

# Učestalost infekcije bakterijom Chlamydia trachomatis u žena Splitsko-dalmatinske županije

---

Singolo, Renata

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:885583>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**

Repository / Repozitorij:



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Diplomski sveučilišni studij  
*Biotehnologija u medicini*

*Renata Singolo*

*Učestalost infekcije bakterijom Chlamydia trachomatis u žena Splitsko-  
dalmatinske županije*

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Diplomski sveučilišni studij  
*Biotehnologija u medicini*

*Renata Singolo*

*Učestalost infekcije bakterijom Chlamydia trachomatis u žena Splitsko-dalmatinske županije*

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: *doc.prim.dr.sc. Vanja Kaliterna, dr.med., specijalist medicinske mikrobiologije*

UNIVERSITY OF RIJEKA  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY  
Graduate programme  
*Biotechnology in medicine*

*Renata Singolo*

*The prevalence of Chlamydia trachomatis infection among women in Split  
and Dalmatia Country*

Diploma thesis

Rijeka, 2022.

Diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_  
pred povjerenstvom:

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

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

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

Rad ima 46 stranica, 9 slika, 8 tablica i 64 literaturnih navoda

## **Sažetak**

*Chlamydia trachomatis*, sićušna obligatna unutarstanična gram-negativna bakterija, najčešći je uzročnik bakterijskih spolno prenosivih bolesti u svijetu. Kod 70% žena i 50% muškaraca infekcija ovom bakterijom javlja se bez simptoma što uzrokuje odgođenu dijagnozu, neprestano širenje zaraze te povećava rizik za razvoj dugoročnih problema s reproduktivnim zdravljem. Najugroženija skupina je mlađa ženska seksualno aktivna populacija (20-25 godina). Cilj provedenog istraživanja bio je odrediti učestalost klamidijske infekcije kod žena Splitsko-dalmatinske županije te prevalenciju infekcije kod rizične skupine (žene mlađe od 25 godina). Također, na osnovu dobivenih rezultata zaključiti da li je potrebno uvođenje metode probira kod najugroženije skupine. Uzorci 1000 asimptomatskih žena analizirani su metodom *realtime* PCR.

Učestalost klamidijske infekcije u populaciji asimptomatskih žena Splitsko-dalmatinske županije iznosila je 2%. Pokazana je statistički značajna razlika prevalencije infekcije kod žena mlađih od 25 godina, koje su rizična skupina za komplikacije klamidijske infekcije, poteškoće u trudnoći i sterilitet, u odnosu na žene starije od 25 godina. Također, pokazalo se kako drugi mikroorganizmi u donjem dijelu spolnog sustava žena pogoduju klamidijskoj infekciji, osobito statistički značajni podaci su bili infekcija HPV-a s *C. trachomatis*. S obzirom da je klamidijska infekcija uglavnom asimptomatska, a pravovremena dijagnoza i liječenje znatno smanjuju prijenos zaraze i moguće komplikacije, preporuča se uvođenje metode probira najugroženije populacije (mlađi od 25 godina). Infekcija *C. trachomatis* je glavni preventibilni čimbenik razvoja steriliteta u žena zbog čega je probir žena mlađih od 25 godina svrstan među najkorisnije i najisplativije preventivne strategije kod steriliteta.

## **Ključne riječi**

Klamidijska infekcija, asimptomatska infekcija, prevalencija infekcije, rizična populacija, sterilitet, probir

## Summary

*Chlamydia trachomatis*, a tiny obligate intracellular gram-negative bacterium, is the most common cause of bacterial sexually transmitted diseases in the world. In 70% of women and 50% of men, infection with this bacterium occurs without symptoms which causes delayed diagnosis, constant spread of infection and increases the risk of developing long-term problems with reproductive health. The most vulnerable group is the younger female sexually active population (20-25 years old). The aim of the study was to determine the frequency of chlamydial infection among women in Split and Dalmatia Country and prevalence of infection in the risk group (women under 25 years of age). Also, on the basis of the obtained results, conclude whether it is necessary to introduce a screening method for the most vulnerable group. The samples of 1000 asymptomatic women were analyzed by the *realtime* PCR method.

The prevalence of chlamydial infection in the population of asymptomatic women in Split and Dalmatia Country was 2%. A statistically significant difference in the prevalence of infection in women under 25 years of age, who are a risk group for chlamydial infection complications, pregnancy difficulties and sterility, was shown compared to women over 25 years of age. Also, it was shown that other microorganisms in the lower part of the female genital system favor chlamydial infection, particularly statistically significant data were HPV infection with *C. trachomatis*. Given that chlamydial infection is mostly asymptomatic, and timely diagnosis and treatment significantly reduce the transmission of infection and possible complication, it is recommended to introduce a screening method for the most vulnerable population (under 25 years of age). Chlamydial infection is the main preventable factor in the development of sterility in women, which is why the screening of women under 25 years of age is classified as one of the most useful and cost-effective preventive strategies for sterility.

**Key words**

Chlamydial infection, asymptomatic infection, prevalence of infection, risk population, sterility, screening



## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Klasifikacija i morfologija bakterije <i>C. trachomatis</i> .....	1
1.2. Serotipovi bakterije <i>C. trachomatis</i> .....	2
1.3. Životni ciklus bakterije <i>C. trachomatis</i> .....	3
1.4. Epidemiologija infekcije i rizični faktori .....	4
1.5. Klinička slika infekcije bakterijom <i>C. trachomatis</i> .....	5
1.5.1. Urogenitalne infekcije kod žena .....	5
1.5.2. Klinička slika infekcije kod muškaraca .....	6
1.5.3. Klinička slika infekcije kod žena i muškaraca .....	6
1.6. Tijek infekcije bakterijom <i>C. trachomatis</i> .....	8
1.7. Perzistencija bakterije <i>C. trachomatis</i> .....	10
1.8. Dijagnostika infekcije bakterijom <i>C. trachomatis</i> .....	12
1.9. Terapija infekcije bakterijom <i>C. trachomatis</i> .....	14
2. CILJ RADA .....	15
3. MATERIJALI I METODE .....	16
3.1. Uzorkovanje za dijagnostiku klamidijske infekcije .....	17
3.2. Metoda dijagnostike bakterije <i>C. trachomatis</i> .....	19
3.3. Statistička obrada rezultata .....	25
4. REZULTATI .....	26
5. RASPRAVA .....	31
6. ZAKLJUČAK .....	36
7. LITERATURA .....	37
8. ŽIVOTOPIS .....	44

## 1. UVOD

*Chlamydia trachomatis* obligatna je unutarstanična, gram-negativna bakterija prvi put izolirana 1959. godine iz spolnog sustava (1). Taj sićušni nepokretni mikroorganizam najčešći je uzročnik bakterijskih spolno prenosivih infekcija (*sexually transmitted infections, STIs*) u svijetu, s više od 130 milijuna novih infekcija godišnje (WHO, 2019). Uzročnik je akutnog morbiditeta i dugoročnih problema s reproduktivnim zdravljem. Posebno ugrožena je mlađa ženska seksualno aktivna populacija (20-25 godina) kod kojih je zabilježena najveća prevalencija klamidijske infekcije (2). Većina infekcija, 70% u žena i 50% u muškaraca, je asimptomatska što rezultira odgođenom dijagnozom, neprestanim prijenosom zaraze te većim rizikom za razvoj komplikacija klamidijske infekcije (3).

### 1.1. Klasifikacija i morfologija bakterije *C. trachomatis*

Naziv *Chlamydia trachomatis* potječe od grčkog *χλαμύδα* što znači ogrtač, a simbolizira način na koji je nakupina bakterija omotana oko jezgre zaražene stanice. Filogenetski pripada domeni *Eubacteria*, koljenu *Chlamydiae*, razredu *Chlamydiae*, redu *Chlamydiales*, porodici *Chlamydiaceae* te rodu *Chlamydia* (4). Premda je prije smatrana virusom, vrsta *Chlamydia trachomatis* sadrži unutarnju i vanjsku ovojnicu, obje nukleinske kiseline (RNK i DNK), prokariotske ribosome te je osjetljiva na antimikrobne lijekove što je čini dijelom bakterijskog svijeta (5). Iako se smatra gram-negativnom bakterijom, nema mehanizam sinteze energije (ATP-a) već preko ATP/ADP translokaze koristi ATP stanice domaćina zbog čega se *C. trachomatis* smatra energetskim parazitom (6). Javlja se u dva morfološki i funkcionalno različita oblika: elementarno tjelešce (ET) promjera 0,3  $\mu\text{m}$ , koje predstavlja metabolički neaktivan ali zarazan oblik te retikularno tjelešce (RT) promjera 1,0  $\mu\text{m}$ , koje predstavlja metabolički aktivan ali nezarazan oblik (7).

## 1.2. Serotipovi bakterije *C. trachomatis*

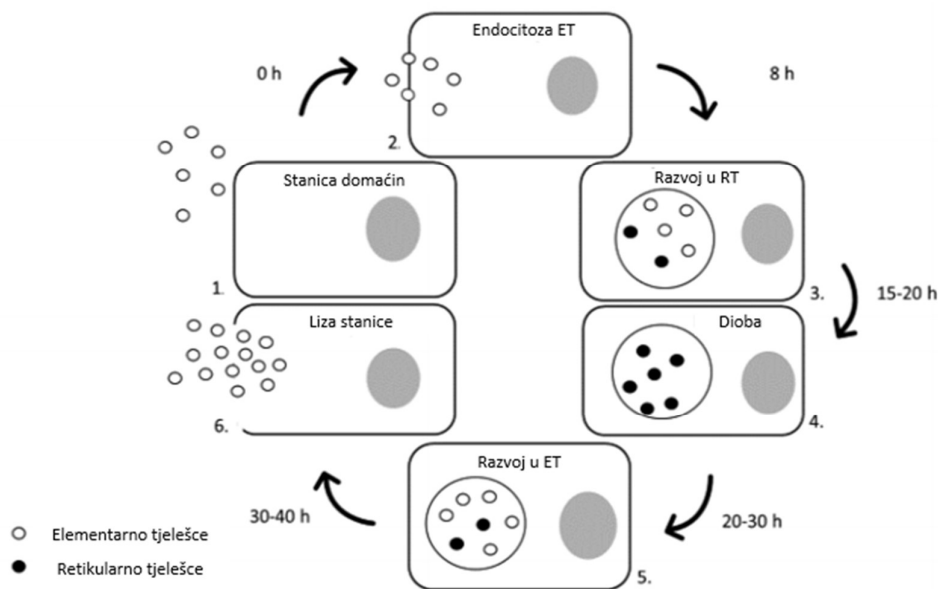
Karakteristično za rod *Chlamydia* je prisutnost termostabilnog antigena, odnosno lipopolisaharida (LPS) u staničnoj stijenci elementarnog i retikularnog tjelešca. Također karakteristično za rod i vrstu, sadrže tkivno specifični termolabilni antigen koji potiče imunitet te ima funkciju porina za prijenos aminokiselina i ugljikohidrata na glavnom proteinu vanjske membrane (*MOMP*, *major outer membrane protein*) koji je kodiran genom *ompA*. Taj površinski peptid elementarnog tjelešca važan je za serološku tipizaciju jer na svoje četiri varijabilne domene (VD1-VD4) nosi epitope specifične za određene serotipove (8). Do sada je identificirano 19 različitih serotipova. Serotipovi A-C povezani su s trahomom, D-K s urogenitalnim infekcijama, te L1-L3 s *lymphogranulomom venerum* (LGV). Iz urogenitalnog trakta izolirano je 11 serotipova koji se razlikuju po imunopatogenosti te osjetljivosti na imunološki odgovor domaćina (9). Najčešći urogenitalni serotipovi (D, E i F) su najmanje imunogeni pa su povezani s asimptomatskim infekcijama, a to im omogućuje širenje u populaciji.

