

# Sustavni pregled procjene utjecaja klamidijalne ko-infekcije na perzistenciju HPV-infekcije

---

**Petani, Ana-Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:105:248823>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana-Marija Petani**

**Sustavni pregled procjene utjecaja klamidijalne ko-infekcije  
na perzistenciju HPV-infekcije**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Jasmine Vraneš i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

AGC – atipične glandularne stanice (eng. atypical glandular cells)

AIS – adenokarcinom in situ (eng. adenocarcinoma in situ)

ASC – atipične skvamozne stanice (eng. atypical squamous cell)

ASC-H – atipične skvamozne stanice, ne može se isključiti visokorizična intraepitelna lezija (eng. atypical squamous cells, high-risk intraepithelial lesion cannot be ruled out)

ASC-US – atipične skvamozne stanice neodređenog značaja (eng. atypical squamous cells of undetermined significance)

ATP – adenzin trifosfat

CIN – cervikalna intraepitelna neoplazija

CT – *Chlamydia trachomatis*

DFA – izravna imunofluorescencija (eng. direct fluorescent antibody)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (eng. deoxyribonucleic acid)

EIA – imunoenzimski test (eng. enzyme immunoassay)

ELISA – enzimski povezani imunosorbentni test (eng. enzyme-linked immunosorbent assay)

ET – elementarno tjelešće

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency virus)

HPV – humani papiloma virus

HR-HPV – visokorizični HPV (eng. high-risk HPV)

HSIL – visokorizična skvamozna intraepitelna lezija (eng. high-risk squamous intraepithelial lesion)

HSP60 – protein toplinskog šoka 60 (eng. heat shock protein 60)

HSV-2 – herpes simplex virus 2

LCR – lančana reakcija ligazom (eng. ligase chain reaction)

LGV – lymphogranuloma venerum

LR-HPV – niskorizični HPV (eng. low-risk HPV)

LSIL – niskorizična skvamozna intraepitelna lezija (eng. low-risk squamous intraepithelial lesion)

MOMP – glavni protein vanjske membrane (eng. major outer membrane protein)

ORF – otvoreni okvir čitanja (eng. open reading frame)

PCR – lančana reakcija polimerazom (eng. polymerase chain reaction)

RT – retikularno tjelešce

RVK – reakcija vezanja komplementa

SIL – skvamozna intraepitelna lezija (eng. squamous intraepithelial lesion)

SKG – skvamokolumnna granica

SPB – spolno prenosive bolesti

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. HUMANI PAPILOMA VIRUS .....	3
2.1 MORFOLOGIJA I REPLIKACIJA .....	3
2.2 KLASIFIKACIJA .....	4
2.3 LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA.....	5
3. <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i> .....	6
3.1 MORFOLOGIJA I ŽIVOTNI CIKLUS .....	6
3.2 LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA.....	7
3.3 DIJAGNOSTIČKE METODE U PROBIRU ZA RAK VRATA MATERNICE .....	8
3.4 CITOLOŠKI NALAZ .....	9
3.5 HISTOLOŠKI NALAZ.....	10
4. POVEZANOST INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM I <i>CHLAMYDIE TRACHOMATIS</i> .....	11
5. HPV GENOTIPOVI U KO-INFEKCIJI S CT-OM.....	13
6. HPV CT KO-INFEKCIJA I CERVICALNE LEZIJE .....	14
7. SOCIODEMOGRAFSKI POKAZATELJI POVEZANI SA CT HPV KO-INFEKCIJOM .....	15
8. ZAKLJUČAK.....	16
9. ZAHVALE .....	17
10. LITERATURA .....	18
11. ŽIVOTOPIS.....	28

## SAŽETAK

Autor: Ana-Marija Petani

Naslov rada: Sustavni pregled procjene utjecaja klamidijalne ko-infekcije na perzistenciju HPV-infekcije

*Chlamydia trachomatis* (CT) je najčešći bakterijski uzročnik spolno prenosivih infekcija u svijetu. Infekcije koje uzrokuje *C. trachomatis* su uglavnom asimptomatske zbog čega se često ne prepoznaju i ne liječe na vrijeme te progrediraju uzrokujući niz komplikacija kod žena. Humani papiloma virus (HPV) se smatra glavnim etiološkim uzročnikom karcinoma cerviksa, četvrtog najčešćeg karcinoma kod žena. Perzistentna HPV infekcija visokorizičnim genotipovima najvažniji je rizični čimbenik za razvoj i progresiju cervikalnih intraepitelnih lezija (CIN). Smatra se da se većina ljudi zarazi HPV-om tijekom života, međutim većina se tih infekcija spontano razriješi. Kada će infekcija HPV-om napredovati u preinvazivne i invazivne lezije cerviksa ovisi o nizu čimbenika. Koinfekcije s drugim spolno prenosivim uzročnicima smatraju se rizičnim čimbenikom za progresiju intraepitelnih lezija cerviksa. *C. trachomatis* je jedan od najčešće proučavanih uzročnika. Brojne studije provedene na različitim populacijama bilježe značajne prevalencije ko-infekcije HPV-a i CT-a. Također, u nekim studijama je pokazano da postoji veći rizik od perzistencije HPV infekcije kod žena koje imaju CT ko-infekciju. Najčešće se u ko-infekciji s CT-om nalaze multipli visokorizični HPV genotipovi (HR-HPV). Isto tako, studije pokazuju da je povećan rizik za preinvazivne i invazivne lezije cerviksa kod ko-infekcije s CT-om. Rizični čimbenici za CT HPV ko-infekciju su mlađa životna dob, veći broj spolnih

partnera, niži socioekonomski status, te ko-infekcija ima veću prevalenciju u zemljama u razvoju.

