

# Utjecaj spolno prenosivih bolesti na reprodukciju

---

Pribanić, Borna

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:426276>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Borna Pribanić**

**Utjecaj spolno prenosivih bolesti  
na reprodukciju**

**DIPLOMSKI RAD**



ZAGREB, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

| KRATICA    | NAZIV   |
|------------|---|
| STD        | Spolno prenosive bolesti  |
| PID        | Zdjelična upalna bolest   |
| TFI        | Tubarna neplodnost  |
| HPV        | Humani papilomavirus  |
| HIV        | Virus ljudske imunodeficijencije  |
| HSV        | Virus herpesa simpleksa   |
| LGV        | <i>Lymphogranuloma venerum</i>  |
| DNA        | Deoksiribonukleinska kiselina   |
| ATP        | Adenozin-trifosfat  |
| PCR        | Lančana reakcija polimeraze   |
| TLR        | <i>Toll-like</i> receptor   |
| IL         | Interleukin   |
| TNF        | Faktor tumorske nekroze   |
| WHO        | Svjetska zdravstvena organizacija   |
| NK-stanice | Stanice prirodne ubojice  |
| i.j.       | Internacionalne jedinice, mjera za količinu penicilinskih lijekova            |
| CIN        | Cervikalna intraepitelna neoplazija   |
| CIS        | Carcinoma <i>in situ</i> , karcinom koji nije probio bazalnu membranu epitela |
| HLA        | Ljudski leukocitni antigeni   |
| IUD        | Intrauterini uložak   |
| OHK        | Oralna hormonska kontracepcija  |
| CRP        | C-reaktivni protein   |
| TOA        | Tuboovarijski apsces  |

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD.....   | 1  |
| 2. SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI I REPRODUKCIJA U ŽENA I MUŠKARACA...2    |    |
| 2.1. Clamidia trachomatis.....                                       | 2  |
| 2.1.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza.....              | 2  |
| 2.1.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje.....                 | 3  |
| 2.1.3. Utjecaj na reprodukciju.....                                  | 4  |
| 2.2. Neisseria gonorrhoeae.....                                      | 5  |
| 2.2.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza.....              | 5  |
| 2.2.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje.....                 | 6  |
| 2.2.3. Utjecaj na reprodukciju.....                                  | 7  |
| 2.3. Trichomonas vaginalis.....                                      | 8  |
| 2.3.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza.....              | 8  |
| 2.3.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje.....                 | 8  |
| 2.3.3. Utjecaj na reprodukciju.....                                  | 9  |
| 2.4. Treponema pallidum i sifilis.....                               | 10 |
| 2.4.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza.....              | 10 |
| 2.4.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje.....                 | 11 |
| 2.4.3. Utjecaj na reprodukciju, trudnoća i kongenitalni sifilis..... | 13 |
| 2.5. Humani papilomavirus.....                                       | 14 |
| 2.5.1. Epidemiologija, mikrobiologija i patogeneza.....              | 14 |
| 2.5.2. Klinička slika i dijagnostika.....                            | 15 |
| 2.5.3. HPV i neplodnost.....   | 16 |
| 2.5.4. Liječenje i prevencija.....                                   | 18 |
| 2.6. Mycoplasma genitalium i Ureaplasma urealyticum.....             | 19 |
| 2.6.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza.....              | 19 |
| 2.6.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje.....                 | 20 |
| 2.6.3. Utjecaj na reprodukciju.....                                  | 21 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 2.7.   | Genitalni herpes.....                                      | 22 |
| 2.7.1. | Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza.....           | 22 |
| 2.7.2. | Klinička slika, dijagnostika i liječenje.....              | 23 |
| 2.7.3. | Utjecaj na reprodukciju i genitalni herpes u trudnoći..... | 24 |
| 3.     | ZDJELIČNA UPALNA BOLEST (PID).....                         | 25 |
| 3.1.1. | Epidemiologija, etiologija i patogeneza.....               | 25 |
| 3.1.2. | Klinička slika, dijagnostika i liječenje.....              | 26 |
| 3.1.3. | Kronične komplikacije i neplodnost.....                    | 27 |
| 4.     | ZAKLJUČAK.....   | 29 |
| 5.     | ZAHVALE.....   | 31 |
| 6.     | POPIS LITERATURE.....                                      | 32 |
| 7.     | ŽIVOTOPIS.....   | 36 |

## Sažetak

Utjecaj spolno prenosivih bolesti na reprodukciju

Autor: Borna Pribanić

Spolno prenosive bolesti vrlo su heterogena skupina bolesti uzrokovana različitim mikroorganizmima, a svima je zajedničko da se prenose spolnim putem – odnosno nezaštićenim spolnim odnosom, čime su pod najvećim rizikom za infekciju adolescenti i mlađi odrasli, tj. spolno aktivne osobe. Navedene bolesti mogu se očitovati širokim spektrom simptoma, od asimptomatske infekcije, blage nelagode s iscjerkom, preko pojave zdjelične upalne bolesti (PID) i tubarne neplodnosti pa sve do karcinoma reproduktivnih organa. Budući da su mahom pogođene osobe u zreloj, reproduktivnoj dobi, jedna od glavnih komplikacija s kojima se oboljeli susreću su problemi s reproduktivnom sposobnošću. Ovaj rad bavi se pregledom osam najčešćih uzročnika spolno prenosivih bolesti (bez HIV-bolesti) – to su *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, Humani papilomavirus (HPV), genitalne mikoplazme te *Herpes simplex virus* (HSV), njihovom mikrobiologijom, epidemiologijom, kliničkom slikom, dijagnostikom i liječenjem te stavlja poseban naglasak na njihov utjecaj na reprodukciju i eventualnu pojavu neplodnosti u oba spola. Kao najčešći uzročnici tubarne neplodnosti, odnosno neprohodnosti jajovoda koja ne omogućuje susret spermija i jajne stanice, te time uspješnu oplodnju, pokazali su se infekcija klamidijom i gonorejom, odnosno njihova komplikacija – PID. Trihomonas može poslužiti kao vektor za uzročnike PID-a, HPV je povezan sa razvojem muške neplodnosti, a sifilis i genitalni herpes sa lošim perinatalnim ishodom. Zbog svega navedenog, primarna prevencija ovih bolesti, koja uključuje edukaciju o odgovornom spolnom ponašanju, korištenje kontracepcije i eventualno cijepljenje, kao i što brže započeto antibiotsko ili antivirusno liječenje u slučaju infekcije, ostaju zlatni standard u sprječavanju kasnijih posljedica poput neplodnosti ili neuspješne trudnoće.

Ključne riječi: spolno prenosive bolesti, uzročnici, komplikacije, reprodukcija, prevencija

## Summary

The influence of sexually transmitted diseases on reproduction

Author: Borna Pribanić

Sexually transmitted diseases (STD) are a heterogeneous group of diseases caused by various microorganisms, but with mutual mode of transmission – through unprotected sexual intercourse, which makes adolescents and young adults, ie. all sexually active people, the population at greatest risk of infection. STDs can manifest with a large spectrum of symptoms, from asymptomatic infection, mild discomfort with discharge, through occurrence of pelvic inflammatory disease (PID) with tubal infertility and all up to malignant tumours of genital organs. Since prevalence of STDs is highest in young, healthy adults, one of the most common complications of those diseases is problems with reproduction. This thesis covers eight most common agents of STDs (without HIV-disease) – which are *Clamylia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, Human papillomavirus (HPV), genital mycoplasmas and *Herpes simplex virus* (HSV), their microbiology, epidemiology, clinical presentation, diagnostics and treatment with special review of their influence on reproduction and infertility in both sexes. The most common agents of tubal factor infertility (TFI), ie. obstruction of fallopian tubes which prevents successful fertilization, are *Clamylia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and genital mycoplasmas through their complication, PID. *Trichomonas vaginalis* can serve as a vector for agents of PID, HPV is connected with development of male infertility and syphilis and genital herpes are associated with bad perinatal outcome. Due to all presented, primary prevention of these diseases which includes education about responsible sexual behavior, contraceptive use and eventually vaccination if possible and so as fast and effective antibiotic or antiviral treatment in case of infection, remains golden standard for prevention of late complications such as infertility or unsuccessful pregnancy.

Key words: sexually transmitted diseases, agents, complications, reproduction, prevention



## 1. UVOD

Spolno prenosive bolesti (STD, engl. *sexually transmitted diseases*) velika su skupina upalnih i drugih bolesti koje se spolnim putem prenose s jednog na drugog partnera.<sup>1</sup> Uzrokovane su različitim mikroorganizmima, ponajviše bakterijama i virusima, a njihova učestalost iz dana u dan raste. Najviše zabilježenih slučajeva primjećuje se u mladim, prethodno zdravih osoba pune reproduktivne sposobnosti, a koje pak češće mijenjaju partnere i ujedno nisu educirane o odgovornom spolnom ponašanju. Učestalost tradicionalnih spolnih bolesti, poput gonoreje i sifilisa, u posljednja tri desetljeća pada kako u svijetu tako i u Hrvatskoj,<sup>1,2</sup> međutim druge STD poput genitalnih infekcija uzrokovanih HPV-om, nespecifični uretritisi, infekcija HIV-om u svim njezinim implikacijama i genitalni herpes bilježe povećanu učestalost te čine sve veći javnozdravstveni problem.<sup>2</sup> Između posljedica koje uzrokuju, a to su – osim akutnih zdravstvenih problema i povezanost s određenim ginekološkim malignitetima te poremećaja u trudnoći i puerperiju, ova skupina bolesti značajna je i zbog mogućeg oštećenja dijelova reproduktivnog sustava – ponajviše jajovoda, te time i izazivanja ženske neplodnosti. Neplodnost je, pak, drugi veliki javnozdravstveni problem i jedna od ključnih komponenti reproduktivnog zdravlja. Ona se definira kao nemogućnost začeća u žene reproduktivne dobi nakon minimalno godinu dana nezaštićenih spolnih odnosa.<sup>3</sup> Ona zahvaća oko 15% parova u svijetu, a može biti primarna – kada partneri nikada nisu bili u mogućnosti ostvariti trudnoću, ili sekundarna – kada se javlja nakon prethodno ostvarene trudnoće, bilo uspješno iznesene ili pobačene.<sup>3</sup> Problemi u ženskom reproduktivnom traktu, odnosno ženska neplodnost, razlog je za oko 37% slučajeva bračne neplodnosti.<sup>3</sup>, a veliku ulogu u njezinu razvoju ima poremećaj mikrobima uzročnicima koji se prenose spolnim putem. Naime, infekcija se može proširiti ascendentno iz rodnice, preko cerviksa i endometrija do jajovoda i time se klinički prezentira kao upalna zdjeljučna bolest (PID, engl. *pelvic inflammatory disease*) – a jedna od njezinih posljedica je i razvoj tubarne neplodnosti (TFI, engl. *tubal factor infertility*).<sup>4</sup> Štoviše, pokazalo se da je broj preboljelih epizoda PID-a direktno proporcionalan riziku za neplodnost, a TFI je jedan od najčešćih uzročnika problema sa plodnošću i koncepcijom u žena s visokih 30% udjela.<sup>4</sup> S druge strane, infekcija STD-om u muškog partnera i posljedični upalni proces u muškom reproduktivnom traktu, a time i poremećaj

i moguća prisutnost bakterija u sjemenu (bakteriospermija), uzrok su oko 40-50% slučajeva bračne neplodnosti.<sup>5</sup> Zbroj svega navednog, a i činjenice da su mnoge spolne bolesti primarno asimptomatske te se posljedično pacijenti ne javljaju liječniku, rezultira začaranim krugom u kojem pacijenti ni ne znaju da su zaraženi, postanu kronični kliconoše te u određenom periodu života uđu u problem s koncepcijom i plodnošću. U ovom radu bit će opisano 8 najčešćih uzročnika STD-a – *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum* i sifilis, zatim virusi HPV i HSV, te mikoplazme *M. genitalium*, *M. hominis* i *Ureaplasma urealyticum* s posebnim naglaskom na utjecaj svake pojedinačno na reproduktivne sposobnosti. Na kraju će, u posebnom poglavlju, biti opisana zdjelična upalna bolest (PID) kao zasebni entitet i raspraviti će se njezin utjecaj na ukupnu bračnu neplodnost, samostalno ili u kombinaciji s drugim faktorima.