**Tablica 1.** Podjela *C. trachomatis* po serovaru i biovaru te pripadajućom kliničkom slikom

Serovar	Biovar	Klinička slika
A, B, Ba, C	<i>Trachoma</i>	Trahom
D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J, K	<i>Trachoma</i>	Konjuktivitis
B, C, D, E, F, G, H, I, K, L3	<i>Trachoma</i>	Uretritis, cervicitis, salpingitis, faringitis
L1, L2, L2a, L2b, L3	<i>Lymphogranuloma venerum</i>	<i>Lymphogranuloma venerum</i> , limfopatija, Favre-Durand-Nicolas bolest

### 1.3. Životni ciklus bakterije *C. trachomatis*

Životni ciklus bakterije *C. trachomatis* razlikuje se od drugih bakterija. Elementarno tjelešće (ET), kao zarazni oblik bakterije pričvrsti se na stanicu domaćina adhezinima te potom fagocitozom, odnosno endocitozom ulazi u stanicu. Nekoliko sati nakon ulaska dolazi do sinteze nukleinskih kiselina (DNK i RNK) i proteina, inhibira se spajanje endosoma s lizosomom, te se nakon toga elementarna tjelešca transformiraju u metabolički aktivna retikularna tjelešca (RT). Ona se unutar vakuole počinju dijeliti, pri čemu se vakuola povećava te nastaju inkluzijska tjelešca koja su karakteristična za klamidiju. Nakon otprilike 24 sata RT se reorganiziraju natrag u ET, dolazi do pucanja vakuole, odnosno lize stanice domaćina te se ET oslobađaju i započinju novi ciklus infekcije (8).



**Slika 1.** Razvojni ciklus *C. trachomatis*. (Elementarno tjelešće se približava stanici domaćinu (1) te ulazi u nju endocitozom (2). Elementarna tjelešca formiraju inkluziju te se transformiraju u retikularna tjelešca (3). Retikularna tjelešca se repliciraju (4) nazad u elementarna (5) koja lizom stanice izlaze iz stanice domaćina (6).

#### 1.4. Epidemiologija infekcije i rizični faktori

Iako su procjene incidencije infekcija bakterijom *C. trachomatis* samo približne zbog različitih sustava prijavljivanja u različitim zemljama te prirode infekcije koja je uglavnom asimptomatska, prema dostupnim podacima godišnje se registrira 700 milijuna infekcija od kojih je 100 milijuna novih slučajeva. U SAD-u se godišnje javi 4 milijuna, a u Europi 10 milijuna novih slučajeva infekcije (WHO, 2017.). Kada bi se uključile asimptomatske kao i kronične infekcije stvarna incidencija bi bila 2 do 3 puta veća od zabilježene. Klamidijska infekcija najčešća je u adolescentnoj dobi, češće se javlja kod žena nego kod muškaraca. Prema istraživanjima prevalencija klamidijske infekcije iznosi 2-17% kod žena mlađih od 25 godina, dok kod muškaraca mlađih od 25 godina iznosi 1-4% (10,11). Stopa prevalencije smanjena je u sredinama koje su uvele *screening* metode kao mjere prevencije širenja klamidijske infekcije i otkrivanja asimptomatskih infekcija koje su odgovorne za održavanje *C. trachomatis* trajno u populaciji (12).

Dob predstavlja najveći faktor rizika za spolno prenosive bolesti te je glavni socijalni čimbenik povezan s razvojem klamidijske infekcije. Dokazano je kako se nakon 25. godine incidencija klamidijske infekcije značajno smanjuje. Drugi važni čimbenici povezani s klamidijskom infekcijom su spolno ponašanje, biološki faktori, socioekonomski status te obrazovanje. Rizici spolnog ponašanja uključuju rano stupanje u spolne odnose, učestalo mijenjaje partnera, broj spolnih partnera te nezaštićeni spolni odnosi (13,14). Dosadašnja istraživanja pokazuju kako je faktor rizika za klamidijsku infekciju i ženski spol, osobito adolescentice kod kojih biološki uvjeti nezrelog cerviksa, ektropija cilindričnog epitela cerviksa te smanjena gustoća cervikalne sluzi, povećavaju mogućnost klamidijske infekcije. Također i konzumiranje oralne hormonske kontracepcije koja usporava proces pločaste epitelizacije cerviksa i regresiju cilindričnog epitela u endocervikalni kanal može povećati rizik za razvoj klamidijske infekcije.

## **1.5. Klinička slika infekcije *C. trachomatis***

### **1.5.1. Urogenitalne infekcije kod žena**

Ciljne stanice za bakteriju *C. trachomatis* primarno su cilindrične epitelne stanice cerviksa i uretre. 70-80% inficiranih žena ne pokazuju simptome zaraze, pa se zbog toga naziva „tiha infekcija“ (15). Simptomi infekcije donjeg spolnog sustava pojavljuju se nakon inkubacije od 7-21 dana i uključuju disuriju, abnormalni vaginalni iscjedak i moguće krvarenje. Klinička slika infekcije kod žena najčešće se očituje kao: cervicitis, upalna zdjelična bolest, perihepatitis, proktitis te komplikacije u trudnoći. Karakterističan nalaz mukopurulentnog cervicitisa (MPC) pokazuje trećina žena s pozitivnim nalazom klamidije. Očituje se pojačanim vaginalnim sekretom, dispareunijom i krvarenjem. Kod 37% žena može se naći mukopurulentna cervikalna sluz, dok se kod 19% inficiranih žena može naći hipertrofična ektopija (16). Upalna zdjelična bolest (*PID, pelvic inflammatory disease*) javlja se kada se cervikalna klamidijska infekcija ne prepozna na vrijeme te bakterija prijeđe u gornje dijelove spolnoga sustava. PID ima širok spektar kliničkih manifestacija: od tihih infekcija u gornjem spolnom sustavu što dovodi do subkliničkog PID-a, do ozbiljnih infekcija zdjelice s perihepatitisom (17,18). Procijenjeno je da se kod 10-15% neliječene klamidijske infekcije u razdoblju od godine dana razvije PID. Također, akutni PID uzrokovan bakterijom *C. trachomatis* može uzrokovati neplodnost.

Kod infekcije bakterijom *C. trachomatis* tijekom trudnoće može doći do mnogih štetnih ishoda za majku i novorođenče. Neki od njih su: rano puknuće membrana (*PROM, premature rupture of membranes*), pobačaj, prijevremeni porod, mrtvorodenče i nepotpuno razvijeno novorođenče (19). Pobačaj je najčešća komplikacija koja se dogodi u oko 20% klinički potvrđenih zaraženih trudnica.

Novorođenčad se može zaraziti *C. trachomatis* tijekom prolaska kroz rodnicu zaražene majke, a obično se manifestira kao konjunktivitis, infekcija nazofarinksa ili upala pluća.

### **1.5.2. Klinička slika infekcije kod muškaraca**

Kod muškaraca se infekcija češće javlja sa simptomima nego kod žena. Otprilike 50% infekcija kod muškaraca je asimptomatsko. Najčešće kliničke manifestacije infekcija su: uretritis, epididimis i prostatitis (20). Također kod muškaraca se može javiti i reaktivni artritis (*Reiter sindrom*) koji se očituje asimetričnim oligoartritisom donjih udova, konjunktivitisom i osipom u području spolovila.

### **1.5.3. Klinička slika infekcije kod žena i muškaraca**

Zajednička klinička slika infekcije bakterijom *C. trachomatis* kod žena i muškaraca očituje se kao trahom i *lymphogranuloma venereum*.

Trahom je kronična bolest oka uzrokovana serotipovima A, B, Ba i C. Nastaje direktnim kontaktom s infektivnim sekretima tijekom spolnog odnosa ili autoinokulacijom (21). Infekcija se prvo očituje kao keratofolikularni konjunktivitis, a kasnije prelazi u kroničnu upalu te dovodi do stvaranja ožiljkastog tkiva i posljedičnog gubitka vida (22). Ova bolest je jedan od glavnih uzročnika slijepoće diljem svijeta te predstavlja bolest siromaštva u niskorazvijenim zemljama s lošim higijenskim navikama. Najviše zaraženih je u Africi i Bliskom Istoku, dok je u Europi, pa tako i Hrvatskoj, razvitkom i boljim životnim uvjetima bolest iskorijenjena (23).

*Lymphogranuloma venerum* (LGV) je spolno prenosiva bolest uzrokovana invazivnim serotipovima L1, L2, L2a, L2b i L3 (24). LGV je sustavna infekcija koja, uz endotelne stanice, napada i monocitno-makrofagni sustav što omogućuje daljnu diseminaciju limfnim putovima (25). Infekcija započinje

blagim naticanjem samog mjesta ulaska bakterije i regionalnih limfnih čvorova. Kasnija infekcija može dovesti do razvoja granuloma, fistula rektuma te elefantijaze spolnih organa zbog začepjenja limfnih puteva (8). LGV se rijetko javlja u razvijenim zemljama. Najveća prevalencija je u Africi, Aziji i Južnoj Americi osobito kod homoseksualnih HIV pozitivnih muškaraca kod kojih je česta pojava razvoj proktitisa (26,27,28).



## 1.6. Tijek infekcije bakterijom *C. Trachomatis*

Prirodni tijek infekcije bakterijom *C. trachomatis* varira od pojedinca do pojedinca. Kod neliječene infekcije donjeg reproduktivnog sustava dolazi do spontanog izliječenja kod 45% zaraženih tijekom jedne godine te 94% zaraženih tijekom četiri godine (30). Međutim, kod nekih osoba infekcija perzistira, može prijeći u gornji reproduktivni sustav i izazvati ozbiljne posljedice. *C. trachomatis* kao obligatna unutarstanična bakterija uzrokuje složen imunosni odgovor domaćina induciranjem humoralnog i staničnog imunološkog sustava. Nakon dodira s bakterijom, sluznica cerviksa aktivira primarni imunosni odgovor. Hormoni, lokalni imunosni sustav i cervikovaginalni mikrobiom omogućuju bakteriji da prijeđe fiziološku barijeru, odnosno sluznicu cerviksa. Zaražene epitelne stanice pokreću stanični imunosni odgovor i induciraju proizvodnju kemokina i citokina, interleukina (*IL-1*, *IL-6* i *IL-8*) te *TNF- $\alpha$*  (*tumor necrosis factor*) (31). Kemokini ujedinjaju monocite i neutrofile koji su važni u proizvodnji interferona *IFN- $\gamma$*  za preveniranje rasta bakterije. Stečeni imunosni sustav presudan je kod infekcije, aktiviraju se T i B-stanice gdje T-stanice imaju važnu ulogu u obrani domaćina od infekcije (32). T-stanice se diferenciraju u Th1 i Th2 fenotipove koji izlučuju proupalne i protuupalne citokine koji suprotnim učincima reguliraju obranu domaćina od infekcije. Disbalans štetnih i zaštitničkih učinaka imunosnog odgovora posredovanog stanicama dovodi do uklanjanja infekcije ili do patoloških promjena lokalnog tkiva zbog trajne infekcije i pretjerano stimuliranog upalnog odgovora. Iako je kod većine zaraženih imunosni odgovor na *C. trachomatis* prolazan i ne ostavlja posljedice, kod nekih unatoč uklonjenoj infekciji upalni odgovor i dalje traje te može dovesti do odgođene imunosne preosjetljivosti što rezultira oštećenjem tkiva i nastankom ožiljaka. Kod reinfekcije dolazi do jače imunosne reakcije te također može doći do oštećenja tkiva jer se T-stanice brže i u većem broju infiltriraju nego kod primarne infekcije (30). Klamidijske reinfekcije su česta pojava što ukazuje da je prirodni imunitet na ovaj

patogen specifičan za serotip te da je oslabljen zbog sve veće stope zaraze što posljedično izlaže pojedince ponavljanim infekcijama. Brza dijagnostika i pravovremeno liječenje može inhibirati osjetljivost na reinfekcije i imunološki posredovane patološke procese koji mogu uzrokovati posljedice na reproduktivno zdravlje.