**Ključne riječi:** CT, HPV, ko-infekcija, perzistencija



## SUMMARY

Author: Ana-Marija Petani

Title: Systemic review of the impact assessment of chlamydia co-infection on the persistence of HPV infection

*Chlamydia trachomatis* (CT) is the most common bacterial cause of sexually transmitted infections worldwide. Infections caused by *C. trachomatis* are often asymptomatic, which frequently leads to a lack of recognition and timely treatment, resulting in a progression of complications in women. Human papillomavirus (HPV) is considered the main etiological factor in cervical cancer, the fourth most common cancer in women. Persistent HPV infection with high-risk genotypes is the most important risk factor for the development and progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). It is believed that the majority of people become infected with HPV during their lifetime, but most of these infections resolve spontaneously. The progression of HPV infection to preinvasive and invasive cervical lesions depends on a range of factors. Co-infections with other sexually transmitted pathogens are considered risk factors for the progression of intraepithelial cervical lesions. *C. trachomatis* is one of the most extensively studied pathogens in this context. Numerous studies conducted on different populations have reported significant prevalences of HPV and CT co-infections. Furthermore, some studies have shown a higher risk of HPV infection persistence in women with CT co-infection. Most commonly, co-infection with CT involves multiple high-risk HPV genotypes (HR-HPV). Similarly, studies indicate an increased risk for preinvasive and invasive cervical lesions in the presence of CT co-infection. Risk factors for CT HPV co-infection include younger age, a

higher number of sexual partners, lower socioeconomic status, and there is a higher prevalence of co-infections in developing countries.

**Key words:** CT, HPV, co-infection, persistence

## 1. UVOD

*Chlamydia trachomatis* (CT) je najčešći bakterijski uzročnik spolno prenosivih infekcija, sa 129 milijuna novih infekcija u 2020. godini. (1) U 70% žena radi se o asimptomatskoj infekciji, međutim CT infekcije su velik uzrok morbiditeta u žena. (2,3) Obzirom da se radi o uglavnom asimptomatskim infekcijama često se ne prepoznaju i ne liječe na vrijeme te progrediraju iz donjeg dijela genito-urinarnog sustava uzrokujući upalnu bolest zdjelice, ektopičnu trudnoću i infertilitet. (3) Kod trudnica CT infekcije uzrokuju korioamnionitis, povećavaju rizik za prijevremeni porođaj te smanjenu težinu novorođenčeta. (2) Karcinom vrata maternice 4. je najčešći karcinom u žena na svijetu, te je uzrokom 342 000 smrti u 2020. godini. Infekcija humanim papiloma virusom (HPV) neophodna je za razvitak karcinoma vrata maternice. (4) Do sada je otkriveno preko 200 genotipova HPV-a koji se dijele na niskorizične i visokorizične prema onkogenom potencijalu. (5) Dokazano je da su genotipovi 16 i 18 odgovorni za 70% karcinoma vrata maternice. Međutim, iako se većina ljudi zarazi HPV-om spolnim putem, 90% infekcija se spontano razriješi. (4) Hoće li doći do maligne transformacije ovisi o osobinama samog organizma (genetički faktori, endogeni hormoni, imunološki odgovor), osobinama virusne infekcije (visokorizični genotipovi, ko-infekcija s više genotipova, sposobnost virusa da se ugradi u genom, virusno opterećenje) te egzogenim faktorima (pušenje, korištenje oralne kontracepcije, ko-infekcije s drugim spolno prenosivim uzročnicima). Postoje dokazi da ko-infekcija s virusom humane imunodeficijencije (HIV), herpes simplex virusom tip 2 (HSV-2) i CT-om predstavljaju povećan rizik za nastanak karcinoma. (6) CT može na epitelu cerviksa uzrokovati mikroabrazije, a budući da je intracelularni patogen može i izmijeniti

karakteristike epitelnih stanica cerviksa. Na taj način olakšava ulaz HPV-u, te se povećava mogućnost perzistentne infekcije. Dugotrajna infekcija CT-om je, prema nekim autorima, povezana s indukcijom skvamozne metaplazije te hipertrofijom cerviksa čime se može objasniti sinergistički učinak CT-a i HPV-a na indukciju cervikalne neoplazije. (7)

Neka istraživanja pokazuju da CT infekcija može imati karcinogeni učinak zbog smanjenja klirensa HPV-a. (8)

## 2. HUMANI PAPILOMA VIRUS

### 2.1 MORFOLOGIJA I REPLIKACIJA

HPV je virus koji pripada porodici Papillomaviridae, ima kapsidu simetrije ikozaedra u kojoj se nalazi genom virusa. Genom HPV-a se sastoji od dvolančane molekule DNA od kojih samo jedan lanac kodira za bjelančevine te se na njemu nalaze tri regije. Regija na kojoj se nalazi 7 otvorenih okvira čitanja (eng. ORFs) je regija E (eng. early), koja kodira za bjelančevine važne za replikaciju virusa. Zatim regija L (eng. late) koja kodira za samo 2 bjelančevine koje čine proteine kapside. Posljednja regija je R (eng. regulatory) koja je ne kodirajuća, ali na njoj se nalaze sekvence koje kontroliraju replikaciju virusa i transkripciju. Rana regija ima 6 tzv. ranih gena (E1, E2, E4, E5, E6, E7), a kasna ima 2 kasna gena (L1 i L2). E6 i E7 imaju onkogeni potencijal, potiču ulazak stanice u stanični ciklus te amplifikaciju genoma. Vežu se na tumor supresorske gene p53 i pRB i na taj način induciraju malignu transformaciju stanice. L1 je najočuvanija regija genoma te služi za filogenetsku klasifikaciju ali i kao temelj za razvoj cjepiva. (9) Da bi HPV infekcija perzistirala u organizmu virus mora zaraziti bazalni sloj stanica epitela, budući da su to jedine stanice epitela sposobne za mitozu. Obzirom da su bazalne stanice zaštićene s nekoliko slojeva ostalih stanica jedini način da virus zarazi ovaj sloj je putem mikroabrazija, a važno je naglasiti da su stanice skvamokolumne granice (SKG) cerviksa posebno osjetljive na HPV infekciju. Do infekcije dolazi kada se virus veže za staničnu membranu i uđe u samu stanicu. Prvi proteini koji se eksprimiraju nakon što virus uđe u stanicu bazalnog sloja epitela su E1 i E2 te su oni najvažniji u ovoj fazi za replikaciju virusnog genoma. Smatra se da HPV može u bazalnom sloju stanica perzistirati

