

Slovensko društvo za reproduktivno medicino
SPS Ginekološka klinika, Klinični center Ljubljana
Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Združenje ambulantnih ginekologov Slovenskega zdravniškega društva

III. spominski sestanek prof. dr. Lidijske Andolšek-Jeras

SPOLNO PRENOSLJIVE OKUŽBE

ZBORNIK

Ljubljana, 8. december 2006

III. spominski sestanek prof. dr. Lidijske Andolšek-Jeras
SPOLNO PRENOSLJIVE OKUŽBE

Ljubljana, 8. december 2006

Urednici:	Eda Vrtačnik Bokal, Nina Jančar
Lektorica:	Mojca Pirc
Oblikovanje	Tiskarna Oman, Kranj
Izdajatelj	Slovensko društvo za reproduktivno medicino
Tisk	Tiskarna Oman, Kranj
Število izvodov	250

Strokovni odbor: Eda Vrtačnik Bokal, Mojca Matičič, Marko Potočnik, Marija Ilijaš Koželj, Mario Poljak, Danilo Maurič, Marko Mlinarič, Bojana Pinter, Cvetka Skušek-Fakin, Veselin Šučur, Iztok Takač, Lucija Vrabčič Dežman

Organizacijski odbor: Bojana Pinter, Nataša Petkovšek, Andrej Vogler, Ivan Verdenik, Mojca Pirc, Vesna Fabjan-Vodušek, Nina Jančar, Sabina Senčar, Lili Steblovnik, Vesna Šalamun, Andreja Trojner Bregar, Sabina Verem, Polona Podnar, Damjana Koželj, Mojca Grebenc, Jelka Simončič

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.97(063)

ISBN 9619100069



9 789619 100066

SPOMINSKI sestanek prof. dr. Lidijske Andolšek-Jeras (3 ; 2006 ; Ljubljana)

Spolno prenosljive okužbe : zbornik / III. spominski sestanek
prof. dr. Lidijske Andolšek-Jeras, Ljubljana, 8. december 2006 ;
[urednici Eda Vrtačnik Bokal, Nina Jančar]. - Ljubljana : Slovensko
društvo za reproduktivno medicino, 2006

ISBN-10 961-91000-8-5

ISBN-13 978-961-91000-8-0

1. Gl. stv. nasl. 2. Vrtačnik-Bokal, Eda
229974016

VSEBINA

PREDAVANJA

I. Epidemiologija spolno prenosljivih okužb

Irena Klavs, Tanja Kustec: *Epidemiološko spremljanje spolno prenosljivih okužb v Sloveniji* 8

II. Mikrobiologija spolno prenosljivih okužb

Mario Poljak, Katja Seme: *Pregled modernih mikrobioloških metod in tehnik* 14

Vladimir Kotnik: *Mikrobiološka diagnostika sifilisa* 18

Katja Seme, Mario Poljak: *Mikrobiološka diagnostika gonoreje* 23

Darja Keše: *Mikrobiološka diagnostika okužb s klamidijami in genitalnimi mikoplazmami* 28

Miroslav Petrovec: *Mikrobiološka diagnostika genitalnega herpesa* 35

Mario Poljak, Katja Seme, Dunja Z. Babič: *Mikrobiološka diagnostika hepatitisa B in C* 39

Dunja Z. Babič, Mario Poljak, Katja Seme: *Mikrobiološka diagnostika okužbe s HIV* 45

III. Klinična obravnava spolno prenosljivih okužb

Marko Potočnik: *Sifilis in gonoreja* 50

Eda Vrtačnik Bokal, Irena Klavs: *Klamidijska okužba* 59

Tanja Blejec, Eda Vrtačnik Bokal: *Genitalni herpes* 64

Veselin Šučur: *Anogenitalne bradavice* 70

Mojca Matičič: <i>Virusni hepatitis B in virusni hepatitis C</i> . . .	75
Marko Potočnik: <i>Garje in sramna ušivost</i>	81

IV. Klinična obravnava okužb spodnjega genitalnega trakta in sindromov spolno prenosljivih okužb

Marko Mlinarič: <i>Vulvovaginalna kandidoza</i>	87
Marija Ilijaš Koželj: <i>Bakterijska vaginoza</i>	91
Danilo Maurič: <i>Trihomonoza</i>	97
Sašo Drobnič: <i>Uretritis</i>	101
Lucija Vrabčič Dežman: <i>Cervicitis</i>	105
Iztok Takač: <i>Pelvično vnetje</i>	110

V. Stroški, tveganja in svetovanje ob spolno prenosljivih okužbah

Cvetka Skušek-Fakin: <i>Pregled stroškov preiskav na spolno prenosljive okužbe</i>	118
Bojana Pinter: <i>Tvegano vedenje in spolno prenosljive okužbe</i>	123
Mojca Matičič: <i>Svetovanje bolniku s spolno prenosljivo okužbo</i>	131

VI. Humani virusi papiloma

Mario Poljak: <i>Humani virusi papiloma in rak materničnega vratu</i>	138
Eda Vrtačnik Bokal: <i>Testiranje in profilaktično cepljenje proti humanim virusom papiloma</i>	141

VII. Poster

Alenka Hafner, Marjetka Hovnik - Keršmanc, Helena Ribič, Mateja Ravnik: <i>Varovanje rodne zdravja mladostnikov</i> . . .	147
---	-----

AVTORJI PRISPEVKOV

- Dr. Dunja Z. **Babič**, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
- Prim. Tanja **Blejec**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Klinični center Ljubljana, SPS Ginekološka klinika
- Sašo **Drobnič**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Klinični center Ljubljana, SPS Ginekološka klinika
- Alenka **Hafner**, dr. med., specialistka socialne medicine, Zavod za zdravstveno varstvo Kranj
- As. mag. Marjetka **Hovnik - Keršmanc**, dr. med., specialistka socialne medicine, Zavod za zdravstveno varstvo Kranj
- Marija **Ilijaš Koželj**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Zasebna ginekološka ambulanta s koncesijo, Vrhnika
- As. dr. Darja **Keše**, univ. dipl. biol., vodja laboratorija za diagnostiko okužb s klamidijami, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
- Doc. dr. Irena **Klavs**, dr. med., specialistka epidemiologije, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Center za nalezljive bolezni
- Prof. dr. Vladimir **Kotnik**, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
- Tanja **Kustec**, univ. dipl. soc., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije
- Danilo **Maurič**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Dispanzer za ženske, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor
- Doc. dr. Mojca **Matičič**, dr. med., specialistka infektologije, vodja ambulate za spolno prenosljive okužbe, Klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
- Marko **Mlinarič**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Zasebna ginekološka ambulanta, Zagorje ob Savi
- Doc. dr. Miroslav **Petrovec**, dr. med., specialist klinične mikrobiologije, vodja Laboratorija za serološko diagnostiko virusnih okužb, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
- Doc. dr. Bojana **Pinter**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Klinični center Ljubljana, SPS Ginekološka klinika

- Prof. dr. Mario **Poljak**, dr. med., specialist klinične mikrobiologije, vodja Laboratorija za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko hepatitisov in AIDS-a, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
- Prim. mag. Marko **Potočnik**, dr. med., dr. dent. med., specialist dermatovenerologije, Klinični center Ljubljana, Dermato-venerološka klinika
- Mag. Mateja **Ravnik**, univ. dipl. kem., Zavod za zdravstveno varstvo Kranj
- Helena **Ribič**, dr.med., specialistka klinične mikrobiologije, Zavod za zdravstveno varstvo Kranj
- Prof. dr. Katja **Seme**, dr. med., specialistka klinične mikrobiologije, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
- Cvetka **Skušek-Fakin**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, ZD Trbovlje, Dispanzer za žene
- Veselin **Šučur**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, ZD Ptuj, Dispanzer za zdravstveno varstvo žena
- Prof. dr. Iztok **Takač**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, vodja Službe za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor
- Lucija **Vrabič Dežman**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, ZD Kranj
- Prof. dr. Eda **Vrtačnik Bokal**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, predstojnica Kliničnega oddelka za reprodukcijo, Klinični center Ljubljana, SPS Ginekološka klinika

I. Epidemiologija spolno prenosljivih okužb

EPIDEMIOLOŠKO SPREMLJANJE SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB V SLOVENIJI

Irena Klavs, Tanja Kustec

Uvod

Spolno prenosljive okužbe (SPO) predstavljajo pomemben javno-zdravstveni problem. Za oblikovanje nacionalne doktrine in politike preprečevanja in obvladovanja SPO ter sledenje učinkovitosti teh programov potrebujemo podatke o nacionalnem bremenu SPO in trendih. Te podatke dobimo z epidemiološkim spremljanjem, to je z rednim zbiranjem podatkov o pojavljanju in porazdelitvi SPO glede demografskih in vedenjskih značilnosti, ki zvišujejo oziroma znižujejo tveganje. Sestavni del učinkovitega epidemiološkega spremljanja je prijavljanje primerov SPO. Bolj zanesljive ocene bremena nekaterih SPO in opredelitev dejavnikov tveganja nam omogočajo posebne raziskave. V prispevku so prikazani natančnejši podatki o prijavljenih primerih treh ozdravljivih SPO: okužbe z bakterijo *Chlamydia trachomatis*, gonoreje in zgodnjega sifilisa. Podatki so prikazani za leto 2005 in primerjalno za obdobje zadnjih petih let, od 2001 do 2005.

Metode

Po Zakonu o nalezljivih boleznih iz leta 1995 je prijava obvezna za okužbo s HIV in aids, gonorejo, klamidijsko okužbo, sifilis in druge spolno prenesene bolezni po sindromih in/ali povzročiteljih. Zdravnik mora v treh dneh po postavitvi diagnoze vsak primer te bolezni prijaviti pristojnemu zavodu za zdravstveno varstvo. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur. l. 65/2000) opredeli nabor podatkov, ki jih zbiramo v okviru epidemiološkega spremljanja SPO. Prijava je anonimna (brez podatkov o identiteti prijavljenih) in poteka v skladu z metodološkimi navodili.