Glavna uloga B-stanica je stvaranje antitijela specifičnih za *C. trachomatis* koja neutraliziraju infektivnost patogena uklanjanjem elementarnih tjelešaca. S obzirom da je *C. trachomatis* unutarstanični patogen antitijela su slabo učinkovita u kontroli primarne infekcije (33). Kod površinskih klamidijskih infekcija, poput cervicitisa i uretritisa, proizvodnja antitijela je oslabljena te nema uočljivog imunološkog odgovora. Specifična serumska IgG antitijela perzistiraju u domaćinu godinama nakon primarne infekcije. Međutim, kod infekcija donjeg genitalnog trakta razina serumskih antitijela može biti niska, a neke primarno seropozitivne osobe mogu kasnije biti seronegativni jer titar antitijela s vremenom slabi u cirkulaciji (34).

### 1.7. Perzistencija bakterije *C. trachomatis*

*C. trachomatis* sposobna je izmjeniti razvojni ciklus i stvoriti održive, ali nekultivabilne perzistentne oblike (35). Njih karakterizira unutarstanična morfološka izmjena gdje se stvaraju aberentne stanične inkluzije čime je smanjena proizvodnja zaraznih elementarnih tjelešaca (36). Na taj način, *C. trachomatis* uspijeva dulje preživjeti u domaćinu te se takva infekcija teže liječi. Perzistencija patogena *in vitro* može izazvati nekoliko nepovoljnih čimbenika za domaćina kao što su redukcija esencijalnih hranjivih tvari, aminokiselina i željeza, IFN- $\gamma$  te mogućnost koinfekcije s virusima (36).

Serološki markeri perzistentne infekcije važni su kod predviđanja patoloških procesa povezanih s *C. trachomatis* (37). Perzistencija infekcije karakterizira promjene u transkripciji gena i ekspresiji specifičnih proteina koji su izrazito imunogenični: *heat shock protein 60* (cHSP60), klamidijski *TroA* i *HtrA* (38). *Heat shock* proteini su prisutni u svim prokariotskim i eukariotskim stanicama i neophodni su za različite stanične funkcije. Funkcioniraju kao nadzor (*chaperon*) tijekom unutarstaničnog presavijanja te translociraju novosintetizirane ili oštećene proteine. Njihova ekspresija je povećana kod stanja stresa poput infekcije i izloženosti štetnim okolišnim čimbenicima. Kod klamidijske infekcije ekspresija cHSP60 je povećana te cHSP60 kao visoko imunogeničan antigen i za humoralni i za stanični imunološki sustav ima ulogu kod patogeneze oštećenja tkiva povezanog s *C. trachomatis* (38). Visoke vrijednosti cHSP60 serumskih IgG antitijela povezane su sa upalnom zdjeličnom bolesti (*PID*) i oštećenjem tkiva. Humani HSP60 (hHSP60), kao jedan od prvih proteina epitelnih stanica nakon fertilizacije, ima 50% homologije sa aminokiselinskom sekvencom cHSP60. Stoga se dugom izloženosti cHSP60 u perzistentnoj klamidijskoj infekciji mogu razviti autoantitijela protiv cHSP60 i imunološko odbacivanje embrija što dovodi do ranog prekida trudnoće (40). Drugi proteini koji su izraženi tokom klamidijske infekcije su *TroA* i *HtrA*. *TroA* je supstrat-vezajući protein (*substrate-binding protein, SBP*) u sustavu transporta željeza i eksprimiran

je tijekom restrikcije željeza kod klamidijske infekcije (41). *HtrA* (*high temperature requirement protein*) je važna proteaza kod odgovora na stresa i presudna je za virulenciju kod mnogih unutarstaničnih bakterija (42). Kod klamidijske infekcije *HtrA* djeluje kao molekularni nadzor gdje štiti bakteriju od stanja stresa i ima važnu ulogu tijekom replikacije *C. trachomatis*. Razine *TroA* i *HtrA* su povećane kod uvjeta perzistentne infekcije ili klamidijske reinfekcije (43).

## 1.8. Dijagnostika infekcije bakterijom *C. trachomatis*

S obzirom da je infekcija bakterijom *C. trachomatis* najčešće asimptomatska, pravovremena dijagnoza je od iznimne važnosti. Dijagnostika započinje uzimanjem anamneze koja obuhvaća seksualno i socioekonomsko ponašanje pacijenta, ranije preboljene spolno prenosive bolesti te korištenje kontracepcije. Nakon anamneze slijedi određivanje statusa infekcije gdje se pregledom u spekulima promatra cerviks uterusa te znakovi mukopurulentnog cervicitisa. Zatim se palpacijom određuje bolna osjetljivost uterusa i adneksa maternice zbog mogućnosti širenja ascendentne upale te razvitka zdjelične upalne bolesti. Kod sumnje na urogenitalnu infekciju uzima se vaginalni bris, bris endocerviksa te prvi mlaz urina. Također se uzima i rektalni bris kod sumnje na proktitis kod pacijenata koji prakticiraju analni spolni odnos.

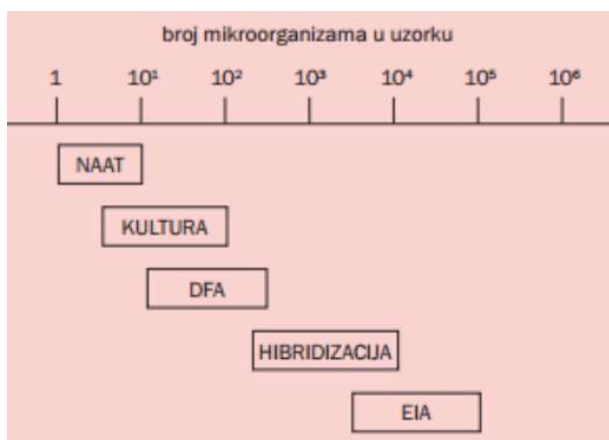
Infekcija bakterijom *C. trachomatis* se iz navedenih uzoraka može testirati različitim metodama: kulturom stanice, direktnom imunofluorescencijom - DFA (*direct fluorescent antibody*), enzimskim imunoesejom - EIA (*enzyme immunoassay*), tekućinskom hibridizacijom nukleinske kiseline (*hybrid capture*) te metodom amplifikacije nukleinske kiseline - NAAT (*nucleic acid amplification techniques*).

Nekada je zlatni standard u dijagnostici *C. trachomatis* predstavljala izolacija na kulturi stanica (McCoy ili rijeđe HeLa, BGMK, Hep-2 HL i Vero cell kulture) (44). Danas se ta metoda smatra manje osjetljivom, zahtjevnom, skupom i sporom (72 h) te se u praksi koristi samo u sudskoj medicini kod otkrivanja živih *C. trachomatis* zbog visoke specifičnosti (100%) (45).

NAAT testovi, kao što su lančana reakcija ligazom - LCR (*ligase chain reaction*), lančana reakcija polimerazom - PCR (*polymerase chain reaction*) i umnažanje posredovano transkripcijom - TMA (*transcription-mediated amplification*), predstavljaju novi zlatni standard u dijagnostici infekcija bakterijom *C. trachomatis* zbog visoke osjetljivosti u odnosu na kulturu

stanice i antigenske testove, te su vrlo rijetki slučajevi lažno pozitivnih rezultata (37).

Serološki testovi nisu metoda izbora osim kod djece u dobi do tri mjeseca za dokazivanje IgM antitijela kod sumnje na klamidijsku pneumoniju (46).



**Slika 2.** Prikaz detekcije *C. trachomatis* različitim metodama s obzirom na broj mikroorganizama

**Tablica 2.** Prikaz osjetljivosti, specifičnosti te trajanja različitih dijagnostičkih metoda u dijagnostici *C. trachomatis*

Dijagnostička metoda	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Trajanje metode (h)
Izolacija na kulturi stanica	70-85	100	48-72
Direktna imunofluorescencija (DFA)	70-90	98-99	½
Enzimski imunoesej (EIA, ELISA)	50-75	>99	3
Hibridizacija nukleinske kiseline	60-80	80-90	6
Amplifikacija nukleinske kiseline (NAAT, PCR)	80-95	>99	4-6

### **1.9. Terapija infekcije bakterijom *C. trachomatis***

Pravovremena terapija od izrazitog je značaja. Pokazano je da se u 95% slučajeva 1 – 2 tjedna od početka uzimanja terapije suzbije infekcija bakterijom *C. trachomatis*.

Cilj terapije klamidijske infekcije je spriječiti daljni razvoj komplikacija te prijenos infekcije na spolnog partnera ili dijete u slučaju trudnica.

*C. trachomatis* nije razvila klinički značajnu rezistenciju na antibiotike zbog inertne prirode elementarnih tjelešaca koja gotovo nemaju interakcije s drugim organizmima te retikularnih tjelešasa koji su metabolički aktivni ali se nalaze intracelularno.

Stoga su lijekovi izbora antibiotici koji prodiru intracelularno: azitromicin i doksiciklin. Preporučena je peroralna primjena jedne doze (1g) azitromicina ili 100 g doksiciklina dva puta dnevno tijekom sedam dana (47).

## 2. CILJ RADA

Ciljevi ovog rada bili su:

1. Odrediti učestalost infekcije bakterijom *C. trachomatis* u općoj populaciji žena Splitsko-dalmatinske županije iz uzoraka prikupljenih na redovitom sistematskom pregledu više ginekoloških ordinacija Splitsko-dalmatinske županije
2. Istražiti pogoduju li drugi mikroorganizmi u donjem dijelu spolnog sustava žena klamidijskoj infekciji
3. Utvrditi prevalenciju infekcije kod žena mlađih od 25 godina koje su rizična skupina za komplikacije klamidijske infekcije (poteškoće u trudnoći i sterilitet)
4. Na osnovi dobivenih podataka zaključiti da li je potrebno uvođenje probira na klamidijsku infekciju kod mlađe populacije



### 3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je napravljeno u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku infekcija spolnoga sustava.

Uzorci su prikupljeni na redovitom sistematskom pregledu u četiri različite ginekološke ordinacije (N=1000 žena).

U istraživanje su uključene isključivo asimptomatske žene koje nisu bolovale od drugih težih bolesti. Ispitanice su dobrovoljno ispunile ankete te potpisale pisani pristanak za anonimno analiziranje rezultata testiranja u svrhu ovog istraživanja.