## **2. SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI I REPRODUKCIJA U ŽENA I MUŠKARACA**

### **2.1. Chlamydia trachomatis**

#### **2.1.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza**

Infekcija bakterijom *Chlamydia trachomatis* najčešća je STD u svijetu.<sup>6</sup> Procjenjuje se incidencija od oko 100 milijuna novih slučajeva godišnje, od toga samo u SAD-u oko 1,4 milijuna. Prevalencija je pak, najveća u spolno aktivnih žena u dobi od 14-39 godina i iznosi 4,7%.<sup>6</sup> U Hrvatskoj je u 2020. godini registrirano 119 slučajeva.<sup>7</sup> Radi se o obligatno unutrastaničnoj bakteriji čije su podvrste patogene za čovjeka strukturno podijeljene u dva biovara, a oni na temelju antigenskih razlika u serovare, koji uzrokuju specifične infekcije.<sup>8</sup> U biovaru trahoma za nas su najznačajniji serovari D-K, koji se prenose spolnim putem i uzrokuju najznačajnije bolesti - klamidijski konjunktivitis i endocervicitis. U biovaru *Lymphogranuloma venerum* nalaze se serovari L1-L3, također se prenose spolnim putem i uzrokuju istoimenu spolnu bolest.<sup>8</sup> Kao i druge vrste ovog

roda, *Chlamydia trachomatis* pojavljuje se u 2 morfološki i energetski različita oblika – elementarno tjelešće (ET) i retikularno tjelešće (RT). ET je zarazni oblik klamidije, veže se na receptore na stanicama domaćina (najčešće epitel sluznice uretre, endocerviksa, endometrija, jajovoda) i nakon ulaska u nju strukturno se mijenja, sintetizira DNA i proteine i konačno se pretvara u svoj metabolički oblik, RT, koji se unutar stanice aktivno dijeli. RT nema mogućnost stvaranja visokoenergijskih spojeva (ATP) već je potpuno ovisan o energiji stanice koju napada – klamidije su energetski paraziti.<sup>8</sup> Dijeljenjem RT-a u stanici domaćina nastaju za klamidije karakteristična inkluzijska tjelešca, a nakon 24-72 sata iz stanice ponovno izlaze zrele ET i započinje novi ciklus infekcije.<sup>8</sup> Jednom unutar stanice, klamidije ne uzrokuju apoptozu ili nekrozu ciljnih stanica, već uspostavljaju određenu ravnotežu između zdravih stanica i mikroorganizama pa je većina infekcija latentna asimptomatska ili pak kronično perzistentna. U simptomatskih, infekcija serovarima A-K potiče upalni odgovor s neutrofilima, limfocitima i plazma – stanicama, pa se mogu stvarati i limfoidni folikuli s germinativnim centrima,<sup>8</sup> što se klinički očituje kao cervicitis, uretritis i/ili konjunktivitis. LGV-serovari šire se pak u područne limfne čvorove gdje nastaju upalni apscesi.<sup>8</sup> Istraživanja govore da tzv. treći oblik klamidije, aberantno tjelešće (AT) igra važnu ulogu u kasnijim, težim posljedicama klamidijske infekcije uključujući začepljenje jajovoda i time razvoj TFI, opstetričkih problema, spontanog pobačaja i dr. Radi se o “perzistentnom”, metabolički slabo aktivnom obliku prisutnom unutar stanice, a za koji se pokazalo da uspješno izbjegava antibiotsku eliminaciju i domaćinov imunološki odgovor.<sup>6</sup>

### **2.1.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje**

Akutna klamidijska infekcija očituje se mukopurulentnim cervicitisom (endocervicitisom) u čijem nastanku sudjeluje poremećeni sastav cervikalne sluzi, koja u fiziološkim uvjetima djeluje bakteriostatski jer sadrži protutijela i protuupalne stanice. U 80% slučajeva razviti će se tzv. *tihá upala* koja ima subklinički oblik, a u ostalih će se očitovati mukopurulentnim iscjetkom, postkoitalnim krvarenjem i vaginitisom, uz edematozni vrat maternice.<sup>1</sup> U muškog partnera nastat će simptomatski ili asimptomatski negonokokni uretritis (NGU) koji će se u 75% zaraženih očitovati sluzavo–gnojnim iscjetkom.<sup>8</sup>

Dijagnoza se može postaviti izolacijom klamidija na staničnim kulturama (McCoy) nakon inkubacije od 48-72 sata<sup>8</sup>, međutim danas je zlatni standard molekularna dijagnostika testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAATs). Njihova prednost je veća osjetljivost, veća specifičnost i manja zahtjevnost pri prikupljanju uzorka (koriste se vaginalni brisevi). Danas su komercijalno dostupni brojni testovi čiji se mehanizam djelovanja temelji na molekularno-dijagnostičkim metodama poput PCR-a u realnom vremenu (RT-PCR) i amplifikacije posredovane transkripcijom (TMA).<sup>4</sup> Liječenje je sustavno. Nekomplicirane infekcije tretiraju se doksiciklinom 2 x 100 mg tijekom 7 dana per os ili azitromicinom 1 g per os jednokratno.<sup>4</sup> Potonja terapija je prvi izbor u trudnoći, budući da su tetraciklini kontraindicirani. Od ostalih lijekova tzv. druge linije, preporučuju se amoksicilin 3 x 500 mg per os tijekom 7 dana ili eritromicin 4 x 500 mg per os također tijekom 7 dana.<sup>4</sup>

### 2.1.3. Utjecaj na reprodukciju

Od svih STD, infekcija klamidijom i dalje ostaje najčešći uzročnik TFI, odnosno začepljenja jajovoda jer je, kao što je već rečeno, većinom asimptomatska.<sup>4</sup> Velika incidencija neprepoznate klamidijske infekcije objašnjava se njezinim uspješnim izbjegavanjem prirodnog imunskog odgovora zbog karakteristika lipopolisaharida (LPS) vanjske membrane.<sup>4</sup> Neprepoznata ili neliječena klamidijska infekcija se iz donjeg dijela reproduktivnog trakta može proširiti ascendentno na čitavu maternicu, jajovode, jajnike kao i na kompletno područje male zdjelice. Jednom kada se proširi, istraživanja su pokazala da povećana sinteza proteina toplinskog šoka (HSP, engl. *heat shock protein*) od strane *C. trachomatis* potiče snažan proupalni odgovor u epitelnim stanicama jajovoda, što dovodi do ožiljkavanja, priraslica i konačno začepljenja jajovoda.<sup>4,9</sup> Rezultat je nemogućnost prolaska oocite i spermija kroz neprohodne jajovode, a time i oplodnje. Osim što na ovaj način zahvaća jajovode, dokazane su i komplikacije pri zarazi klamidijom u samoj trudnoći. Naime, cHSP10 i cHSP57 imaju vrlo sličnu strukturu kao ljudski HSP60, što dovodi do križne reaktivnosti i nastanka antitijela protiv HSP60.<sup>4</sup> Navedena antitijela imaju negativan utjecaj na embrionalni rast i povećavaju izgleda za neuspješnu implantaciju zametka i spontani pobačaj, a cHSP57

inducira apoptozu stanica trofoblasta stimulirajući TLR-4.<sup>4,6</sup> Sve ove komplikacije, a ponajviše neplodnost, rjeđe su u razvijenim državama, pa tako i u Hrvatskoj, no predstavljaju velik izazov u zemljama u razvoju zbog i dalje prisutne stigmatizacije, nedostatka resursa i dijagnostičkih testova te manjka centara za medicinski potpomognutu oplodnju.<sup>9</sup>

## **2.2. *Neisseria gonorrhoeae***

### **2.2.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza**

*Neisseria gonorrhoeae* je gram-negativni intracelularni diplokok koji pod svjetlosnim mikroskopom izgleda poput zrna kave, a raste samo na obogaćenim hranilištima poput tzv. čokoladnog agara. Iako sve rjeđa u Europi i Hrvatskoj, i dalje ostaje jedna od najznačajnijih STI u zemljama u razvoju, ali i SAD-u i Kini. U 2016. godini prijavljeno je više od 87 milijuna slučajeva zaraze u svijetu, a od toga je samo u SAD-u oko 170,6 slučajeva na 100 000 stanovnika, što predstavlja porast od 75.2% u odnosu na 2009. godinu, kada je bilo 98,1 slučaj na 100 000 stanovnika.<sup>4</sup> U Hrvatskoj je, za usporedbu, u 2020. godini zabilježeno 12 slučajeva što predstavlja oko 0,3 slučajeva na 100 000 stanovnika.<sup>7</sup> Infekcija najčešće pogađa mlade, spolno aktivne osobe, a zahvaljujući svojoj antigenskoj strukturi često uzrokuje *tihе upale*, pogotovo u žena. Čimbenici virulencije su lipooligosaharid (LOS) koji djeluje kao endotoksin, zatim pili koji potpomažu adherenciju na stanice cilindričnog epitela te *Por* i *Opa* proteini vanjske membrane koji pomažu invaziju u stanice i izbjegavanje fagocitoze.<sup>10</sup> Pomoću njih gonokok ulazi u stanice cilindričnog epitela te u subepitelno područje (submukoza) te uzrokuje upalni odgovor privlačenjem polimormonukleara koji ju fagocitiraju, što uzrokuje stvaranje apscesa i tipičnog mukopurulentnog iscjetka. Nakon inicijalne kolonizacije može se širiti u gornje dijelove mokraćnog i spolnog sustava, pogotovo jajovode gdje također adherira na epitel i uzrokuje salpingitis<sup>4</sup>. Nakon prvog kontakta rizik upale je 50% nakon inkubacije od 3-5 dana.<sup>1</sup>

### 2.2.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje

Klinička slika akutne gonokokne bolesti nije specifična i ovisi o spolu, mjestu inokulacije, podtipu bakterije i imunološkom stanju domaćina. U muškaraca se razvija karakteristični gonokokni uretritis koji je obilježen gnojnim iscjetkom iz uretre, u 25% slučajeva vidljiv je samo ujutro (jutarnja kap), a 10% su asimptomatski.<sup>11</sup> U žena je pak infekcija manje upečatljiva i ovisno o mjestu infekcije mogu se razviti tri karakteristična stanja. Ako je zahvaćena uretra, razvija se akutni uretritis obilježen prvo seroznim, a kasnije gnojnim iscjetkom, te boli i pečenjem. Ako je zahvaćena Bartholinova žlijezda nastat će bartolinitis, karakteriziran bolnim, unilateralnim apscesom u predjelu introitusa vagine.<sup>11</sup> Ipak je najčešći klinički sindrom u žena gonoroični cervicitis, koji se očituje eritemom i edemom cervikalnog kanala. Takva, izvana nevidljiva infekcija brzo prelazi u kronični latentni stadij, kada je cervikalni kanal godinama koloniziran gonorejom odakle se ona može ascendentno širiti u gornje dijelove reproduktivnog sustava, redom u endometriju, jajovode i jajnike, o čemu će više riječi biti u sljedećem odlomku. Hematogeno pak širenje može uzrokovati diseminiranu bolest karakteriziranu epizodama temperature, poliartritisom i pustulama na koži.<sup>11</sup> Od ekstragenitalnih oblika gonoreje treba spomenuti orofaringealnu i rektalnu gonoreju, te *ophthalmia neonatorum*<sup>2</sup> koja je izravno povezana s porođajem pa će o njoj više riječi biti u idućem odlomku. Dijagnoza se temelji na izravnoj mikroskopskoj vizualizaciji bakterija bojenjem po Gramu, a kao uzorci se koriste obrisci uretre i/ili endocerviksa. U simptomatskih muškaraca osjetljivost je ovakvih preparata oko 95%, no u žena i asimptomatskih osjetljivost pada na oko 60%.<sup>10</sup> Drugi način je kultivacija koja može poslužiti i za test osjetljivosti na antibiotike, a uzorci se nasađuju na specifične obogaćene hranjive podloge (Thayer-Martin) zbog kontaminacije fiziološkom mikrobiotom.<sup>10</sup> Od ostalih metoda valja spomenuti detekciju DNA PCR-om i različite enzimske testove. U liječenju je bitno informirati oba partnera o potrebi izbjegavanja spolnih odnosa za vrijeme trajanja liječenja. Zbog povećane rezistencije i pojave novih sojeva gonokoka, uputno je i prije početka liječenja napraviti test osjetljivosti na antibiotike. Prema smjernicama međunarodnog društva za spolno prenosive bolesti (IUSTI), prva linija liječenja gonoreje danas je ceftriakson 1g jednokratno intramuskularno (IM) i azitromicin 2g jednokratno per os.<sup>4</sup> U slučajevima preosjetljivosti na cefalosporine umjesto ceftriaksona mogu se koristiti spektinomycin 2g

IM jednokratno ili gentamicin 240 mg IM jednokratno.<sup>4</sup> U trudnoći se preporučuje ceftriakson 250 mg jednokratno IM ili cefiksime 400 mg per os.<sup>11</sup> Budući da je česta koinfekcija klamidijom, najčešće se provodi dvojna terapija, a obavezno je testirati i sve partnere s kojima je bolesnik imao spolni odnos unazad 60 dana.