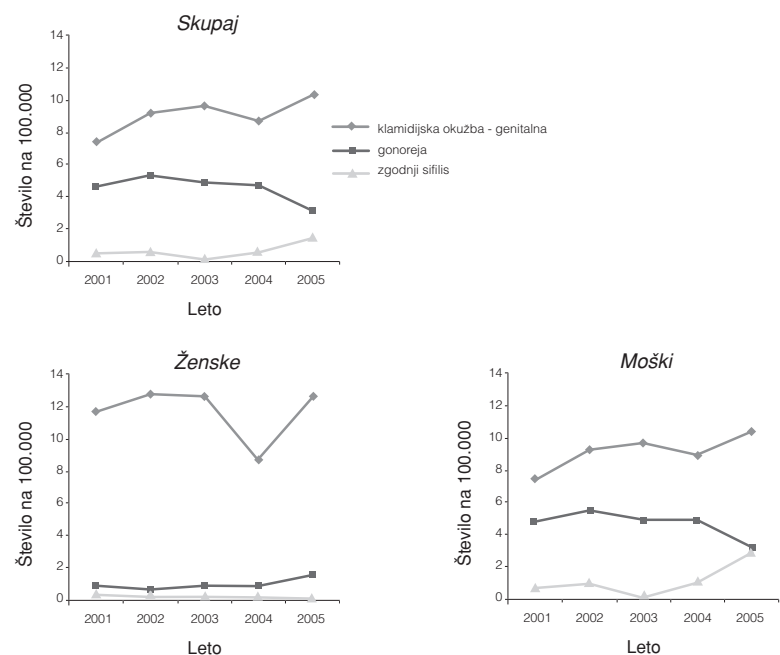
Rezultati

Klamidijska okužba: Spolno prenesena okužba z bakterijo *Chlamydia trachomatis* (klamidijska okužba) je najpogostejše prijavljena SPO v Sloveniji. V obdobju od 2001 do 2005 so bile letne prijavne incidence vedno višje pri ženskah in so se gibale med 8,8/100.000 in 12,7/100.000 prebivalk, pri moških pa med 7,4/100.000 in 10,3/100.000 prebivalcev (Slika 1). Starostno specifične prijavne incidence so bile najvišje pri 20 do 24 let starih ženskah (69,7/100.000) in 25 do 29 let starih moških (48,8/100.000), z izjemo leta 2002, ko je bila starostno specifična prijavna incidenca pri ženskah najvišja v starostni skupini 25 do 29 let in leta 2001, ko je bila pri moških najvišja v starostni skupini 20 do 24 let.

Okužba poteka brez bolezenskih težav in znakov pri največ 70 odstotkov žensk in 50 odstotkov moških. Nezdravljena okužba lahko napreduje v resne pozne posledice, kot so vnetja v mali medenici, zunajmaternična nosečnost in neplodnost pri ženskah. V Sloveniji je opravljenih zelo malo laboratorijskih preiskav o klamidijskih okužbah. V letu 2005 so v javnozdravstvenih laboratorijih opravili le 417 testov na 100.000 prebivalcev. Tako zamujamo številne priložnosti za zdravljenje in preprečevanje poznih posledic okužbe. Poleg tega podatki o prijavni incidenци močno podcenjujejo breme teh okužb med prebivalstvom. Zanesljive ocene o bremenu spolno prenesenih klamidijskih okužb smo pridobili z nacionalno prečno raziskavo, ki je bila izvedena leta 2000 na verjetnostnem vzorcu Slovencev, starih od 18 do 49 let. Ocenili smo, da je bilo okuženih 1,6 odstotka žensk

(95 odstotni interval zaupanja (IZ): 1,0–2,7 odstotka) in 3,0 odstotke moških (95 odstotni IZ: 1,9–4,6 odstotka). Delež okuženih je bil najvišji med ženskami, starimi od 20 do 24 let (5,1 odstotka) in moškimi v starostnih skupinah od 20 do 24 in od 25 do 29 let (po 4,6 odstotka).

Slika 1: Prijavne incidence spolno prenesene klamidijske okužbe, gonoreje in zgodnjega sifilisa, skupaj in po spolu, slovenija, 2001



Gonoreja: V obdobju od 2001 do 2005 so bile prijavne incidence gonoreje vedno višje pri moških in so se gibale med 3,1/100.000 in 5,3/100.000 prebivalcev, medtem ko pri ženskah v enakem obdobju niso nikoli dosegle incidence 2/100.000 prebivalcev (Slika 1). V letu 2005 je bilo breme gonoreje nesorazmerno veliko pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, saj je bilo med 30 prijavljenimi primeri gonoreje pri moških 8 primerov, kjer je bolnik navedel vsaj enega moškega spolnega partnerja v zadnjih treh mesecih.

Sifilis: V obdobju od 2001 do 2004 so bile prijavne incidence sifilisa vedno višje pri moških in so se gibale od 0,5/100.000 do 1,5/100.000 moških, z izjemo leta 2003, ko pri moških ni bilo prijavljenega

primera zgodnjega sifilisa (Slika 1). Pri ženskah so se v enakem obdobju gibale med 0,3/100.000 in 0,4/100.000 žensk (Slika 1). V letu 2005 je bilo prijavljenih 29 primerov zgodnjega sifilisa (1,5/100.000 prebivalcev), kar je predstavljalo 123 odstotni porast v primerjavi z letom 2004 in sicer izključno na račun povečanega števila novo prepoznanih primerov med moškimi. Breme zgodnjega sifilisa je bilo nesorazmerno veliko pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, saj je bilo med 28 prijavljenimi primeri pri moških 15 primerov, kjer so bolniki navedli vsaj enega moškega spolnega partnerja v zadnjih treh mesecih.

Zaključek

Breme SPO v Sloveniji je veliko, predvsem breme najpogostejše ozdravljive SPO, klamidijske okužbe. Med 20 do 24 let starimi prebivalci Slovenije je okuženih približno 3.700 žensk in 3.500 moških. Spolno prenesene klamidijske okužbe pogosto ostanejo neprepoznane in tako zamujamo številne priložnosti za zdravljenje in preprečevanje poznih posledic, predvsem za rodno zdravje žensk. Prijavne incidence gonoreje in zgodnjega sifilisa so relativno nizke. Moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, imajo nesorazmerno visoko breme gonoreje in sifilisa.

Preprečevanje in obvladovanje SPO v okviru promocije spolnega in rodnega zdravja Slovencev je pomembna prednostna javnozdravstvena dejavnost. V Sloveniji moramo nadaljevati z aktivnostmi promocije varnejše spolnosti, vključno z uporabo kondomov in preprečevanjem prezgodnjih spolnih odnosov. Zaradi nesorazmerno velikega bremena nekaterih SPO med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi, je promocija odgovorne in varne spolnosti vključno s promocijo uporabe kondoma ter promocija iskanja zdravstvene pomoči ob bolezenskih težavah in znakih SPO še posebno pomembna v tej skupini.

Ljudi z bolezenskimi težavami in znaki SPO moramo vzpodbuditi, da poiščejo zdravstveno pomoč. Izboljšati moramo zdravstveno oskrbo bolnikov s SPO, ki mora poleg postavljanja diagnoze in zdravljenja vključevati tudi svetovanje za varnejšo spolnost in obveščanje ter zdravljenje kontaktov. V Sloveniji bomo morali razmisliti o smiselnosti presejanja mladih spolno aktivnih žensk na klamidijsko okužbo.

Za oblikovanje nacionalne politike in programov preprečevanja in obvladovanja SPO ter sledenje učinkovitosti teh programov potrebujemo zanesljive podatke o bremenu SPO in časovnih trendih. Podatki o SPO, ki jih zbiramo na Inštitutu za varovanje zdravja RS na podlagi zakonsko obvezne prijave, podcenjujejo njihovo breme. Epidemiološko spremljanje SPO moramo izboljšati z zvečanjem občutljivosti pasivne prijave prepoznanih primerov, z vzpostavitvijo obveznega epidemiološkega laboratorijskega spremljanja povzročiteljev SPO, z vzpostavitvijo mreže opozorilnega spremljanja SPO in z izvedbo občasnih raziskav bremena SPO in tveganih vedenj v skupinah z višjim tveganjem in v splošnem prebivalstvu.

Viri

1. Guidelines for Sexually Transmitted Infections Surveillance. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS/STI Surveillance, 1999.
2. Zakon o nalezljivih boleznih. Ur. l. št. 69/95.
3. Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje. Ur. l. RS št. 16/99.
4. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Ur. l. RS št. 65/2000.
5. Grgič-Vitek M, Klavs I. Navodila za prijavo spolno prenosljivih okužb. Zdravstveno varstvo 2000;39 (supplement). Inštitut za varovanje zdravja RS. Ljubljana, 2000.

II. Mikrobiologija spolno prenosljivih okužb

PREGLED MODERNIH MIKROBIOLOŠKIH METOD IN TEHNIK

Mario Poljak, Katja Seme

Nagel razvoj metod molekularne biologije v zadnjih 15 letih in njihova postopna tehnična poenostavitev so pomembno prispevali k razjasnitvi naravnega poteka in patogeneze številnih bolezni pri človeku. Od sredine osemdesetih let do danes je bilo razvitih približno trideset različnih molekularnih metod, ki jih je mogoče uporabiti v diagnostične namene, ter več kot sto tehnoloških različic teh metod. Molekularne metode so danes nepogrešljive za odkrivanje mikroorganizmov, ki jih je težko ali nemogoče dokazati z uporabo standardnih mikrobioloških metod, za prognozo nekaterih, predvsem virusnih okužb, ter za odločitev o vrsti protivirusnega zdravljenja in njegovo spremljanje.

Relativno hitro vključevanje molekularnih metod v rutinsko mikrobiološko diagnostiko je omogočil predvsem razvoj standardiziranih diagnostičnih kompletov (kitov), podobnih diagnostičnim kompletom za posredno (serološko) diagnostiko, in postopna avtomatizacija. Proces postopne standardizacije in izboljšanja diagnostičnih kompletov je najbolj očiten v primeru najbolj znane in uporabljane molekularne metode - verižne reakcije s polimerazo (PCR, angl. polymerase chain reaction). Za razvoj

visoko standardiziranih diagnostičnih PCR-kompletov so bili odločilni naslednji dejavniki: razvoj in vključevanje učinkovitih postopkov za zmanjševanje možnosti nastanka lažno-pozitivnih rezultatov zaradi kontaminacije s pridelki predhodnih PCR-reakcij (N-uracil-glikozilazni postopek), razvoj učinkovitega nadzora nad nastankom lažno-negativnih rezultatov z istočasnim pomnoževanjem tarčne DNK/RNK in t.i. notranje kontrole pomnoževanja, razvoj visoko občutljivih postopkov za dokazovanje specifičnosti PCR-pridelkov (npr. hibridizacija v mikrotitracijskih ploščicah in drugih netopnih nosilcih), postopna avtomatizacija PCR-pomnoževanja in dokazovanja PCR-pridelkov ter iznajdba PCR v realnem času (angl. real-time PCR).