Uzorci za mikrobiološku dijagnostiku uzeti su prema uputama za uzorkovanje u ginekološkim ordinacijama pri redovitom sistematskom pregledu ispitanica. Raspodjeljeni su u četiri epruvete s različitim transportnim medijem za mikrobiološku dijagnostiku (*Cobas PCR Female Swab Kit* za *Chlamydia*, ThinPrep za HPV, Amies za aerobne bakterije te transportni medij za urogenitalne mikoplazme).

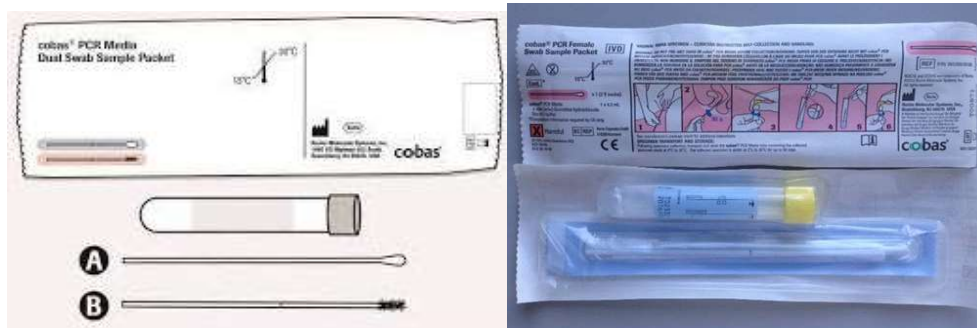
Za dijagnostiku *C. trachomatis* koristio se *real-time* PCR test odobren od strane FDA kojim se amplificira ciljna plazmidna DNK *C. trachomatis* iz uzoraka obrisaka cerviksa, obrisaka uretre ili prvog mlaza urina u žena i muškaraca (sustav *Cobas 4800*).

### 3.1. Uzorkovanje za dijagnostiku klamidijske infekcije

Kod uzimanja uzoraka za dijagnostiku bakterije *C. trachomatis* metodom RealTime PCR potrebno se pridržavati uputa i napomena za provođenje metode:

- obrisak za PAPA test uzorkovati prije obriska za DNK testiranje
- obrisak za DNK testiranje uzorkovati prije premazivanja octenom kiselinom i jodom (ako se radi kolposkopija)
- za uzorkovanje i transport koristiti medij za odgovarajuću metodu kojom se vrši dijagnostika

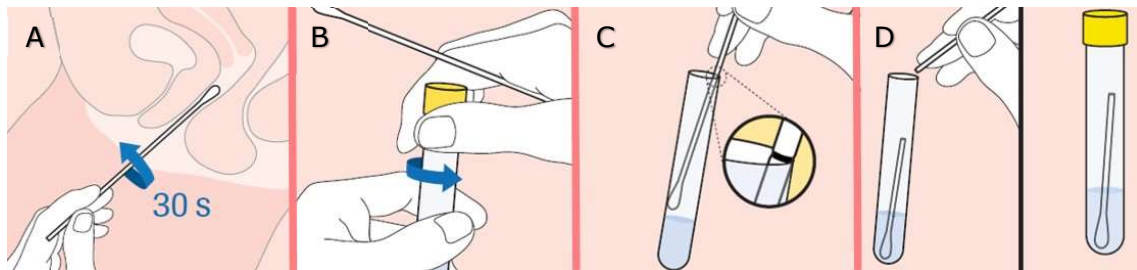
U ovom istraživanju koristio se *cobas PCR Female Swab Kit* (Roche).



**Slika 3.** Cobas PCR Female Swab Kit (Roche), transportni medij za uzorak obriska cerviksa

*Cobas PCR Female Swab Kit* sadrži dva brisa: prvi bris koji služi da se ukloni višak sluzi s vaginalnog zida kako bi se osiguralo adekvatno uzorkovanje drugim brisom. Prvi bris se baca, a drugi se uvlači 5 cm u endocervikalni kanal gdje se 30 sekundi laganim kružnim okretima sakuplja uzorak (Slika 4.A). Zatim se bris pažljivo izvlači bez dodira s vaginalnim zidom te se stavlja u epruvetu s transportnim medijem (Slika 4.B). Štap brisa se na označenom mjestu prelomi (Slika 4.C) kako bi se epruveta mogla zatvoriti

nakon čega je uzorak spreman za transport (Slika 4.D). Epruveta se obilježi imenom i prezimenom pacijenta te se takva može čuvati 12 mjeseci na temperaturi 2 - 30 °C, a za duže čuvanje se zamrzava na -18°C.



**Slika 4.** Prikaz procesa uzorkovanja obriska cerviksa

### 3.2. Metoda dijagnostike bakterije *C. trachomatis*

Dijagnostika bakterije *C. trachomatis* u ovom istraživanju rađena je NAAT testom metodom *real-time* PCR. Koristio se Roche-ov *cobas 4800 CT test*. To je *in vitro* test amplifikacije nukleinske kiseline za kvalitativno otkrivanje *C. trachomatis* iz uzoraka pacijenata. Test koristi amplifikaciju ciljne DNK lančanom reakcijom polimeraze i hibridizaciju nukleinske kiseline za detekciju DNK *C. trachomatis*. Temelji se na dva glavna procesa: automatizirana priprema uzoraka za dobivanje nukleinskih kiselina (DNK CT-a) te simultana PCR amplifikacija ciljnih sekvenci DNK korištenjem komplementarnih parova početnica specifičnih za CT i detekcija cijepanih fluorescentno obilježenih CT specifičnih oligonukleotidnih probi u stvarnom vremenu. Uz kromosomsku DNK, *C. trachomatis* sadrži plazmid od približno 7500 parova baza koji je zajednički za sve serovare CT. *Cobas 4800 CT test* koristi CT početnice CP102 i CP103 za definiranje sekvence od približno 206 nukleotida unutar plazmidne DNA CT. Također, ovaj test koristi CT početnice CTMP101 i CTMP102 za definiranje slijeda od približno 182 nukleotida unutar kromosomske DNK CT.

Sustav *cobas 4800* sastoji se od tri komponente:

- Roche cobas 4800 software i kontrolna jedinica
- Roche cobas x480 uređaj
- Roche cobas z480 analizator



**Slika 5.** Prikaz sustava cobas 4800 (uređaj i analizator)

Software je programiran da bilježi cijeli proces od pripreme uzoraka, amplifikacije i detekcije DNK do interpretacije krajnjih rezultata. Radi s posebnom kontrolnom jedinicom na koju je spojen ručni barkod čitač kojim se skeniraju uzorci i reagensi. Cobas sustav je spojen sa laboratorijskim informatičkim sustavom (LIS-om) iz kojeg automatski preuzima naloge nakon što su uzorci postavljeni u uređaj.

Priprema uzoraka automatizirana je pomoću *cobas x480* uređaja koji radi u tri faze. U prvoj fazi se aparat puni uzrocima i reagensima prilikom čega dolazi do lize uzoraka pomoću kaotropnog sredstva u PCR mediju i pufera za lizu. U drugoj fazi se oslobođene nukleinske kiseline, s dodanom internom kontrolom DNK CT, pročišćavaju apsorpcijom do čestica magnetskoga stakla. Nakon čega se ispiru i odvojene od tih čestica spremne su za PCR amplifikaciju i detekciju. U trećoj fazi se izoliranoj DNK dodaje reakcijska smjesa (mater mix) nakon čega su uzorci u mikrotitar pločici spremni za analizu.

Za izolaciju i amplifikaciju DNK *C. trachomatis* sustavom *cobas 4800* koristili su se sljedeći reagensi:



- *cobas 4800* System Wash Buffer Kit (sustav za ispiranje pufera)



A



B

- *cobas 4800* System Sample Preparation Kit (sustav za pripremu uzoraka):
  - *cobas 4800* System Elution Buffer (A)
  - *cobas 4800* System Magnetic Glass Particles (B)

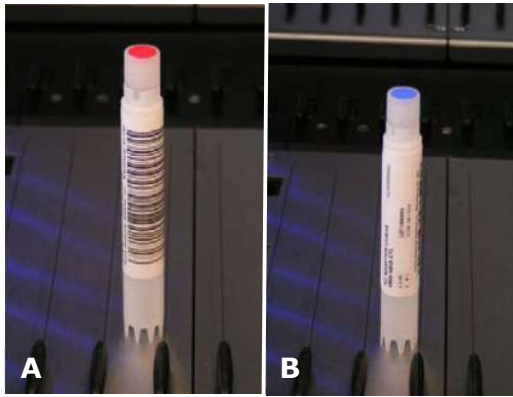


A

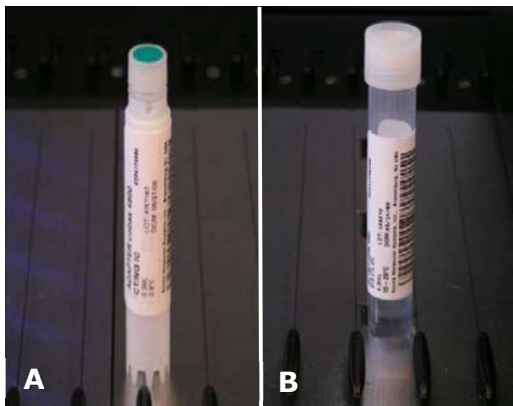


B

- *cobas 4800 C. trachomatis* Amplification/Detection Kit
  - *cobas 4800* CT Master Mix (A)
  - *cobas 4800* CT Metal Ions  $Mn^{2+}$  (B)



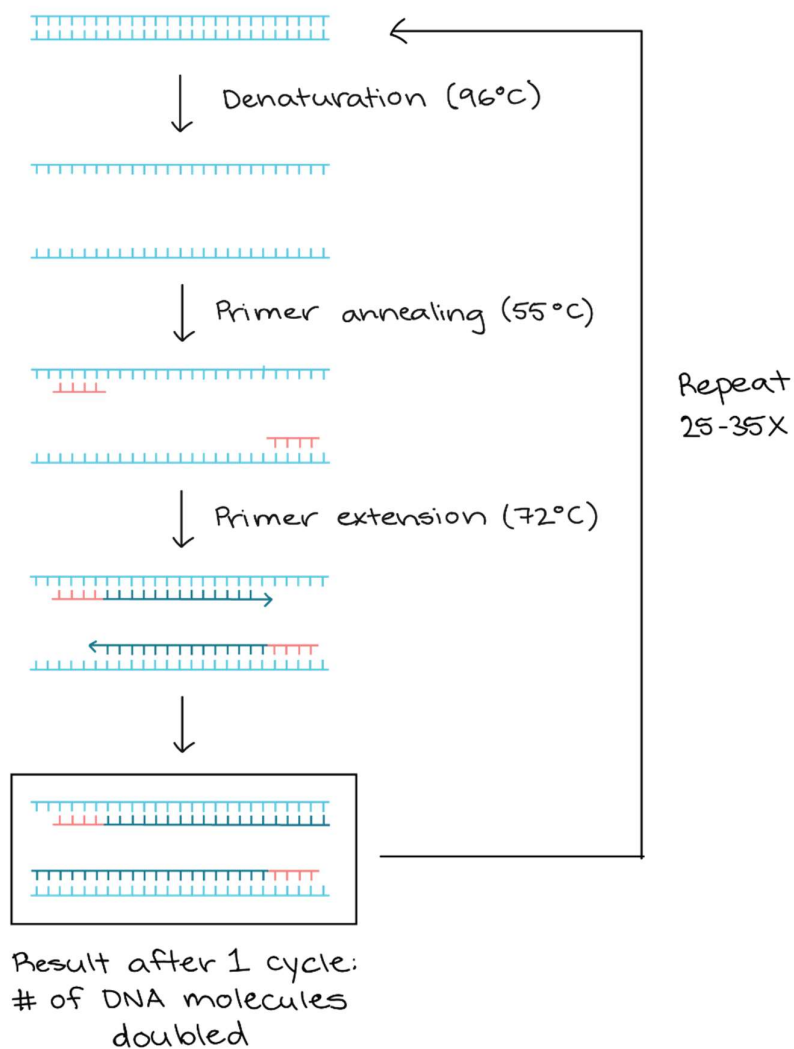
- *cobas 4800 C. trachomatis* Controls Kit
  - CT +, pozitivna kontrola (A)
  - CT -, negativna kontrola (B)