desetljećima obzirom da se virusni genom replicira sa svakim staničnim ciklusom. Kao što je već rečeno, HPV proteini E6 i E7 uzrokuju malignu alteraciju stanica djelovanjem na stanični ciklus stanica u bazalnom i parabazalnom sloju epitela. E7 se veže za tumorsupresorski gen pRB, te se aktivira transkripcijski faktor E2F koji inducira DNA replikaciju. E6 se veže za tumorsupresorski gen p53, koji je važan za kontrolu staničnog ciklusa, međutim dolazi do proteolitičke degradacije p53 i tako se pospješuje replikacija stanice koja bi inače otišla u apoptozu. Djelovanja ova 2 proteina dovode do genomske nestabilnosti, akumulacije mutacija, daljnjeg gubitka kontrole nad staničnim ciklusom te na kraju i onkogeneze. Razlikuju se E6 i E7 proteini visokorizičnih i niskorizičnih HPV genotipova, pri čemu se ti proteini kod visokorizičnih infekcija ugrađuju u genom stanice za razliku od niskorizičnih infekcija. Na kraju ciklusa dolazi do sazrijevanja viriona u keratinocitima, stvara se kapsida pomoću L1 i L2 proteina koja pospješuje stabilnost viriona, te se s normalnim otpuštanjem keratinocita otpušta i HPV. (6,9)

## **2.2 KLASIFIKACIJA**

Svi papilomavirusi pripadaju porodici Papillomaviridae u kojoj se nalazi 16 rodova. Rod alfa je povezan s tumorima sluznice u ljudi, dok je rod beta povezan s tumorima kože. Svi genotipovi koji se smatraju cervikalnim karcinogenima pripadaju alfa rodu, te su odgovorni za gotovo sve slučajeve karcinoma vrata maternice u svijetu. Razlikujemo visokorizične HPV genotipove (HR-HPV eng. high risk HPV) i niskorizične HPV genotipove (LR-HPV eng. low risk HPV).

Genotipove HPV-a prema onkogenom potencijalu za karcinom cerviksa dijelimo u 2 skupine:

- Visokorizični tipovi (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66)
- Niskorizični tipovi (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81). (10)

### **2.3 LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

Citološko testiranje na HPV infekciju provodi se u sklopu ranog probira na karcinom vrata maternice. Uzorak je obrisak vrata maternice koji se nakon što ga ginekolog uzme boji po Papanicolaou, a mikroskopijom se detektiraju promijenjene epitelne stanice tzv. koilocitne stanice. Molekularnim metodama se omogućuje identifikacija specifičnih genotipova HPV-a, što je posebno važno za prognoziranje kod preinvazivnih cervikalnih lezija. Amplifikacijske metode kao što su lančana reakcija polimerazom za otkrivanje DNA te amplifikacija RNA postupkom reverzne transkripcije su metode izbora za genotipizaciju HPV-a. Imunohistokemijske metode bojanja p16 proteina koriste se za razlikovanje nisko i visokorizičnih intraepitelnih lezija. Kombinirano bojenje p16/Ki-67 pokazuje veću osjetljivost od konvencionalne citologije te se preporuča za detekciju visokorizičnih intraepitelnih lezija. (11)

### 3. CHLAMYDIA TRACHOMATIS

#### 3.1 MORFOLOGIJA I ŽIVOTNI CIKLUS

*Chlamydia trachomatis* (CT) je sitna, kokoidna bakterija koja sadrži obje nukleinske kiseline (DNA i RNA), u staničnoj stijenci ima unutarnju i vanjsku membranu te cirkularni genom. To je obligatna unutarstanična bakterija koja ne može sintetizirati vlastiti ATP već koristi onaj od domaćina te se zato naziva energetske parazitom. Javlja se u 2 oblika: kao elementarno tjelešce (ET) koje je zarazni oblik jer ima mogućnost preživljavanja u okolišu, te kao retikularno tjelešce (RT) koje je metabolički aktivno ali ne preživljava izvan stanice. U staničnoj stijenci ET-a i RT-a nalazi se lipopolisaharidni antigen koji je važan kod molekularne dijagnostike. Vanjska opna ET-a ima glavni protein (MOMP) koji se razlikuje u pojedinim serovara CT-a te se na tom svojstvu zasniva serološka dijagnostika CT-a. U MOMP-u se nalazi HSP-60, karakterističan proteinski antigen koji ima ulogu u imunopatološkim mehanizmima CT infekcije. Razlikujemo 2 biovara CT-a: biovar trahoma i biovar lymphogranuloma venerum (LGV). Oni se dalje dijele na serovare: A-C koji inficiraju konjuktivu, D-K koji su specifični za urogenitalni trakt te L1-L3 koji se nalaze u limfnim čvorovima. (12) Životni ciklus CT-a je jedinstven, te započinje vezanjem receptora i adhezina s površine ET-a na površinu stanice domaćina u dva koraka: reverzibilni i ireverzibilni. ET zatim ulazi u stanicu u endosome koji nastaje od stanične opne, te do kraja svog razvoja ET ostaje u endosomu. U ET-u dolazi do diferencijacije, mijenja se transkripcijski profil i eksprimiraju se bakterijski metabolički proteini, odnosno nastaje metabolički aktivno RT. U metabolički nepovoljnim uvjetima (npr. djelovanje interferonom gama) RT prestaje biti metabolički aktivno, a i dalje je otporno na antibiotike te je ovaj



oblik odgovoran za perzistenciju CT infekcije. Kada su uvjeti fiziološki RT se intenzivno dijeli i u njemu nastaju inkluzijska tjelešca koja su karakteristična za klamidije. Nakon što se podijeli RT se terminalno diferencira u ET nakon čega slijedi izlazak iz stanice domaćina. Izlazak ET-a iz stanice može rezultirati lizom stanice domaćina ili jednostavnom ekstruzijom gdje je stanična membrana domaćina očuvana. Nakon izlaza iz stanice novi ciklus može započeti. (13)

### **3.2 LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

Važno je voditi računa o kvaliteti uzetog uzorka, budući da je CT unutarstanični patogen potrebno je u uzorku imati dovoljan broj stanica. (12)

- Izolacija – metoda je kultiviranja na staničnim kulturama (HeLa, McCoy) te bojanja inkluzija. Bojanje može biti po Giemsi, Lugolovom otopinom, te bojanje monoklonskim protutijelima obilježenim fluorescentom bojom. Potrebno je voditi računa o vijabilnosti klamidija i kakvoći uzorka jer o tome ovise rezultati ove pretrage.
- Molekularne metode – hibridizacijske i amplifikacijske metode. Amplifikacijske metode su današnji standard pri dijagnostici CT-a. Koriste se polimerazna lančana reakcija (PCR) i ligazna lančana reakcija (LCR) koje imaju visoku osjetljivost i specifičnost.
- Detekcija antigena – metoda izravne imunofluorescence (DFA) koja služi za brzo testiranje te imunoenzimni test (EIA). Ovi testovi su slabije osjetljivi od izravne izolacije.