Zaradi zelo stroge zaščite patentnih pravic za uporabo PCR v diagnostične namene, je bila skoraj vsaka večja diagnostična družba prisiljena razvijati diagnostične komplete, ki temeljijo na lastni, patentno zaščiteni molekularni metodi. Tako so danes poleg PCR na razpolago diagnostični kompleti, ki temeljijo na verižni reakciji z ligazo (LCR, angl. ligase chain reaction), na metodi tekočinske hibridizacije (Hybrid Capture), na metodi razvejane-DNK ali b-DNK (angl. branched-DNK), na metodi NASBA (angl. nucleic acid strand-based amplification), na pomnoževanju, posredovanem s prepisovanjem RNK (angl. transcription-mediated amplification), na metodi SDR (angl. strand displacement reaction), itn. Kljub različnim komercialno razpoložljivim metodam se je večina družb na žalost odločila razvijati visoko standardizirane diagnostične komplete za iste mikroorganizme in sicer samo iz majhne skupine t.i. "komercialno zanimivih" mikroorganizmov: človeškega virusa imunske pomanjkljivosti (HIV), virusa hepatitisa B, virusa hepatitisa C, virusa humane citomegalije ter bakterij *Chlamydia trachomatis* in *Mycobacterium tuberculosis*. Za dokazovanje teh mikroorganizmov so razvili visoko zmogljive analizatorje, ki so sposobni popolnoma avtomatsko in v zaprtem sistemu izvajati tudi več tisoč preiskav v 24 urah.

Za ostale mikroorganizme, ki so mogoče klinično bolj pomembni, ampak "komercialno nezanimivi" (npr. virus herpes simpleksa) ni večjega interesa za razvoj visoko standardiziranih diagnostičnih kompletov. Zato bo diagnostika teh mikroorganizmov še najmanj

nekaj let temeljila na polstandardiziranih ali nestandardiziranih protokolih in metodah, razvitih v posameznih laboratorijih. Da bi nekoliko olajšali dokazovanje "komercialno nezanimivih" in "klinično zanimivih" mikroorganizmov, je bilo v preteklih letih za obe metodi razvitih nekaj uporabnih analizatorjev in standardiziranih kompletov za vse faze dokazovanja mikroorganizmov od osamitve DNK/RNK do dokazovanja pridelkov pomnoževanja. Tako je za osamitev DNK/RNK danes na trgu vrsta standardiziranih kompletov, s katerimi je mogoče osamiti kvalitetno DNK/RNK iz različnih kliničnih materialov v manj kot eni uri. DNK/RNK je mogoče osamiti tudi s pomočjo vrste popolnoma avtomatiziranih ali polavtomatiziranih analizatorjev. Če po osamitvi DNK/RNK za dokazovanje mikroorganizmov uporabljamo metodo PCR, je za pomnoževanje in dokazovanje PCR-pridelkov trenutno najboljše uporabiti metodo PCR v realnem času. S pomočjo analizatorjev za osamitev RNK/DNK in standardiziranih kompletov za izvedbo PCR v realnem času je mogoče v ustrezno usposobljenem laboratoriju v manj kot eni uri, v popolnoma zaprtem sistemu izvesti bodisi kvalitativno bodisi kvantitativno dokazovanje kakršnegakoli mikroorganizma. Z navedenimi analizatorji je mogoče tudi že istočasno dokazovanje več mikroorganizmov v istem kliničnem vzorcu.

Pričakujemo, da se bo molekularna mikrobiologija v naslednjih letih razvijala predvsem v smeri popolne integracije in avtomatizacije celotnega procesa dokazovanja mikroorganizmov in postopne miniaturizacije, podobno kot se je pred nekaj leti zgodilo v klinični kemiji. Te cilje bomo dosegli z uporabo DNK-mikromrež. Obstoječe DNK-mikromreže, s katerimi samo dokazujemo specifičnost pridelkov pomnoževanja, bodo v bližnji prihodnosti predstavljale le del integriranega sistema mikromrež, ki bo poleg dela za dokazovanje pridelkov pomnoževanja, vseboval tudi del za osamitev in pomnoževanje DNK/RNK. Takšni integrirani mikromrežni sistemi (angl. Lab-on-a-Chip) bodo omogočali istočasno dokazovanje prisotnosti večih mikroorganizmov iz izredno majhnih količin kliničnega materiala (nl namesto sedanjih μ l ali ml) z minimalno uporabo kemikalij (približno tisočkrat manjša poraba), kar bo privedlo tudi do zmanjšanja cen mikromrežnih sistemov do vrednosti, ki bo sprejemljiva za plačnike zdravstvenih storitev. Po predvidevanjih večine strokovnjakov, nam bodo integrirani mikromrežni sistemi

omogočili tudi uresničitev dolgoletnih mikrobioloških sanj o možnosti istočasnega dokazovanja vseh klinično logično povezanih mikroorganizmov (virusov, bakterij, gliv, parazitov) v približno eni uri z uporabo ti. sindromsko usmerjenih mikromrežnih sistemov (angl. syndromic approach microarrays). Trenutno razvijajo predvsem sindromsko usmerjene mikromrežne sisteme za istočasno dokazovanje vseh parenteralno prenosljivih mikroorganizmov, za dokazovanje vseh povzročiteljev spolno prenosljivih bolezni, za dokazovanje povzročiteljev okužb spodnjih dihal, za dokazovanje povzročiteljev okužb centralnega živčevja ter sistem za opredelitev vzroka povišane telesne temperature pri transplantiranih bolnikih. Podobni mikromrežni sistemi za istočasno dokazovanje več kot sto različnih protiteles v serumskem vzorcu se že razvijajo tudi za področje posredne mikrobiološke diagnostike.

Viri

1. Poljak M, Avšič-Županc T, Seme K. Verižna reakcija s polimerazo - nova raziskovalna in diagnostična metoda v virologiji. Med Razgl 1994; 33: 379-400.
2. Poljak M, Seme K, Koren S. The polymerase chain reaction: A critical review of its uses and limitations in diagnostic microbiology. Period Biol 1996; 98: 183-90.
3. Seme K, Poljak M. Kvantitativna verižna reakcija s polimerazo - nova metoda za spremljanje poteka in zdravljenja virusnih okužb. Med Razgl 1996; 35: 59-74.
4. Poljak M. Molekularno dokazovanje virusov. In: Koren S, Avšič-Županc T, Drinovec B, Marin J, Poljak M. Splošna medicinska virologija. Ljubljana, Med Razgl 1998: 129-42.
5. Jungkind D. Automation of laboratory testing for infectious diseases using the polymerase chain reaction - our past, our present, our future. J Clin Virol 2001; 20: 1-6.

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA SIFILISA

Vladimir Kotnik

Sifilis je spolno prenosljiva bolezen. Je lahko pridobljen ali prirojen. Bolezen je progredientna in teče v več stadijih. Zgodnje oblike sifilisa so: primarni, sekundarni in zgodnji latentni sifilis, pozne pa: pozni latentni, terciarni in kvaternarni. Zgodnji sifilis so bolezenske spremembe, ki nastanejo do najpozneje v enem letu po okužbi, in pozni spremembe, ki nastanejo pozneje kot eno leto po okužbi s *Treponema pallidum*. Terciarni sifilis se kaže z gumoznimi spremembami, kvaternarni pa kot nevrosifilis in kardiovaskularna oblika sifilisa. Plod, novorojenčki in otroci obolevajo za prirojeno obliko sifilisa, novorojenčki in otroci pa za pridobljeno obliko sifilisa.

Kljub temu, da poznamo sifilis že več kot 500 let, je mikrobiološka diagnostika bolezni, ki jo izvajamo že skoraj 100 let, še vedno zapletena in pogosto težavna. Kliniki spoznajo sifilis po značilnih spremembah, ki nastanejo v različnih obdobjih bolezni. Za primarni stadij je značilen primarni afekt ali trdi čankar, ki ga spremljajo otečene področne bezgavke, za sekundarni sifilis so značilne sistemske spremembe, ki so najbolj izrazite na koži, kažejo pa se lahko še/ali

kot nevritis N. optici, skleritis, meningitis, hepatitis, splenomegalija, periostitis in glomerulonefritis. Pozni latentni sifilis je klinično slabo izražen, pomembne spremembe pa se kažejo kot gumozne lezije kože ali tumorozne tvorbe notranjih organov, prizadetost osrednjega živčnega sistema kot tabes dorsalis, splošna prizadetost živcev, aortitis, aortna anevrizma in druge.

Treponeme pallidum se ne da gojiti na umetnih bakterioloških gojiščih. Razmnožuje se izključno pri ljudeh, antropoidnih opicah in v kunčjih testisih. Zaradi teh značilnosti jo je izjemno težko proučevati. Razmnožuje se počasi, saj je njen generacijski čas okoli 30 ur. Po obdobju lokalnega razmnoževanja sledi širjenje po krvi in generalizacija okužbe, ki se nato konča, ali pa tudi ne, v nekaterih organih, kjer ostane bolezen latentna. Nezdravljeni sifilis se lahko potuhne za več let v navidezno ozdravljenje. Zdravljeni sifilis se klinično zazdravi, ostanejo pa imunološke brazgotine, ki lahko leta in desetletja spominjajo na okužbo. Kaj je vzrok za tako dolgotrajno ohranjanje imunskega odziva, ni znano. Glede na splošna pravila imunskega odziva pa lahko pričakujemo, da gre za dolgotrajno predstavljanje treponemskih antigenov, ki nenehno, v majhnih odmerkih, spodbujajo nastanek specifičnih protiteles. Zanimivo je, da kot merilo ozdravljenja bolezni navajamo padec titra kardioliipinskih, to je nespecifičnih protiteles proti lipidnim antigenom, ki so navzkrižno reaktivni z antigeni, ki jih najdemo tudi v nekaterih organih - npr. v srcu - zato antikardioliipinska protitelesa. Ker so ti navzkrižni antigeni navzoči tudi po ozdravljenju, lahko pričakujemo, da spodbujajo nespecifično komponento imunskega odziva pri sifilisu še naprej. Opisani padec titra protiteles bi torej upravičeno pričakovali nasprotno pri za povzročiteljico specifičnih protitelesih, saj z zdravljenjem uničimo treponeme in tako odstranimo antigen (*T. pallidum*), s tem pa izgine tudi razlog za trajno spodbujanje imunskega odziva po sekundarnem tipu. Zakaj ni tako, ne vemo!

V najzgodnejšem obdobju bolezni, to je 10 do 90 dni po okužbi, bolezenskih znamenj ni. V obdobju trdega čankarja se pojavi ulkus, v katerem lahko najdemo treponeme. Če bris ulkusa, ki ga moramo odvzeti tako, da treponem ne poškodujemo, obarvamo s specifičnimi protitelesi označenimi s fluoresceinom, lahko najdemo v preparatu svetleče mikroorganizme - test direktne imunofluorescence (DIF). Glede na izkušnje je v naših krajih malo možnosti, da bi bolezen odkrili

v tako zgodnji obliki in v zadostnem številu, da bi bili laboratoriji ustrezno opremljeni in izvežbani za izvedbo navedene preiskave. Kljub temu, da v literaturi poudarjajo vrednost tega testa, je njegova uporabnost omejena na dežele, kjer je sifilisa dosti.