- *cobas 4800 C. trachomatis* Controls Kit
  - CT IC, unutarnja kontrola (A)
  - Cobas 4800 System Control Diluent Kit (B)

Analiza mikrotitarskih pločica se vrši u *cobas z480* analizatoru koji radi na principu PCR-a. Lančana reakcija polimerazom (PCR) predstavlja *in vitro* umnažanje ciljnih molekula DNA. Ovom se metodom relativno kratki dio DNA replicira u veliki broj identičnih kopija. Metoda se temelji na prirodnim procesima koje stanica koristi kako bi replicirala novi lanac DNA. Za to je potrebna DNA koja sadrži ciljnu sekvencu koju želimo umnožiti te poznati slijed nukleotida na oba kraja ciljne sekvence kako bi se na njih mogle vezati početnice (*eng. primer*). To su oligonukleotidni ulomci koji su komplementarni s krajevima ciljne sekvence DNA te služe kao početna točka umnažanja. Sinteza DNA na jednoj početnici je usmjerena ka drugoj (5' – 3' kraj) što rezultira replikacijom kompletne ciljne sekvence DNA. Također su potrebne slobodne nukleotidne baze (*dNTPs*) koje služe za izgradnju novih lanaca DNA te termostabilni enzim DNA polimeraza (*Taq polymerase*) koji sintetizira novi komplementarni lanac dodavanjem

slobodnih nukleotida prema kalupu. PCR proces se provodi jednakim ponavljajućim ciklusima (25 - 35 puta) koji se sastoje od tri koraka: denaturacija DNA, sparivanje početnica s komplementarnim dijelovima sekvence DNA te produljenje lanca .



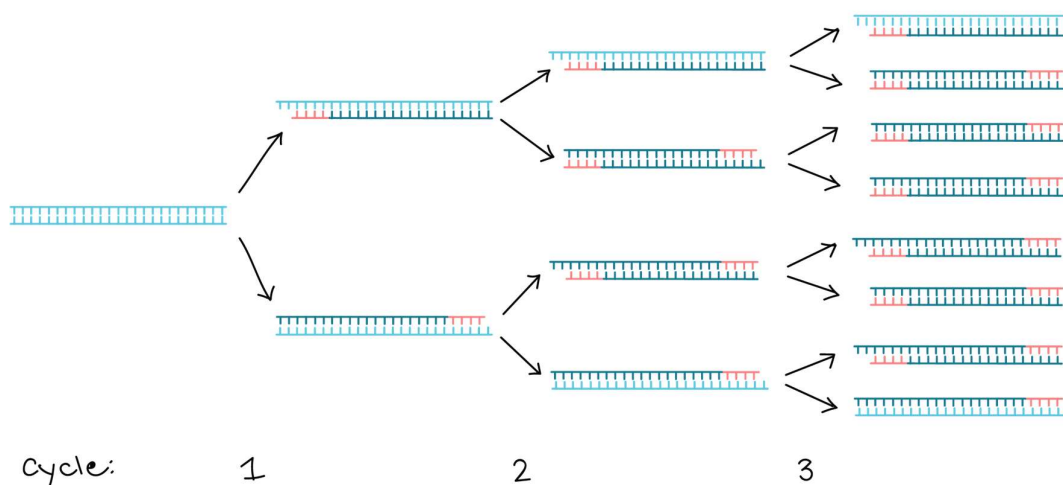
**Slika 6.** Prikaz principa rada PCR-a



Prvi korak je denaturacija DNA (*denaturation*), odnosno razdvajanje dvolančane molekule DNA. Postiže se zagrijavanjem na temperaturu 95 °C na 1 minutu. Nakon razdvajanja svaka sada jednolančana DNA predstavlja kalup za amplifikaciju.

U drugom koraku se temperatura smanjuje na oko 55 °C što omogućuje početnicama hibridizaciju na komplementarne dijelove jednolančanih DNA (*annealing*). Ovaj korak traje oko 45 sekundi ovisno o duljini oligonukleotidnih početnica.

U trećem se koraku temperatura podiže na 72 °C na 1 – 2 minute što čini optimalne uvjete za aktivnost DNA polimeraze koja započinje dodavanje slobodnih nukleotida na krajeve produženih početnica (*extension*). Na kraju ciklusa broj dvolančanih DNA molekula se udvostruči te proces ponovno započinje. Nakon 25 – 35 ciklusa kojima se proizvede dovoljna količina DNA reakcija se ohladi na 4°C.



**Slika 7.** Prikaz udvostručavanja DNA po ciklusima PCR-a

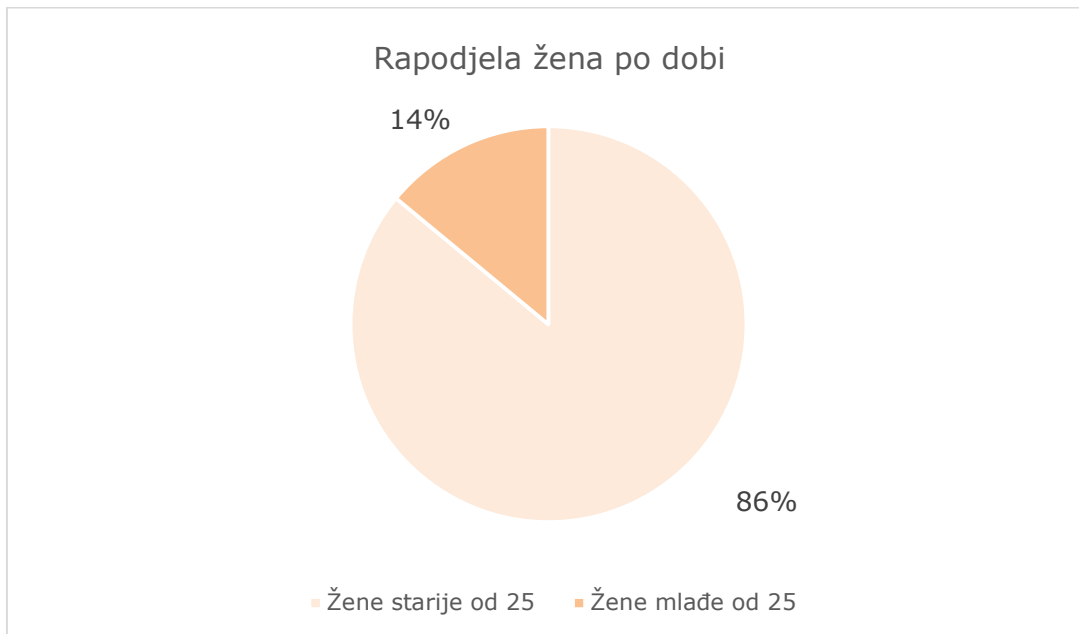
Detekcija *C. trachomatis cobas 4800* sustavom vrši se metodom *real-time* PCR koja se zasniva na korištenju neobilježenih specifičnih početnih oligonukleotida te specifične obilježene probe. Korištenje fluorescentnih probi omogućuje detekciju PCR produkta u stvarnom vremenu praćenjem inteziteta emisije fluorescentnih boja koje se oslobađaju tijekom procesa amplifikacije. Probe uključuju CT plazmid, CT *ompA* i oligonukleotide specifične za CT internu kontrolu koji su obilježeni reporterskom bojom i prigušivačem. Kada su probe obilježene fluorescentnom bojom netaknute, reporterska fluorescencija je potisnuta blizinom prigušivača zbog Foster efekta prijenosa energije. Tijekom PCR-a, probe se hibridiziraju sa svojom odgovarajućom ciljnom sekvencom i cijepaju se 5' – 3' nukleaznom aktivnošću termostabilne Z05 DNA polimeraze. Kada se reporter i prigušivač razdvoje, gašenje se više ne događa što omogućuje emisiju reporterskih boja koja se povećava. Amplifikacija ciljnih CT i CT interne kontrole mjere se neovisno i na različitim valnim duljinama. Ovaj se proces ponavlja određeni broj ciklusa, pri čemu svaki ciklus povećava intezitet emisije pojedinačnih reporterskih boja gdje je količina fluorescencije razmjerna količini PCR produkta.

### **3.3. Statistička obrada rezultata**

Dobiveni rezultati statistički su obrađeni koristeći *GraphPrism 6* program (GraphPad Software, San Diego, CA, SAD). Hipoteze su testirane hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) testom s razinom značajnosti  $p < 0,05$ .

#### 4. REZULTATI

U ovo istraživanje uključeno je 1000 žena s područja Splitsko-dalmatinske županije čiji su uzorci prikupljeni na redovitom sistematskom pregledu. Životna dob ispitanica kretala se od 16 do 74 godine. U istraživanju je sudjelovalo 860 (86%) žena starijih od 25 godina, dok je samo 140 (14%) žena mlađih od 25 godina pristupilo redovitom sistematskom pregledu tijekom istraživanja.

