulu te u konačnici u samom središtu papule nastaje ulceracija koju nazivamo *ulcus durum*, primarni afekt ili tvrdi čankir. Ulkus je oštro ograničen, bezbolan i izdignut iznad razine kože s induriranim rubovima i okolnim eritematoznim rubom. Lezija je najčešće solitarna s regionalnom limfadenopatijom. Pritiskom na ulceraciju, nastaje serozni eksudat koji je bogat spirohetama. Kod žena je najčešće lokalizirana na malim i velikim usnama, a rjeđe oko meatusa uretre, na cerviksu ili u vagini. Kod muškaraca je najčešće na glansu penisa ili koronarnom sulkusu. U malom postotku bolesnika ulkus je smješten ekstragenitalno na perianalnom području ili u oralnoj šupljini što ovisi o seksualnim navikama bolesnika. Ekstragenitalni ulkusi su bolni i manje indurirani za razliku od ulkusa na spolovilu. Poseban oblik primarne infekcije je *oedema indurativum* koji se manifestira elefantijazom i češće se javlja u žena. Ulkus ako se liječi epitelizira za 1-2 tjedna. Neliječen ulkus može trajati i do 6 tjedana, nakon čega spontano nestaje ne ostavljajući ožiljak. <sup>(21,22)</sup>

#### 3.3.2.2.2. Sekundarni stadij sifilisa

Sekundarni stadij sifilisa započinje 6-7 tjedana nakon pojave ulkusa. Nastaje kao posljedica hematogenog i limfogenog širenja spirohete. U literaturi se navodi da često nema točne granice između primarnog i sekundarnog stadija sifilisa. U 60 % bolesnika klinička slika sekundarnog stadija je prva manifestacija bolesti jer je primarni stadij prošao nezamijećen. Klinička slika može biti vrlo raznolika, što može otežavati početno postavljanje dijagnoze. Najčešće su zahvaćeni koža i sluznice. Mogu se javiti i opći nespecifični simptomi koji prethode promjenama na koži, a to su slabost, mialgija, glavobolja, vrućica, rinoreja i sistemna limfadenopatija. Lezije na koži i sluznici u sekundarnom stadiju sifilisa - egzantemi i enantemi- se zovu i sifilidi. Pojava sifilida na dlanovima i tabanima su važan dijagnostički kriterij. Osip se može manifestirati različito, od makuloznog, makulopapuloznog, papuloznog,

papuloskvamoznog, anularnog, pustuloznog i nodularnog osipa. Makulozni sifilid je najranija promjena na koži, promjera do 1 cm i lokalizirana na bočnim stranama trupa i fleksornim stranama gornjih ekstremiteta. Najčešći oblik koji se vidi u praksi je makulopapulozni sifilid na spolovilu, dlanovima, tabanima i licu. Makulopapulozni se razvija u papulozni sifilid u kojem su papule crvenkastosmeđe, oštro ograničene s ravnim vrhom i sjajnom površinom. Na papulama mogu postojati i nježne ljuske na površini. Kada predominira takav oblik, onda govorimo o papuloskvamoznom ili psorijaziformnom sifilidu.

U području labija, prepucija ili perianalne regije postoji poseban oblik koji se naziva *condylomata lata*. To su granulomatozne papule s erodiranim površinama i treponemama bogatim eksudatom. Riječ je visoko infektivnim lezijama. Rjeđi oblici su pustulozni sifilid, ulcerirajući sifilid te maligni sifilid koji je češći u imunosuprimiranih bolesnika. U isto vrijeme kada se javljaju promjene na koži, mogu se javiti i lezije na sluznici kao mukozni sifilidi. One su bezbolne i u obliku plakova sivkaste boje. Pojavljuju se na tonzilama, jeziku, larinksu, nazalnoj sluznici, vulvi, cerviksu ili glansu penisa. Bolest prati difuzna limfadenopatija i poremećaji pigmentacije. *Leukoderma syphiliticum* je najčešća na vratu (Venerina ogrlica). Toksično djelovanje treponema na folikul dlake uzrokuje gubitak prvenstveno kose, a i drugih dlakom obrasla područja, koja se očituju kao žarišna alopecija ili potpuni gubitak kose. Od ostalih manifestacija bolesti mogu se pojaviti periostitis, gastritis, hepatitis, periferna neuropatija, intersticijalna pulmonalna fibroza, skleritis i oštećenje očnog živca. Široki raspon promjena na koži u sekundarnom stadiju sifilisa uzrokuje i širok spektar diferencijalnih dijagnoza. U diferencijalnu dijagnozu možemo uključiti herpes simpleks, šarlah, *pityriasis rosea*, *lichen planus*, psorijazu, egzantemi uzrokovani lijekovima, *condylomata acuminata*, *alopecia areata* druge etiologije, *pityriasis versicolor* i psorijatičnu leukodermu. <sup>(1,21,22)</sup>

#### 3.3.2.2.3. Latentni stadij sifilisa

Latentni stadij sifilisa je razdoblje bez klinički manifestacija bolesti, no treponeme su aktivne što potvrđuju pozitivni laboratorijski testovi. Latentni stadij se dijeli na rani i kasni. U ranom latentnom stadiju infekcija se može prenositi spolnim putem, dok u kasnom latentnom stadiju prijenos je moguć jedino s majke na plod. Posebna vrsta latentnog sifilisa je *syphilis incognito* koji je posljedica primjene antibiotika u ranom stadiju ili previda primarnog ili neprepoznavanja sekundarnog stadija. Otkriva se tek rutinskim serološkim testovima. <sup>(1,21)</sup>