Če je inkubacijska doba dolga, lahko sifilis odkrijemo laboratorijsko pred pojavom kliničnih znamenj. Protitelesa namreč pri primarnem imunskem odzivu začnejo nastajati takoj, ko pride do aktivacije specifičnih limfocitov B. Kot je znano, začnejo nastajati naprej protitelesa razreda IgM in nekoliko pozneje razreda IgG. V odvisnosti od odmerka antigena, je nastajanje bolj ali manj intenzivno, odkritje protiteles pa močno odvisno od metode, ki jo uporabljamo za odkrivanje protiteles. Bolj kot je metoda občutljiva, prej bomo protitelesa našli. Danes obstajajo zelo občutljive metode, ki lahko dokažejo že minimalne količine protiteles že v času, ko s klasičnimi metodami še ni mogoče dokazati ničesar. Ker nastajajo pri sifilitični okužbi od antigena odvisne različne vrste protiteles (antikardiolipinska ali reaginska, antitreponemska - imobilizacijska, precipitacijska ali aglutinacijska), je od metode odvisno, katera bomo našli. Iz tradicionalnih razlogov večinoma priporočamo, da pričnemo z nespecifičnimi testi, kot je VDRL (različica RPR) test in nato, ko je ta reaktiven, začnemo s specifičnimi (TPHA, TPPA, FTA-ABS). V zadnjem času zaključimo preiskavo s testom LIA (angl. Line Immuno Assay), ki je različica imunskega pivnanja in je trenutno najbolj natančen in specifičen test za odkrivanje IgG protiteles pri okužbi s *T. pallidum* in ga imamo za potrditveni test poleg TPHA in FTA-ABS.

V zadnjem času priporočajo, da bi mikrobiološko diagnostiko pričeli drugače. S specifičnim treponemskim testom bi odkrili nastanek specifičnih protiteles, nato rezultat potrdili s potrditvenim testom in nato spremljali zdravljenje z netreponemskim testom. Takšno razmišljanje je prav gotovo na mestu, saj zaradi materialnih in tehničnih možnosti to lahko naredimo. S tem pridemo do laboratorijske potrditve okužbe hitreje in natančneje. Pri tem se pokažejo dileme, ki smo jih imeli, ko smo pojav nespecifičnih protiteles potrjevali s specifičnimi testi, še bolj do veljave. *Treponema pallidum* si namreč deli nekaj specifičnih antigenov, ki jih lahko odkrivajo specifični treponemski testi (TPHA, TPPA in FTA-ABS) s povzročiteljicami drugih treponemskih bolezni, npr. pinto, frambezijo, lajmsko boreliozo, Plaut-Vincentovo angino in drugimi. Tako je zdaj treba s posebnimi

prijemi odstraniti navidezno nespecifičnost preiskave. Glede na težave z gojitvijo *T. pallidum*, je priprava ustreznih reagentov težavna in do neke mere še vedno problematična. Sev, ki ga uporabljamo v diagnostiki - sev Nichols, je laboratorijski analog *T. pallidum*, ki pa tej ni povsem identičen. Pomagamo si s tako imenovanimi absorbansi, ki vsebujejo sev *T. phagedenis*, ki pa ne zagotavlja povsem natančne ločitve med protitelesi, uperjenimi proti *T. pallidum* in drugimi povzročiteljicami zgoraj navedenih bolezni.

V strokovni literaturi se močno poudarja pomen določitve specifičnih protiteles razreda IgM. IgM so imunoglobulini, ki nastanejo prvi ob primarni okužbi. Protitelesa razreda IgM nastanejo seveda tudi ob ponovnem stiku z enakim antigenom v enakem ali večjem titru, vendar jih zaradi obilice protiteles razreda IgG iz praktičnih razlogov ponavadi ne dokazujemo. Protitelesa razreda IgM iščemo s testom, ki nosi ime 19S-IgM-FTA-ABS. Ta test vsebuje postopek ločitve protiteles razreda IgM od protiteles razreda IgG. Na poseben način pripravljen vzorec tako lahko zdaj pokaže navzočnost specifičnih protiteles razreda IgM. Ker pa je že po naravi imunskega odziva s protitelesi razreda IgM teh malo, zaradi nujne tehnične redčitve vzorca pa pride še do velikih izgub specifičnega IgM, se kaže rezultat preiskave pogosto z zelo majhno količino protiteles ali celo njihovo odsotnostjo.

Naj sklenemo. Laboratorijsko dokazovanje okužbe s *T. pallidum* zahteva odlične reagente, velike izkušnje laboratorijskih delavcev in dobro razumevanje imunskega odziva. Ob ustrezno in ob pravem času odvzetem vzorcu in klinični interpretaciji bolezenskih znamenj, lahko zdravnik z veliko zanesljivostjo postavi diagnozo sifilisa. Pri tem mora upoštevati, da nekatere fiziološke in patofiziološke razmere - npr. nosečnost, okužba s HIV, okužbe s sorodnimi treponemami, lahko dajejo lažno pozitivne ali lažno negativne izvide.

Viri

1. Centers for Disease Control and Prevention. Congenital syphilis. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (RR-11): 30-2.
2. Goh BT, van Voorst Vader PC. Management of specific infections. European guideline for the management of syphilis. Int J STD

AIDS 2001; 12 (suppl. 3): 14-26.

3. Kotnik V, Ružič-Sabljić E, Potočnik M. Inno-lia syphilis and bag-borrelia-blot test may be helpful for discrimination of diagnostic dilemmas in syphilis positive and syphilis negative patients. *Acta Dermatovenerol Alp Pannon Adriat* 2002; 11(4): 143-4.
4. Potočnik M. Sifilis v perinatologiji. In: Novak Antolič Ž (ed). *Bakterijske okužbe v perinatologiji: zbornik prispevkov*. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino, Slovensko zdravniško društvo, 2004: 60-4.
5. Kotnik V. Sifilis pri novorojenčku. Okužbe v nosečnosti in obporodnem obdobju: zbornik prispevkov. Maribor: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične infekcije pri SZD, november 2006 (v tisku).

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA GONOREJE

Katja Seme, Mario Poljak

Sodobna mikrobiološka diagnostika gonoreje temelji na neposrednem dokazu povzročitelja, bakterije *Neisseria gonorrhoeae* v ustrezni kužnini. V ta namen lahko uporabljamo (i) mikroskopski pregled razmaza kužnine obarvanega po Gramu ali z metilenskim modrilom, (ii) osamitev in identifikacijo povzročitelja (kultura) in (iii) dokaz DNK *N. gonorrhoeae* v kužnini. Pri sumu na gonorejo so osnovne kužnine bris ali izcedek iz sečnice pri moškem in bris endocerviksa pri ženski, pri zunajgenitalnih okužbah pa bris rektuma, bris žrela oz. ustne votline, kožnih sprememb in očne veznice ter sklepna tekočina.

Najhitrejša in najpreprostejša diagnostična metoda je mikroskopski pregled obarvanega razmaza gnojnega izcedka iz sečnice pri moškem oz. brisa endocerviksa pri ženski. Pri akutni gonoreji v obarvanem razmazu najdemo v nevtrofilnih granulocitih veliko število po Gramu negativnih diplokokov. Bris za pregled obarvanega razmaza je najbolje nanesti na objektno steklo neposredno po odvzemu z nežnim vrtenjem po površini v eni smeri. Za pripravo obarvanega razmaza ne smemo

nikoli uporabiti istega brisa kot za kulturo! Pri moških z značilnimi simptomi je občutljivost obarvanega razmaza izcedka iz sečnice za dokaz gonoreje 90-95%, specifičnost pa 95-100%. Negativni rezultat mikroskopskega pregleda obarvanega razmaza kužnine pri moškem brez značilnih simptomov ne izključuje gonoreje. Pri ženskah je občutljivost te metode odvisna od ustreznosti in kvalitete vzorca ter populacije bolnic in znaša 50-70%. Pri ženskah z značilnimi simptomi ima dokaz diplokokov v nevtrofilnih granulocitih v brisu endocerviksa visoko pozitivno napovedno vrednost, medtem ko je pri ženskah brez simptomov napovedna vrednost razmaza bistveno nižja. Pri brisih endocerviksa, kontaminiranih z vaginalnimi izločki, so možni lažno pozitivni rezultati mikroskopskega pregleda razmaza zaradi prisotnosti drugih po Gramu negativnih diplokokov in bipolarno obarvanih po Gramu negativnih bacilov. Zaradi drugih po Gramu negativnih diplokokov, ki so del normalne flore ust, žrela in rektuma, mikroskopski pregled obarvanih brisov teh področij ni primeren za mikrobiološko diagnostiko gonoreje.

Osamitev *N. gonorrhoeae* iz kužnine je najbolj specifična mikrobiološka metoda v diagnostiki gonoreje in še vedno velja za zlati diagnostični standard. Ker je gonokok ena najobčutlivejših bakterij za zunanje fizikalne vplive, lahko občutljivost osamitve občutno zmanjša neustrezen odvzem in transport kužnine. Osamitev je najbolj učinkovita, če vzorec neposredno po odvzemu nacepimo na ustrezno gojišče (ob bolniku), vendar je to v praksi redko izvedljivo. Za prenos kužnin v mikrobiološki laboratorij so zato na voljo ustrezna transportna gojišča. Če vzorca ne nacepimo neposredno na gojišče že ob bolniku, je predvsem pomembno, kakšna je konica brisa, s katerim jemljemo kužnino. Najprimernejše so konice iz dakrona in rajona, medtem ko je kalcijev alginat lahko toksičen za gonokoke. Maščobne kisline, ki so v nekaterih bombažnih konicah brisov, inhibirajo rast gonokokov. Zato se brisi z bombažno konico ali konico iz kalcijevega alginata lahko uporabljajo za odvzem samo, če jih damo v transportno gojišče, ki vsebuje oglje kot inaktivator toksičnih snovi v konici brisa ali samem vzorcu. Za transport kužnin, iz katerih želimo osamiti gonokoke, je najprimernejše Amiesovo poltrdo transportno gojišče z ali brez dodanega oglja. Kužnine v transportnih gojiščih je potrebno hraniti in pošiljati pri sobni temperaturi in se predvsem povsem izogibati shranjevanju v hladilniku (pri +4 °C), saj nizke temperature zelo hitro

uničijo *N. gonorrhoeae*. Da bi preprečili preveliko zmanjšanje števila živih gonokokov v odvzetem kliničnem vzorcu, je priporočljiv tudi čim hitrejši transport kužnin v mikrobiološki laboratorij (optimalno v 6 urah po odvzemu vzorca in še sprejemljivo v 24 urah po odvzemu vzorca). Vzorce v laboratoriju cepimo na obogatena selektivna gojišča, katerih osnovo predstavlja čokoladni agar, ki so mu dodani številni rastni dejavniki za zahtevne bakterije in protimikrobna sredstva, ki zavirajo rast drugih mikroorganizmov, ki so prisotni v večini odvzetih kužnin in bi lahko s prekomerno namnožitvijo preprečili osamitev gonokoka. Nacepljena gojišča inkubiramo pri 35 °C v atmosferi obogateni s 3-7% CO₂ 72 ur in dnevno pregledujemo rast. Za identifikacijo *N. gonorrhoeae* so ključni mikroskopska slika po Gramu negativnih diplokokov, dokaz prisotnosti oksidaze in fermentacije glukoze. V primerih osamitve *N. gonorrhoeae* pri otrocih in osebah brez simptomov z nizkim tveganjem za gonorejo je potrebno opisano identifikacijo potrditi s potrditvenimi metodami kot so neposredna imunofluorescenca, koaglutinacija in dokaz specifičnih nukleinskih kislin *N. gonorrhoeae* v izolatu. Osnovna pomanjkljivost osamitve gonokoka iz kužnine je njena dolgotrajnost in velika odvisnost njene občutljivosti od ustreznosti odvzema in pogojev transporta vzorca, osnovne prednosti pa so nizka cena, primernost za različne vrste kužnin in to, da omogoča določitev občutljivosti izolata za antibiotike, kar je zelo pomembno zlasti zaradi širjenja odpornosti gonokokov proti penicilinom, tetraciklinu in kinolonom.