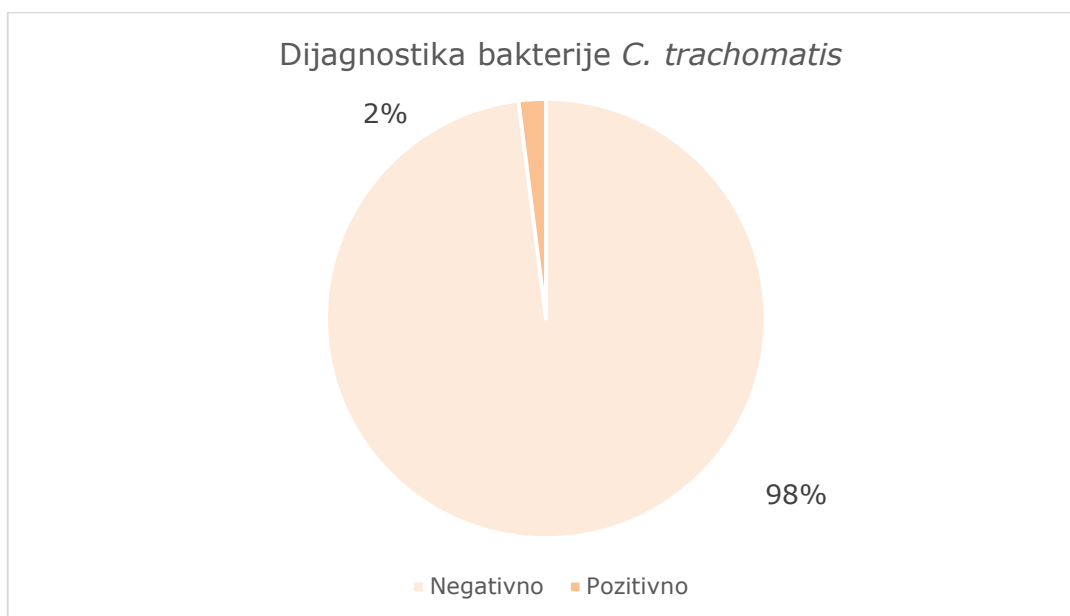


**Slika 8.** Prikaz raspodjele žena po dobi (mlađe i starije od 25)

Neki od ulaznih parametara istraživanja koji su se pratili kod ispitanica bili su bračno sranje, spolna aktivnost, korištenje kontracepcije te broj poroda. Po pitanju bračnog statusa 770 (77%) ispitanica bilo je udato a njih 230 (23%) neudato. Spolno aktivnih ispitanica bilo je 926 (92,6%), dok njih 74 (7,4%) nije imalo spolnog partnera u period od zadnjih 6 mjeseci. Od spolno aktivnih ispitanica 891 (96%) imalo je jednog spolnog partnera, 30 (3%)

dva spolna partnera te njih 5 (1%) tri ili više spolnih partnera u periodu od zadnjih 6 mjeseci. Također, od 926 spolno aktivnih ispitanica njih 259 (28%) koristilo je kontracepciju dok njih 667 (72%) nije koristilo nikakav oblik zaštite. Po pitanju broja poroda u istraživanju je sudjelovalo najviše ispitanica koje su rodile 1 ili 2 puta, njih 451 (45,1%), ispitanica koje su rodile 3 ili više puta bilo je 247 (24,7%) dok ih 302 (30,2%) nikada nije rodilo.

Od ukupnog broja ispitanica (N=1000) njih 20 (2%) bilo je pozitivno na bakteriju *C. trachomatis*. Od pozitivnih ispitanica njih 8 (0,9%) je bilo starije od 25, dok je njih 12 (8,6%) bilo mlađe od 25 godina.



**Slika 9.** Prikaz rezultata dijagnostike bakterije *C. trachomatis*

**Tablica 3.** Raspodjela ispitanica s obzirom na dob i rezultat nalaza na bakteriju *C. trachomatis*

<b><i>C. trachomatis</i></b>			
<b>Dob</b>	Pozitivno	Negativno	<b>Ukupno</b>
< 25	12 (8,6%)	128 (91,4%)	140 (14%)
≥ 25	8 (0,9%)	852 (99,1%)	860 (86%)
Ukupno	20 (2%)	980 (98%)	1000 (100%)

$\chi^2=35,8668, p<0,00001 (<0,05)$

**Tablica 4.** Raspodjela ispitanica s obzirom na mikrobiološki nalaz

<b>Mikrobiološki nalaz</b>	<b>Pozitivno</b>	<b>Negativno</b>	<b>Ukupno</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	20 (2%)	980 (98%)	1000 (100%)
HPV	102 (10,2%)	898 (89,8%)	1000 (100%)
Aerobne bakterije	172 (17,2%)	828 (82,8%)	1000 (100%)
<i>Mycoplasma hominis</i> i/ili <i>Ureaplasma urealyticum</i>	302 (30,2%)	698 (69,8%)	1000 (100%)

$\chi^2=337,4475, p<0,0001 (<0,05)$

Iz Tablice 4 uočava se kako je u ispitanica ovog istraživanja od mikroorganizama najrjeđe izolirana bakterija *C. trachomatis* (2%), dok su najčešće izolirane urogenitalne mikoplazme *Mycoplasma hominis* i/ili *Ureaplasma urealyticum* u 302 od 1000 žena (30,2%). *Humani papiloma*

virus (HPV) dokazan je u obriscima cerviksa kod 102 (10,2%) ispitanica ovog istraživanja. Kod 172 (17,2%) ispitanica izolirane su neke od aerobnih bakterija u prevladavajućem broju ili čistoj kulturi (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis* i dr.), a najčešća od njih je bila *Gardnerella vaginalis* u 90 od ukupno 1000 žena (9%).

**Tablica 5.** Raspodjela ispitanica s obzirom na povezanost pozitivnog nalaza bakterije *C. trachomatis* s pozitivnim nalazom HPV-a

<b><i>C. trachomatis</i></b>			
<b>HPV</b>	Negativno	Pozitivno	Ukupno
Negativno	884 (98,4%)	14 (1,6%)	898 (100%)
Pozitivno	96 (94%)	6 (6%)	102 (100%)
Ukupno	980 (98%)	20 (2%)	1000 (100%)

$\chi^2=8,7349$ ,  $p=0,00312$  ( $<0,05$ )

**Tablica 6.** Raspodjela ispitanica s obzirom na povezanost pozitivnog nalaza bakterije *C. trachomatis* s pozitivnim nalazom bakteriološki aerobno

<b><i>C. trachomatis</i></b>			
<b>Aerobne bakterije</b>	Negativno	Pozitivno	Ukupno
Negativno	813 (98,2%)	15 (1,8%)	828 (100%)
Pozitivno	167 (97,1%)	5 (2,9%)	172 (100%)
Ukupno	980 (98%)	20 (20%)	1000 (100%)

$\chi^2=0,8718$ ,  $p=0,35045$  ( $>0,05$ )

**Tablica 7.** *Raspodjela ispitanica s obzirom na citološki nalaz (PAPA test)*

<b>PAPA test</b>	<b>N (postotak)</b>
Uredan	962 (96,2%)
CIN 1	35 (3,5%)
CIN 2	3 (0,3%)
Ukupno	1000 (100%)

Od 1000 ispitanica u ovom istraživanju, njih 962 (96,2%) imalo je uredan citološki nalaz, dok je njih 38 (3,8%) imalo patološki (CIN 1 ili CIN 2) citološki nalaz PAPA testa (Tablica 7).

**Tablica 8.** *Učestalost patoloških citoloških nalaza s obzirom na dob ispitanica*

<b>Dob</b>	<b>PAPA test</b>		
	Patološki	Uredan	Ukupno
< 25	13 (3,5%)	276 (28,71%)	289 (28,9%)
≥ 25	25 (6,5%)	686 (71,28%)	711 (71,1%)
Ukupno	38 (3,8%)	962 (96,2%)	1000 (100%)

$\chi^2=0,5421, p=0,4615 (>0,05)$

S obzirom na dob, 13 ispitanica (3,5%) mlađih od 25 godina imalo je patološki citološki nalaz, dok ih je 25 (6,5%) starijih od 25 godina imalo patološki citološki nalaz PAPA testa (Tablica 8).

## 5. RASPRAVA

O prevalenciji bakterije *C. trachomatis* u Hrvatskoj se malo zna, no dostupni podaci se temelje na laboratorijskim izvješćima iz stručnih časopisa. Ta laboratorijska izvješća se uglavnom temelje na uzorcima pacijenata koji su zbog neke indikacije došli na testiranje (simptomatski pacijenti ili obrada steriliteta). Prema dostupnim podacima, prevalencija infekcije *C. trachomatis* u različitim županijama Republike Hrvatske iznosi 2 – 3 % (49,50,51,52). Rezultati ovog istraživanja u skladu su s tim podacima: od ukupnog broja ispitanica (N=1000) testiranih u NZJZ-SDŽ njih 20 (2%) pokazalo se pozitivnim na klamidijsku infekciju. To se slaže s podacima ECDC-a, prema kojima postotak pozitivnih na *C. trachomatis* u općoj populaciji zemalja EU iznosi 1,4 – 3,0% (53). Huai i suradnici su u radu prikazali podatke prevalencije bakterije *C. trachomatis* u općoj populaciji 5 regija svijeta (24 države) kod kojih je utvrđeno 2,9% pozitivnih (54). Nadalje, Rowley i suradnici saželi su podatke 130 studija širom svijeta te utvrdili kako je globalna prevalencija klamidijske infekcije iznosila 3,2% u 2016. godini (55).

Analizom laboratorijskih podataka utvrđeno je da je u ovom istraživanju 86% (860 od 1000) ispitanica imalo 25 ili više godina, dok je svega 14% (140 od 1000) ispitanica bilo mlađe od 25 godina što je značajno jer one predstavljaju najrizičniju skupinu za razvoj klamidijske infekcije i daljnjih komplikacija. Upravo se u toj dobnoj skupini utvrdilo značajno više pozitivnih na *C. trachomatis*, njih 8,6% (N=12), u odnosu na dobnu skupinu starijih od 25 godina kod kojih je pozitivnih bilo 0,9% (N=8). Dobivenim podacima utvrdila se statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) te se prihvatila hipoteza da dobna skupina žena mlađih od 25 godina predstavlja rizičniju skupinu za razvoj klamidijske infekcije. Ti su podaci u skladu s istraživanjima drugih autora; Božičević i suradnici zabilježili su 6,2% pozitivnih na bakteriju *C. trachomatis* na uzroku od 274 pretrage urina u populaciji mlađih od 25 godina, Redmond i suradnici zabilježili su



prevalenciju klamidijske infekcije od 3,0 – 5,3% kod žena od 18 do 26 godina iz 11 zemalja EU, dok su Torrone i suradnici zabilježili prevalenciju klamidijske infekcije od 4,7% kod žena mlađih od 25 godina (56,57,58). Izvješće ECDC-a navodi kako je među mlađima od 25 godina u Engleskoj bilo 10,1% pozitivnih na klamidiju, dok je u SAD-u taj postotak bio nešto niži, 6,7% pozitivnih na klamidiju kod žena mlađih od 25 godina (53). U istraživanju *Chlamydia trachomatis study group* (CTSG) analizirani su podaci 7 država Europe te je utvrđeno 6,54% pozitivnih žena na klamidiju u dobi od 16 – 24 godine (59). Ti su podaci sukladni i podacima iz dostupne literature u kojoj se navodi kako je klamidijska infekcija najčešća u adolescentskoj dobi (14 – 25 godina).

Upravo su adolescentice (14 – 25 godina) češće izložene spolno prenosivim infekcijama, a neke poput klamidijske infekcije mogu izazvati ozbiljne posljedice. Poznato je da su dob i spol primarni rizični faktori za razvoj klamidijske infekcije i da dobna skupina žena mlađih od 25 ima pet puta veći rizik za razvoj klamidijske infekcije od žena starijih od 25 godina. Ovim istraživanjem je pokazano kako upravo ta rizična skupina, kod koje postoji najveći rizik od infekcije i eventualnih komplikacija, rjeđe odlazi na ginekološki pregled.

Vaginalna flora (mikrobiota) ima važnu ulogu u zdravlju ženskog reproduktivnog sustava. Istraživanja su pokazala kako vaginalna mikrobiota, odnosno bakterijska infekcija, pogoduje stvaranju uvjeta za razvoj klamidijske infekcije i cervikalne patogeneze. Mikrobiološkim nalazom obriska cerviksa u ovom istraživanju ispitala se prisutnost i međusobna pogodovanost razvoju infekcije najčešćih mikroorganizama uzročnika infekcija u ženskom spolnom sustavu: *Chlamydia trachomatis*, HPV, urogenitalne mikoplazme te aerobne bakterije. Ovim istraživanjem utvrdila se statistički značajna ovisnost ( $p < 0,05$ ) te se prihvatila hipoteza da drugi mikroorganizmi pogoduju nastanku klamidijske infekcije.