#### 3.3.2.2.4. Tercijarni stadij sifilisa

Tercijarni stadij sifilisa je danas rijedak. Može se pojaviti nakon desetak ili više godina. Tercijarni stadij se javlja u bolesnika koji nisu liječeni ili su bili neadekvatno liječeni na početku bolesti. Simptomi se klinički prezentiraju promjenama na koži, sluznici te drugim organskim sustavima, prvenstveno kardiovaskularnom i središnjem živčanom sustavu. Promjene na koži se manifestiraju kao tuberozni, nodularni te supkutani sifilidi. Supkutani sifilidi ili guma su nodusi koji postepeno rastu, sraštavaju s fascijom i kožom te na tom mjestu koža postaje crvenkastosmeđe boje i gumenastog izgleda. Najčešće su solitarne, bezbolne i lokalizirane oko spolovila, na čelu, vratu ili na potkoljenicama. Pojavom nekroze na gumi nastaju ulkusi koji zacjeljuju hipopigmentiranim ožiljkom. Zahvaćenost kardiovaskularnog sustava se prezentira sifilitičkim aortitisom. Sifilitički aortitis je upala ascendentne aorte, što dovodi do pojave vrećastih aneurizme i aortalne insuficijencije. Pojava guma na srčanim pregradama mogu uzrokovati smetnje srčanog provođenja i dovesti do potpunog srčanog bloka. Neurosifilis se klasificira na meningo-vaskularne bolesti i parenhimatozne bolesti. Meningo- vaskularni neurosifilis se manifestira povišenim intrakranijalnim tlakom, paralizom kranijalnih živaca, afazijom ili hemiparezom, dok se u parenhimatozne ubrajaju *tabes dorsalis* i generalizirana pareza. *Tabes dorsalis* nastaje demijelinizacijom dorzalnih kolumni leđne moždine, a klinički se manifestira parestezijama, lokomotornom ataksijom, mišićnom

hipotonijom, gubitkom dubokih refleksa, urinarnom inkontinencijom te mnogim drugim neurološki znakovima. Progresivna pareza karakterizirana je i psihijatrijskim poremećajima. (1,3,21)

### 3.3.2.3. Kongenitalni sifilis

Kongenitalni sifilis je uzrokovan širenjem *T. pallidum* s zaražene majke na plod i to najčešće u drugom tromjesečju trudnoće. Ishod trudnoće ovisi o vremenu infekcije. Neliječene trudnice u primarnom ili sekundarnom stadiju bolesti će gotovo uvijek prenijeti infekciju na plod. U neliječenih trudnica može doći do pobačaja, prijevremenog poroda, smanjenom intrauterinog rasta ploda ili perinatalne smrti. U kongenitalnom sifilisu izostaje primarni stadij jer spiroheta izravno prodire u cirkulaciju fetusa.(3) Pri porodu, većina inficirane djece nema simptome, nego se oni pojavljuju u narednih tjedan, mjesec ili godinu dana života. Kongenitalni sifilis se dijeli na rani i kasni. U ranom stadiju djeca se rađaju s smanjenom porođajnom težinom, žuticom, hepatomegalijom, splenomegalijom, rinitisom, iritisom, trombocitopenijom, anemijom, naboranom kožom, te karakterističnim vezikulobuloznim lezijama na tabanima i dlanovima. Kao posljedica patoloških procesa u ranog stadija nastaju stigme ili ožiljci u kasnom stadiju. Pojavljuju se u oko 40% bolesnika, a uključuje sedlasti nos, atrofija noktiju, Hutchinsonove zube, izbočenu frontalnu kost, intersticijalni keratitis, atrofiju očnog živca, Cluttonove zglobove te mentalnu retardaciju. Dijagnoza kongenitalnog sifilisa se postavlja na temelju kliničke slike i pozitivnih seroloških testova u majke. Ako u djeteta nema kliničkih manifestacija bolesti, onda se dijagnoza postavlja na temelju pozitivnih seroloških testova djeteta i majke. S ciljem prevencije kongenitalnog sifilisa danas se majkama savjetuje na testiranje u prvom tromjesječju te pri porođaju. Testove se preporučuje učiniti čak i ako su prethodni bili negativni, a prisutni su neki od prethodno spomenutih simptoma. <sup>(1)</sup>

#### 3.3.2.4. Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i laboratorijskih metoda. Laboratorijske metode za dokazivanje *T. pallidum* dijelimo na izravne i neizravne. Izravne metode su tehnika mikroskopiranja u tamnom polju, PCR- metoda i patohistološka pretraga. Neizravne metode su serološki testovi koje dijelimo na nespecifične (netreponemske) i specifične (treponemske).<sup>(3)</sup>

##### 3.3.2.4.1. Izravne metode dokazivanja *T. pallidum*

Dokazivanjem spirohete tehnikom mikroskopiranja u tamnom polju se može s velikom sigurnošću dijagnosticirati bolest u primarnom i sekundarnom stadiju. Uzorak se uzima iz lezija bogatih treponemom. Pod mikroskopom *T. pallidum* se vidi kao mikroorganizam spiralnog oblika s pravilnim urezima i navojima. Dokaz treponeme u tamnom polju potvrđuje dijagnozu sifilisa, dok negativan ga nalaz ne isključuje. Druga metoda je dokazivanje treponeme s pomoću izravne fluorescentne metode.<sup>(3,22)</sup>

##### 3.3.2.4.2. Neizravne metode dokazivanja *T. pallidum*

Neizravne metode dokazivanja su netreponemski i treponemski testovi koji se dijele s obzirom na tip antigena. U netreponemske testove se ubrajaju VDRL-test (engl. *Veneral Disease Research Laboratory*-VDRL) i RPR-test (engl. *Rapid Plasma Reagin*-RPR).

VDRL-test je danas najčešći nespecifičan test koji se primjenjuje u otkrivanju sifilisa. Riječ je o flokulacijskom testu u kojem kao antigen služi kardiolipin, lecitin i kolesterol. Test je vrlo praktičan i jeftin te se mogu dokazati antitijela u serumu i likvoru bolesnika. RPR-testom se dokazuju protulipidna antitijela.