V zadnjih 15 letih smo tudi na področju mikrobiološke diagnostike gonoreje priča hitremu razvoju molekularnih diagnostičnih metod, ki omogočajo neposreden dokaz povzročiteljevih nukleinskih kislin v kužnini. Občutljivost hibridizacijskih metod je v primerjavi z osamitvijo gonokoka iz kužnine nižja, medtem ko je občutljivost metod, s katerimi pomnožujemo specifične odseke nukleinskih kislin povzročitelja gonoreje, veliko bolj primerljiva ali celo višja od osamitve. Trenutno so na voljo štiri osnovni komercialno dostopni diagnostični kompleti, s katerimi pomnožujemo nukleinske kisline *N. gonorrhoeae* neposredno v kužnini (i) Cobas Amplicor Test (Roche Molecular Systems, Branchburg, ZDA), ki temelji na verižni reakciji s polimerazo, (ii) Gen-Probe APTIMA Combo 2 Test (Gen-Probe, San Diego, ZDA), ki temelji na metodi SDR, (iii) ProbeTec Assay (Becton Dickinson, Sparks, ZDA), ki temelji na pomnoževanju, posredovanem

s prepisovanjem RNA in (iv) LCx Assay (Abbott Laboratories, Abbott Park, ZDA), ki temelji na verižni reakciji z ligazo. Vsi navedeni diagnostični kompleti omogočajo sočasno dokazovanje *N. gonorrhoeae* in *Chlamydia trachomatis* v istem kliničnem vzorcu. Osnovne prednosti molekularnih pomnoževalnih diagnostičnih metod so dobra ali celo izboljšana občutljivost v primerjavi z osamitvijo iz brisov, hitrost, in dejstvo, da za dokaz v vzorcu ne potrebujemo živih gonokokov, kar precej olajša pogoje za transport kužnin. V nasprotju s *C. trachomatis*, ki jo lahko s pomnoževalnimi metodami zelo učinkovito dokažemo tudi v neinvazivno odvzetih vzorcih, zlasti v urinu, so rezultati številnih raziskav pokazali, da je občutljivost pomnoževalnih metod za dokaz gonokokov v vzorcih urina zlasti pri ženskah prenizka (55% - 84%) za rutinsko diagnostično uporabo. Osnovne pomanjkljivosti molekularnih pomnoževalnih metod za dokaz gonokokov v kužnini so možnost pojava lažno-pozitivnih rezultatov zaradi navzkrižne kontaminacije vzorcev in predvsem zaradi navzkrižne reaktivnosti z nekaterimi drugimi najserijami (*Neisseria cinerea*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*), ki so lahko del normalne bakterijske flore področij, s katerih jemljemo kužnine pri sumu na gonorejo. Druge pomanjkljivosti so še visoka cena, zahtevana posebna tehnična opremljenost laboratorija in usposobljenost osebja ter možnost pojava lažno-negativnih rezultatov zaradi inhibicije pomnoževanja. Dodatna pomanjkljivost teh metod je, da z njimi ne moremo določiti občutljivosti gonokoka za antibiotike.

4. Miller KE. Diagnosis and treatment of *Neisseria gonorrhoeae* infections. Am Fam Physician 2006; 73: 1779-84.
5. Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Ann Intern Med 2005;142: 914-25.

Viri

1. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR-11): 1-94.
2. Janda WM, Knapp JS. Neisseria and Moraxella catarrhalis. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press; 2003: 585-608.
3. Whiley DM, Tapsall JW, Sloots TP. Nucleic acid amplification testing for *Neisseria gonorrhoeae*: an ongoing challenge. J Mol Diagn 2006; 8: 3-15.

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA OKUŽB S KLAMIDIJAMI IN GENITALNIMI MIKOPLAZMAMI

Darja Keše

Uvod

Chlamydia trachomatis in urogenitalne mikoplazme so pogosti povzročitelji spolno prenosljivih okužb predvsem pri mladih osebah. V zadnjih dvajsetih letih je laboratorijska diagnostika dosegla velik napredek pri dokazovanju teh infekcij. Razvoj metod od osamitve bakterij iz bolnikove kužnine do molekularnih metod predstavlja velik napredek v tehnologiji, ki se odraža v visoki občutljivosti in specifičnosti testov. Zato imajo prav molekularne metode velik pomen pri dokazovanju okužb s *C. trachomatis* in *M. genitalium*.

Chlamydia trachomatis

Okužbe z bakterijo *Chlamydia trachomatis* potekajo večinoma asimptomatsko, in sicer pri moških v 50 % in pri ženskah v 70 %. Pri neodkritih in nezdravljenih klamidijskih okužbah bakterija preživi v gostitelju več mesecev ali celo leta in predstavlja nevarnost širjenja okužb. Neodkrite in nezdravljene klamidijske okužbe lahko privedejo do raznih zapletov (akutni salpingitis, endometritis, pelvična vnetja,

zunajmaternična nosečnost, prezgodnji porod, neplodnost). Iz tega razloga je pomembno odkrivanje in zdravljenje teh okužb. Center za nadzor in preprečevanje nalezljivih bolezni (CDC, Atlanta) priporoča testiranje nosečnic glede okužbe s *C. trachomatis*, in sicer ob koncu drugega trimesečja nosečnosti. Ustrezno zdravljenje nosečnice tako prepreči kasnejše zaplete pri materi in njenem otroku. Ugotovljeno je namreč, da kar 35 do 50 % novorojencev, ki so se rodili s klamidijo okuženim materam, razvije inkluzijski konjunktivitis in 11 do 20 % s klamidijo okuženih otrok zboli za pljučnico. Bakterijo pri otroku dokažemo v brisu očesne veznice, brisu nosnožrelne sluznice, brisu žrela, aspiratu traheje, in brisu rektuma.

Laboratorijska diagnostika

Za laboratorijsko dokazovanje okužbe s *C. trachomatis*, je zelo pomemben pravilen odvzem kužnine in hiter prenos kužnine v laboratorij. Občutljivost in specifičnost diagnostičnega testa na *C. trachomatis* je neposredno odvisna od ustreznosti kliničnega materiala. Klamidije so znotrajcelični paraziti, zato je potrebno odvzeti celice, v katerih se klamidije razmnožujejo. V tabeli 1 so navedene kužnine, ki jih odvajamo za dokaz okužbe s *C. trachomatis* in najustreznejši laboratorijski testi.

Najprimernejše mesto odvzema kužnine za dokaz okužbe s *C. trachomatis* pri ženskah je endocerviks. Celice epitela odvajamo z brisom ali s citološko krtačko. Uporabljamo brise, ki so narejeni iz dakrona, bombaža ali iz celuloznega acetata (rayon). S citološkimi krtačkami dobimo sicer več celic, vendar pa so bolj invazivne, sprožijo krvavenje in jih zato ne moremo uporabljati pri nosečnicah. Klamidijo lahko dokažemo tudi v brisu uretre, ki ga odvajamo vsaj 2-3 ure po zadnjem uriniranju. Oba brisa lahko po odvzemu združimo in ju vstavimo v transportno gojišče za klamidije. Bris pustimo v epruveti, ki jo tesno zapremo. Kužnino shranimo pri temperaturi +2 do 8°C do prenosa v laboratorij, in sicer največ 24 ur. Za testiranje brisa cerviksa in brisa uretre se priporoča uporaba metode PCR.

Za dokaz okužbe s *C. trachomatis* lahko uporabimo kot kužnino tudi urin. Prvi curek urina (10-30 ml) odvajamo v sterilno posodo navadno zjutraj ali vsaj 2-3 ure po zadnjem uriniranju. Kužnino takoj

shranimo pri +2 do 8°C. Urin testiramo z molekularno metodo (PCR).

Tabela 1. Pregled kužnin in laboratorijskih testov za dokaz okužbe z bakterijo *Chlamydia trachomatis* pri materah in otrocih.

Kužnina	Posebnosti odvzema kužnine	Laboratorijski testi		
Bris cerviksa	S sterilnim dakronskim brisom odstranimo iz cerviksa sluz. Nato nov, sterilni bris potisnemo 1-2 cm globoko v cerviks in ga obračamo 15-30 sekund, da postrgamo čim več epitelijskih celic. Bris vstavimo v TG za klamidije. Prenos v laboratorij pri +4°C	PCR	Izolacija	DIF
Bris uretre	Dakronski bris vstavimo 1 cm globoko in ga zasukamo pred odstranitvijo iz sečnice. Odvzem ≥ 3h po zadnji mikciji. Bris vstavimo v TG za klamidije. Prenos v laboratorij pri +4°C	PCR	Izolacija	DIF
Urin	Odvzamemo prvi curek (10-30 ml) jutranjega urina ali vsaj ≥ 3h po zadnji mikciji!! Prenos v laboratorij pri +4°C	PCR		
Bris ko-njunktive	S suhim dakronskim brisom podrgnemo po navzven obrnjeni očesni veznici. Bris vstavimo v TG za klamidije. Prenos v laboratorij pri +4°C	(PCR)	Izolacija	DIF
Bris nos-nožrelne sluznice	Bris vstavimo v predel nosnožrelnega prostora in ga obračamo po sluznici, tako da zberemo čim več celic. Bris vstavimo v TG za klamidije. Prenos v laboratorij pri + 4°C	(PCR)	Izolacija	DIF
Bris rektuma	Dakronski bris vstavimo v rektum in ga obračamo po sluznici. Bris vstavimo v TG za klamidije. Prenos v laboratorij pri +4°C	(PCR)	Izolacija	DIF

TG = transportno gojišče; PCR = verižna reakcija s polimerazo; DIF = direktna imunofluorescenca

Laboratorijsko dokazovanje klamidijske okužbe je še do nedavnega temeljilo na osamitvi bakterije iz kliničnih vzorcev v celični kulturi.