### 2.2.3. Utjecaj na reprodukciju

U 10-20% žena s gonokoknim cervicitisom infekcija će se ascendentno proširiti na endometrij, jajovode i jajnike uzrokujući endometritis, salpingitis i u konačnici PID. Pomoću pilijskog gonokok adherira na epitelne stanice sluznice jajovoda te uzrokuje ljuštenje cilijarnih nastavaka i formira mikrokolonije na njihovoj površini. Epitel na to reagira upalnim odgovorom i proizvodnjom proupalnih citokina IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  te TNF- $\alpha$ <sup>4</sup>, te nakupljanjem polimorfonukleara što dovodi do proizvodnje gnojnog sekreta i posljedično sljepilovanja jajovoda i nastanka tuboovarijskog apscesa. Navedeno oštećenje ometa transport gameta kroz jajovod i povećava rizik tubarne neplodnosti i ektopične trudnoće. Također, sistematska istraživanja u populaciji trudnica pokazala su da istodobna zaraza gonokokom i trudnoća nosi veliki rizik od prijevremenog pucanja vodenjaka, prijevremenog porođaja i posljedično rađanja djece niske porođajne težine, rane novorođenačke smrti, spontanog pobačaja, korioamnionitisa i neonatalne oftalmije.<sup>11,12</sup> *Ophthalmia neonatorum* nastaje vertikalnim prijenosom infekcije sa sekreta zaražene majke na oko novorođenčeta, a očituje se obostranim gnojnim sekretom, crvenim i osjetljivim očima. Iako ovog oblika gonoreje više nema zbog preventivne profilaktičke primjene 1%-tne tetraciklinske masti ili srebrovog nitrata, u prošlosti je zahvaćala mnogo djece s incidencijom sljepoće u zaraženih do čak 30%.<sup>11</sup> Istraživanja na muškarcima pokazala su pak da je gonokokni uretritis povezan sa razvojem kasnijih problema sa prostatom i razvojem raka prostate<sup>12</sup>, te razvojem epididimitisa i orhitisa što može dovesti do oštećenja testisa, a time i smanjene proizvodnje spermija, kao i do duktalne opstrukcije i posljedične muške neplodnosti.<sup>5</sup>

## **2.3. *Trichomonas vaginalis***

### **2.3.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza**

*Trichomonas vaginalis* (TV) je urogenitalna protozoa koja je, uz bakterijsku vaginozu i kandidozu najčešći uzročnik vulvovaginitisa u žena, otprilike do 30%. Riječ je o ovalnoj protozoi koja se kreće pomoću 4 biča stvaranjem pseudopodija, a potrebne makromolekule i lipide ne može sintetizirati pa ih pribavlja fagocitozom vaginalnih stanica i bakterija.<sup>13</sup> Osim spolno, može se prenijeti i posredno vlažnim predmetima (ručnici, toaletna spužva), a vrlo rijetko kontaminiranom vodom.<sup>14</sup> Ako je žena nosilac, oboljet će 40-50% partnera, a nasuprot tome muškarci će prenijeti infekciju na 85% žena.<sup>1</sup> Raširen je u cijelom svijetu, a procjena je da je prevalencija u muškaraca od 2-10%, a u žena 5-20%.<sup>14</sup> Najveća prevalencija u žena je u dobnoj skupini 18-23 godine i kreće se oko 23%.<sup>13</sup> Za rast i umnožavanje trihomonasa potreban je alkalniji pH (5,5-5,8) rodnice nego što je normalno tako da smanjenje vaginalnih laktobacila i alkalizacija cervikalnom sluzi i menstrualnom krvlju pogoduje širenju infekcije, a čini se kako je virulentnost trihomonasa u izravnoj vezi s menstruacijom – eritrociti su izvor masnih kiselina, a željezo važan nutrijent za razmnožavanje TV.<sup>13</sup> Uspješno izbjegava imunosnu reakciju posredovanu komplementom mehanizmom molekularne mimikrije, prikrivajući se proteinima domaćina.<sup>13</sup>

### **2.3.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje**

U žena TV uzrokuje kolpitis koji je u otprilike polovice slučajeva asimptomatski (može se naći samo pojačani vaginalni sekret), a u manifestnoj bolesti glavni simptom je obilan iscjedak posvuda u rodnici, zelenožute boje, rijedak i pjenušav i karakterističnog mirisa po ribi. U manjem broju oboljelih naći ćemo točkasta krvarenja po vratu maternice, izgleda poput jagode, te svrbež stidnice i dizurične tegobe. Na jačinu simptoma utječe broj prenesenih trihomonasa i lokalni imunosni čimbenici.<sup>13</sup> U muškaraca će infekcija još češće biti asimptomatska, a ako se razvije manifestna bolest uzrokuje prostatitis, epididimitis i negonokokni uretritis sa svojim karakterističnim simptomima (iscjedak, dizurija). U rijetkim slučajevima infekcija može biti kronična i uzrokovati mušku



neploidnost.<sup>13</sup> Dijagnoza se postavlja anamnezom, inspekcijom i pregledom u spekulima, pregledom vaginalnog iscjetka i analizom nativnog mokrog preparata (engl. *wet mount*) – obrisak vaginalne sluznice razmazan na predmetnom stakalcu s dodatkom 1-2 kapi fiziološke otopine, na kojem se mogu vidjeti trihomonasi u pokretu. Specifičnost ovog testa je relativno niska, 50-60%<sup>13,1</sup> pa je od 2006 godine u uporabi brzi antigenski strip-test koji detektira proteine membrane TVa. (OSOM TV).<sup>13</sup> Mogu se koristiti i molekularne metode poput PCR-a. Jedini učinkoviti lijek za trihomonasnu infekciju je metronidazol<sup>1</sup>, koji se može primjeniti sistemski – 2 g jednokratno per os. (4 tablete po 500 mg) ili 2 x 500 mg per os tijekom 5-7 dana.<sup>1,13</sup> Alternativa pri eventualnoj rezistenciji na metronidazol je timidazol također 2 g jednokratno per os.<sup>13</sup> Uvijek se istodobno liječe oba partnera.

### 2.3.3. Utjecaj na reprodukciju

Pri liječenju infekcije trihomonasom uvijek ga je potrebno u potpunosti eradicirati, jer iako nije dokazano kako je moguće njegovo ascendentno širenje i izazivanje PID-a, može poslužiti kao vektor za uzročnike zdjeličnih upala<sup>1</sup> poput klamidije, gonokoka, mikoplazme i raznih aeroba i anaeroba. Osim toga, sama alkalizacija inače kisele sredine rodnice pri trihomonasnoj infekciji te odsustvo cervikalne sluzi koja služi kao prirodna zaštita olakšavaju prodor istih uzročnika. Na ovaj način *Trichomonas vaginalis* posredno može uzrokovati salpingitis i tubarnu neploidnost. Infekcija u trudnoći poseban je izazov, jer je često asimptomatska, a istovremeno dovodi do poremećaja u vaginalnom mikrobiomu – smanjuje se koncentracija laktobacila i posljedično raste pH rodnice (disbioza) što, opet, olakšava prijenos patogenih mikroorganizama u aminionsku šupljinu.<sup>15</sup> Potonje pak može potaknuti snažan upalni odgovor i ostaviti kratkoročne i dugoročne posljedice na plod, poput rane neonatalne sepse, bronhopulmonalne displazije i cerebralne paralize.<sup>15</sup> Disbioza također može dovesti do prijevremenog prsnuća plodovih ovoja, prijevremenog poroda, preeklampsije, restrikcije fetalnog rasta i postabortalne ili postpartalne sepse.<sup>13,15</sup> Metronidazol pripada kategoriji B lijekova u trudnoći što znači da studije na životinjama ne pokazuju oštećenja na fetusu, a studija na trudnicama nema. Međutim metabolit metronidazola, acetamid, je dokazano kancerogen za zečeve pa se iz tog razloga, ako se dijagnoza infekcije postavi prije kraja

prvog tromjesečja (12. tjedan) preferira odgoda primjene metronidazola i primjenjuju se protugljivične kreme (klotrimazol) kako bi se djelovalo barem simptomatski.<sup>13</sup> Najnovija istraživanja i metaanalize nisu pokazale teratogeni potencijal metronidazola te se on nakon 12. tjedna može primjenjivati bez opasnosti. Budući da je infekcija često asimptomatska, a posljedice po plod mogu biti teške, neka istraživanja sugeriraju rutinski probirni test na trihomonas svih trudnica sa prethodnim prijevremenim porodom ili prsnućem plodovih ovoja.<sup>15</sup>

## **2.4. *Treponema pallidum* i sifilis**

### **2.4.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza**

*Treponema pallidum* subsp. *pallidum* uzročnik je tradicionalne spolne bolesti sifilisa, jednog od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu krajem 19. i početkom 20. stoljeća. Pripada porodici spiroheta, spiralnih zavijenih bakterija koje se kreću pomoću endoflagela. Zbog širine od samo 0,10 – 0,18  $\mu\text{m}$ <sup>16</sup> nije vidljiva svjetlosnim mikroskopom već se najbolje vidi fluorescentnim ili mikroskopom u tamnom polju. Sifilis, iako manje učestalosti nego prije zbog otkrića penicilina i odgovornijeg spolnog ponašanja, danas ostaje jedna od značajnijih STD - na svjetskoj razini WHO procjenjuje da u dobnoj skupini od 15 do 49 godina njih 17,7 milijuna pati od aktivne infekcije, s oko 5,6 milijuna novih slučajeva svake godine, većinom u zemljama subsaharske Afrike i južne i jugoistočne Azije.<sup>17</sup> Veća je učestalost u populacijskim skupinama pod visokim rizikom, što je povezano s primarnim putem širenja bolesti nezaštićenim spolnim odnosom. Pa je tako prevalencija sifilisa najveća u ženskih seksualnih radnica i njihovih muških klijenata te u homoseksualnih parova, u kojih je 2015 incidencija u SAD-u bila 309 slučajeva na 100 000 stanovnika u usporedbi s 2,9 slučajeva na 100 000 stanovnika u općoj populaciji.<sup>17</sup> U Hrvatskoj je incidencija od 1995. u padu te godišnje bude prijavljeno oko 30-40 slučajeva<sup>16</sup>, po posljednim podacima za 2020. godinu ukupno je bilo prijavljeno 29 slučajeva<sup>7</sup>. *T. pallidum* je značajna zbog svoje imunoinvazivnosti – kliničke manifestacije bolesti posljedica su lokalnog imunskog odgovora koji nastaje zbog intenzivne replikacije spiroheta u limfnim čvorovima, kamo dolaze krvlju od mjesta ulaska u tijelo

kroz nevidljiva oštećenja na koži ili sluznici.<sup>17</sup> Stvaraju se dvije vrste protutijela, jedna koja su reagiraju samo s antigenima *T. pallidum* (treponemska) i druga koja reagiraju samo s tzv. lipidnim antigenom, za kojeg se čini da barem djelomično nastaje tek nakon oštećenja stanica i tkiva treponemom (netreponemska ili kardiolipinska protutijela).<sup>18</sup> Također nastaje i stanični odgovor koji se manifestira infiltracijom T-limfocita, NK-stanica i aktiviranih makrofaga koji proizvode citokine i druge tkivno-razarajuće čimbenike te na taj način nastaje primarna lezija.<sup>17</sup> Vjerojatnost infekcije nakon nezaštićenog spolnog odnosa je 10-60% ako je jedan od partnera u aktivnom stadiju sifilisa, a još ovisi o broju spiroheta, tipu seksualne aktivnosti i morfologiji i distribuciji lezija u oboljelog partnera.<sup>16,17</sup>