- Serološka dijagnostika – svoje mjesto pronalazi kod neonatalne pneumonije i LGV. Koriste se reakcija vezanja komplementa (RVK) i ELISA. Ne preporuča se za genitalnu CT infekciju jer se ne može pratiti dinamika titra protutijela.
- Mikroskopiranje – zbog veličine patogena moguće ga je prikazati svjetlosnim mikroskopom, međutim ova metoda nije dovoljno osjetljiva.

### **3.3 DIJAGNOSTIČKE METODE U PROBIRU ZA RAK VRATA MATERNICE**

U probiru za rak vrata maternice koristi se citologija (PAPA-test), tipiziranje onkogenih genotipova HPV-a te histološki pregled. Nakon abnormalnog nalaza PAPA-testa potrebna je daljnja evaluacija koja uključuje: ponavljanje PAPA-testa, kolposkopiju s histološkom evaluacijom ili rjeđe, kiruršku eksciziju. (14)

### 3.4 CITOLOŠKI NALAZ

Uzorak dobiven PAPA-testom može biti naznačen kao: uredan, bez abnormalnih stanica ali uz prisutne promjene povezane s upalom i/ili uzročnicima spolno prenosivih bolesti (SPB), nejasan ili abnormalan. Intraepitelne abnormalnosti povezane su s infekcijom onkogenim genotipovima HPV-a, prekanceroznim promjenama i karcinomom. (14)

Kada govorimo o pločastom epitelu onda se u terminologiji koristi naziv skvamozne intraepitelne lezije (SIL, eng, squamous intraepithelial lesions). Te lezije dijelimo na:

- Atipične skvamozne stanice (ASC, eng. atypical squamous cells) koje mogu biti neodređenog značenja (ASC-US, eng. of undetermined significance) ili se ne može isključiti visokorizična intraepitelna lezija (ASC-H, eng. high-grade squamous intraepithelial lesions).
- Niskorizična intraepitelna lezija (LSIL, eng. low-grade squamous intraepithelial lesion).
- Visokorizična intraepitelna lezija (HSIL, eng. high-grade squamous intraepithelial lesion).
- Planocelularni karcinom.

Kada je riječ o žljezdanom epitelu, te stanice mogu biti podrijetlom iz endocerviksa ili endometrija. Te lezije dijelimo na:

- Atipične glandularne stanice (AGC, eng. atypical glandular cells).
- Adenokarcinom in situ (AIS, eng. adenocarcinoma in situ).
- Adenokarcinom. (14)

### 3.5 HISTOLOŠKI NALAZ

Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) je premaligno stanje vrata maternice. Dijagnosticira se pomoću kolposkopije ili kirurške ekscizije. Razlikujemo niskorizične i visokorizične promjene po onkogenom potencijalu. Bethesda sustav je klasifikacijski sustav za terminologiju citoloških i histoloških promjena vrata maternice, donesen 1988. godine, a posljednja revizija je bila 2015. godine. Tri su stupnja težine neoplazije:

- CIN 1 je niskorizična lezija. Promjene se nalaze u donjoj trećini epitela uz prisutan citopatski učinak HPV-a – koilocitozu.
- CIN 2 se smatra visokorizičnom lezijom premda postoje varijacije u interpretaciji ove kategorije. Promjene zahvaćaju donje dvije trećine epitela.
- CIN 3 je visokorizična lezija. Promjene zahvaćaju više od donje dvije trećine epitela ili cijeli epitel (ranije se za ovu leziju koristio naziv teška displazija ili karcinom in situ).

Zbog teške reproduktivnosti nalaza CIN 2, ta se lezija često svrstava zajedno s CIN 3 kao CIN 2, 3 u nalazima. Američko društvo za kolposkopiju i cervikalnu patologiju je 2012. godine donijelo novu terminologiju gdje se histološke promjene nazivaju kao i citološke:

- CIN 1 se naziva LSIL.
- CIN 2 se zbog teškog tumačenja nalaza prema imunohistokemijskom nalazu dijeli na LSIL (p-16 negativan) i HSIL (p-16 pozitivan).
- CIN 3 se naziva HSIL.(15)

#### **4. POVEZANOST INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM I CHLAMYDIE TRACHOMATIS**

Postoje brojne studije koje pokazuju varijacije u prevalenciji CT-a u ko-infekciji s HPV-om. Populacije koje te studije proučavaju razlikuju se po nekim važnim karakteristikama koje mogu značajno utjecati na rezultate. Tako u populacijama žena koje nisu imale simptome je prevalencija ko-infekcije varirala između 2,7%-23,8%. (16–21) Dok je prevalencija ko-infekcije kod žena sa simptomima i/ili abnormalnim citološkim odnosno histološkim nalazima iznosila između 0,7%-58%. (22–25) U većini je studija uočeno da se CT infekcija češće pojavljuje kod žena koje također imaju HPV infekciju. U jednoj studiji napravljenoj u Italiji proučavala se populacija mladih žena na početku spolne aktivnosti, te je u toj skupini utvrđena prevalencija od 16% infekcije s CT i/ili HPV-om što nam govori o učestalosti te dvije spolno prenosive bolesti na početku spolne aktivnosti. Još jedan važan nalaz u toj studiji je da se HPV CT ko-infekcija dva puta češće javljala u žena koje nisu bile cijepljene tetravalentnim HPV cjepivom. (18) Isto tako, još su tri europske studije proučavale adolescentice i mlade žene dobnih skupina 16-26 godina, te je u svima pronađeno da se CT infekcija javlja češće među HPV pozitivnim ženama. (19,26,27) Nadalje, u studiji provedenoj na populaciji žena koje imaju simptome infekcije genitalnog trakta zabilježena je CT HPV ko-infekcija od 58%, s većom pojavnošću kod žena mlađih od 25 godina. (23) U jednoj velikoj prospektivnoj kohortnoj studiji, provedenoj u sklopu programa probira za SPB, ispitala se povezanost incidencije i perzistencije HPV infekcije s CT infekcijom. Ta je studija pokazala da je incidencija HPV infekcije značajno veća kod žena koje su od prije CT pozitivne, međutim nije dokazan značajan utjecaj CT infekcije na perzistenciju HPV-a. (28) U Južnoj Africi zabilježena je prevalencija CT HPV