Po inokulaciji kužnine v celično kulturo, celice inkubiramo 48-72 ur in jih nato barvamo s specifičnimi monoklonskimi protitelesi, s katerimi lahko dokažemo navzočnost klamidijskih vključkov v celicah. Metoda je 100% specifična, vendar pa je občutljivost testa relativno nizka (50-80%).

S testom direktne imunofluorescence (DIF) dokazujemo elementarna telesca *C. trachomatis* v brisu očesne veznice, uretre, cerviksa, rektuma in v kužninah iz dihalne poti pri dojenčkih. Test je hiter, visoko občutljiv in specifičen. Slabost testa je v subjektivni interpretaciji rezultata.

Na tržišču se pojavljajo tudi hitri antigenski testi za ugotavljanje klamidijske okužbe. Ti testi so sicer enostavni za izvedbo, vendar pa imajo po objavljenih podatkih iz literature nizko občutljivost.

Molekularnobiološki testi predstavljajo najpomembnejši dosežek v razvoju diagnostike klamidijskih okužb. Njihova prednost pred drugimi metodami je v visoki občutljivosti (> 90%), visoki specifičnosti (≈ 98 %) in hitrem dokazu patogena. Za molekularno dokazovanje urogenitalnih okužb z bakterijo *C. trachomatis* je bilo do sedaj razvitih in validiranih več komercialno dostopnih testov (PCR, LCx, APTIMA, SDA). V teh testih sta najpogostejši tarčni nukleinski kislini klamidijski kriptični plazmid in ribosomalna RNA. Z molekularnimi metodami dokazujemo *C. trachomatis* v brisu cerviksa in brisu uretre pa tudi v manj invazivno pridobljenih kužninah kot sta urin in vulvovaginalni bris. Za testiranje asimptomatskih oseb in za presejalno testiranje neke populacije uporabimo urinske vzorce.

Serološke metode imajo manjši pomen v diagnostiki okužb s *C. trachomatis*, saj protitelesa vztrajajo v serumu bolnika dalj časa po okužbi. Njihovo uporabnost nekateri raziskovalci vidijo v ugotavljanju kroničnih klamidijskih okužb z zapleti.

Mikoplazme

Mikoplazme so najmanjši prostoživeči prokarionti, ki so sposobni samostojnega razmnoževanja. Njihova posebnost je v tem, da nimajo celične stene in so sposobne vezave na gostiteljevo celično membrano. Mikoplazme niso občutljive na beta laktamske antibiotike in jih ne

moremo barvati po Gramu.

Tabela 2. Bolezni pri odraslih bolnikih, ki jih povzroča oz. so v povezavi z okužbo z *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* in *Mycoplasma genitalium*

Bolezen	<i>Ureaplasma spp.</i>	<i>M. hominis</i>	<i>M. genitalium</i>
Urethritis pri moških	+	-	+
Prostatitis	±	-	±
Epididimitis	±	-	-
Pielonefritis	±	+	-
Bakterijska vaginoza	±	±	-
Cervicitis	-	-	+
Vnetje male medenice	-	+	+
Neplodnost	±	-	±
Horioamnionitis	+	±	-
Spontani splav	+	±	-
Prezgodnji porod/nizka porodna teža	+	-	-
Poporodni endometritis	+	+	-

+, dokazan vzrok; ±, velika verjetnost povzročanja; -, ni dokazana povezava ali vzrok bolezni

Pri ljudeh je bilo do sedaj izoliranih 16 vrst mikoplazem, pri čemer so medicinsko pomembne predvsem 4 vrste: *M. pneumoniae* je respiratorni patogen, *M. hominis*, *M. genitalium* in *Ureaplasma spp.*, pa povzročajo različna obolenja urogenitalnih poti. Urogenitalne mikoplazme pogosto kolonizirajo spodnji del urogenitalnih poti zdravih mladostnikov. Kljub temu pa je dokazano, da *M. hominis*, *M. genitalium* in *Ureaplasma spp.* povzročajo več različnih obolenj (tabela 2). Številne raziskave so dokazale, da *M. genitalium* povzroča cervicitis pri ženskah in urethritis pri moških. Okužbe z urogenitalnimi mikoplazmami se prenašajo preko spolnih stikov ter vertikalno in intrauterino z matere na otroka. Novorojenci imajo navadno kolonizirana zgornja dihalna, redkeje spodnja dihalna z diseminacijo

bakterij po krvi in likvorju.

Laboratorijska diagnostika

Urogenitalne mikoplazme lahko osamimo iz različnih kužnin. Pri pacientkah odvajamo bris materničnega vratu, bris sečnice in prvi curek urina. V primeru vnetja v mali medenici in poporodni vročici pregledujemo vzorce endometrija, Douglasa in tube. Bolnicam z amnionitisom dokazujemo urogenitalne mikoplazmame v amnijski tekočini, krvi in placenti.

Na akutno okužbo z urogenitalnimi mikoplazmami pa je potrebno vselej pomisliti tudi pri novorojenčku s klinično sliko dihalne stiske, pljučnice ali meningitisa in pri tem ni bil dokazan drug mikrobn povzročitelj. Pri otroku najpogosteje preiskujemo kužnine zgornjih in spodnjih dihal, likvor, kri in urin.

Pri moških najpogosteje odvajamo bris sečnice. Sprejemljiva kužnina je tudi urin.

Brise nosnožrelne sluznice, žrela, sečnice in materničnega vratu odvajamo s sterilnim dakronskim brisom, s katerim močno podrgnemo po sluznici, da zajamemo čim več epitelijskih celic, na katere so pritrjene mikoplazme. Za ohranitev viabilnosti bakterije je pomembno, da kužnino takoj vstavimo v transportno gojišče za mikoplazme in jo čim hitreje dostavimo v mikrobiološki laboratorij.

Urogenitalne mikoplazme so občutljive in zahtevne bakterije, zato jih gojimo v posebnih obogatenih tekočih in trdnih gojiščih. Na trdnem gojišču zraste *M. hominis* in *Ureaplasma spp.* v značilnih kolonijah v enem do petih dneh. *Mycoplasma genitalium* pa je zelo počasi rastoča bakterija, zato dokazujemo te okužbe z molekularno metodo PCR. Nedavno so razvili multipleks PCR za dokaz okužb z urogenitalnimi mikoplazmami, ki se je izkazal za občutljivejšo metodo v primerjavi z osamitvijo bakterij. V diagnostiki urogenitalnih mikoplazemskih okužb imajo serološke metode manjši pomen.

Zaključek

Za laboratorijsko dokazovanje okužbe s *C. trachomatis* in z

urogenitalnimi mikoplazmami je zelo pomemben pravilen odvzem kužnine in hiter prenos kužnine v laboratorij. Občutljivost in specifičnost diagnostičnega testa je tako neposredno odvisna od ustreznosti kliničnega materiala. Pomemben dosežek v razvoju diagnostike klamidijskih okužb predstavljajo molekularnobiološki testi. Zaradi visoke občutljivosti in visoke specifičnosti lahko s temi metodami testiramo glede na okužbo s *C. trachomatis* tudi manj invazivno pridobljene kužnine kot so urinski vzorci. Z metodo PCR dokazujemo tudi okužbo z *M. genitalium*, medtem ko ugotavljamo okužbe z *M. hominis* in *Ureaplasma spp.* z osamitvijo bakterij iz bolnikove kužnine.

Viri

1. Centers for Disease Control and Prevention; Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-11): 1-94.
2. Keše D. Molecular diagnostics of chlamydia and mycoplasma infections. In: Luzar B, Poljak M, Glavač D, et al, eds. Molekularna diagnostika v medicini. Zbornik 15. spominsko srečanje akademika Janeza Milčinskega in 36. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika in 1. srečanje slovenskega društva za humano genetiko z mednarodno udeležbo. Ljubljana, Medicinska fakulteta, 2005; 409-16.
3. Chernesky MA. *Chlamydia trachomatis* diagnostics. Sex Transm Infect 2002; 78(4): 232-4.
4. Skidmore S, Horner P, Mallinson H. Testing specimens for *Chlamydia trachomatis*. Sex Transm Infect 2006; 82(4): 272-5.
5. Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* infections. Diagnosis, clinical aspects, and pathogenesis. Dan Med Bull 2006; 53(1): 1-27.
6. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 757-89.

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA GENITALNEGA HERPESA

Miroslav Petrovec

Uvod

Okužbe z virusom herpes simpleks so močno razširjene povsod po svetu in so glavni infekcijski vzrok za ulceracije na spolovilih. Genitalni herpes povzročata virusa iz poddružine alfa herpesvirusov, rod *Simplexvirus*, ki jih ločimo na dva tipa - virus herpes simpleks tip 1 (HSV1) in virus herpes simpleks tip 2 (HSV2). Virus sta si zelo sorodna, vendar kažeta jasne razlike v biologiji in epidemiologiji. Genitalne okužbe običajno pogosteje povzroča HSV2, vse bolj pogosto pa tudi HSV1, ki je sicer povzročitelj orolabialnega herpesa. Večina okužb s HSV2 ostaja neodkritih, saj poteka večina primarnih okužb brez simptomov. Velik problem predstavlja tudi asimptomatsko izločanje virusa, ki se pojavlja pri praktično vseh okuženih osebah s HSV2 ne glede na to ali imajo simptome okužbe. Pri ženskah, ki so jih testirali zaporedno več kot 100 dni, so pri vseh preiskovankah dokazali vsaj en dan asimptomatskega izločanja virusa.

Priporočila za diagnostično testiranje

Simptomatski pacienti: Pacientom z izraženimi genitalnimi spremembami odvzamemo kužnine za nesporedno virološko testiranje kot je poskus osamitve na celični kulturi, dokazovanje antigenov z metodo imunofluorescence in dokaz virusne DNK z verižno reakcijo s polimerazo (PCR). Neposredno testiranje je test izbire za potrditev, da je vzrok bolezni res HSV. Z neposrednim testiranjem dokažemo prisotnost virusa (ali njegovih delcev) v vzorcu patološke spremembe na koži, sluznici ali v genitalnih izločkih. Vzorec vedno odvzamemo z brisom na več mestih in čim prej v poteku bolezni. Najbolje je vzorec odvzeti še v prodromalni ali makularni fazi bolezni, vsekakor pa ne kasneje kot v fazi mehurčkov. Uspešnost laboratorijske diagnostike se namreč hitro zmanjšuje s celjenjem. Pomembno je, da bris vložimo v primerno transportno gojišče za viruse (ki ga dobimo v virusnem laboratoriju) in ga čimprej dostavimo v laboratorij.