#### **2.4.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje**

Sifilis se tradicionalno dijeli na 3 stadija – primarni, sekundarni (koji se skupno nazivaju i rani sifilis) te tercijarni (kasni) između kojih nema klinički manifestne bolesti – latentni stadij. Posebna vrsta sifilisa je kongenitalni sifilis koji se prenosi transplacentarno i u njemu će biti više riječi u posebnom odlomku budući da je izravno povezan s trudnoćom. U primarnom stadiju nakon inkubacije od 9 – 90 dana, zbog spomenute stanične infiltracije na mjestu ulaska, najčešće valjskom spolovilu, nastaje inflamirana papula u čijem središtu ubrzo nastaje ulkus (*ulcus durum*). Dno mu je čisto, ako se postranično stisne dobije se eksudat u kojem se nalaze spirohete, a ako se ne liječi traje od 1-6 tjedana, uz liječenje do 2 tjedna. U 50% oboljelih odmah će nastati sekundarni stadij, a ostali ulaze u stadij latencije.<sup>16</sup> Mogu biti povećani i lokalni limfni čvorovi. Sekundarni sifilis je generalizirana bolest i nastaje kao posljedica širenja treponema u krv i limfu, a simptomi mogu zahvatiti bilo koji organski sustav. Najčešće započinje općim algičkim simptomima, poput temperature i mialgija, a zatim se razvijaju makulopapulozni ili drugi osipi, posebno na dlanovima i tabanima, a u vlažnim i intertriginoznim područjima razvijaju se posebne granulomatozne lezije erodiranih rubova – *condyloma lata* ili široki kondilomi. Budući da se iz njih drenira treponemama bogata tekućina, smatraju se najzaraznijim lezijama.<sup>16</sup> Još se mogu razviti i meningitis, korioretinitis, hepatitis, nefritis i periostitis.<sup>18</sup> Uslijed imunološkog odgovora nakon nekoliko tjedana aktivnost treponema

se potiskuje i nestaju klinički znakovi, a bolest ulazi u latentnu fazu. U ranoj latentnoj fazi bolesnik je zarazan i može prenijeti bolest spolnim putem, a u kasnoj se ona može prenijeti samo transplacentarno.<sup>16</sup> Iznimno rijetko danas se pojavljuje tercijarni stadij sifilisa, koji je ponajviše obilježen pojavom tzv. guma (supkutani nodusi koji srastaju s kožom i kasnije ulceriraju zbog centralne nekroze) te kardiovaskularnim i neurološkim komplikacijama. Od najznačajnijih posljedica tu se ističu granulomatozna upala medije aorte, koja dovodi do vrećaste aneurizme, endarteritis koronarnih žila, pojava progresivne paralize i *tabes dorsalis*, koji obuhvaća lokomotornu ataksiju, parestezije i izostanke dubokih refleksa. Izbor dijagnostičkog testa ovisi o stadiju bolesti i kliničkoj prezentaciji iste. Uz nezaobilaznu anamnezu i fizikalni nalaz, mogu se koristiti izravne metode dokaza treponema – mikroskopija u tamnom polju, fluorescentna mikroskopija s fluoresceinom obilježenim protutijelima i PCR identifikacija gena *T. pallidum*.<sup>16,18</sup> S iznimkom PCR-a, ostale tehnike su nedovoljno osjetljive i zahtijevaju aktivne lezije iz kojih bi se mogao uzeti uzorak, kao i uvježbane mikroskopičare pa se rutinski više ne preporučuju po europskim smjernicama.<sup>17</sup> Neizravna dijagnostika temelji se na dokazu protutijela u serumu, i to tzv. treponemskim (TT) i netreponemskim (NTT) testovima. Treponemski testovi detektiraju protutijela klase IgM i IgG specifične za antigene same treponeme, vrlo su osjetljivi, no nisu pogodni za praćenje aktivnosti bolesti jer rano nastaju i kasno nestaju.<sup>19</sup> Netreponemski testovi – VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*) i RPR-test (*Rapid Plasma Reagin*) detektiraju pak protutijela klase IgM i IgG protiv kardiolipinskog antigena, a koja pak nastaju kao odgovor organizma na infekciju. Njihov titar varira ovisno o stadiju infekcije pa mogu poslužiti za aktivno praćenje bolesti.<sup>19</sup> U trudnoći, kod malignih i drugih bolesti i starijih osjetljivost ovih testova može biti smanjena, tako da se uvijek na početku bolesti rabe u kombinaciji s treponemskim.<sup>16</sup> Lijek izbora za tretiranje sifilisa i dalje je penicilin, a neuspješan razvoj rezistencije na njega možemo zahvaliti vrlo stabilnoj genskoj strukturi treponema.<sup>18</sup> Prema smjernicama WHO-a, u ranom sifilisu daje se 2,4 milijuna i.j. benzatil-penicilina intramuskularno 2 puta u razmaku od 7 dana ili 1,2 milijuna i.j. prokain-penicilina 1x14 dana također intramuskularno. U kasnom stadiju ili pri razvijenom neurosifilisu potrebno je davati 12-24 milijuna i.j. benzatil-penicilina iv. dnevno podijeljeno u 6 doza, kroz 10-21 dana ili prokain-penicilin u dozi od 1,2-2,4 milijuna i.j. intramuskularno kroz 20 dana.<sup>16,17,18</sup> Pri

eventualnoj preosjetljivosti umjesto penicilina mogu se primijeniti doksiciklin, eritromicin ili ceftriakson, no ako je razvijen neurosifilis preporuča se pokušati desenzitizacija.<sup>16,17</sup> O terapiji sifilisa u trudnoći i kongenitalnog sifilisa bit će više riječi u idućem odlomku.

### **2.4.3. Utjecaj na reprodukciju, trudnoća i kongenitalni sifilis**

Iako nema dokaza da neliječeni sifilis u žena uzrokuje PID, te na taj način utječe na reproduktivne sposobnosti, u zaraženih trudnica, kao posljedica vertikalnog prijenosa *T. pallidum* s majke na fetus, može nastati kongenitalni sifilis koji u najgorem slučaju može dovesti do pobačaja ili rođenja mrtvog djeteta pa ćemo se njime posebno pozabaviti. Način prijenosa sa zaražene majke na plod je najčešće transplacentarni, a rjeđe tijekom poroda kao posljedica direktnog kontakta fetusa sa genitalnom lezijom, a tijekom dojenja samo ako dođe do direktnog kontakta sa sifilitičnom lezijom na dojci.<sup>16,20</sup> Ishod trudnoće ovisi o stadiju bolesti kao i o razdoblju trudnoće. Većina prijenosa događa se nakon prvog tromjesečja, iako je moguće i ranije, a što je majka u ranijem stadiju bolesti, to su šanse za vertikalni prijenos i bolest ploda veće. (Oko 50% za primarni i sekundarni sifilis u usporedbi sa 10% za tercijarni.<sup>20</sup>) Oko 60% zaražene djece nema simptome pri porođaju, već se oni razvijaju tijekom prvih tjedana ili mjeseci, a karakteristično je to da nema primarnog stadija jer treponeme prodiru izravno u krv fetusa.<sup>16</sup> Invazivna prenatalna dijagnostika poput amniocenteze ili uzimanja krvi iz pupkovine se razvojem ultrazvuka postupno prestala koristiti, a prvi ultrazvučni znakovi fetalnih abnormalnosti vidljivi su nakon 20-og tjedna trudnoće, razvojem fetalnog imunološkog sustava. Najčešće se pronađu hepatosplenomegalija (80%), povećana vršna brzina sistoličkog protoka u srednjoj moždanoj arteriji (33%), placentomegalija (27%), polihidramnion (12%) te ascites i neimunosni fetalni hidrops (10%).<sup>19</sup> Treba napomenuti da normalan ultrazvučni nalaz ne isključuje infekciju. Navedene promjene mogu rezultirati prijevremenim porodom, niskom porođajnom masom, anemijom, žuticom, trombocitopenijom, blijednom i naboranom kožom, rinitisom i pseudoparalizom.<sup>16</sup> Karakteristični znakovi kongenitalne infekcije su i vezikulobulozne promjene na dlanovima i tabanima.<sup>16,17</sup>

Sve navedeno očituje se najkasnije do 2. godine života i tada se naziva rani kongenitalni sifilis, dok kasni kongenitalni sifilis odgovara simptomima tercijarnog sifilisa, postaje

vidljiv tek nakon 3. godine djeteta, a očituje se tzv. stigmama, malformacijama koje su nastale kao posljedica lezija u ranom kongenitalnom sifilisu. To su Hutchinsonovi zubi, intersticijalni keratitis, izbočenje čela, atrofija očnog živca, mentalna retardacija, izbočena mandibula, sabljaste tibije i Cluttonovi zglobovi.<sup>16</sup> Dijagnoza se postavlja temeljem anamnestičkih podataka, kliničke slike, te pozitivnim serološkim testovima u majke i djeteta. U visokorizičnih trudnoća uvijek je potrebno antenatalno ultrazvukom vizualizirati i izmjeriti duljinu jetre, debljinu posteljice, vršnu brzinu sistoličkog protoka u srednjoj moždanoj arteriji, indeks amnionske tekućine i potražiti znakove ascitesa ili hidropsa.<sup>19</sup> Liječenje trudnica provodi se benzatin-penicilion koji ima uspješnost od 98.2% u prevenciji kongenitalnog sifilisa neovisno o stadiju bolesti.<sup>19,20</sup> Doziranje ovisi o stadiju bolesti, u ranom sifilisu preporuka je 2,4 milijuna jedinica im. u dvije doze u razmaku od 7 dana, a kasni sifilis liječi se s ukupno 7,2 milijuna jedinica im. raspoređene na 3 tjedna.<sup>16,20</sup> Poseban problem su trudnice alergične na penicilin, u kojih se preporuča provesti desenzitizacija budući da eritromicin nije pokazao željeni učinak, a tetraciklini su u trudnoći kontraindicirani.<sup>20</sup> Liječenje novorođenčeta provodi se ako su prisutni aktivni simptomi bolesti i kod pozitivnih seroloških testova – daje se topljivi penicilin G 6 x 25 000 jedinica/kg intravenski, a u slučaju neuroloških simptoma treba primijeniti dvostruku dozu.<sup>16</sup> Obavezni su kontrolni serološki nalazi 1, 3, 5 i 12 mjeseci nakon provedenog liječenja.

Infekcija sifilisom u muškaraca dokazano može pridonijeti erektilnoj disfunkciji te ako je generalizirana (sekundarni stadij), osim što se može prenijeti na partnericu spolnim putem, u sklopu diseminacije može rezultirati i epididimitisom i prostatitisom te uzrokovati duktalnu neplodnost.<sup>21</sup>

## **2.5. Humani papilomavirusi**

### **2.5.1. Epidemiologija, mikrobiologija i patogeneza**

Humani papilomavirusi (HPV) su DNA virusi ikozaedarske strukture koji pripadaju porodici *Papillomaviridae*, a od oko 200 tipova njih 40ak prenosi se spolnim putem te zbog visoke kontagioznosti u 60% partnera uzrokuju akutnu infekciju<sup>1</sup> koja se očituje kao

anogenitalne bradavice ili šiljasti kondilomi (*condyloma acuminata*). Isto tako najvažniji su predisponirajući čimbenik za displaziju i neoplaziju materničnog vrata, vulve, anusa i penisa.<sup>22</sup> Mikrobiološki, radi se o virusu ikozaedralne strukture čiji genom se dijeli na 3 područja: L (late) područje sa genima za stukturane proteine kapside, E (early) područje sa genima za proteine umnažanja i transformacije (nositelji onkogenog potencijala) i R (regulatory) područje sa genima za regulacijske proteine.<sup>23</sup> HPV se po svom onkogenom potencijalu i biološkim svojstvima dijeli na tipove visokog (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82) i niskog rizika (6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81), a infekcija se, osim spolnim putem, može širiti i bliskim dodirrom te preko kontaminiranih predmeta i površina što HPV čini najčešćom STD u svijetu s ukupom prevalencijom od oko 290 milijuna žena<sup>22</sup>. Najveća prevalencija je u spolno aktivnih žena u dobi od 20 do 24 godine, čak do 50%, a u Hrvatskoj je pozitivan razmaz po Papanicolau u toj kategoriji do čak 60%.<sup>22</sup> Patogenetski virus inficira bazalne stanice pločastog epitela, a kada one rastom i diferencijacijom dođu u spinozni sloj, steču se uvjeti za umnažanje virusa i postupno propadanje stanica (koilocitoza), što se očituje perinuklearnom vakuolizacijom citoplazme i uvećanjem jezgre. Takve stanice zovu se koilociti i mogu se vidjeti svjetlosnim mikroskopom, što je temelj dijagnostike razmazom po Papanicolau.<sup>23</sup> Moguć je i drugi patogenetski obrazac gdje se virusna DNA u kombinaciji s karcinogenim tvarima veže u staničnu DNA, te gomilanjem virusnih proteina dolazi do vezanja s tumorsupresorskim proteinima koji su proizvodi gena p53 i RB, njihove posljedične inaktivacije i nekontrolirane diobe stanice i tvorbe tumora.<sup>23</sup>

### **2.5.2. Klinička slika i dijagnostika**

Većina infekcija je bez ikakvih simptoma i promjena<sup>22</sup>, a u manjeg dijela osoba akutna infekcija može se očitovati nakon inkubacije od 3 tjedna do 6 mjeseci pojavom anogenitalnih šiljastih i ravnih kondiloma (*condyloma acuminata* i *condyloma plana*). Radi se o egzofitičnim papuloznim ili pendularnim tvorbama u području vulve, perianalne regije i kože okolne regije. Ako su šiljasti, imaju karakterističnu kliničku sliku, dok su ravni češće smješteni na cerviksu i mogu se vidjeti samo kolposkopski. Histološki se vidi hiperkeratorza i diskeratoza višeslojnog pločastog epitela uz nazočnost koilocita.<sup>24</sup> Od

tegoba mogu se javiti svrbež, krvarenje, pečenje, vaginalni sekret i bol.<sup>22</sup> Ovakve promjene najčešće uzrokuju HPV tipovi niskog rizika 6 i 11<sup>22</sup>, no detaljna dijagnostika je nužna zbog isključivanja mogućeg zloćudnog karaktera. Sve započinje pregledom u spekulum i uzimanjem razmaza po Papanicolaou, a ako je nalaz dvojben radi se kolposkopija u dobrom osvjetljenju. U rekurentnih infekcija ili pri izostanku odgovora na terapiju, kao i pri sumnji na atipiju, može se napraviti ciljana biopsija – uzimanje reprezentativnog uzorka kondiloma koji mora biti veći od 5 mm u promjenu te slanje na patohistološku analizu. Određivanje podtipa HPV-a moguće je nekom od metoda hibridizacije (PCR, *in situ* hibridizacija).<sup>22,24</sup> Pri zarazi HPV-om visokog rizika, uz prisutnost još nekog čimbenika rizika poput pušenja, uporabe oralnih kontraceptiva ili prisutnosti drugih STD patogenetski obrazac može ići u smjeru integracije virusnog genoma u stanicu domaćina što može uzrokovati nastanak premalignih i malignih promjena poput CIN-a ili karcinoma cerviksa. Ono što valja zapamtiti je da neće svaka žena zaražena HPV-om imati rak, međutim svaka žena s rakom vrata maternice imat će u podlozi zarazu HPV-om i zbog toga je prevencija cijepljenjem izuzetno važna, o čemu će više riječi biti kasnije. U mlađih zaraženih muškaraca mogu se pojaviti Bowenoidna papuloza i Queyratova erizoplazija, što su zapravo preinvazivni oblici karcinoma penisa uzrokovani HPV tipom 16.<sup>22</sup> Također, neki radovi govore i o mogućnosti integracije virusne DNA u spermij te posljedično kvalitativnim i kvantitativnim promjenama sperme što povećava šansu za mušku neplodnost,<sup>25</sup> a više o tome u idućem odlomku.