Kod ispitanica ovog istraživanja najrjeđe je izolirana bakterija *C. trachomatis* (2%), dok su najčešće izolirane urogenitalne mikoplazme: *Mycoplasma hominis* i/ili *Ureaplasma urealyticum* (30,2%). Prethodne studije ukazuju da je bakterija *C. trachomatis* važan patogen povezan s HPV-om zbog većeg rizika za sve stupnjeve cervikalnih abnormalnosti što ukazuje na moguće sinergističko djelovanje s HPV-om kod napredovanja lezija vrata maternice. HPV je dokazan u obriscima cerviksa kod 10,2% (N=102) ispitanica ovog istraživanja. Od ukupnog uzorka (N=1000) ispitanica njih 96 je bilo pozitivno na HPV a negativno na *C. trachomatis*, 14 ih je bilo negativno na HPV a pozitivno na *C. trachomatis* dok ih je 6 bilo pozitivno i na HPV i na *C. trachomatis*. Utvrđena je statistički značajna povezanost ( $p < 0,05$ ) pozitivnog nalaza bakterije *C. trachomatis* s pozitivnim nalazom HPV-a te se prihvatila hipoteza da jedna infekcija pogoduje drugoj.

Aerobne bakterije (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis* i dr.) izolirane su kod 17,2% (N=172) ispitanica. Od ukupnog uzorka (N=1000) ispitanica njih 167 je bilo pozitivno na aerobne bakterije a negativno na *C. trachomatis*, 15 ih je bilo negativno na aerobne bakterije a pozitivno na *C. trachomatis* dok ih je 5 bilo pozitivno i na aerobne bakterije i na *C. trachomatis*. Nije utvrđena statistički značajna povezanost ( $p > 0,05$ ) pozitivnog nalaza bakterije *C. trachomatis* s pozitivnim nalazom aerobnih bakterija.

Uz mikrobiološki nalaz, u ovom istraživanju analizirao se i citološki nalaz PAPA testa. Od ukupnog (N=1000) uzorka 96,2% (N=962) ispitanica je imalo uredan citološki nalaz, dok je njih 3,8% (N=38) imalo patološki (CIN 1 ili CIN 2) citološki nalaz PAPA testa. S obzirom na dobnu skupinu, 3,5% (N=13) ispitanica mlađih od 25 imalo je patološki citološki nalaz dok je njih 6,5% (N=25) starijih od 25 godina imalo patološki citološki nalaz PAPA testa. Nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p = 0,4615$ ) te se odbila hipoteza da dob ispitanica utječe na učestalost patoloških citoloških nalaza.

Prema CDC-u, 10 – 40% oblika svih steriliteta uzrokovano je problemima u jajovodu, a *C. trachomatis* smatra se glavnim preventabilnim čimbenikom razvoja steriliteta (60). Glavni problem je otkriti oboljele od klamidijske infekcije, s obzirom da je to uglavnom asimptomatska infekcija koja se lako dijagnosticira i liječi ako je pravovremeno otkrivena. Mnoga stručna društva, poput CDC-a i USPSTF-a, preporučuju godišnji probir najrizičnije skupine populacije na *C. trachomatis* (52,61,62,63). Kada je riječ o probiru najugroženije, adolescentne skupine, moguće je raditi molekularnu pretragu na DNK *C. trachomatis* iz neinvazivnog uzorka urina što bi olakšalo provođenje probira. U mnogim se zemljama već provodi probir na *C. trachomatis* kod žena, dok je stopa probira kod muškaraca izazito niska te još uvijek nema smjernica zbog invazivnog uzorkovanja iz uretre te manjka dokaza da bi se na taj način spriječio daljni razvoj komplikacija pa nije ekonomski opravdano. Oni i suradnici navode kako je prevalencija klamidijske infekcije i dalje visoka unatoč uvođenju probira kod žena jer smatraju da su muškarci rezervoar za infekcije kod žena, te sugeriraju uvođenje probira kod muškaraca mlađih od 25 godina.

Samo jedno testiranje u programu probira prioritetne skupine žena mlađih od 25 godina smanjuje incidenciju zdjelične upalne bolesti za 36% nakon jednogodišnjeg provođenja probira (53,61). No, uvođenje probira znatno ovisi o financijskoj situaciji države. Smatra se da je isplativo uvesti probir na *C. trachomatis* kod žena mlađih od 25 godina u državama koje imaju prevalenciju infekcije veću od 3,0%, gdje po sadašnjim istraživanjima spada i Hrvatska. Visoko razvijene zemlje koje imaju resurse već su uvele probir adolescentne dobi na *C. trachomatis* poput Francuske gdje je prevalencija infekcije 3,0%, Švedska gdje je 7,4% te Norveška gdje je 7,7%, jer je metoda *screeninga* svrstana u deset najkorisnijih i najisplativijih preventivnih strategija (53).

Prema Ljubin-Sternak, najvažniji preventabilni uzročnici steriliteta kod žena, kao i problema u trudnoći, su *C. trachomatis* i *Mycoplasma genitalium* (64). ECDC je objavio smjernice i plan za kontrolu klamidijske infekcije koje

uključuju aktivnosti kojima bi se smanjila incidencija i prevalencija *C. trachomatis* te samim time i komplikacije u spolnom sustavu žena (61). Plan bi se provodio kroz primarnu prevenciju, edukacija u školama o spolnom zdravlju i posljedicama koje nosi klamidijska infekcija, i sekundarnu prevenciju, uvođenje probira na *C. trachomatis* te posljedično pravodobno otkrivanje i liječenje asimptomatskih žena prije razvoja komplikacije te obavezno obavješćavanje spolnog partnera zbog istodobne terapije.

Prije samog probira, u Hrvatskoj bi se trebala provesti ciljana prospektivna studija među adolescentima sa svrhom utvrđivanja prevalencija i kliconoštva na *C. trachomatis*. Zatim je potrebno osnovati radnu skupinu i napraviti jasan plan probira (ciljana skupina, vrsta uzorka, metoda dijagnostike te učestalost testiranja) i utvrditi kapacitete kojima se raspolaže za testiranje i praćenje pozitivnih infekcija (klinički mikrobiolozi, ginekolozi te specijalisti javnog zdravstva). Uvođenje probira na *C. trachomatis* također bi značilo uštedu za zdravstveni sustav te svrstavanje u zemlje s brigom o prevalenciji infekcija koje predstavljaju veliki javno-zdravstveni problem.

## 6. ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje obuhvatilo je 1000 asimptomatskih ispitanica Splitsko-dalmatinske županije koje su pristupile redovitom sistematskom pregledu, a kod njih 20 (2%) dijagnosticirana je bakterija *Chlamydia trachomatis* u obriscima vrata maternice.

Od ukupno 860 (86%) žena od 25 godina i starijih njih 8 (0,9%) bilo je pozitivno, dok je od 140 (14%) žena mlađih od 25 godina njih 12 (8,6%) bilo pozitivno na bakteriju *C.trachomatis*. Pokazala se statistički značajna razlika u dvije dobne skupine te da dobna skupina žena mlađih od 25 godina predstavlja rizičniju skupinu za razvoj klamidijske infekcije.

Mikrobiološkim nalazom pokazalo se kako različiti mikroorganizmi vaginalne mikrobiote pogoduju razvoju klamidijske infekcije. Od ukupnog uzorka (N=1000) 30,2% bilo je pozitivno na urogenitalne mikoplazme (*Mycoplasma hominis* i/ili *Ureaplasma urealyticum*), 17,2% na aerobne bakterije (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis* i dr.) te 10,2% na *Humani papiloma virus* (HPV). Statistički najznačajnije se pokazala pogodovanost HPV-a klamidijskoj infekciji.

Uredan citološki nalaz imalo je 96,2% ispitanica, dok je njih 3,8% imalo patološki nalaz (CIN 1 ili CIN 2) PAPA testa. S obzirom na dvije dobne skupine žena, nije utvrđena statistički značajna razlika iz čega se može zaključiti da dob ispitanica ne utječe na učestalost patoloških citoloških nalaza.

Na osnovu dobivenih rezultata zaključeno je da bi bilo potrebno uvesti metodu probira na klamidijsku infekciju kod mlađe, najugroženije populacije. Uz jasan plan probira populacije znatno bi se smanjila prevalencija i prijenos zaraze te razvoj daljnjih komplikacija, osobito steriliteta kod žena.

## 7. LITERATURA

1. Jones BR, Collier LH, Smith CH. Isolation of Virus from Inclusion Blennorrhoea. *Lancet*. 1959;902–5.
2. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1–187.
3. Nelson HD, Helfand M. Screening for chlamydial infection. *Am J Prev Med*. 2001 Apr;20(3 Suppl):95–107.
4. Lory S. The Phylum Chlamydiae. In: Rosenberg E, DeLong EF, Lory S, Stackebrandt E, Thompson F, editors. *The Prokaryotes: Other Major Lineages of Bacteria and The Archaea* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 497–9.
5. Batteiger B, Tan M. Chlamydia trachomatis (Trachoma, Genital Infections, Perinatal Infections, and Lymphogranuloma Venereum). 2014 Jan 1;2:2154.e1-2170.e6.
6. Al-Kobaisi MF. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2007 Dec;7(3):273–5.
7. Stamm, Walter E. and Byron E. Batteiger. "Chlamydia trachomatis (Trachoma, Perinatal Infections, Lymphogranuloma Venereum, and Other Genital Infections)". U: Mandell GL, Douglas RG. *Principles and practice of infectious diseases* [Internet]. Eighth edition. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
8. Murray PR, Baron, EJ, Jorgensen, JH, Landry ML and Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed, American Society for Microbiology, Washington, DC;1021-35.
9. Morr  SA, Rozendaal L, van Valkengoed IG, Boeke AJ, van Voorst Vader PC, Schirm J, et al. Urogenital Chlamydia trachomatis serovars in men and women with a symptomatic or asymptomatic infection: an association with clinical manifestations? *J Clin Microbiol*. 2000 Jun;38(6):2292–6.

10. Wilson JS, Honey E, Templeton A, Paavonen J, Mårdh PA, Stary A, et al. A systematic review of the prevalence of *Chlamydia trachomatis* among European women. *Human Reproduction Update*. 2002;8(4):385–94.
11. van de Laar MJW, Morr  SA. Chlamydia: a major challenge for public health. *Euro Surveill*. 2007 Oct 1;12(10):E1-2.
12. Land JA, Van Bergen JE a. M, Morr  SA, Postma MJ. Epidemiology of *Chlamydia trachomatis* infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update*. 2010 Apr;16(2):189–204.
13. Aghaizu A, Reid F, Kerry S, Hay PE, Mallinson H, Jensen JS, Kerry S, Kerry S, Oakeshott P. Frequency and risk factors for incident and redetected *Chlamydia trachomatis* infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community-based cohort study. *Sex Transm Infect* 2014;90:524–528.
14. Hiltunen-Back E, Haikala O, Kautiainen H, Paavonen J, Reunala T. A nationwide sentinel clinic survey of *Chlamydia trachomatis* infection in Finland. *Sex Transm Dis* 2001;28:252–258.
15. Stamm WE. *Chlamydia trachomatis* infections: progress and problems. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 2:S380–3.
16. Bebear C, de Barbeyrac B. Genital *Chlamydia trachomatis* infections. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:4–10.
17. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 2015;372:2039–2048.
18. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women. *J Infect Dis*. 2010 Jun 15;201 Suppl 2:S134-155.
19. Howie SE, Horner PJ, Horne AW. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: known unknowns. *Discov Med* 2011;12:57–64.
20. Sternak SL, Kruzic V, Cavlek TV, Skerk V. *Chlamydia trachomatis* infection in Croatian symptomatic and asymptomatic men. *The Journal of Men’s Health and Gender*. 2006 Mar;3(1):80–1.