Bris inokuliramo na celične kulture, rezultati so običajno na voljo v nekaj dneh. Laboratorij mora virusni izolat vedno tipizirati, saj se naravni potek okužb s HSV1 in HSV2 razlikuje. Osamitev na celični kulturi in direktni dokaz virusnih antigenov za potrditev HSV sta v določenih primerih slabo občutljivi metodi in dajeta lažno negativne rezultate. Vzrok običajno tiči v slabih pogojih in trajanju transporta vzorcev do laboratorija ali pa so vzorci odvzeti pozno v poteku bolezni, še posebej pri reaktivacijah, kjer je občutljivost virusne osamitve le še 50 %. V takih primerih in v primerih, ko vzorca za neposredno diagnostiko ne moremo odvzeti, lahko uporabimo serološke metode diagnostike z dokazovanjem specifičnih protiteles razreda IgG in IgM proti HSV1 in IgG proti HSV2 v vzorcih parnih serumov. Serološki testi, ki zanesljivo razlikujejo med tipoma virusa herpes simleks, so na voljo šele nekaj let. Za kakovostno diagnostiko je nujna uporaba takšnih seroloških testov, ki temeljijo na antigenu gG2, ki je tipsko specifičen, in testiranje parnih serumskih vzorcev. Pomembno je, da prvi vzorec odvzamemo ob prvem kliničnem pojavu bolezni, drugi vzorec pa ne prej kot čez tri do štiri mesece. Ob tem je za pravilno vrednotenje rezultatov ključno poznavanje dinamike tvorbe protiteles pri različnih tipih okužbe (primarna, ne-primarna, reaktivacija). Kadar s serološkim testom že ob prvem pojavu odkrijemo specifična protitelesa, zanesljivo ne gre za primarno okužbo. Trenutno še ni

povsem pojasnjeno, katere rizične skupine bolnikov bi lahko največ pridobile s serološkim testiranjem. Večina strokovnjakov meni, da so to asimptomatski bolniki, nosečnice in bolniki, ki so bolj izpostavljeni možnosti okužbe z virusom HIV.

Če rezultati serološkega testiranja z metodo ELISA ne dajo jasnega odgovora o tipu HSV, lahko uporabimo tudi metodo imunoblot, ki velja za zlati standard serološkega testiranja.

Dokazovanje virusne DNK z metodo PCR: Osamitev virusa na celični kulturi in neposredno testiranje za dokaz antigenov HSV bo v bližnji prihodnosti nadomestilo testiranje za prisotnost virusne DNK s sočasno tipizacijo virusa. Prednost metode je v odlični občutljivosti, možnosti kvantifikacije količine virusne DNK in hkratni tipizaciji virusa HSV. Občutljivost metode je v primerjavi z metodo osamitve na celični kulturi in/ali direktne imunofluorescence večja (90% do 100%). Edino večjo oviro za takojšnjo uvedbo metode v rutinsko diagnostiko genitalnega herpesa predstavlja visoka cena reagentov in predvsem opreme za avtomatizacijo laboratorijskih postopkov, posebej tistih, povezanih z ekstrakcijo nukleinskih kislin. Raziskovalci s klinike Mayo so nedavno opisali poenostavljen postopek za ekstrakcijo DNK, s katerim so v primerjavi s klasično ekstrakcijo izboljšali občutljivost detekcije. Velika dodatna prednost je tudi do desetkratna pocenitev, hitrost in enostavnost, ki ne zahteva drage opreme.

Asimptomatski bolniki: Večina oseb s specifičnimi protitelesi proti HSV2 ne ve, da je okužena in zanika predhodne pojave simptomatskega genitalnega herpesa. V presečnih raziskavah so ugotovili, da je delež HSV2 seropozitivnih oseb, ki so imele kdajkoli znake genitalnega herpesa komaj 9 do 25%. Asimptomatska serokonverzija je pogostejša pri moških. Kandidati za serološko testiranje so pacienti, ki prihajajo zaradi obravnave suma na spolno prenosljivo okužbo. Nekateri priporočajo tudi presejanje darovalcev semena.

Nosečnice: Serološko testiranje nosečnic na okužbo s HSV nam lahko pomaga identificirati tiste s povečanim tveganjem za okužbo s HSV v času blizu poroda, ko obstaja največja možnost za pojav neonatalnega herpesa. Ženske, ki nimajo protiteles proti nobenemu tipu HSV, bi morali poučiti o načinih za preprečevanje okužbe. V eni izmed študij v ZDA so dokazali, da med nosečnostjo na novo pridobi

protitelesa proti HSV1 (serokonverzija oz. znak primarne okužbe) 2,3% in proti HSV2 1,4% nosečnic. Pri seronegativnih nosečnicah je zelo priporočljivo testiranje spolnega partnerja in ustrezno svetovanje pri seroloških rezultatih, ki se medsebojno ne ujemajo.

Viri

1. Cowan FM. Testing for type-specific antibody to herpes simplex virus - implications for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (Supl T3): 9-13.
2. Cusini M, Ghislanzoni M. The importance of diagnosing genital herpes. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Supl T1): 9-16.
3. Ashley RL, Wald A. Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 1-8.
4. Ramaswamy M, McDonald C, Smith M, Thomas D, Maxwell S, Tenant-Flowers M, Gerreti AM. Diagnosis of genital herpes by Real time PCR in routine clinical practice. *Sex Transmit Infect* 2004; 80: 406-10.
5. Gardella C, Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Krantz E, Corey L. Poor correlation between genital lesions and detection of Herpes Simplex virus in women in labor. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 268-74.
6. Issa NC, Espy MJ, Uhl JR, Harmsen WS, Mandrekar JN, Gullerud RE, Davis MD, Smith TF. Comparison of specimen processing and nucleic acid extraction by the swab extraction tube system versus the MagNA Pure LC system for laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections by LightCycler PCR. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1059-63.

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA HEPATITISA B IN C

Mario Poljak, Katja Seme, Dunja Z. Babič

Virus hepatitisa B

Med vsemi virusnimi povzročitelji hepatitisov je virološka diagnostika hepatitisa B najbolj zahtevna. V obravnavi suma na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) ter za spremljanje poteka bolezni rutinsko določamo od enega do sedem različnih viroloških kazalcev. To so štiri vrste specifičnih protiteles proti trem virusnim beljakovinam, dve virusni beljakovini ter virusna DNK.

Med specifičnimi protitelesi rutinsko določamo: (i) skupna protitelesa proti antigenom virusne sredice - protitelesa anti-HBc, (ii) protitelesa proti antigenom virusne sredice razreda IgM, (iii) protitelesa proti plaščnemu antigenu - protitelesa anti-HBs ter (iv) protitelesa proti antigenu e - protitelesa anti-HBe. Za določanje posameznih vrst protiteles največkrat uporabljamo različne standardizirane encimsko imunske teste. Vsa protitelesa razen protiteles anti-HBs rutinsko določamo samo kvalitativno. Med tremi virusnimi beljakovinami rutinsko določamo dve: plaščno beljakovino - HBsAg in beljakovino e - HBeAg, in sicer kvalitativno z encimsko imunskimi testi. Virusno DNK določamo izključno kvantitativno (v mednarodnih enotah/ml

seruma, IU/ml) s kvantitativno različico verižne reakcije s polimerazo (PCR) ali metodo razvejane DNK (b-DNK).

HBsAg je najpogostejše uporabljeni virološki kazalec hepatitisa B, ki ga uporabljamo tudi v vsakodnevnem presejalnem testiranju krvodajalcev in nosečnic. HBsAg odkrijemo v krvi že 2 do 7 tednov pred pojavom bolezenskih znakov, tako da je v začetku klinično izražene bolezni HBsAg vedno prisoten. V nekaj dneh ali tednih po začetku bolezni, izjemoma kasneje, pri približno 90% odraslih in največ 10-20% perinatalno okuženih otrok HBsAg izgine iz krvi. Šele 2-8 tednov po izginotju HBsAg (to obdobje imenujemo drugo serološko okno) se pojavijo protitelesa anti-HBs. Ta protitelesa ostanejo v serumu verjetno vse življenje in največkrat varujejo pred ponovnim obolenjem. Protitelesa anti-HBs so edina zaščitna protitelesa anti-HBV. Bolniki, pri katerih v šestih mesecih od prvega pojava HBsAg ne pride do serokonverzije, največkrat ostanejo trajni nosilci HBsAg, med katerimi eni prej ali kasneje razvijejo različno težke oblike kroničnega hepatitisa, pri drugih pa bolezen več let poteka brez pomembnejših histoloških in kliničnih znakov jetrnega vnetja ("inaktivni nosilci HBsAg"). S kvantitativnim določanjem protiteles anti-HBs (v mednarodnih enotah/l, IU/l) spremljamo tudi učinkovitost cepljenja in se odločamo o morebitnem cepljenju z dodatnimi odmerki cepiva. Potrebno je poudariti, da je kljub dovolj visokemu titru protiteles anti-HBs (ki so rezultat prebolele okužbe ali cepljenja), možna ponovna okužba z novimi različicami HBV (t.i. mutante gena S).

Antigen virusne sredice - HBcAg lahko določamo samo v tkivnih vzorcih jeter z imunohistokemičnimi metodami in ne v serumskih vzorcih. Specifična protitelesa proti antigenu virusne sredice razreda IgM - protitelesa IgM anti-HBc - se pojavijo v serumu že zelo zgodaj v poteku okužbe in so vedno prisotna v obdobju drugega serološkega okna, torej ko HBsAg ni več v krvi, protitelesa anti-HBs pa še niso dokazljiva. Protitelesa IgM anti-HBc ponavadi izginejo v nekaj mesecih. Dokaz prisotnosti teh protiteles v visokem titru zanesljivo potrjuje diagnozo akutnega hepatitisa B. Pri interpretaciji rezultatov je kljub temu potrebna previdnost, saj se protitelesa IgM anti-HBc lahko v manjšem titru občasno pojavijo tudi v poteku kroničnega hepatitisa B. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B je ponoven

pojav IgM anti-HBc vedno povezan s poslabšanjem bolezni. Skupna specifična protitelesa proti antigenu virusne sredice - protitelesa anti-HBc - so virološki kazalec, ki je prisoten v skoraj vseh obdobjih hepatitisa B (razen obdobja pred in nekaj dni po pojavu HBsAg) in tudi verjetno celo življenje po prebolelem hepatitisu B. Za razliko od protiteles anti-HBs, protitelesa anti-HBc niso zaščitna. Prisotnost skupnih protiteles anti-HBc kaže samo na to, da je testirana oseba prišla v stik s HBV, vendar na osnovi teh protiteles ni mogoče sklepati na čas okužbe. Zaradi vseh navedenih lastnosti protitelesa anti-HBc pogosto sama ali skupaj s HBsAg uporabljamo v presejalnih testiranjih, s katerimi želimo ugotoviti prekuženost določene populacije s HBV, oziroma odkriti vse tiste, ki so kadar koli prišli v stik s HBV.