ko-infekcije od 48% među populacijom mladih žena koje su bile testirane na još 3 SPB, važno je naglasiti da se u ovoj populaciji češće pojavljivala CT HPV HSV2 ko-infekcija nego samo CT HPV ko-infekcija. (24) U Brazilu je nađena učestalost ko-infekcije HPV-om i CT-om od 12,5% kod žena koje su imale normalne citološke nalaze. (17) Međutim, Verteramo et al. te Liu et al. su u svojim studijama na većim populacijama žena pokazali značajnu povezanost CT-a u ko-infekciji s HR-HPV infekcijom ukazujući na važnost testiranja žena koje imaju abnormalan citološki nalaz na CT infekciju. (29,30) Također, u još jednoj studiji o prevalenciji CT infekcije provedenoj u Kolumbiji nije pronađena razlika između ko-infekcije HPV-om i CT-om kod žena s normalnim i abnormalnim citološkim nalazima. (31) Obzirom na činjenicu da je za razvitak cervikalne neoplazije potrebna perzistentna HPV infekcija provedene su studije koje su ispitivale međuodnos CT infekcije i HPV perzistencije. Na sveučilištu u Indianapolisu su provedene dvije studije koje govore o perzistenciji HPV infekcije, najvažniji nalaz u tim studijama je produženi klirens HPV infekcije kod ko-infekcije s CT-om te trostruko povišeni rizik od HPV perzistencije kod mladih djevojaka zaraženih s CT-om. (32,33) Nadalje, Samoff et al. su u svojoj studiji, provedenoj na adolescenticama, također pokazali značajnu povezanost HPV i CT ko-infekcije sa perzistencijom HPV-a, njihov nalaz govori u prilog tome kako CT rano nakon infekcije utječe na perzistenciju HPV-a. (34) Također, u skladu s nalazima prethodnih studija, jedna je velika kohortna studija u Švedskoj potvrdila povećani rizik za HPV perzistenciju kod žena koje su imale CT infekciju te kod seropozitivnih žena na CT protutijela. (8)

## 5. HPV GENOTIPOVI U KO-INFEKCIJI S CT-OM

Kada govorimo o HPV genotipovima koji se pojavljuju u ko-infekciji s CT-om, većina radova javlja češće pojavljivanje visokorizičnih genotipova. U presječnim studijama koje analiziraju HPV genotipove koji se pojavljuju u ko-infekciji s CT-om najčešće se kao nalaz javlja HPV 16, koji je ujedno i najčešći HPV genotip nađen uopće. (16,35,36) Nadalje, u studijama koje su proučavale preinvazivne lezije cerviksa te karcinom cerviksa, pronađena je značajna povezanost CT ko-infekcije s multiplim HPV genotipovima. (23,37) Najčešći genotip koji je bio pronađen je HPV 16 a zatim HPV 18. (38,39) Također, osim HPV 16 i 18, neke druge studije su javljale veću prevalenciju ostalih HR-HPV-a što bi moglo biti povezano s karakteristikama proučavane populacije. Međutim, i u tim je studijama HPV CT ko-infekcija češća u žena zaraženih multiplim HPV genotipovima, a najčešći genotipovi koji su se pojavljivali su HPV 16, HPV 18, HPV 33, HPV 39, HPV 66. (26,40,41) Verteramo et al. su pronašli da je čak 65,6% žena koje imaju HPV CT ko-infekciju zaraženo s HR-HPV genotipovima. (42) Zanimljivo, u jednoj presječnoj studiji u Kini nađeno je da je rizik za abnormalan nalaz cervikalne citologije značajno povećan kod ko-infekcije CT-a s HR-HPV genotipovima. (41) Također, longitudinalna kohortna studija u Finskoj je pokazala mnogostruko veći rizik od razvoja SIL-a kod mladih žena (<22 godine) koje su HPV i CT pozitivne. Naime, iako je ta populacija bila cijepljena cjepivom protiv HPV 16 i 18, rizik je svejedno bio povećan kada se u obzir uzela CT ko-infekcija, to govori u prilog tome da CT infekcija pogoduje i drugim genotipovima HPV-a. (43) Međutim, u jednoj europskoj presječnoj studiji koja je proučavala populaciju mladih žena, koje su podložnije spolno prenosivim infekcijama zbog nezrelog cervikalnog epitela, nije nađena povezanost ko-infekcije CT-om i HR-HPV-om. (19)