### **2.5.3. HPV i neplodnost**

Iako više značajan kao jedan od pokretača onkogeneze, vrlo je zanimljiva uloga HPV-a kako u ženskoj, tako i u muškoj neplodnosti. Naime, istraživanja pokazuju da, iako nije među vodećim spolno prenosivim uzročnicima PID-a i opstrukcije jajovoda, nedavna istraživanja pokazala su kako HPV ima ulogu u smanjenju pokretljivosti spermija (astenzospermija) kao i u redukciji njihovog broja, što posljedično smanjuje šansu za uspješnu prirodnu trudnoću, kao i uspješnu medicinski potpomognutu oplodnju.<sup>26</sup> Naime, pokazalo se da L1 kapsidni protein HPV-a ima ulogu u vezanju virusa za ekvatorijalni segment glavice spermija, što otežava fuziju spermija i oocite, a sam ulazak



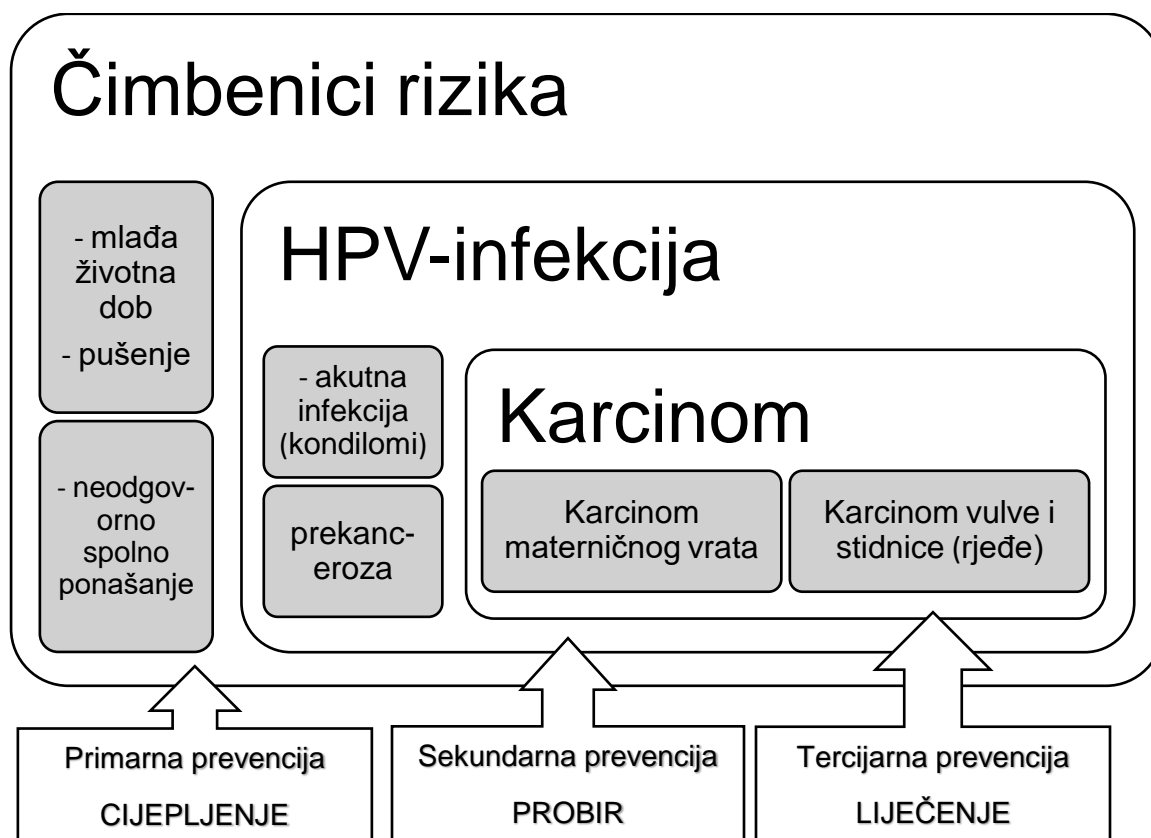
HPV-a u staničnu jezgru spermija inaktivira neke egzone te suprimira ekspresiju gena odgovornih za pokretljivost spermija.<sup>27</sup> Osim astenozospermije, istraživanja su zabilježila i ostale promjene u sastavu i kvaliteti sperme – smanjen životni vijek spermija, manji njihov ukupni broj i broj stanica normalne morfologije i oštećenje i fragmentacija DNA.<sup>25</sup> Nadalje, prilikom same oplodnje spermij zaražen HPV-om može prenijeti virus u oocitu interakcijom proteina L1 i sindektana-1, što spermij zapravo čini vektorom za prijenos virusa.<sup>25</sup> Nakon toga u oplodenoj jajnoj stanici događa se aktivna transkripcija HPV genoma i moguće je daljnje širenje virusa u posteljicu, što sve skupa komprimira daljnji rast embrija i može rezultirati ranim prekidom trudnoće i/ili neuspjehom medicinski potpomognute oplodnje.<sup>25</sup>

Ekspresija gena E6, E7 ili L1 u zaraženoj oplodenoj jajnoj stanici i posljedična produkcija proteina uzrokuju DNA-fragmentaciju te mogu inducirati apoptozu stanica trofoblasta, što sve umanjuje šansu za uspješnu implantaciju embrija, a u samoj blastocisti može rezultirati i i genomskom nestabilnošću što se očituje poliploidijom, gubitkom heterozignosti, mikrosatelitskom nestabilnošću i integracijom HPV-DNA u genom embrija.<sup>25,27</sup> Jedna velika metaanaliza pokaza je da koinfekcija visokorizičnim tipovima HPV-a i barem jednom drugom STD značajno povećava šansu za salpingitis i PID, a sama prisutnost HPV-a u gornjem reproduktivnom sustavu povećava šansu za razvoj endometrioze i posljedično neplodnosti.<sup>26</sup> Značajni su i dokazi koji utvrđuju povezanost infekcije HPV-om i veći postotak neuspješnih postupaka medicinski potpomognute oplodnje. Naime, kao što je već rečeno, HPV ima ulogu u ometanju akrosomske reakcije u postupku fuzije spermija i oocite, čime smanjuje funkcionalnost i kapacitet akrosoma, što smanjuje šansu za uspješnost intrauterine inseminacije za čak 6 puta, po istraživanju Depuyta i suradnika.<sup>27</sup> Što se tiče postupka izvantjelesne oplodnje (IVF) i intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSU) nekoliko istraživanja također je pokazalo smanjen postotak uspješne trudnoće u parova s HPV infekcijom nego u kontrolnoj skupini, međutim nije nađeno dovoljno dokaza da bi se povukla izravna patofiziološka poveznica između ovih stanja pa su potrebna daljnja istraživanja.<sup>3,27</sup> Zaključno se može reći da je zbog svega navedenog ipak potreban probir na HPV oba partnera u obradi neplodnog braka te svakako prevencija cijepljenjem u svih žena sa novootkrivenim ili ranije poznatim problemima s plodnošću.<sup>26</sup>

#### 2.5.4. Liječenje i prevencija

Specifični antivirusni lijek za HPV ne postoji<sup>22</sup>, međutim kondilomi zahtjevaju intervenciju, a najčešće se primjenjuju ablativne tehnike ili imunomodulacijski lijekovi. Oko četvrtina kondiloma se nakon provedenog liječenja vrate.<sup>22</sup> U medicinskoj ustanovi redom se za liječenje primjenjuju: krioterapija tekućim dušikom, 80-90% otopina triklorooctene kiseline, zatim kirurška ekscizija, elektrokauterizacija, kiretaža i liječenje laserom.<sup>22,28</sup> Kod kuće se mogu koristiti lokalni pripravci podofilotoksina (otopina 0,5% za penis i krema 0,15% za anus i vulvu) kroz 4-6 tjedana ili imikvimod (5% krema koja se primjenjuje uvečer i ispire ujutro), 3 puta tjedno kroz 16 tjedana.<sup>28</sup> Postoje posebni dijagnostičko-terapijski protokoli nakon patohistološki dokazanog CIN-a i CIS-a i infekcije HPV-om, ali oni prerastaju okvire ovog teksta i potrebno ih je potražiti u udžbenicima ginekologije i porodništva. Međutim, rijetko u kojoj bolesti je primarna prevencija infekcije, ponajviše cijepljenjem, toliko važna i značajna kao kod HPV-a. U Hrvatskoj cijepljenje, budući da ne pokriva sve tipove HPV-a, nije još uvršteno u obavezni kalendar, međutim dostupna su 2 cjepiva – dvovalentno (*Cervarix*) koje djeluje na tipove 16 i 18 i četverovalentno koje, uz 2 navedena, djeluje i na tipove 6 i 11 (*Gardasil*), a po sastavu je rekombinantno i temelji se na već spomenutom L1 proteinu koji je integriran u tzv. dijelove poput virusa (VLP, *Virus-like-particles*)<sup>22</sup> Ono je odobreno i za muškarce i za žene i do 25 godina je besplatno, a ako znamo da su tipovi 16 i 18 odgovorni za oko 70% karcinoma cerviksa, a 6 i 11 za oko 90% genitalnih bradavica<sup>22</sup>, nije potrebno dodatno naglašavati koristi cijepljenja. Doziranje cjepiva je 3 doze po 0,5 mL, druga nakon 2 mjeseca od prve, a treća 6 mjeseci nakon druge doze.<sup>22</sup> U sekundarnoj prevenciji valja naglasiti dovoljno česte probire na HPV uzimanjem citološkog razmaza po Papanicolau te liječenje prekanceroza ukoliko se otkriju. 2014 godine američka uprava za hranu i lijekove (FDA) odobrila je za upotrebu najnovije, 9-valentno cjepivo koje osim već spomenutih tipova pokriva i tipove 31, 33, 45, 52 i 58. Budući da je ovim cjepivom pokrivena većina tipova koji uzrokuju astenozospermiju u muškaraca, rasprava o tome treba li upotrebu proširiti i na odrasle muškarce bila je predmet nekoliko preglednih istraživanja, a rezultati su pokazali da bi nedvojbena uloga visokorizičnih tipova HPV-a u pojavi muške neplodnosti mogla uspješno biti izbjegnuta

primjenom ovog cjeviva, dok u žena također može pozitivno utjecati na fertilitet smanjenjem mogućnosti za neuspješnu implantaciju i spontani pobačaj.<sup>29</sup>



Slika 1 – Prikaz zaraze HPV-om i pratećih razina prevencije. Modificirano prema: Karelović D, Karelović L. Infekcija humanim papilomavirusima. Iz: Karelović D, ed. *Infekcije U Ginekologiji I Perinatologiji*. First ed. Medicinska naklada; 2012; str. 472.