U treponemske testove se ubrajaju TPHA-test (engl. *Treponema Pallidum Haemagglutination Assay*-TPHA), FTA-ABS-test (engl. *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption*-FTA-ABS), 19S-IgM-FTA-ABS-test i ELISA-test. U treponemskim testovima



kao antigen služi cijela *T. pallidum* ili njezini fragmenti. Ovi testovi su visoko specifični te otkrivaju i vrlo mali broj antitijela, koja sa velikom sigurnošću potvrđuju treponemsku infekciju. <sup>(1,3 22)</sup>

### 3.3.2.5. Liječenje

Lijek izbora u liječenju sifilisa je penicilin. Cilj liječenja je spriječiti prijenos uzročnika i mogućih kasnih komplikacija u bolesnika. U ranom stadiju sifilisa primjenjuje se 2,4 mil. i.j. benzatin-penicilina dva puta u razmaku od 7 dana ili 1,2 mil. i.j. prokain-penicilina jednom dnevno kroz 14 dana. Kasni sifilis se liječi s 2,4 mil. i.j. bentazin-penicilina 3 puta u razmaku od 7 dana ili 1,2 mil. i.j. prokain-penicilina svakodnevno tijekom 21 dan. U liječenju neurosifilisa se primjenjuje 12-24 mil. i.j. iv. benzil-penicilina dnevno, kroz 10 do 21 dan. Lijekovi drugog izbora kod preosjetljivosti na penicilin su doksiciklin, tetraciklin, eritromicin, azitromicin ili ceftriakson. Od velike je važnosti praćenje učinkovitosti liječenja, odnosno regresija simptoma i kontrola seroloških nalaza. Kontrola učinkovitosti liječenja se provodi jednim netreponemskim (VDRL) i jednim treponemskim testom (TPHA) nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci te kasnije jedanput godišnje.

Neželjena reakcija na liječenje je pojava Jarisch- Herxhemerove reakcije koja nastaje 24 sata nakon početka liječenja. Reakcija nastaje naglim raspadanjem spiroheta i otpuštanja toksina. Javlja se febrilitet, glavobolja, faringitis, mialgija, limfadenopatija i leukocitoza s limfocitozom. Reakcija se može ublažiti kortikosteroidima i češća je u bolesnika u ranom stadiju sifilisa. <sup>(1,3,17,21,22)</sup>

### 3.3.3. Gonoreja

Gonoreja (triper) je jedna od najstarijih bolesti ljudske vrste. Bolest uzrokuje bakterija *Neisseria gonorrhoeae* za koju je čovjek jedini domaćin. Gonoreja se najčešće prenosi spolnim odnosom i perinatalnom transmisijom kroz porođajni kanal.

#### 3.3.3.1. Epidemiologija

Gonoreja je jedna od najčešćih klasičnih spolno prenosivih bolesti, te se nalaz na četvrtom po učestalosti. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da godišnje od gonoreje oboli 25 milijuna ljudi i to je većina bolesnika u dobi između 18 i 25 godina. Gonoreja je češća u SAD-u i nerazvijenim zemljama, dok u Europi je relativno rijetka. <sup>(15)</sup>

#### 3.3.3.2. Etiopatogeneza

*Neisseria gonorrhoeae* je gram-negativni diplokok koji preferira cilindrični epitel sluznica endocerviksa, uretre, rektuma i konjunktive. Bakterija se pričvrsti za epitelne stanice domaćina uzrokujući njihovo oštećenje. Nakon što proдре barijeru sluznice, neutrofili je fagocitiraju te tako stvaraju gnojni sekret koji je karakterističan za ovu bolest. Infekcija u većini slučajeva ostaje lokalizirana na mjestu inokulacije, no ascendentnim širenjem infekcije mogu nastati komplikacije kao salpingitis, epididimo-orhitis, zdjelična upalna bolest ili sepsa. Novorođenčad se zarazi prolaskom kroz porođajni kanal od inficirane majke. U djece inficirane gonorejom uvijek treba posumnjati na seksualno iskorištavanje. <sup>(20)</sup>

#### 3.3.3.3. Klinička slika

Manifestacije bolesti mogu biti raznolike, što ovisi o imunosnom sustavu domaćina, tipu bakterije i mjestu inokulacije. Dosta su česte i asimptomatske infekcije. Najčešća klinička slika u muškaraca je gonokokni uretritis s karakterističnim gnojnim sekretom iz uretre. Sekret nastaje 2-6 dana nakon infekcije uz prisutno eritematozno ušće uretre i balanitis. U nekih muškaraca sekret može biti blaži, te je onda teško razlikovati od kliničke slike negonokoknog

uretritisa. U takvih je bolesnika karakteristično da su po danu bez simptoma, a ujutro imaju u sekretu dominantnu gustu kap (jutarnja kap). Polakisurija i hematurija su dominantni simptomi ako se upala proširi na stražnji dio uretre. U akutnoj infekciji se mogu stvoriti apscesi periuretralnih, prepucijalnih i bulbouretralnih žlijezda. Ascendentnim širenjem infekcije se mogu razviti prostatitis, vezikulitis, funikulitis i epididimitis.

Kod žena najvažnije manifestacije bolesti su *Urethritis gonorrhoeica acuta*, *Bartholinitis gonorrhoeica* i *Cervicitis gonorrhoeica*. *Urethritis gonorrhoeica acuta* se javlja nakon inkubacije od 2-8 dana. U početku se javlja blagi serozni sekret koji nakon 24 sata postaje gnojan. Od ostalih se simptoma javljaju bol i pečenje pri mokrenju. Zbog osobitosti građe urogenitalnog sustava u žena, simptomi afekcija uretre su najčešće blagi zbog čega se žene često i ne liječe. Infekcija tada može prijeći u kroničan oblik, a bolesnica postaje izvorom zaraze.

*Bartholinitis gonorrhoeica* nastaje kada se upala proširi na bartholinovu žlijezdu stvarajući apsces. Apsces žlijezde uzrokuje bol, prvenstveno prilikom hodanja i sjedenja. Istu kliničku sliku mogu uzrokovati i klamidija, HSV, trihomonas i kandida što otežava kliničku dijagnozu. Stoga je važno identificirati konačnog uzročnika.