## 6. HPV CT KO-INFEKCIJA I CERVIKALNE LEZIJE

Za nastanak cervikalnih lezija nužna je perzistentna infekcija HPV-om, ali i djelovanje nekih drugih ko-faktora. Mnoga su istraživanja dokazala da se HPV CT ko-infekcija češće pronalazi kod žena s cervikalnim lezijama u usporedbi sa zdravim ženama. (44) Također, jedna je metaanaliza pokazala da CT HPV ko-infekcija povećava rizik od razvoja karcinoma cerviksa. (45) Međutim, isto tako je pronađen povećan rizik od nastanka karcinoma cerviksa i kod samostalne infekcije CT-om, što nam govori da i samostalnu infekciju CT-om trebamo promatrati kao prediktivni čimbenik u karcinogenezi cerviksa. (45) Ova je studija povezala CT infekciju s povećanim rizikom za karcinom pločastog epitela cerviksa te adenokarcinoma, što se objašnjava time da su predilekcijska mjesta za CT infekciju endocerviks i skvamokolumnna granica. (45) U Meksiku je jedna studija pokazala statistički značajnu povezanost između HPV CT koinfekcije s razvojem CIN1 i CIN3, te nešto veću učestalost cervikalnog karcinoma. (46) Nadalje, više je studija pokazalo da je rizik za razvoj CIN 2 povećan kod samostalne CT infekcije kao i kod ko-infekcije s HR-HPV. Ovaj nalaz govori u prilog tome da CT infekcija sudjeluje u ranoj cervikalnoj karcinogenezi. (47,48) Isto tako, važno je naglasiti da postoji povećan rizik od abnormalnih citoloških nalaza kod CT HPV ko-infekcije. Neke studije pokazuju povećanu učestalost niskorizičnih lezija kod žena s CT HPV ko-infekcijom. (40,49) Dok su Ji et al. dokazali mnogostruko povećan rizik za HSIL kod CT HPV ko-infekcije u usporedbi s HPV monoinfekcijom, ali su također i svi slučajevi cervikalnog karcinoma u ovoj studiji imali CT HPV ko-infekciju. (41) U Italiji, jedna je presječna studija pokazala da je u populaciji žena s abnormalnim citološkim nalazom, a koje su također CT i HPV pozitivne, 3 puta veći rizik za abnormalan citološki i histološki nalaz. (25) Ipak neke studije nisu pronašle značajnu



povezanost HPV CT ko-infekcije s cervikalnim lezijama, iako se bilježila veća učestalost CT ko-infekcije. (22,38,50–53) Takvi negativni nalazi bi se mogli objasniti karakteristikama istraživane populacije, malim uzorkom te različitim metodama koje su se koristile u dijagnostici.

## **7. SOCIODEMOGRAFSKI POKAZATELJI POVEZANI SA CT HPV KO-INFEKCIJOM**

Poznato je da se spolno prenosive bolesti češće javljaju u populaciji adolescentica i mladih žena, to se objašnjava većim brojem spolnih partnera u toj dobi, smanjenom upotrebom mehaničke zaštite te nezrelim epitelom spolnog sustava. HPV i CT su spolno prenosivi uzročnici bolesti te se očekuje da se u ko-infekciji pojavljuju češće u mlađim dobnim skupinama. U dvije studije je dokazana značajna povezanost dobi mlađe od 25 godina s prevalencijom CT HPV ko-infekcije. (20,54) Također, učestalost spolno prenosivih bolesti varira ovisno o geografskoj lokaciji s većom prevalencijom u zemljama u razvoju. Tako je nekoliko afričkih studija pokazalo veću prevalenciju CT HPV ko-infekcije u odnosu na druge zemlje. (24,55) Nadalje, važan rizični faktor za spolno prenosive bolesti je niži socioekonomski status, te su tim bolestima podložnije etničke manjine. To nam potvrđuje studija o perzistenciji HPV infekcije, gdje su Shew et al. pokazali značajnu povezanost CT HPV ko-infekcije te perzistencije HPV infekcije i to na populaciji mladih žena pripadnica etničkih manjina koje su bile slabijeg socioekonomskog statusa. U toj studiji je nađena i značajna povezanost ko-infekcije i HPV perzistencije te većeg broja spolnih partnera. (33) Slično, u presječnoj studiji u Kini pronađena je značajno veća

učestalost CT HPV ko-infekcije kod neudatih žena te žena koje su prijavile broj spolnih partnera veći od 2, što je u skladu s već poznatim rizičnim faktorima za spolno prenosive bolesti. (41) Također je poznato da redovno korištenje mehaničke zaštite pri spolnom odnosu smanjuje učestalost spolno prenosivih bolesti. Tako je u jednoj američkoj studiji pokazano da je perzistencija HPV-a bila češća kod mladih žena koje su prijavile rjeđe korištenje mehaničke zaštite (<60%), iako nije istražena povezanost CT HPV ko-infekcije s korištenjem mehaničke zaštite u toj je populaciji žena ko-infekcija bila česta (45,4%). (32)

## **8. ZAKLJUČAK**

Brojne studije pokazuju da CT ko-infekcija povećava rizik za HPV perzistenciju. Prevalencija CT HPV ko-infekcije je značajno velika. CT se češće nalazi u ko-infekciji s HR-HPV genotipovima odgovornima za razvoj preinvazivnih i invazivnih lezija cerviksa. Cervikalne lezije svih stupnjeva povezane su sa CT HPV ko-infekcijom. Potrebno je razviti strategiju za testiranje na CT zajedno s HPV-om te djelovati prema prevenciji.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc Jasmini Vraneš na susretljivosti, razumijevanju i pomoći prilikom pisanja rada.

Hvala mojoj obitelji, roditeljima Davorki i Josipu, te bratu Filipu, koji su mi bili najveći oslonac i podrška tijekom cijelog školovanja.

Hvala svim mojim prijateljima, a posebno Petri koja je učinila studiranje ljepšim.

## 10. LITERATURA

1. Sexually transmitted infections [Internet]. WHO. 2022 [cited 2023 Jun 1]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
2. Ljubin-Sternak S, Meštrović T. Chlamydia trachomatis and Genital Mycoplasmas: Pathogens with an Impact on Human Reproductive Health . J Pathog. 2014;2014:1–15.
3. Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: Implications for HPV status and cervical cancer. Vol. 289, Archives of Gynecology and Obstetrics. Springer Verlag; 2014. p. 715–23.
4. WHO. Cervical cancer [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
5. Choi S, Ismail A, Pappas-Gogos G, Boussios S. HPV and Cervical Cancer: A Review of Epidemiology and Screening Uptake in the UK. Vol. 12, Pathogens. MDPI; 2023.
6. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006 Aug 21;24(SUPPL. 3).
7. Paavonen J. Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract: State of the art. Vol. 44, Annals of Medicine. 2012. p. 18–28.

8. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Törnberg S, Hansson BG, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2005 Aug 10;116(1):110–5.
9. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. Vol. 772, Mutation Research - Reviews in Mutation Research. Elsevier B.V.; 2017. p. 3–12.
10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. Vol. 100B. 2012.
11. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. In: Ted. W. Post, editor. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [cited 2023 Jun 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations?search=LABORATORY%20DIAGNOSES%20OF%20HPV&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#](https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations?search=LABORATORY%20DIAGNOSES%20OF%20HPV&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#)
12. Smilja Kalenić. Medicinska mikorbiologija. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
13. Murray SM, McKay PF. Chlamydia trachomatis: Cell biology, immunology and vaccination. Vol. 39, Vaccine. Elsevier Ltd; 2021. p. 2965–75.
14. Crum CP, Huh WK, Einstein MH. Cervical cancer screening: The cytology and human papillomavirus report. In: Ted. W. Post, editor. UpToDate [Internet].

Waltham, MA: UpToDate; 2023 [cited 2023 Jun 6]. Available from:  
[https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-the-cytology-and-human-papillomavirus-report?sectionName=Intraepithelial%20cell%20abnormalities&topicRef=3216&anchor=H13&source=see\\_link#H3139741381](https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-the-cytology-and-human-papillomavirus-report?sectionName=Intraepithelial%20cell%20abnormalities&topicRef=3216&anchor=H13&source=see_link#H3139741381)

15. Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention. In: Ted. W. Post, editor. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [cited 2023 Jun 6]. Available from:  
<https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention?csi=09858748-5a8d-4fbe-a53d-9a338d37664e&source=contentShare#>
16. Panatto D, Amicizia D, Bianchi S, Frati ER, Zotti CM, Lai PL, et al. Chlamydia trachomatis prevalence and chlamydial/HPV co-infection among HPV-unvaccinated young Italian females with normal cytology. *Hum Vaccin Immunother.* 2015 Jan 1;11(1):270–6.
17. Costa-Lira E, Jacinto AHVL, Silva LM, Napoleão PFR, Barbosa-Filho RAA, Cruz GJS, et al. Prevalence of human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis infections in Amazonian women with normal and abnormal cytology. *Genetics and Molecular Research.* 2017 Apr 28;16(2).
18. Bianchi S, Boveri S, Igidbashian S, Amendola A, Urbinati AMV, Frati ER, et al. Chlamydia trachomatis infection and HPV/Chlamydia trachomatis co-infection

- among HPV-vaccinated young women at the beginning of their sexual activity. Arch Gynecol Obstet. 2016 Nov 1;294(6):1227–33.
19. Silva J, Cerqueira F, Ribeiro J, Sousa H, Osório T, Medeiros R. Is Chlamydia trachomatis related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study. Arch Gynecol Obstet. 2013;288(3):627–33.
  20. Bellaminutti S, Seraceni S, de Seta F, Gheit T, Tommasino M, Comar M. HPV and Chlamydia trachomatis co-detection in young asymptomatic women from high incidence area for cervical cancer. J Med Virol. 2014 Nov 1;86(11):1920–5.
  21. Fogue P, Djeudong G, Bouting G, Aglago E, Simo G, Lueong S. Molecular characterization of lower vaginal swabs for Human papilloma virus in association with Chlamydia trachomatis infection in Cameroonian Women. J Infect Public Health. 2018 May 1;11(3):314–20.
  22. Martinelli M, Musumeci R, Rizzo A, Muresu N, Piana A, Sotgiu G, et al. Prevalence of chlamydia trachomatis infection, serovar distribution and co-infections with seven high-risk HPV types among Italian women with a recent history of abnormal cervical cytology. Int J Environ Res Public Health. 2019 Sep 1;16(18).
  23. Seraceni S, Campisciano G, Contini C, Comar M. HPV genotypes distribution in Chlamydia trachomatis co-infection in a large cohort of women from north-east Italy. J Med Microbiol. 2016 May 1;65(5):406–13.

24. Menezes LJ, Pokharel U, Sudenga SL, Botha MH, Zeier M, Abrahamsen ME, et al. Patterns of prevalent HPV and STI co-infections and associated factors among HIV-negative young Western Cape, South African women: The EVRI trial. *Sex Transm Infect.* 2018 Feb 1;94(1):55–61.
25. Ciervo A, Mancini F, Vescio F, Mochi S, Accardi L, Di Bonito P. HPV and Chlamydia trachomatis coinfection in women with Pap smear abnormality: baseline data of the HPV Pathogen ISS study. *Infez Med.* 2018 Jun 1;26(2):139-144
26. Denks K, Spaeth EL, Jöers K, Randoja R, Talpsep T, Ustav M, et al. Coinfection of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and human papillomavirus among patients attending STD clinics in Estonia. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(8):714–8.
27. Panatto D, Amicizia D, Bianchi S, Frati ER, Zotti CM, Lai PL, et al. Chlamydia trachomatis prevalence and chlamydial/HPV co-infection among HPV-unvaccinated young italian females with normal cytology. *Hum Vaccin Immunother.* 2015 Jan 1;11(1):270–6.
28. Vriend HJ, Bogaards JA, van Bergen JEAM, Brink AATP, van den Broek IVF, Hoebe CJPA, et al. Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without Chlamydia trachomatis co-infection. *Cancer Med.* 2015 Oct 1;4(10):1589–98.



29. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, Calzolari E, Bucci M, Osborn J, et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis.* 2009 Feb 12;9.
30. Liu J, Liu W, Liu Y, Zhou X, Zhang Z, Sun Z. Prevalence of microorganisms co-infections in human papillomaviruses infected women in Northern China. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Mar 1;293(3):595–602.
31. Molano M, Weiderpass E, Posso H, Morr  SA, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of *Chlamydia trachomatis* infections in women from Bogota, Colombia. *Sex Transm Infect.* 2003 Dec;79(6):474-8.
32. Shew ML, Dennis Fortenberry J, Tu W, Juliar BE, Batteiger BE, Qadadri B, et al. Association of Condom Use, Sexual Behaviors, and Sexually Transmitted Infections With the Duration of Genital Human Papillomavirus Infection Among Adolescent Women. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Feb;160(2):151-6.
33. Shew ML, Ermel AC, Weaver BA, Tong Y, Tu W, Kester LM, et al. Association of *chlamydia trachomatis* infection with redetection of human papillomavirus after apparent clearance. *Journal of Infectious Diseases.* 2013 Nov 1;208(9):1416–21.
34. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, Sternberg M, Sawyer MK, Swan D, et al. Association of *Chlamydia trachomatis* with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol.* 2005 Oct;162(7):668–75.