## 2.6. Genitalne mikoplazme

### 2.6.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza

Mikoplazme su najmanje poznate bakterije sposobne za život izvan stanica domaćina, nemaju staničnu stijenku već samo citoplazmatsku opnu zbog čega imaju nestalan oblik (pleomorfnost) i što ih čini otpornim na beta-laktamske i druge antibiotike koji ometaju sintezu peptidoglikana. U genitalne mikoplazme patogene za čovjeka ubrajamo vrste *M.*

*hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* i *U. parvum*. Većina ovih vrsta (osim *M. genitalium*) žive kao komenzali na genitourinarnoj i orofaringealnoj sluznici<sup>30</sup>, a kolonizacija je češća u žena i prenosi se spolnim putem ili neonatalno prolaskom kroz kolonizirani porođajni kanal.<sup>31</sup> U 30 do čak 90% asimptomatskih žena mikoplazme se mogu pronaći u rodnici i na vratu maternice.<sup>1</sup> Mogućnost razvoja aktivne infekcije od asimptomatske kolonizacije ovisi o nizu čimbenika, ponajviše svojstvima mikroorganizma poput prihvata na epitel i antigene varijabilnosti te oštećenju tkiva toksinima, a s druge strane o imunološkom odgovoru domaćina – aktivaciji makrofaga i stvaranju citokina. Prvi preduvjet kolonizacije je adhezija na epitelne stanice pomoću adhezina<sup>31</sup>, nakon čega se varijacijom antigena izbjegava imunosni odgovor. Budući da su metabolički fakultativni aerobi, mogu preživjeti i unutarstanično i izvanstanično pa je moguća pojava infekcije stanice nakon višemjesečne kolonizacije sluznice, kao i pojava ponovne infekcije nakon provedenog antibiotskog liječenja.<sup>30,31</sup>

### **2.6.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje**

Općenito mikoplazme mogu, osim genitourinarnih infekcija, uzrokovati i infekcije dišnog (faringitis, traheobronhitis i pneumonija) i središnjeg živčanog sustava, infekcije rana, zglobova i endokarditis, međutim mi ćemo se ograničiti na infekcije mokraćnog i spolnog sustava. *M. hominis* je, uz *G. vaginalis* jedan od glavnih uzročnika bakterijske vaginoze, kada se njezinom pretjeranom kolonizacijom potisne normalna vaginalna flora koju uglavnom čine laktobacili, a očituje se sa profuznim, bjelkasmim iscjetkom neugodna mirisa što je rezultat proteolize bakterijskih enzima. Svjetlosnim mikroskopom vidljive su u nativnom preparatu pločaste epitelne stanice s bakterijama adheziranim na njihovoj površini.<sup>28</sup> *M. genitalium* i *U. urealyticum* poznati su uzročnici negonokoknog uretritisa u muškaraca, a *M. genitalium* u žena može uzrokovati cervicitis (otprilike 11% svih simptomatskih i 5% asimptomatskih cervicitisa<sup>31</sup>), a širenjem upale ascendetno nastaje prvo endometritis, a zatim i PID što ima značajan učinak na razvoj tubarne neplodnosti i može imati implikacije u trudnoći, no više o tome u idućem odlomku. Za ureaplazme nisu nađeni dokazi da uzrokuju PID.<sup>31</sup> Od dijagnostičkih metoda kao uzorci se mogu koristiti vaginalni ili endocervikalni obrisci koji se nasaduju na krvni agar i nakon

inkubacije od tri do pet dana *M. hominis* stvara nehemolitičke kolonije poput "jaja na oko", a *Ureaplasma spp.* manje zrnaste, vrlo guste kolonije.<sup>30,31</sup> Mogu se rabiti i tekući mediji koji se nakon inokulacije uzorka deseterostruko razrijede i zatim, za dokazivanje mikoplazmi se dodaje arginin koji one hidroliziraju i stvaraju amonijak, što mijenja boju medija u ružičastu, a za dokaz ureaplazmi se dodaje ureja koju one uz pomoć ureaze hidroliziraju i opet nastaje amonijak te se boja opet mijenja u ružičastu.<sup>31</sup> Dostupne su i novije metode poput PCR-a. Što se liječenja tiče, dvojba je treba li asimptomatske slučajeve uopće liječiti ako se slučajno otkriju, a odluka je na kliničkoj prosudbi. Prvi izbor za liječenje genitalnih mikoplazmi su tetraciklini, najbolje doksiciklin 100 mg dva puta dnevno, u žena do 2 tjedna, a u muškaraca i do mjesec dana. Drugi izbor je azitromicin ili klindamicin krema od 2% za primjenu lokalno do 7 dana (u slučaju bakterijske vaginoze), a kao eventualni treći izbor ostaju kinoloni od kojih je najbolje rezultate pokazao moksifloksacin.<sup>28,31</sup>

### 2.6.3. Utjecaj na reprodukciju

Kao što je već rečeno, *M. hominis*, a posebno *M. genitalium* dokazana je kao jedan od uzročnika PID-a, koji nastaje ascendentnim širenjem iz rodnice i cervisa u endometrij i jajovode. O PID-u će više biti riječi u posebnom poglavlju, međutim za nastanak tubarne neplodnosti bitno je napomenuti da se primarno radi o obrambenom zatezanju mišićnog prstena jajovoda zbog upale što dovodi do njegovog zatvaranja i eksudacije gnoja i tekućine, a ako se navedeno stanje ne liječi upala prelazi u kroničnu fazu što se očituje ožiljkavanjem i priraslicama te je konačni rezultat neprohodnost jajovoda i nemogućnost uspješne oplodnje.<sup>32</sup> Za *U. urealyticum* istraživanja na neplodnim parovima daju kontradiktorne rezultate pa nije moguće sa sigurnošću utvrditi može li ovaj mikroorganizam biti jedan od rizičnih čimbenika za neplodnost.<sup>33</sup> Što se tiče zaraze mikoplazmama u trudnoći, utvrđena je povezanost s lošim perinatalnim ishodom. Pa je tako dokazana infekcija *M. genitalium* dokazani rizični čimbenik za prijevremeni porod, infekcija *M. hominis* za spontani i ponavljajući pobačaj te rođenje mrtvog djeteta i za prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, a infekcija *Ureaplasma spp.* zahtijeva daljnja istraživanja jer nije nađen značajan utjecaj na ishod trudnoće.<sup>31,33</sup> Međutim, kod svih ovih istraživanja nije nađen etiološki odnos, odnosno nije odgovoreno na pitanje je li

infekcija mikoplazmama nastupila tek nakon opisanih promjena u trudnoći ili je ona bila izravni okidač za te promjene. Konačno, infekcija mikoplazmama dokazano je povezana i s razvojem korioamnionitisa, febrilnim pobačajem i razvojem endometritisa nakon porođaja.<sup>31</sup> Zaključno se može reći da je za ishod trudnoće najopasnija infekcija *M. hominis*, za ostale vrste potrebna su dodatna istraživanja, no na temelju dosadašnjih spoznaja u svih osoba sa dokazanom infekcijom genitalnim mikoplazmama prije planiranja trudnoće bilo bi potrebno provesti odgovarajuće liječenje oba partnera.

## 2.7. Genitalni herpes

### 2.7.1. Epidemiologija, opis uzročnika i patogeneza

Genitalni herpes jedna je od najraširenijih STD, a uzrokuje ju virus herpesa simpleksa (HSV) koji pripada u porodicu *Herpesviridae*, rod *Simplexvirus*. Radi se o kuglastom virusu dvolančane DNA sa glikoproteinskim izdancima koji strše iz lipidne ovojnice koja obavija kapsidu. Postoje dva tipa virusa, HSV-1 i HSV-2, a njihova najvažnija značajka je da uzrokuju doživotne infekcije sa izmjenom razdoblja latencije i reaktivacije. Umnaža se u različitim stanicama gdje stvara tzv. citopatski učinak, a jedan ciklus umnažanja traje oko 18h.<sup>34</sup> Većinu genitalnih infekcija uzrokuje HSV-2 tip, a njegova učestalost se povećava i danas se smatra da 20-60% spolno aktivnih muškaraca i žena ima protutijela na HSV-2, a godišnje se pojavljuje do 1,6 milijuna novih slučajeva s najvećom incidencijom u subsaharskoj Africi.<sup>35</sup> Radi se o grubim procjenama jer je otprilike polovica svih slučajeva asimptomatska, a subklinički slučajevi se rijetko prijavljuju. Kao i za ostale STD glavni čimbenici rizika uključuju neodgovorno spolno ponašanje, rano stupanje u spolne odnose, preboljele druge STD, ali i HIV infekciju.<sup>35</sup> Citopatski učinak HSV-a u inficiranoj stanici uključuje degeneraciju stanične jezgre, gubitak intaktnosti stanične membrane i nastanak multinuklearnih divovskih stanica s inkluzijama. Na mjestu lize stanica nastaju veliki mjehurići koji sadrže virus. U drugoj fazi virus se širi putem senzornih živaca do autonomnih ganglija te započinje latentna faza infekcije, koja se u razdobljima povećanog stresa ili seksualne aktivnosti, menstruacije i općenito smanjene imunosti može reaktivirati i uzrokovati mukokutane lezije.<sup>28,35</sup> Uspješno

izbjegavanje imunosti postiže se sintezom bjelančevina koje ometaju prepoznavanje virusnih antigena i HLA-1 od strane citotoksičnih limfocita.<sup>35</sup>

### **2.7.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje**

Razlikujemo primarnu i rekurentnu epizodu aktivne infekcije, a razlikuju se po prisutnosti protutijela u serumu. Inkubacija je kratka, najviše do 7 dana, a prve promjene su pojava erozija i vezikula (šupljine ispunjene tekućinom promjera do 0,5 cm) u genitalnoj regiji i u slučaju primarne infekcije, pojava općih simptoma poput povišene tjelesne temperature, opće slabosti, glavobolje i ukočenog vrata.<sup>35</sup> Lokalno se javlja vulvitis koji se očituje boli, svrbežom i ingvinalnom limfadenopatijom što može rezultirati i urinarnom retencijom.<sup>28</sup> Može nastati i HSV-cervicitis koji, ako je simptomatski, rezultira purulentnim ili sukrvavim iscjetkom, a kolposkopski se od klamidije i gonoreje razlikuje skvamoznom epitelizacijom. Nakon 2-6 tjedana (prosječno 20 dana) lezije se povlače, a rekurentne epizode, koje se u 50-80% pacijentica jave u prvih 6 do 12 mjeseci<sup>1</sup>, u pravilu su manjeg intenziteta od primarne, s blagim prodromalnim i lokalnim simptomima, a češće su unilateralne za razliku od primarnih koje su češće bilateralne.<sup>2</sup> Diseminirana bolest rijetko se pojavljuje, nešto češće u trudnica u trećem trimestru, o čemu će više riječi biti kasnije. Komplikacije obuhvaćaju zahvaćanje središnjeg živčanog sustava i pojavu aseptičnog meningitisa ili transverzalnog mijelitisa, a može se pojaviti i sakralna radikulopatija, no sve promjene su reverzibilne. Lezije se mogu pojaviti i ekstragenitalno u glutealnom i ingvinalnom području, između bedara i na očima i prstima.<sup>35</sup> Česta je i gljivična superinfekcija (*Candida spp.*) u žena, a puno teža klinička slika javlja se u imunokompromitiranih, poglavito HIV-pozitivnih. Dijagnoza se postavlja anamnezom, kliničkim pregledom i inspeksijski prisutnim tipičnim promjenama, a zlatni dijagnostički standard je PCR testiranje vezikularne tekućine. Može se napraviti i kultura iz lezije koja je visokoosjetljiva za diferencijaciju HSV-1 i HSV-2. Serološki testovi ne razlikuju primarnu od latentne infekcije, a primjenjuju se u bolesnika u kojih prethodno nije učinjena dijagnostička obrada, a imali su simptome.<sup>1,28,35</sup> Rutinski probir se ne preporučuje.<sup>35</sup> Za liječenje infekcije HSV-om dostupno je učinkovito antivirusno liječenje u obliku aciklovira, alternativno valaciklovira i famciklovira. Mehanizam njihovog djelovanja temelji se na inaktivaciji virusne DNA-polimeraze i snažnoj inhibiciji virusne

DNA-sinteze u inficiranoj stanici.<sup>35</sup> Aciklovir se u primarnoj infekciji daje u shemi pet puta po 200 mg na usta tijekom 5 dana ili tri puta po 400 mg tijekom 7 do 10 dana.<sup>28,35</sup> U rekurentnoj epizodi daje se dva puta po 800 mg tijekom 5 dana, a u teškoj diseminiranoj bolesti mora se prvo 2 do 7 dana davati intravenski 5 do 10 mg/kg, a zatim još 10 dana 3 puta po 400 mg na usta.<sup>35</sup> Valaciklovir je ester aciklovira s boljom biodostupnošću, a značajan je i što jedini dokazano smanjuje transmisiju HSV-2 među partnerima.<sup>35</sup> Naravno, budući da se radi o STD potrebno je istodobno liječenje oba partnera i apstinencija od spolnih odnosa dok traje liječenje. U slučajevima više od šest reinfekcija godišnje preporuča se provesti supresivno antiviralno liječenje svakodnevnim peroralnim uzimanjem aciklovira.<sup>28</sup>