Najčešća manifestacija gonoreje je *Cervicitis gonorrhoeica*. U akutnoj infekciji manifestira se upalom i edemom sluznice cerviksa i lezijama na materničnom vratu. Gonokokni cervicitis u većini slučajeva prati i uretritis. Ascendentno se upala može širiti na endometrij, jajovode, ovarije i peritonej uzrokujući zdjeličnu upalnu bolest. Posljedice ascendentne gonokokne infekcije su sterilitet, izvanmaternična trudnoća, kronična abdominalna bol i perihepatični apscesi. Hematogeno širenje gonokoka uzrokuje diseminiranu gonokoknu infekciju koju karakterizira febrilitet, poliartritis i pustule na koži. Diseminirana gonoreja se obično javlja nakon menstruacije, pobačaja ili porođaja. U djevojčica prije puberteta se može pojaviti *Vulvovaginitis gonorrhoeica infantum* s izraženim gnojnim sekretom, eritemom, pruritusom i

disurijom. Pojava gonokoknog vulvovaginitisa u djevojčica je moguća za razliku od odraslih žena zbog prijelaznog epitela na tom području, koji je podložan gonokoknoj infekciji.

*Gonorrhoea rectalis* je češća u homoseksualaca, no u polovice žena može biti posljedica širenja upale s spolovila prema analnom otvoru. Simptomi rektalne gonoreje su hemoroidi, sekret iz rektuma, pruritus i proktitis praćen tenezmima i konstipacijom. Kao posljedica orogenitalnog seksa može nastati *gonorrhoea pharyngealis* koja je u 90 % bolesnika asimptomatska. <sup>(1,2,20)</sup>

#### 3.3.3.4. Gonoreja u trudnoći

Infekcija gonorejom u trudnoći donosi rizik od komplikacije kao što su prerano pucanje vodenjaka, korioamnionitis, prerani porođaj te septički abortus. *Ophthalmia neonatorum gonorrhoeica* je infekcija koja nastaje prilikom poroda kad sekret zaražene majke dospije u oko novorođenčadi. Infekcija može biti uzrokom sljepoće, no danas tog oblika infekcije nema zbog preventivnog ukapavanja antibakterijskog sredstva odmah pri rođenju. <sup>(3)</sup>

#### 3.3.3.5. Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i laboratorijskih dijagnostičkih testova. Za izravnu mikroskopsku identifikaciju uzročnika se može koristiti obris uretre, endocerviksa, farinksa, analnog otvora ili oka. Nakon nanošenja na predmetno stakalce i fiksiranja toplinom, sekret se boji metilenskim modrilom ili metodom po Gramu. Gonokok se nalazi unutar polimorfonuklearnih leukocita kao intracelularni diplokok. Kultura je specifična metoda koja potvrđuje infekciju i daje informacije o osjetljivosti ili rezistenciji na antibiotike. Od kulture je osjetljiviji test amplifikacije nukleinskih kiselina. Definitivna identifikacija uzročnika kojom možemo isključiti meningokoka i nepatogene *Neisseriae* su mikroskopski pregled kultivata, enzimski testovi, test citokrom-oksidaza i testovi koagulacije monoklonalnim protutijelima. Kod asimptomatskih bolesnika za dijagnostiku se može

koristiti i PCR-metoda. Česte su koinfekcije s drugim spolno prenosivim bolestima, prvenstveno sifilisa, te se preporučuje učiniti serološke testove. <sup>(20)</sup>

#### 3.3.3.6. Liječenje

Danas se liječenje gonokokne infekcije započinje cefalosporinima s obzirom na rezistenciju koju je gonokok razvio na penicilin i tetracikline. Prvi lijek izbora je ceftriakson primijenjen intramuskularno, cefiksim ili ciprofloksacin *per os*. U obzir dolazi i spektinomycin, azitromicin i doksiciklin. U trudnica se preporučuje liječenje ceftriaksonom, cefiksimom ili spektinomycinom. Također je ceftriakson lijek izbora u novorođenčadi i djece. Nakon provedene terapije nije potrebno napraviti laboratorijsko testiranje. U slučaju da simptomi bolesti perzistiraju, tada je potrebno učiniti kulturu i antibiogram. Također su moguće reinfekcije i koinfekcije. Također je važno testirati i liječiti sve partnere. <sup>(7,20)</sup>

#### 3.3.4. Genitalne mikoplazme

Mikoplazme su organizmi između bakterija i virusa. Razlikuju se od bakterija što nemaju staničnu stijenku, a od virusa što imaju RNA i DNA te mogu živjeti u mediju bez stanica. Primarno uzrokuju upale spolnog i mokraćnog sustava. Najvažniji predstavnici su *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* i *Ureaplasma parvum*. Mikoplazme koloniziraju spolni sustav nakon puberteta, odnosno nakon stupanja u spolne odnose. Pokazuju ovisnost o spolnoj aktivnosti osobe jer češće koloniziraju spolni sustav žene koje imaju veće spolno iskustvo i broj partnera. Dokazano je da mikoplazme uzrokuju cervicitis. Također su izolirane u žena s bakterijskom vaginozom. Mikoplazme se povezuju s zdjeličnom upalnom bolešću, neplodnošću i komplikacijama u trudnoći. Prema nekim istraživanjima *U. urealyticum* je čest nalaz u neplodnih parova i izliječeni parovi su imali veću stopu trudnoća u odnosu na neliječene. Još u potpunosti nije razjašnjeno da li mikoplazme uzrokuju neplodnost ili su samo kofaktori u patogenezi zbog činjenice da su često udruženi s ostalim patogenima. Od komplikacija u trudnoći, infekcija je povezana s

pobačajem, prijevremenim porodom i zastojem u rastu djeteta. Dijagnostika zahtijeva posebne laboratorijske uvjete kao što su specifični mediji, uvjeti uzgoja, izolacija i testiranje u specijaliziranim dijagnostičkim laboratorijima. Iz navedenih razloga metoda izbora je PCR molekularna dijagnostika koja se odlikuje većom osjetljivošću i brzinom.. Prvi lijek izbora za liječenje infekcija spolnog sustava je doksiciklin. Drugi najčešće primjenjivani antibiotici su azitromicin i moksifloksacin. Potrebno je liječiti oba partnera. <sup>(1,2,3)</sup>

### 3.3.5. *Chancroid*

*Chancroid (ulcus molle)* je spolno prenosiva bolest koju uzrokuje bakterija *Haemophilus ducreyi*. Bolest je karakteristična za tropska područja. U kliničkoj slici se nađe papule koje brzo ulceriraju te se stvara *ulcus molle*. Češća je u muškaraca na glansu penisa ili skrotumu, a u žena na stidnim usnama. <sup>(24)</sup>