35. Calil LN, Igansi CN, Meurer L, Albano Edelweiss MI, Bozzetti MC. Chlamydia trachomatis and human papillomavirus coinfection: association with p16INK4a and Ki67 expression in biopsies of patients with pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Braz J Infect Dis*. 2011 Mar-Apr;15(2):126-31.
36. Tavares MCM, De Macêdo JL, De Lima SF, De Andrade Heráclio S, Amorim MMR, De Mascena Diniz Maia M, et al. Chlamydia trachomatis infection and human papillomavirus in women with cervical neoplasia in Pernambuco-Brazil. *Mol Biol Rep*. 2014;41(2):865–74.
37. Paba P, Bonifacio D, Di Bonito L, Ombres D, Favalli C, Syrjänen K, et al. Co-expression of HSV2 and Chlamydia trachomatis in HPV-positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracellular pathways. *Intervirology*. 2008 Nov;51(4):230–4.
38. Tavares MCM, De Macêdo JL, De Lima SF, De Andrade Heráclio S, Amorim MMR, De Mascena Diniz Maia M, et al. Chlamydia trachomatis infection and human papillomavirus in women with cervical neoplasia in Pernambuco-Brazil. *Mol Biol Rep*. 2014;41(2):865–74.
39. Quinónez-Calvache EM, Ríos-Chaparro DI, Ramírez JD, Soto-De León SC, Camargo M, Río-Ospina L Del, et al. Chlamydia trachomatis Frequency in a Cohort of HPV-infected colombian women. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1).
40. Wohlmeister D, Vianna DRB, Helfer VE, Gimenes F, Consolaro MEL, Barcellos RB, et al. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with

- intraepithelial alterations in cervix samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 Feb 1;111(2):106–13.
41. Ji Y, Ma XX, Li Z, Peppelenbosch MP, Ma Z, Pan Q. The Burden of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis Coinfection in Women: A Large Cohort Study in Inner Mongolia, China. *Journal of Infectious Diseases*. 2019 Jan 7;219(2):206–14.
  42. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, Calzolari E, Bucci M, Osborn J, et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis*. 2009 Feb 12;9.
  43. Adhikari I, Eriksson T, Harjula K, Hokkanen M, Apter D, Nieminen P, et al. Association of Chlamydia trachomatis infection with cervical atypia in adolescent women with short-term or long-term use of oral contraceptives: a longitudinal study in HPV vaccinated women. *BMJ Open*. 2022 Jun 1;12(6).
  44. Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: Implications for HPV status and cervical cancer. *Arch Gynecol and Obstet*. 2014 Apr;289(4):715–23.
  45. Zhu H, Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. Chlamydia trachomatis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(13):e3077.
  46. Escarcega-Tame MA, López-Hurtado M, Escobedo-Guerra MR, Reyes-Maldonado E, Castro-Escarpulli G, Guerra-Infante FM. Co-infection between

- genotypes of the human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* in Mexican women. *Int J STD AIDS*. 2020 Nov 1;31(13):1255–62.
47. Lehtinen M, Ault KA, Lyytikäinen E, Dillner J, Garland SM, Ferris DG, et al. *Chlamydia trachomatis* infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect*. 2011 Aug;87(5):372–6.
  48. Lima LDM, Hoelzle CR, Simões RT, Lima MIDM, Fradico JRB, Mateo ECC, et al. Sexually transmitted infections detected by multiplex real time PCR in asymptomatic women and association with cervical intraepithelial neoplasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2018;40(9):540–6.
  49. Magalhães PAF, Miranda CAN, Lima ÉG, Moizéis RNC, de Lima DBS, Cobucci RNO, et al. Genital tract infection with *Chlamydia trachomatis* in women attended at a cervical cancer screening program in Northeastern from Brazil. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 May 1;291(5):1095–102.
  50. De Paula FDF, Fernandes AP, Do Carmo BB, Vieira DCD, Dutra MS, Dos Santos CGM, et al. Molecular detection of *Chlamydia trachomatis* and HPV infections in cervical samples with normal and abnormal cytopathological findings. *Diagn Cytopathol*. 2007 Apr;35(4):198–202.
  51. Sangpichai S, Patarapadungkit N, Pientong C, Ekalaksananan T, Chaiwiriyaikul S, Thongbor R, et al. *Chlamydia trachomatis* infection in high-risk human papillomavirus based on cervical cytology specimen. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(12):3843–7.

52. Bhatla N, Puri K, Joseph E, Kriplani A, Iyer VK, Sreenivas V. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia-A pilot study. *Indian J Med Res.* 2013 Mar;137(3):533-9.
53. Quint KD, de Koning MNC, Geraets DT, Quint WGV, Pirog EC. Comprehensive analysis of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis in in-situ and invasive cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009 Sep;114(3):390–4.
54. Pereira SMM, Etlinger D, Aguiar LS, Peres SV, Longatto Filho A. Simultaneous Chlamydia trachomatis and HPV infection in pregnant women. *Diagn Cytopathol.* 2010 Jun;38(6):397–401.
55. Fowotade A, Osisanwo DA, Bakare RA. Human papillomavirus infection among women attending family planning clinic in Nigeria: prevalence, correlates, and co-infection with Chlamydia trachomatis. *J Immunoassay Immunochem.* 2018 Jul 4;39(4):390–402.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 27.04.1997. godine u Zadru, gdje sam završila osnovnu školu i opću gimnaziju. 2017. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja sam sudjelovala u brojnim volonterskim aktivnostima te bila član raznih studentskih organizacija. U akademskoj godini 2021./2022. dobila sam Dekanovu nagradu za sudjelovanje u projektu *Budi mRak*, čiji je cilj bio poticanje mladih na cijepljenje protiv HPV-a. Ljeto 2021. godine provela sam na studentskoj razmjeni u Poljskoj, u sveučilišnoj bolnici Biziel, na odjelu gastroenterologije. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.