### **2.7.3. Utjecaj na reprodukciju i genitalni herpes u trudnoći**

Nekoliko istraživanja pokazalo je da i zaraza HSV-om, posebno tipom 2, može biti povezana sa smanjenim reproduktivnim sposobnostima u žena i to putem 2 mehanizma: prvi je da virus, između ostalog uzrokuje ulceracije donjeg reproduktivnog sustava (rodnice, cerviksa) što pak olakšava superinfekciju uzročnicima PID-a – kandidom, gonorejom i mikoplazmom i njihovo lakše širenje u endometrij i jajovode.<sup>3</sup> Način na koji ovi mikroorganizmi izazivaju neplodnost već je objašnjen. Drugi način je poticanje upalnog imunološkog odgovora u zaražene bolesnice koji može biti toliko snažan da se posredstvom polimorfonukleara i proupalnih citokina razvije salpingitis i posljedično oštećenje jajovoda, što dovodi do mehanički onemogućene oplodnje.<sup>3</sup> Infekcija HSV-om u trudnoći pak, poseban je problem jer je zaraza moguća u bilo kojem trenutku trudnoće, a vertikalna transmisija može nastati intrauterino, perinatalno (najčešće) ili postnatalno i rezultirati spontanom pobačajem (infekcija prije 20. tjedna), prijevremenim porodom ili, u većini slučajeva, neonatalnim herpesom.<sup>28,35</sup> Primarna infekcija majke češće će rezultirati pojavom neonatalnog herpesa nego rekurentna, a čimbenici koji dodatno pojačavaju rizik su i seropozitivan partner, provođenje invazivnih opstetričkih postupaka i visok majčin titar neutralizirajućih protutijela.<sup>35</sup> Posljedice na fetus mogu biti ozbiljne. Bolest se očituje u prva 2 tjedna života, a u 75% djece ima diseminirani oblik i smrtnost u toj skupini je do visokih 70% u Velikoj Britaniji, a kod nas oko 29%.<sup>28,35</sup> U ostalih 25% novorođenčadi može biti ograničena samo na kožu, lice i usta ili može uzrokovati



neonatalni encefalitis, kod kojeg je smrtnost niska, međutim normalan neurološki razvoj pokazuje samo 31% takve novorođenčadi, dok ostali imaju neki oblik intelektualnih teškoća.<sup>35</sup> Zbog svega navedenog i radi sprječavanja vertikalnog prijenosa preporučuje se učiniti preventivni carski rez u svih žena s genitalnim lezijama suspektnim na herpes kao i u onih s prodromalnim simptomima, a genitalnim herpesom u anamnezi.<sup>35</sup> Naravno, primarna prevencija koja uključuje higijensko-epidemiološke mjere i odgovorno spolno ponašanje ostaje zlatni standard u smanjivanju incidencije neonatalnog herpesa.

### 3. ZDJELIČNA UPALNA BOLEST (PID)

#### 3.1. Epidemiologija, etiologija i patogeneza

Zdjelična upalna bolest (PID, od engl. *Pelvic inflammatory disease*) zajednički je naziv za upalu gornjeg dijela spolnog sustava žena što uključuje endometrij, jajovode, jajnike i priležecu serozu (vanjsku ovojnicu) uterusa i parametrija te zdjelični peritoneum. Budući da se radi o najčešćem uzročniku neplodnosti u žena, a ujedno i najčešćoj komplikaciji spolno prenosivih bolesti<sup>36</sup>, ovo poglavlje daje detaljan pregled PID-a od nastanka do liječenja i komplikacija. O proširenosti bolesti dovoljno govori što se radi o najčešćem uzroku hospitalizacije ginekoloških bolesnica, a zajedno s visokim troškovima liječenja i pojavom za život opasnih komplikacija čini jedno od najvažnijih područja ginekologije.<sup>32</sup> Epidemiološke studije pokazuju da se radi o bolesti mlađih žena, poglavito do 30 godina, a ostali rizični čimbenici uključuju rano stupanje u spolne odnose, česte promjene partnera i ostalo što spada u rizično spolno ponašanje, međutim čini se da i dodatni faktori poput korištenja IUD, pušenja i čestih manualnih manipulacija poput kiretaže pogoduju razvoju PID-a.<sup>37</sup> S druge strane, kao protektivni čimbenici su se pokazali korištenje mehaničke kontracepcije i OHK kao i općenito prevencija STD-a.<sup>37</sup> Etiološki se najčešće radi o ascendetnoj infekciji iz donjeg dijela spolnog sustava (rodnica, cerviks) koja se zbog neprepoznatosti ili neliječenosti proširi i uzrokuje upalu, a najčešće izolirani mikroorganizmi su *Chlamydia i trachomatis i Neisseria gonorrhoeae*. Od STD-a PID još može uzrokovati *Mycoplasma hominis*, a od ostalih uzročnika izolirane su razne aerobne i anaerobne bakterije koje uzrokuju vaginozu.<sup>32,36</sup> Najčešće

se uzlazna progresija događa u vrijeme menstruacije, jer smanjenje vaginalnog pH pogoduje širenju klica, a sluznica maternice je prva zahvaćena (endometritis). Širenjem u jajovode nastaje edem, upalne promjene i lučenje eksudata (salpingitis, adneksitis) što potiče obrambene kontrakcije mišićnog sloja jajovoda i njegovo posljedično zatvaranje prema peritonealnoj šupljini, a kasnije moguće i ožiljkavanje.<sup>32</sup> Daljnjim širenjem u jajnik nastaje upala - ooforitis. Rjeđi putevi širenja uključuju širenje upale iz okolnih organa ili limfogeno širenje kao posljedica kirurških zahata na maloj zdjelici izvedenih u aseptičnim uvjetima.<sup>32</sup>

### **3.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje**

Klinička slika ovisi o lokalizaciji i uzročnicima upalnog procesa, no često je vrlo nespecifična ili čak i odsutna, npr. u čak 50% neplodnih žena pri obradi se nađu neprohodni jajovodi kao posljedica neprepoznate PID.<sup>32</sup> U oko petine bolesnica javljaju se opći simptomi poput povišene tjelesne temperature kao i laboratorijski znakovi upale – leukocitoza, povišena sedimentacija eritrocita i CRP. Od lokalnih znakova najčešće je prisutna bol u donjem dijelu abdomena, bolnost pri palpaciji maternice i osjetljivost adneksa. Kako se upala širi, tako zahvaća organe na svom putu pa prvo nastaje endometritis, često u kombinaciji s mukopurulentnim cervicitisom. U bioptatu endometrija tada se mogu histopatološki naći plazma stanice kao imunološki odgovor i to potvrđuje dijagnozu.<sup>36</sup> Širenjem na jajovod nastaje salpingitis, a kao što je već rečeno jajovod na upalu reagira obrambenom kontrakcijom mišićnog sloja i svojim zatvaranjem prema peritonealnoj šupljini, dok eksudat u njemu ubrzo postaje gnoj, a dalje ako se ne liječi nastaje kronična upala što se očituje priraslicama, ožiljkavanjem i pojavom tubarne neplodnosti te kronične zdjelčne boli. Posljednji stadij i najteža komplikacija PID-a je tuboovarijski apsces (TOA), odnosno nakupina gnoja u jajovodu koja, ako se ne liječi može rupturirati i dovesti do prelijevanja upalnog i gnojnog sadržaja po slobodnoj trbušnoj šupljini, što je stanje opasno po život. Fitz-Hugh-Curtisov sindrom poseban je entitet koji nastaje zbog peritonitisa, a karakteriziraju ga priraslice između njega i jetrene kapsule, što daje kliničku sliku boli u gornjem desnom kvadrantu abdomena, pogotovo pri udisaju.<sup>32</sup> Dijagnostički postupak započinje detaljnom anamnezom u kojoj naglasak treba staviti na opis i početak simptoma te seksualno ponašanje i vrstu korištene

kontracepcije. U statusu je potrebno izmjeriti vitalne znakove i učiniti pregled u spekulima i bimanualni pregled. Već spomenuti laboratorijski znakovi upućuju na dijagnozu, a ona se definitivno potvrđuje transvaginalnim ultrazvukom, cervikalnim obriscima na klamidiju i gonoreju te biopsijom endometrija i laparoskopijom. Zadnje tri metode u Hrvatskoj se ne provode rutinski, već samo u dvojbenim situacijama.<sup>36</sup> Liječenje se provodi empirijski, misleći na sve mikroorganizme u podlozi, a treba voditi i računa o praćenju i liječenju partnera. Većina pacijentica bit će liječena izvan bolnice po protokolu – ceftriakson 500 mg intramuskularno u kombinaciji sa oralnim doksiciklinom 100 mg dnevno i oralnim metronidazolom 400 mg dnevno tijekom 14 dana<sup>28</sup>. Druge opcije su ofloksacin oralno 400 mg dnevno i metronidazol 400 mg također tijekom 14 dana.<sup>28</sup> U bolničkom liječenju primjenjuju se intravenski kombinacije ceftriaksona, doksiciklina i metronidazola, eventualno klindamicin i gentamicin koji se kasnije zamijene oralnim klindamicinom ili doksiciklinom u kombinaciji s metronidazolom. Ukupno bi liječenje trebalo trajati 14 dana.<sup>28</sup> Odluka o bolničkom liječenju ovisi o općem stanju pacijentice, postojanju trudnoće, eventualnoj rezistenciji i/ili netoleranciji oralne terapije i sumnji na TOA.<sup>36</sup> Intervencijsko liječenje uključuje punkciju i evakuaciju eventualnog gnojnog sadržaja, laparoskopiju i eventualno laparotomiju u po život opasnim stanjima (pelveoperitonitis, sepsa, ruptura TOA).<sup>32</sup>

### **3.3. Kronične komplikacije i neplodnost**

Jedna od najtežih kasnijih komplikacija PID-a je tubarna neplodnost (TFI, engl. *Tubal Factor Infertility*). Jedna retrospektivna kohortna studija na 18 276 žena pokazala je snažnu povezanost između zahvaćenosti endometrija, jajovoda, jajnika i peritoneuma upalom i pojave neplodnosti u žena mlađih od 40 godina (omjer izgleda 4,8) i starijih od 40 godina (omjer izgleda 6,03).<sup>38</sup> Glavni uzrok neplodnosti u PID-u su već opisane upalne promjene jajovoda, koje dovode do njegovog suženja, ožiljkavanja i stvaranja priraslica što uzrokuje njegovu neprohodnost. Budući da se oplodnja fiziološki događa u ampularnom dijelu jajovoda, ovime je mehanički onemogućen susret spermija i jajne stanice i formiranje zigote. Također, zbog upale cerviksa i endometrija te posljedično poremećene cervikalne sekrecije implantacija, prehrana i razvitak embrija mogu biti otežani ili onemogućeni.<sup>39</sup> Rjeđe sama upala jajnika (ooforitis) može biti uzrok

neodgovarajućoj proizvodnji jajne stanice.<sup>39</sup> U sklopu obrade bračne neplodnosti, pogotovo kod neprepoznate PID, provode se dijagnostički postupci koji nam daju uvid u stanje oplodnog puta. U njih spadaju histerosalpingografija (HSG) koja je vrlo jednostavna metoda s dobrom osjetljivošću i specifičnošću, a jedino može imati lažno pozitivni rezultat zbog spazma mišićnog sloja jajovoda. Zlatni standard čini laparoskopija koja može biti nadopunjena histeroskopijom ukoliko je potreban uvid u šupljinu maternice, a omogućuje i uzimanje uzoraka za mikrobiološku i patohistološku analizu. Posebna metoda je tzv. histerosalpingo-kontrasni ultrazvuk (HyCoSy) gdje se uvodi kontrast koji sadrži galaktozu i zatim se radi klasični ultrazvuk, a prednost ove metode je da nema izloženosti radijaciji.<sup>40</sup> Bitno je procijeniti stupanj oštećenja jajovoda, a nakon toga se donosi odluka o eventualnom rekanalizacijskom zahvatu koji se može izvesti transvaginalnom kateterizacijom, laparoskopski ili laparotomijski – danas najčešće mikroskopskim pristupom tako da se okludirani dio jajovoda odstrani i načini se tubokornualna anastomoza ili se učini salpingoliza, fimbrioplastika ili salpingostomija.<sup>39</sup> Svi ovi zahvati imaju uspješnost oko 60%, ali je samo 25-50% svih oštećenja jajovoda pogodno za kirurško liječenje.<sup>39</sup> Naravno, kod dokazane STD kao uzročnika PID-a potrebna je njezina eradikacija i istovremeno liječenje muškog partnera.