### 3.3.6. *Granuloma inguinale*

*Granuloma inguinale* je tropska bolest koju uzrokuje *Calymmatobacterium granulomatis*. Na početku se nastaju papule koje prelaze u granulomatozne ulceracije. Najčešće su lokalizirane na genitalnom, analnom i ingvinalnom području. <sup>(24)</sup>

### 3.3.7. *Lymphogranuloma venerum*

*Lymphogranuloma venerum* je tropska bolest koju uzrokuje *C. trachomatis*. Manifestira se početnom papulom u blizini stražnje komisure koja prelazi u bezbolni ulkus ili limfadenitisom ingvinalnog područja. <sup>(24)</sup>

## 3.4. Infekcije uzrokovane protozoima

### 3.4.1. *Trichomonas vaginalis*

*Trichomonas vaginalis* je jednostanična anaerobna protozoa koja uzrokuje infekciju koja se prenosi spolnim kontaktom i pripada u spolno prenosive bolesti. Osim spolnim putem, mogući je perinatalni prijenos s majke na dijete. Najvažniji čimbenici rizika su promiskuitet, oskudna higijena, lošiji socioekonomski uvjeti i manjak edukacije. <sup>(2)</sup>

#### 3.4.1.1. Epidemiologija

*Trichomonas vaginalis* je uz bakterijsku vaginozu i kandidozu najčešći uzročnik vulvovaginitisa, te uzrokuje 25% svih vulvovaginitisa. Prema podacima WHO-a godišnje se prijavi oko 170 milijuna infekcija s najvišom prevalencijom u dobi između 18 i 23 godine. <sup>(12)</sup>

#### 3.4.1.2. Patogeneza

Parazit adherira na epitelne stanice ženskog i muškog spolnog sustava. Adheriranjem za vaginalne epitelne stanice, podiže pH vrijednost i otpušta citotoksične tvari i uzrokuje upalu. Alkalni pH pogoduje rastu i umnožavanju protozoe, pa stanja koja podižu pH vrijednost kao što su smanjen broj laktobacila, cervikalna sluz i menstrualna krv pogoduju razvoju infekcije. Također mikroorganizam može prodjeti i u submukozu, što upućuje na njegovu invazivnost. <sup>(25)</sup>

#### 3.4.1.3. Klinička slika

U kliničkoj slici su prisutni znakovi akutne ili kronične upale u rodnici i stidnici. Katkad je zahvaćen i vrat maternice s pojavom crvenila i izgledom poput jagode. Glavni simptom je rijedak i pjenušav iscjedak neugodnog mirisa po ribi. Od ostalih simptoma mogu postojati disurija, dispareunija i svrbež. Na stidnici se mogu javiti edem, crvenilo i ekzorijacije. Čak polovina žena s pozitivnom kulturom je asimptomatsko. Asimptomatska infekcija koje se ne liječi ili kad trihomonas razvije rezistenciju na metronidazol, uzrokuje kroničnu infekciju. Na kliničku sliku utječu lokalni imunosni faktori i broj prenesenih protozoa. U spolno aktivnih žena koje imaju izražene simptome urinarne infekcije uvijek treba posumnjati na infekciju trihomonijazu. U muškaraca je klinička slika najčešće asimptomatska ili izraženih blagih simptoma. Rijetko se mogu razviti prostatitis, epididimitis ili u slučaju kronične infekcije mušku infertilnost. U zaraženih trudnica veći je postotak prijevremenih poroda i prsnuća plodovih ovoja. <sup>(1,2,3,25)</sup>

#### 3.4.1.4. Dijagnostika

Dijagnoza se najčešće i najjednostavnije postavlja na temelju nativnog preparata. U nativnom preparatu se mogu naći brojni leukociti, normalne stanice vaginalnog epitela i *Trichomonas vaginalis* koji je pomičan ili nepokretan. Specifičnost nativnog preparata iznosi oko 60 %, dok Papa-testa oko 40%. Definitivna dijagnoza se može postaviti kulturom s specifičnošću od 100 %. Kultura je skuplja metoda i zbog dugog čekanja rezultata odgađa početak liječenja. U upotrebi je i brzi antigen test, tehnika izravnih fluorescentnih protutijela, ELISA, PCR metoda, transkripcijska analiza i imunokromatografska metoda otkrivanja jezgrine DNA iz kapilarne krvi (Affirm VP III).<sup>(25)</sup>

#### 3.4.1.5. Liječenje

Jedino učinkovito liječenje infekcije trihomonasom je metronidazolom. Lijekovi izbora kada je infekcija otporna na metronidazol su tinidazol i ornidazol. Potrebno je istodobno liječiti oba partnera. Metronidazol se ne daje u prvome tromjesečju trudnoće, već se primjenjuje vaginalno klotrimazol. U 10 % slučajeva mogu se javiti popratne nuspojave metronidazola kao što su mučnina, povraćanje, metalni okus, bol u epigastriju ili stomatitis.<sup>(3,7,25)</sup>

### 3.5. Infekcije uzrokovane artropodima

#### 3.5.1. *Pediculosis*

*Pediculosis pubis* je spolno prenosiva bolest čiji je uzročnik *Phthirus pubis*. Glavni način prijenosa je tijekom spolnog odnosa, zatim preko odjeće, ručnika ili posteljine. Danas je incidencija spolne pedikuloze u porastu zbog učestalog neodgovornog seksualnog ponašanja. Dominantan simptom je svrbež. Zahvaćena su područja s dlakama, pretežito oko spolovila i oko anusa. Liječenje se provodi 5% permetrinom, piretrin, malation i ivermectin. Liječe se svi spolni partneri.<sup>(1)</sup>



### 3.5.2. *Scabies*

Svrab uzrokuje parazit *Sarcoptes scabiei* te se manifestira jakim svrbežom koji je najintenzivniji noću. Grinje stvaraju kanaliće u površnom sloju epidermisa te odlažu jajašca. Svrbež nastaje kao alergijska senzibilizacija na grinje. Liječenje je moguće različitim skabicidima kao što su 25%-tni sumpor, benzil-benzoat i 5% permetrin. Bitno je liječiti sve osobe u kontaktu s oboljelim. <sup>(1)</sup>