21. Burton MJ, Mabey DCW. The global burden of trachoma: a review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009 Oct 27;3(10):e460.
22. Solomon AW, Peeling RW, Foster A, Mabey DCW. Diagnosis and assessment of trachoma. *Clin Microbiol Rev*. 2004 Oct;17(4):982–1011, table of contents.
23. Ketema K, Tiruneh M, Woldeyohannes D, Muluye D. Active trachoma and associated risk factors among children in Baso Liben District of East Gojjam, Ethiopia. *BMC Public Health*. 2012 Dec 22;12(1):1105.
24. Guerra-Infante FM, López-Hurtado M, Villagrana-Zesati R. New genovariantes of *Chlamydia trachomatis* serovar L2 proctitis causing. *Ginecol Obstet Mex*. 2012 Mar;80(3):208–17.
25. Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. *Sexually Transmitted Infections* 2002;78:90-2.
26. Savage EJ, Ison C, Laar MJV de, Infections (ESSTI) ES of ST. Results of a Europe-wide investigation to assess the presence of a new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Eurosurveillance*. 2007 Oct 1;12(10):3–4.
27. Herida M, de Barbeyrac B, Sednaoui P, Scieux C, Lemarchand N, Kreplak G, et al. Rectal lymphogranuloma venereum surveillance in France 2004-2005. *Euro Surveill*. 2006 Sep;11(9):7–8.
28. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM, Dees J, Thio HB, Thomeer MGJ, et al. Resurgence of Lymphogranuloma Venereum in Western Europe: An Outbreak of *Chlamydia trachomatis* Serovar L2 Proctitis in The Netherlands among Men Who Have Sex with Men. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 Oct 1;39(7):996–1003.
29. Kropp RY, Wong T, Canadian LGV Working Group. Emergence of lymphogranuloma venereum in Canada. *CMAJ*. 2005 Jun 21;172(13):1674–6.
30. Batteiger BE, Xu F, Johnson RE, Rekart ML. Protective Immunity to *Chlamydia trachomatis* Genital Infection: Evidence from Human Studies. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010 Jun 15;201(Supplement\_2):S178–89.



31. Brunham RC, Rey-Ladino J. Immunology of Chlamydia infection: implications for a Chlamydia trachomatis vaccine. *Nat Rev Immunol*. 2005 Feb;5(2):149–61.
32. Naglak EK, Morrison SG, Morrison RP. Gamma Interferon Is Required for Optimal Antibody-Mediated Immunity against Genital Chlamydia Infection. *Infection and Immunity*. 2016 Oct 17;84(11):3232–42.
33. Li LX, McSorley SJ. A re-evaluation of the role of B cells in protective immunity to Chlamydia infection. *Immunology Letters*. 2015 Apr 1;164(2):88–93.
34. Horner PJ, Wills GS, Reynolds R, Johnson AM, Muir DA, Winston A, Broadbent AJ, Parker D, McClure MO. Effect of time since exposure to Chlamydia trachomatis on chlamydia antibody detection in women: a cross-sectional study. *Sex Transm Infect* 2013;89:398–403.
35. Beatty WL, Byrne GI, Morrison RP. Morphologic and antigenic characterization of interferon gamma-mediated persistent Chlamydia trachomatis infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:3998–4002.
36. Wyrick PB. Chlamydia trachomatis persistence in vitro: an overview. *J Infect Dis* 2010;201 Suppl 2:S88–95.
37. Puolakkainen M. Laboratory diagnosis of persistent human chlamydial infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2013;3:99.
38. Witkin SS, Minis E, Athanasiou A, Leizer J, Linhares IM. Chlamydia trachomatis: the persistent pathogen. *Clin Vaccine Immunol* 2017;24:10.1128/CVI.00203-17. Print 2017 Oct.
39. Kinnunen A, Molander P, Morrison R, Lehtinen M, Karttunen R, Tiitinen A, Paavonen J, Surcel HM. Chlamydial heat shock protein 60—specific T cells in inflamed salpingeal tissue. *Fertil Steril* 2002;77:162–66.
40. Witkin SS. Immunological aspects of genital chlamydia infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:865–74.
41. Miller JD, Sal MS, Schell M, Whittimore JD, Raulston JE. Chlamydia trachomatis YtgA is an iron-binding periplasmic protein induced by iron restriction. *Microbiology* 2009;155:2884–94.

42. Huston WM, Swedberg JE, Harris JM, Walsh TP, Mathews SA, Timms P. The temperature activated HtrA protease from pathogen *Chlamydia trachomatis* acts as both a chaperone and protease at 37 degrees C. *FEBS Lett* 2007;581:3382–86.
43. Hokynar K, Korhonen S, Norja P, Paavonen J, Puolakkainen M. Antibody to *Chlamydia trachomatis* proteins, TroA and HtrA, as a biomarker for *Chlamydia trachomatis* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:49–56.
44. Madhavan HN, Malathi J, Bagyalakshmi R. Insights into the Biology, Infections and Laboratory Diagnosis of *Chlamydia*. U: Mares M. *Chlamydia*. Intech Europe; 2012;116-23
45. Meyer T. Diagnostic procedures to detect *Chlamydia trachomatis* infections. *Microorganisms* 2016;4:10.3390.
46. Johnson RE, Newhall WJ, Papp JR, Knapp JS, Black CM, Gift TL, et al. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections--2002. *MMWR Recomm Rep*. 2002 Oct 18;51(RR-15):1–38.
47. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010; 59 (No. RR-12):44-49.
48. Development and clinical evaluation of a polymerase chain reaction test for detection of *Chlamydia trachomatis* | *Journal of Clinical Microbiology* [Internet].
49. Bošnjak N, Bošnjak Z. Molekularna dijagnostika urogenitalnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Chlamydia trachomatis* s područja Slavonije i Baranje. *HČJZ*. 2008;4:15.
50. Jarža-Davila N, Marjan T. Dijagnostika infekcija spolnoga sustava u Zavodu za javno zdravstvo Grada Zagreba. *HČJZ*. 2006;2:8.
51. Tićac B, Kesovija P, Sučić N, Ladavac A, Rukavina T. Infekcije bakterijom *Chlamydia trachomatis* u Primorsko-goranskoj županiji. *Medicina*. 2009;45:381-8.

52. Kaliterna V, Kaliterna M, Pejković L, Barišić Z, Karin Ž. Postoji li potreba za uvođenjem probira na Chlamydia trachomatis kod žena mlađih od 25 godina? Gynaecol Perinatolog.2012;21(3):96-9.
53. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Technical Report: Review of Chlamydia control activities in EU countries. Stockholm: ECDC; 2008.
54. Huai P, Li F, Chu T, Liu D, Liu J, Zhang F. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the general population: a meta-analysis. BMC Infect. Dis 2020;20:589.
55. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019;97(8):548–62.
56. Božičević I, Grgić I, Židovec-Lepej S. Urine-based testing for Chlamydia trachomatis among young adults in a population-based survey in Croatia: Feasibility and prevalence. BMC Public Health. 2011;11:230.
57. Redmond SM, Alexander-Kisslig K, Woodhall SC. Genital chlamydia prevalence in Europe and non-European high income countries: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(1):e0115753.
58. Torrone E, Papp J, Weinstock H. Prevalence of Chlamydia trachomatis genital infection among persons aged 14-39 years - United States, 2007-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(38):834-8.
59. Skerlev M, Blažin A. Chlamydia Trachomatis Study Group (CTSG) and Problems Related to Chlamydial Genital Infections. MEDICUS. 2009;18(1):25-7.
60. Centers for Disease Control and Prevention. CDC GrandRounds: Chlamydia Prevention: Challenges and Strategies for Reducing Disease Burden and Sequelae. MMWR.2011;60(12):370-3.
61. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on chlamydia control in Europe - 2015. Stockholm: ECDC; 2016.

62. US Preventive Services Task Force. Screening for Chlamydial Infection: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2007;147(2):128-34.
63. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Grand Rounds: Chlamydia Prevention: Challenges and Strategies for Reducing Disease Burden and Sequelae. *MMWR.* 2011;60(12):370-3.
64. Ljubin-Sternak S, Meštrović T. *Chlamydia trachomatis* and genital Mycoplasmas: pathogens with an impact on human reproductive health. *J Pathog.* 2014;183167.


## 8. ŽIVOTOPIS


### Osobne informacije


---

Singolo Renata

Datum rođenja: 20.3.1997.

 Terzićeva 9, 21000 Split, Hrvatska

 +385976630857

 renata.singolo@hotmail.com

### Radno iskustvo

---

04/2020 - danas

#### **Praktikant**

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra za mikrobiologiju

Izrada diplomskog rada „Učestalost infekcije bakterijom *Chlamydia trachomatis* u žena Splitsko-dalmatinske županije“

Mentor rada: doc.prim.dr.sc. Vanja Kaliterna

06/2018–08/2019

#### **Rad u ugostiteljstvu**

Restoran Radmanove mlinice, 21310 Omiš, Hrvatska

08/2019-04/2020

#### **Rad u trgovini**

Fumar shop, Telemax d.o.o., 21000 Split, Hrvatska

06/2015-09/2018

#### **Klinička praksa, rad u laboratoriju**

KBC Split, 21000 Split, Hrvatska

- 04/2018-07/2018     **Praktikant**  
Sveučilište u Splitu, Odjel zdravstvenih studija,  
Katedra za citologiju  
Izrada završnog rada „Učestalost citološki  
dijagnosticiranih mikrocelularnih carcinoma pluća u  
2017. godini“  
Mentor rada: doc.dr.sc. Renata Beljan-Perak
- 08/2016–09/2018     **Dadilja**  
Brooklyn, New York, Sjedinjene Američke Države

### **Obrazovanje i osposobljavanje**

---

- 2019 - danas     Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju,  
Diplomski studij Biotehnologija u medicine
- 2015-2018     **Prvostupnik medicinsko laboratorijske dijagnostike**  
Sveučilište u Splitu, Odjel zdravstvenih studija,  
Preddiplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika
- 2011-2015     IV. gimnazija Marko Marulić, Split
- 2003-2011     Osnovna škola "Spinut", Split

## Osobne vještine

---

Materinski jezik      Hrvatski

<u>Strani jezici</u>	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
engleski	C2	C2	C2	C2	C2
talijanski	B2	B2	B1	B1	B1
španjolski	B2	B2	B1	B1	B1

Komunikacijske vještine      Sklonost timskom radu, komunikativnost, rad s djecom

Poslovne vještine      Rukovođenje laboratorijskom opremom (npr. Mikroskop, spektrofotometar, uređaj za PCR, HPLC, biokemijski uređaji za analize krvi, urina i sl.)

Digitalne vještine      MS office (Word, Excel, PowerPoint)  
Programi PyMOL, Chimera, Avogadro, Gamess, Marvin, Statistica