## 4. ZAKLJUČAK

Spolno prenosive bolesti pripadaju među najčešće bolesti današnjice, odnosno imaju epidemijski značaj, neopreznim i neodgovornim spolnim ponašanjem vrlo lako se prenose, a zbog svoje etiopatogeneze često ostaju neprepoznate i kasnije uzrokuju probleme koje opterećuju zdravstvene sustave diljem svijeta i gomilaju troškove liječenja. Neplodnost i reproduktivni problemi su samo jedna od tih komplikacija, a analizom najčešćih i najznačajnijih STD (bez HIV- bolesti) pokazali smo da svaka na neki način može utjecati na reprodukciju i perinatalni ishod, čime se značajno narušava kvaliteta života mladih parova i trudnica. *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae* prikazani su kao najčešći uzročnici PID-a i tubarne neplodnosti, a za *Trichomonas vaginalis* pokazalo se da može poslužiti kao vektor za uzročnike zdjeličnih upala, a u trudnoći izazvati disbiozu i posljedično loš perinatalni ishod. Sifilis, kao jedna od tradicionalnih STD, sve više gubi na zastupljenosti, međutim zaraza sifilisom u trudnoći povezana je s vertikalnom transmisijom i lošim perinatalnim ishodom te pojavom kongenitalnog sifilisa koji je obilježen teškim malformacijama ploda. Zaraza HPV-om zanimljiva je jer sudjeluje u nastanku muške neplodnosti smanjujući broj spermija i njihovu pokretljivost, a isto tako zaraženi spermiji mogu poslužiti kao vektori za HPV. HPV također ometa i akrosomsku reakciju te smanjuje šansu za uspješnu oplodnju i implantaciju, a dokazano je i smanjena mogućnost uspješnog postupka medicinski potpomognute oplodnje u zaraženih žena. Zaraza genitalnim mikoplazmama, posebno *M. hominis* i *M. genitalium* povećava šansu za PID i tubarnu opstrukciju, a povezana je i s lošim perinatalnim ishodom poput spontanog pobačaja ili prijevremenog poroda. Genitalni herpes povezan je s neplodnošću tako da ulceracije genitalnog trakta koje uzrokuje mogu olakšati ascendentno širenje uzročnika PID-a, a sam imunološki odgovor izazvan infekcijom može potaknuti upalne promjene u gornjem genitalnom traktu. U trudnoći pak može uzrokovati neonatalni herpes koji se može očitovati diseminiranom bolešću, kožnim promjenama na šakama, stopalima i ustima ili herpetičnim encefalitisom, nakon kojeg samo oko trećine djece pokazuje uredan psihomotorni razvoj. Zdjelična upalna bolest i jedna od njezinih kroničnih komplikacija, tubarna neplodnost nastala kao rezultat ožiljkaste opstrukcije jajovoda, konačna je komplikacija mnogih STD i u ukupnoj etiologiji neplodnosti sudjeluje s oko 25%, pa u zaključku

možemo reći kako su STD jedan od najvažnijih čimbenika koji utječu na reprodukciju. Međutim, one su i čimbenik na koje se vrlo lako može utjecati i spriječiti nastanak infekcije jednostavnim mjerama prevencije koje uključuju edukaciju, spolni odgoj, odgovorno spolno ponašanje koje podrazumijeva korištenje zaštite pri spolnom odnosu, ne prečesto mijenjanje spolnih partnera kao i redovite preglede i kontrole kod ginekologa. U slučaju HPV-a pod primarnu prevenciju spada i cijepljenje i svaka spolno aktivna mlađa odrasla osoba trebala bi se na vrijeme informirati o cjepivu i primiti cjepivo koje je i u Hrvatskoj sve lakše dostupno. Ukoliko se neka od STD pojavi, jako je bitno odmah djelovati kako ne bi došlo do komplikacija, a budući da su mnoge STD asimptomatske ovdje dodatno naglašavamo važnost redovitih pregleda i uzimanja razmaza po Papanicolau. Uvijek je potrebno istovremeno liječiti oba partnera i držati se plana liječenja, a nakon liječenja obavezne su kontrole jer je rijetko kada bolest stopostotno eradicirana. Ciljane edukativne radionice i predavanja u školama mogla bi ovu temu približiti adolescentima, što je samo jedan korak u suzbijanju ove tihe epidemije, na čemu treba raditi društvo kao cjelina.

## 5. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn, na ukazanom povjerenju i prilici za izradu ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se svojoj djevojci Graciji Grabarić na pomoći oko citiranja i navođenja popisa literature, kao i na najvećoj ljubavi i razumijevanju tijekom pisanja ovog rada i posljednje dvije godine studija. Zahvaljujem se i najboljim prijateljima iz osnovne škole i s fakulteta, svojim kolegama i prijateljima sa studentskog posla u Ekoparku Kraš, kao i svojoj majci i sestri bez čije podrške danas ne bih bio tu gdje jesam.

## 6. POPIS LITERATURE

1. Šimunić V. Upale donjeg dijela spolnog sustava u žene. U: Šimunić V, Suchanek E, Ciglar S, ur. *Ginekologija*, 1. izdanje. Naklada Ljevak; 2001 str. 247-258.
2. Basta-Juzbašić A. *Dermatovenerologija*. 1. izdanje. (Basta-Juzbašić A, ur.). Medicinska naklada; 2014.
3. Farsimadan M, Motamedifar M. The effects of human immunodeficiency virus, human papillomavirus, herpes simplex virus-1 and -2, human herpesvirus-6 and -8, cytomegalovirus, and hepatitis B and C virus on female fertility and pregnancy. *Br J Biomed Sci*. 2021;78(1):1-11. doi:10.1080/09674845.2020.1803540
4. Smolarczyk K, Mlynarczyk- bonikowska B, Rudnicka E, et al. The impact of selected bacterial sexually transmitted diseases on pregnancy and female fertility. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1-18. doi:10.3390/ijms22042170
5. Farsimadan M, Motamedifar M. Bacterial infection of the male reproductive system causing infertility. *J Reprod Immunol*. 2020;142(July):103183. doi:10.1016/j.jri.2020.103183
6. Schuchardt L, Rupp J, Schuchardt L, Rupp ÁJ. Chlamydia trachomatis as the Cause of Infectious Infertility: Acute, Repetitive or Persistent Long-Term Infection? *Curr Top Microbiol Immunol*. Published online 2016. doi:10.1007/82\_2016\_15
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. godinu. Objavljeno online 2021.
8. Punda Polić V. Klamidije. U: Kalenić S, ur. *Medicinska Mikrobiologija*. 1 izdanje. Medicinska naklada; 2013; str. 301-310.
9. Tang W, Mao J, Li KT, et al. Pregnancy and fertility-related adverse outcomes associated with Chlamydia trachomatis infection: A global systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2020;96(5):322-329. doi:10.1136/sextrans-2019-053999



10. Tambić-Andrašević A. *Neisseria gonorrhoeae*. U: Kalenić S, ur. *Medicinska Mikrobiologija*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2013; str. 179-181.
11. Marinović B. Gonoreja. U: Karelović D, ur. *Infekcije U Ginekologiji I Perinatologiji*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2012; str. 394-401.
12. Whelan J, Eeuwijk J, Bunge E, Beck E. Systematic Literature Review and Quantitative Analysis of Health Problems Associated with Sexually Transmitted *Neisseria gonorrhoeae* Infection. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):1887-1905. doi:10.1007/s40121-021-00481-z
13. Bačić B. *Trichomonas vaginalis*. U: Karelović D, ur. *Infekcije U Ginekologiji I Perinatologiji*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2012; str. 581-587.
14. Kalenić S. *Trichomonas vaginalis*. U: Kalenić S, ur. *Medicinska Mikrobiologija*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2013; str.598, 599.
15. Bagga R, Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. *Front Public Heal*. 2020;8(June):1-10. doi:10.3389/fpubh.2020.00225
16. Marinović B. Sifilis. U: Karelović D, ur. *Infekcije U Ginekologiji I Perinatologiji*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2012; str. 379-393.
17. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Primer: Syphilis. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3. doi:10.1038/nrdp.2017.73
18. Kalenić S. *Treponema*. U: Kalenić S, ur. *Medicinska Mikrobiologija*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2013 str. 273-276.
19. Rac MWF, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):352-363. doi:10.1016/j.ajog.2016.11.1052
20. Adhikari EH. Syphilis in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):1121-1135. doi:10.1097/AOG.0000000000003788
21. Carbone L, Conforti A, LA Marca A, et al. The negative impact of most relevant infections on fertility and assisted reproduction technology. *Minerva Obstet*

*Gynecol.* 2022;74(1):83-106. doi:10.23736/S2724-606X.21.04870-3

22. Karelović D, Karelović L. Infekcija humanim papilomavirusima. U: Karelović D, ur. *Infekcije U Ginekologiji I Perinatologiji*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2012 str. 461-478.
23. Presečki V, Stanko-Presečki A. Papillomaviridae. U: Kalenić S, ur. *Medicinska Mikrobiologija*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2013 str. 359-363.
24. Ljubojević N. Cervikalni kondilomi. U: Šimunić V, Suchanek E, Ciglar S, ur. *Ginekologija*. 1. izdanje. Naklada Ljevak; 2001; str.412.
25. Isagulians M, Krasnyak S, Smirnova O, Colonna V, Apolikhin O, Buonaguro FM. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection. *Infect Agent Cancer*. 2021;16(1):1-18. doi:10.1186/s13027-021-00368-1
26. Yuan S, Qiu Y, Xu Y, Wang H. Human papillomavirus infection and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(2):229-237. doi:10.1016/j.rbmo.2019.10.019
27. Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human papilloma virus (HPV) and fertilization: A mini review. *Med*. 2018;54(4):1-7. doi:10.3390/medicina54040050
28. Collins S, Arulkumaran S, Hayes K, Jackson S, Impey L, ur. Genital tract infections and pelvic pain. U: *Oxford Handbook of Obstetrics and Gynaecology*. Oxford University Press; 2013 str. 550-568.
29. Ciavattini A, Marconi C, Giannella L, Delli Carpini G, Sopracordevole F, Di Giuseppe J. The Impact of 9-Valent HPV Vaccination on Couple Infertility Prevention: A Comprehensive Review. *Front Med*. 2021;8(August):1-13. doi:10.3389/fmed.2021.700792
30. Kalenić S. Mikoplazma i ureaplazma. U: Kalenić S, ur. *Medicinska Mikrobiologija*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2013 str. 280-285.

31. Mimica M. Genitalne mikoplazme. U: Karelović D, ur. *Infekcije U Ginekologiji I Perinatologiji*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2012 str. 413-420.
32. Ciglar S. Upale gornjeg dijela spolnog sustava u žene. U: Šimunić V, Suchanek E, Ciglar S, ur. *Ginekologija* Naklada Ljevak; 2001 str. 259-269.
33. Ma C, Du J, Dou Y, et al. The Associations of Genital Mycoplasmas with Female Infertility and Adverse Pregnancy Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3013-3031. doi:10.1007/s43032-020-00399-w
34. Bader N. Humani herpesvirusi. U: Kalenić S, ur. *Medicinska Mikrobiologija*. 1. izdanje. Medicinska naklada; 2013 str. 372-387.
35. Karelović D, Božić J. Infekcije virusima herpesa simpleksa. U: Karelović D, ur. *Infekcije U Ginekologiji I Perinatologiji*. Medicinska naklada; 2012, str. 486-500.
36. Karelović D, Skerlev M. Zdjelična upalna bolest. U: Karelović D, ur. *Infekcije U Ginekologiji I Perinatologiji*. Medicinska naklada; 2012, str. 234-240.
37. Grodstein F, Rothman KJ. Epidemiology of pelvic inflammatory disease. *Epidemiology*. 1994;5(2):234-242. doi:10.1097/00001648-199403000-00014
38. Tao X, Ge SQ, Chen L, Cai LS, Hwang MF, Wang CL. Relationships between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory disease: A population-based nested controlled study. *Clinics*. 2018;73:e364. doi:10.6061/clinics/2018/e364
39. Ciglar S. Bračna neplodnost. U: Šimunić V, Ciglar S, Suchanek E, ur. *Ginekologija*. 1. izdanje. Naklada Ljevak; 2001; str. 349-350.
40. Collins S, Arulkumaran S, Hayes K, Jackson S, Impey L, ur. Female subfertility: diagnosis. U: *Oxford Handbook of Obstetrics and Gynaecology*. 3. izdanje. Oxford University Press; 2013 str. 594-595.

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 13. 03. 1997. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole u Samoboru, 2012. upisujem zagrebačku VII. gimnaziju, a nakon nje 2016. integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. U sklopu fakulteta aktivan sam član studentskih sekcija za infektologiju i ginekologiju i opstetriciju, a u sklopu projekta *“Volontiraj na Zaraznoj”* u organizaciji infektološke sekcije tijekom pandemije COVID-19 dobitnik sam Posebnog Rektorovog priznanja. Tijekom studija sudjelujem u nastavi iz predmeta Histologija i embriologija i Klinička propedeutika na hrvatskom i engleskom jeziku kao demonstrator. Polaznik sam brojnih radionica i edukacija, služim se engleskim i njemačkim jezikom, u slobodno vrijeme čest sam posjetitelj pub i televizijskih kvizova, a najviše uživam u kartanju belota na terasi.