### 3.6. Zdjelična upalna bolest

Zdjelična upalna bolest (engl. *Pelvic Inflammatory Disease*-PID) označava upalu gornjeg dijela spolnog sustava koja se manifestira cervicitisom, endometritisom, salpingitisom, ooforitisom, tuboovarijskim apscesom, parametritisom i zdjeličnim peritonitisom. Najozbiljnija je komplikacija spolno prenosivih bolesti. <sup>(2,3)</sup>

#### 3.6.1. Epidemiologija

Oko 2% žena mlađih od 25 godina koje su spolno aktivne će razviti PID. nakon 30 godine života incidencija se dvostruko smanjuje, a pojava prije menarhe i nakon menopauze je izrazito rijetka. Precizna procjena je nemoguća jer realan broj oboljelih žena je mnogo veći zbog neprepoznate dijagnoze. <sup>(2)</sup>

#### 3.6.2. Etiologija i patogeneza

Najčešće obolijevaju spolno aktivne žene u reproduktivnoj dobi. Čimbenici rizika su rani početak spolnog života, promiskuitet, preboljeli PID, kontracepcija, slabija cervikalna sluz, trajanje menstruacije, poremećaji peristaltike maternice i jajovoda, strano tijelo, stanja jače otvorenosti cervikalnog kanala te transcervikalne manipulacije. Zdjelična upalna bolest je polimikrobna etiologije te najčešće nastaje ascendentnim širenjem uzročnika iz donjih dijelova spolnog sustava. Najčešći izolirani uzročnici su *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*. U patogenezi važnu ulogu imaju i *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, anaerobni i aerobni koki, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma genitalium*. <sup>(1,27)</sup>

### 3.6.3. Simptomi i dijagnostika

Simptomatologija ponajprije ovisi o lokalizaciji i uzročniku upale. Najčešći simptomi za postavljanje dijagnoze su bolna osjetljivost u donjem dijelu abdomena, bol pri palpaciji adneksa, bolnost pri pomicanju materničnog vrata, vaginalni sekret, povišena temperatura, povišen CRP i sedimentacija eritrocita, dokazana *C. trachomatis* ili *N. gonorrhoeae* u cervikalnom obrisku i probavni ili mokraćni simptomi. Definitivna dijagnoza se postavlja na temelju dijagnostičkih metoda. *Zlatnim standardom* se smatra laparoskopija. Ostale specifične metode su biopsija endometrija, transvaginalni i doplerski ultrazvuk. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze ektopična trudnoća, endometrioza, adenomioza, torzija adneksa, apendicitis ili tumor jajnika. <sup>(27)</sup>

### 3.6.4. Komplikacije

Žene u kojih bolest nije prepoznata ili se ne liječi može razviti ozbiljne komplikacije. Akutna komplikacija je tuboovarijski apsces koji se očituje kao gnojna masa u tubi i ovariju na čiji se sadržaj često nalijepe omentum i priležeće crijevo. Apsces se češće nađe u žena s intrauterinim uloškom. U mlade spolno aktivne žene s bolovima u desnom gornjem kvadrantu abdomena, febrilitetom, mučninom i povraćanjem treba posumnjati na perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis sindrom). U spomenutom sindromu nastaju priraslice između čahure jetre i parijetalnog peritoneuma. Dijagnoza se postavlja laparoskopski. Kronične komplikacije su ektopična trudnoća, kronična zdjelična bol i tubarna neplodnost. Tubarna neplodnost i ektopična trudnoća su deset puta češće u žena oboljelih od PID-a, a najčešće su posljedica salpingitisa koji dovodi do ožiljkavanja i okluzija tube te zdjeličnih priraslica. <sup>(2,27)</sup>

### 3.6.5. Liječenje

Zdjelična upalna bolest se liječi empirijski. Postoji niz terapijskih protokola prema CDC-u, no drugačija epidemiološka situacija u Hrvatskoj nalaže primjenu azitromicina s ili bez metronidazola. Liječenje ovisno o stanju može biti ambulantno ili bolničko. Prema CDC-u preporuke za ambulantno liječenje PID su levofloksacin ili ofloksacin s ili bez metronidazola. Kao drugi izbor ceftriakson i doksaciklin ili cefoksitin, probenecid i doksaciklin s ili bez metronidazola. Za bolničko liječenje preporuka je cefotetan ili cefoksitin i doksiciklin, a drugi izbor su klindamicin i gentamicin. U težim stanjima indicirano je operativno liječenje. <sup>(3,17)</sup>

#### 4. RASPRAVA

Za očuvanje spolnog i reproduktivnog zdravlja žena i muškaraca važna je prevencija spolno prenosivih bolesti. Danas su spolno prenosive bolesti globalan javnozdravstveni problem. Razlog su epidemijska proširenost, kasne komplikacije bolesti i visoki troškovi liječenja za zdravstveni sustav. Od važnijih komplikacija su infekcije tipovima HPV-a visokog rizika (16,18) koji uzrokuju cervikalne intraepitelne neoplazije te karcinom vrata maternice. Stoga je bitno što ranije otkrivanje redovitim ginekološkim pregledima s uzimanjem Papa-testa, liječenje displazije cerviksa, a time i prevencija karcinoma vrata maternice. U razvijenim zemljama u kojima se provodi rutinski probir Papa-testom, incidencija i smrtnost od karcinoma cerviksa je smanjena. U Hrvatskoj je program probira oportunistički te je probirom pokriveno samo 30 % ženske populacije. Infekcija *C. trachomatis* je također jedna od spolno prenosivih bolesti čija je prevencija od velike važnosti. Razlog tome su teške komplikacije kao što su zdjelična upalna bolest, komplikacije u trudnoći i neplodnost. Klamidijska infekcija je ujedno i rizični čimbenik u razvoju karcinoma cerviksa. Spolno prenosive bolesti su uzrok neplodnosti i u muškaraca. Infekcije mogu uzrokovati opstruktivnu azoospermiju, poremećaj spermatogeneze, poremećaj biokemijskog sastava ejakulata, smanjiti kvalitetu spermija, promijeniti pH i volumen ejakulata. Oboljeli od spolno prenosivih bolesti, a posebno od HIV-a i AIDS-a, su diskriminirani i stigmatizirani u društvu što je korak unazad u prevenciji širenja bolesti, podršci i liječenju. Najvažnija metoda prevencije spolno prenosivih bolesti je edukacija mladih ljudi koji počinju stupati u spolne odnose. Važno ih je učiti o načinima zaštite od SPB, rizičnim faktorima za zarazu, proširenosti i komplikacijama. Od značaja u prevenciji su i detekcija asimptomatskih inficiranih osoba. Također pronalaženje i liječenje svih spolnih partnera bolesnika. Bolje preventivne mjere bi bila efikasnija dijagnostika uzročnika i cjepiva kao najbolji način zaštite. Danas je obavezno cjepivo protiv hepatitisa B, dok je cjepivo protiv visokorizičnih tipova HPV-a neobavezno. <sup>(1,3,7,16)</sup>

## 5. ZAKLJUČAK

Spolno prenosive bolesti su javnozdravstveni problem od globalne važnosti zbog svoje epidemijske raširenosti i posljedica na reproduktivno zdravlje žena i muškaraca. Skupine s najvećim rizikom su žene u reproduktivnoj dobi, adolescenti i djeca zaraženih majki. Spolno prenosive bolesti imaju teže posljedice na zdravlje žena kao što su zdjelična upalna bolest, ektopična trudnoća i karcinom vrata maternice.

Od karcinom vrata maternice ne bi smjela oboljeti i umrijeti niti jedna žena jer se danas dobro poznaje HPV, postoje dobre metode dijagnostike, probira na preinvazivne promjene i vizualizacija cerviksa tijekom ginekološkog pregleda. No ipak je karcinom vrata maternice drugi najčešći karcinom u žena u svijetu.

Kliničke manifestacije spolno prenosivih bolesti su često oskudne ili su sami simptomi potpuno odsutni, što dovodi do prekasne liječničke pomoći, a time i učestalijih komplikacija. Spolno prenosive bolesti se prenose i vertikalnom transmisijom sa zaražene majke na dijete. Važno je prepoznati infekcije u trudnoći i spriječiti vertikalni prijenos zbog teških oblika bolesti novorođenčadi kao što su neonatalni herpes, kongenitalni sifilis, transmisija HIV-a i hepatitisa B ili C.

Najviše truda treba usmjeriti na prevenciju kao najbolji način kontrole spolno prenosivih bolesti. Mjere sprječavanja spolno prenosivih bolesti su odgađanje početka spolnog života, manji broj spolnih partnera, upotreba kondoma, izbjegavanje spolnih odnosa sa zaraženom osobom. Prije svega najbolja metoda prevencije je edukacija o spolno prenosivim bolestima, detekcija simptomatskih bolesnika, liječenje svih partnera, efikasnija dijagnostika i cijepljenje. Stigmatizacijom i diskriminacijom oboljelih od spolno prenosivih bolesti se krše ljudska prava i negativno utječe na epidemiologiju spolno prenosivih bolesti.

## 6. SAŽETAK

Spolno prenosive bolesti su zarazne bolesti koje se prenose različitim oblicima spolnog kontakta s jednog partnera na drugog. Procjenjuje se da više od 400 milijuna osoba godišnje se zarazi nekom od spolno prenosivih infekcija. Rizična populacija su adolescenti, žene u reproduktivnoj dobi i novorođenčad zaraženih majki. Klasične spolno prenosive bolesti, gonoreja i sifilis, danas su po učestalosti zamijenjene virusnim i klamidijskim infekcijama.

Spolno prenosive bolesti su od velikog zdravstvenog značaja. Infekcija tipovima HPV-a visokog onkogenog potencijala je predisponirajući čimbenik za razvoj premalignih promjena i karcinoma vrata maternice. HSV tipa 2 je visoko kontagiozan te uzrokuje većinu genitalnih infekcija. HIV uzrokuje bolest koja predstavlja kronični progresivni proces koji počinje ulaskom virusa u krvotok te tijekom vremena dovodi do stanja potpuno uništenog imunskog sustava. AIDS je sindrom stečene imunodeficijencije uzrokovan virusom HIV-a.

Virusni hepatitis B i C uzrokuje akutnu i kroničnu upalu jetre, a iz kronične faze se može razviti ciroza i hepatocelularni karcinom. *Chlamydia trachomatis* je najčešća spolno prenosiva bakterija koja se najčešće manifestira mukopurulentnim cervicitisom i uretritisom. *Treponema pallidum* je uzročnik sifilisa koji dijelimo na primarni, sekundarni i tercijarni stadij. Gonoreja je rijetka spolno prenosiva bolest koja se manifestira cervicitisom i uretritisom. *Trichomonas vaginalis* je među češćim uzročnicima vulvovaginitisa. Zdjelična upalna bolest nastaje ascendentnim širenjem uzročnika iz donjih dijelova spolnog sustava. Kasne komplikacije PID-a su ektopična trudnoća, kronična zdjelična bol i neplodnost.

Najbolja metoda kontrole ove skupine bolesti je prevencija edukacijom o spolno prenosivim bolestima, odgovornim seksualnim ponašanjem, detekcijom asimptomatskih bolesnika i vakcinacija. Prevencija treba biti integralni dio sveobuhvatnog sustava zdravstvenih službi usmjerenih spolnom i reproduktivnom zdravlju.

**Ključne riječi:** Spolno prenosive bolesti, PID, prevencija

## 7. SUMMARY

Sexually transmitted diseases (STDs) are contagious diseases which are transmitted from one partner to the other through various forms of sexual contact. It is estimated that more than 400 million people per year get infected by some sexually transmitted disease. The high-risk population consists of adolescents, women of reproductive age and infants born to infected mothers. Classic STDs like gonorrhoea and syphilis are less frequent today than viral and chlamydial diseases. Sexually transmitted diseases are of high medical significance. HPV infections of high oncogenic potential are high-risk factors for the development of pre-malignant changes and cervical carcinoma. HSV type 2 is highly contagious and causes most genital infections.

HIV causes a disease which represents a chronic progressive process and starts with the entrance of the virus into the bloodstream and in time leads to a completely destroyed immune system. AIDS is an acquired immune deficiency syndrome which is caused by the HIV virus. The hepatitis B and C viruses causes acute and chronic inflammation of the liver and the chronic stage can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Chlamydia trachomatis* is the most frequent sexually transmitted bacterium which is mostly manifested as mucopurulent cervicitis or urethritis. *Treponema pallidum* is the causative agent of syphilis and is divided into the primary, secondary and tertiary stage. Gonorrhoea is a rare sexually transmitted disease which is manifested as cervicitis or urethritis. *Trichomonas vaginalis* is among the most frequent causative agents of vulvovaginitis. Pelvic inflammatory disease (PID) can occur due to the ascending spread of micro-organisms from the lower parts of the reproductive system. Later complications of PID are ectopic pregnancy, chronic pelvic pain and infertility. The best method for controlling this group of diseases is prevention through education about sexually transmitted diseases, responsible sexual behaviour, detection of asymptomatic patients and

vaccinations. Prevention should be an integral part of a comprehensive system of health care services focused on the sexual and reproductive health.

**Key words:** Sexually transmitted diseases, PID, prevention



## 8. LITERATURA

1. Mcmillan A, Young H, Ogilvie M M, Scott G R. Clinical practice in sexually transmissible infections, London, 2012.
2. Šimunić V. Ginekologija, naklada Ljevak; Zagreb, 2001.
3. Karelović D i sur. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Medicinska naklada; Zagreb 2012.
4. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Dostupno na: [www.cdc.gov/std/](http://www.cdc.gov/std/) (pristup: 20.05.2015.)
5. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2013. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2014. dostupno na: <http://www.hzjz.hr/> (pristup: 20.05.2015.)
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjel za praćenje zaraznih bolesti. Zarazne bolesti u Hrvatskoj 2013. dostupno na: <http://www.hzjz.hr/> (pristup: 22.05.2015.)
7. Annual epidemiological report 2014-Sexually transmitted infection, including HIV and blood-borne viruses in Europe 2012. dostupno na: <http://ecdc.europa.eu/en/> (pristup: 28.05.2015.)
8. Ljubojević S. Genitalne infekcije humanim papilomavirusom. Medicus 2007;16:51-57
9. Ćorušić A, Šlrgatić L. Infekcija humanim papilomavirusom i karcinom vrata maternice. Medicus 2006;15:327-333
10. Hadžisejdić I, Grce M, Grahovac B. Humani papilomavirus i karcinom cerviksa: mehanizam karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa. Medicina fluminensis 2010;146:112-123 preuzeto s: <http://hrcak.srce.hr/> (pristup: 29.05.2015.)
11. Gotovac-Mustač M, Magdić-Jelavić V, Dorić A. Klinička slika kožnih i genitalnih promjena uzrokovanih herpes simplex virusnim infekcijama. Medix 2005;58:75-77 preuzeto s <http://www.researchgate.net> (pristup: 29.05.2015.)

12. Kolarić B. Epidemiologija HIV infekcije. *Medicus* 2009;18:73-79 preuzeto s: <http://hrcak.srce.hr/> (pristup:04.06.2015.)
13. Škerk V. Urogenitalne infekcije uzrokovane *C. trachomatis*. *Medicus* 2001;10:111-116
14. Gomberg M. Perzistentna klamidijaska infekcija. *Medicus* 2003;12:170-180
15. Kuzman M. Epidemiologija spolno prenosivih infekcija. *Medicus*, 2009; 18:5-15
16. Topalović Z. Važnost prevencije spolno prenosivih bolesti. *Medicus*,2003; 12:253-256 preuzeto s <http://hrcak.srce.hr/> (pristup: 2.06.2015.)
17. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guideline 2015. *MMWR*2015;64(RR-3):1-137 dostupno na: [www.cdc.gov/std/](http://www.cdc.gov/std/) (pristup: 29.05.2015.)
18. Vince A. Virusni hepatitis kao spolno prenosiva bolest. *Medicus* 2003;2:231-236
19. Bradarić N, Vucelić B. Hepatitis B. *Medicus* 2006;15:121-130
20. Stanimirović A, Vujić B. Gonoreja danas. *Medicus* 2009;18:111-116
21. Marinović B, Lipozenčić J, Lakoš Jukić I. Sifilis danas. *Medicus* 2009;18:107-110 preuzeto s: <http://hrcak.srce.hr/> (pristup: 04.06.2015.)
22. Marinović B. Određivanje prisutnosti *T.pallidum* u bolesnika s primarnom stadijem ranog sifilisa i u kasnom latentno sifilisu. Doktorska disertacija. Zagreb 2013.
23. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G i sur. Genital tract infections and infertility. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 2008;14:3-11
24. Juzbašić B. Tropske venerične bolesti. *Medicus* 2009;8:117-122
25. Burgess D, Schwebke J. Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17: 794–803 preuzeto s: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc> (pristup: 05.06.2015.)
26. Husar K, Skerlev M, Husar D. *Mollusca Contagiosa*. *Medicus* 2009;18:95-99
27. Vrčić H. Zdjelična upalna bolest. *Medicus* 2003;12:189-192 preuzeto s: <http://hrcak.srce.hr/> (pristup: 04.06.2015.)

## 9. ŽIVOTOPIS

Martina Ikić rođena je 02.04.1991. u Rijeci. Osnovnu školu pohađa od 1997. godine u OŠ „F. K. Frankopan“ Krk - PŠ Baška. Upisuje Prvu riječku hrvatsku gimnaziju, opći smjer gdje je i maturirala 2009. godine. Iste godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom druge godine studija radila je kao demonstrator na Zavodu za Anatomiju. Također je sudjelovala u raznim projektima kao volonter za mjerenje tlaka i šećera na Korzu. Aktivno govori engleski, njemački i talijanski jezik. Kao student radi različite sezonske poslove.