Virusno beljakovino e ali HBeAg najdemo samo v serumu, v katerem je prisoten tudi HBsAg. V serumu bolnikov se pojavi v času, ko aktivnost aminotransferaz doseže svoj vrh. Prisotnost HBeAg v serumu je odraz virusne aktivnosti in zato HBeAg kaže na kužnost bolnika (čim večja je količina HBeAg, tem večja je kužnost bolnika). Dolgotrajna prisotnost HBeAg nakazuje tudi večjo verjetnost prehoda hepatitisa B v kronično obliko. Nekaj tednov do nekaj mesecev po okužbi pri večini odraslih bolnikov HBeAg izgine in skoraj istočasno se pojavijo protitelesa anti-HBe. Podobno kot protitelesa anti-HBc tudi protitelesa anti-HBe niso zaščitna. Serokonverzijo za beljakovino e vedno spremlja povišanje aminotransferaz in pogosto tudi ponoven pojav zlatenice.

Kvantitativno določanje količine DNK HBV v serumu ima danes vse pomembnejšo vlogo tako v obravnavi bolnika s kroničnim hepatitisom B, kot tudi v spremljanju poteka okužbe in protivirusnega zdravljenja. Razpon koncentracij DNK HBV, ki jih lahko danes natančno izmerimo s kvantitativno različico PCR, ki je trenutno najbolj občutljiva metoda za kvantifikacijo virusnega genoma, se giblje med 6 IU/ml in 110.000.000 IU/ml seruma. Podobno kot HBeAg je prisotnost DNK HBV v serumu odraz virusne aktivnosti in zato dokaz DNK HBV kaže na kužnost bolnika (čim višja je količina DNK HBV tem večja je kužnost bolnika). Kvantitativno določanje količine DNK HBV v serumu je ključna metoda za ločevanje "inaktivnih nosilcev HBsAg" od bolnikov s t.i. HBeAg-negativnim hepatitisom B, ki je zelo pogost v sredozemskih deželah vključno s Slovenijo. Z rednim kvantitativnim določanjem količine DNK HBV pri bolnikih s kroničnim hepatitisom

B lahko zelo zgodaj odkrijemo pojav različic virusa, odpornih na protivirusna zdravila (lamivudin, adefovir, entekavir).

Virus hepatitisa C

Diagnoza okužbe s HCV največkrat temelji na dokazovanju specifičnih protiteles proti HCV (anti-HCV) v serumskih vzorcih bolnikov. Testiranje izvajamo z uporabo presejalnih testov tretje ali četrte generacije in v primeru reaktivnosti presejalnega testa lahko serumski vzorec dodatno testiramo s potrditvenim imunoblot testom četrte generacije. Dokaz prisotnosti specifičnih protiteles anti-HCV v serumu preiskovanca še ne pomeni, da ima preiskovanec hepatitis C. Približno četrтина okuženih s HCV namreč iz za zdaj neznanih razlogov v nekaj mesecih uspešno premaga okužbo z lastnim imunskim sistemom in ozdravi. Osebe, pri katerih dokažemo protitelesa anti-HCV, lahko razdelimo v dve skupini. V prvi so tiste, ki so prišle v stik z virusom in so okužbo že prebolele, in teh je med anti-HCV pozitivnimi osebami v Sloveniji dobra četrтина. V drugi skupini so osebe, ki so prišle v stik z virusom in so še vedno okužene. Da bi določili, ali prisotnost protiteles anti-HCV v serumu bolnika pomeni preboleli hepatitis C ali še aktivno okužbo s HCV, uporabljamo kvalitativno različico verižne reakcije s polimerazo (PCR). S kvalitativno PCR v serumu anti-HCV pozitivnega bolnika določamo RNK HCV. Če ima testirana oseba poleg protiteles anti-HCV še RNK HCV, je skoraj zanesljivo kronično okužena s HCV, razen če ne gre za zelo zgodnje obdobje akutnega hepatitisa C, kar pa je relativno redko. Nasprotno lahko pri več kot 95% anti-HCV pozitivnih oseb, ki nimajo RNK HCV v serumu, zagotovo trdimo, da so preboleli hepatitis C. Zaradi varnosti sicer svetujemo, naj se pri vseh takih bolnikih vsaj dvakrat v naslednjih letih ponovi testiranje za RNK HCV. Poudariti moramo tudi, da negativen test na RNK HCV pri anti-HCV pozitivni osebi ne pomeni, da je ta oseba zaščitena pred ponovno okužbo s HCV, ki je vsekakor možna in ne tako redka. Kvalitativna različica PCR je tudi ključna metoda za dokaz akutnega hepatitisa C v zelo zgodnjem obdobju bolezni pred pojavom protiteles anti-HCV, za razlikovanje okužbe s HCV od pasivnega prenosa protiteles anti-HCV pri novorojenčkih in dojenčkih anti-HCV pozitivnih mater in za izključevanje oziroma dokazovanje okužbe s HCV pri osebah s trenutno neopredeljivim rezultatom potrditvenih seroloških testov.

Ker so številne raziskave v preteklih letih pokazale, da zaradi relativno dolgega obdobja serokonverzije presejalni testi, ki temeljijo samo na odkrivanju anti-HCV protiteles, ne zadostujejo za zanesljivo izključevanje okužbe s HCV, smo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani nedavno posodobili presejalno testiranje za okužbo s HCV. Tako od maja 2004 v vseh anti-HCV negativnih vzorcih dodatno določamo prisotnost RNK HCV s kvalitativno različico PCR po strategiji združevanja vzorcev v t.i. »mini-pool«, s čimer se je obdobje serološkega okna občutno skrajšalo. Na ta način smo v dveletnem obdobju med 6432 anti-HCV negativnimi vzorci odkrili 18 takšnih, ki so vsebovali RNK HCV.

Vse bolnike s potrjenim aktivnim hepatitisom C, torej tiste, ki imajo v krvi prisotno RNK HCV, naj obravnava zdravnik specialist, ki vodi celotni nadaljnji postopek in med drugim po dodatnih preiskavah odloči, kateri bolniki potrebujejo takojšnje zdravljenje, kateri pa lahko še nekaj časa počakajo. Pred vsako odločitvijo o zdravljenju je potreben še mikrobiološki test, s katerim določamo genotip virusa. Pri kombiniranem zdravljenju s pegiliranim interferonom alfa-2 in ribavirinom, kar je trenutno standardno zdravljenje hepatitisa C, sta namreč optimalno trajanje zdravljenja in odmere ribavirina odvisna predvsem od genotipa HCV, s katerim je bolnik okužen. Bolnike, okužene z genotipom 1, zdravimo dalj časa in z večjim odmerkom ribavirina kot bolnike, okužene z genotipoma 2 in 3. Pri zdravljenju okužbe z drugimi genotipi HCV (4, 5 ali 6) za zdaj ni zanesljivih smernic, zato se zanje v praksi uporablja enaka shema zdravljenja kakor za bolnike, okužene z genotipom 1. Pri približno polovici bolnikov, ki so na kombiniranem zdravljenju, pride do zgodnjega zmanjšanja količine RNK HCV oziroma virusnega bremena v serumu. Ta zgodnji virusni odziv (angl. early viral response) je napovedni kazalec, ki pomembno odloča o trajanju zdravljenja pri bolnikih, okuženih z genotipom 1. Zgodnji virusni odziv je po definiciji zmanjšanje količine RNK HCV za vsaj stokrat oziroma za 2 log po prvih 12 tednih zdravljenja. Če ni zgodnjega virusnega odziva, se za bolnike, okužene z genotipom 1, priporoča prekinitev zdravljenja. Za določanje virusnega bremena in zgodnjega virusnega odziva uporabljamo kvantitativno PCR, s katero poleg prisotnosti RNK HCV določamo tudi njeno količino, izraženo kot število mednarodnih enot RNK HCV v mililitru seruma.

Viri

1. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Pietrangelo A, Rodes J, Rosenberg W, Valla D; EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). J Hepatol 2003; 39 (Suppl 1): S3-25.
2. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004; 39: 857-61.
3. Seme K, Poljak M, Avšič-Županc T. Sodobna diagnostika okužbe z virusom hepatitisa C. Med Razgl 1994; 33: 89-103.
4. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. Hepatology 2002; 6 (Suppl 1): S3-S20.

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA OKUŽBE S HIV

Dunja Z. Babič, Mario Poljak, Katja Seme

Sodobna diagnostika okužbe s HIV-1 in HIV-2 temelji na posrednem dokazovanju prisotnosti specifičnih protivirusnih protiteles v telesnih tekočinah, največkrat v serumskih vzorcih. Tako danes 99,85% okuženih s HIV prvič odkrijemo z uporabo posrednih metod. Protitelesa proti HIV se pri večini okuženih pojavijo 3 do 5 tednov po okužbi in ostanejo prisotna v zadostno visokem titru vse do smrti. Zato je dokaz prisotnosti specifičnih anti-HIV protiteles v telesnih tekočinah, razen v izjemno redkih primerih, zanesljiv dokaz okužbe s HIV. V ta namen kot presejalne teste uporabljamo različne encimsko imunske teste, za katere je značilna visoka občutljivost in relativno nizka cena. Zaradi možnosti lažno pozitivnih rezultatov presejalnih testov je potrebno specifičnost protiteles, odkritih s temi testi, vedno dokončno potrditi z dopolnilnimi serološkimi testi kot so Western blot ali imunoblot testi. Diagnostične probleme, ki jih ni mogoče dokončno razjasniti s posrednimi testi, razrešimo z uporabo neposrednih diagnostičnih metod kot je verižna reakcija s polimerazo (PCR).

V Laboratoriju za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko aidsa Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, ki opravlja dejavnost referenčnega laboratorija za

diagnostiko aidsa v Sloveniji, uporabljamo algoritem serološkega testiranja visokorizične populacije. V vsakodnevnem presejalnem testiranju serumskih vzorcev za prisotnost anti-HIV protiteles vedno uporabljamo najmanj dva, po metodologiji in antigenski sestavi različna presejalna testa, in sicer en presejalni test tretje generacije in en test četrte generacije. Testi četrte generacije, s katerimi istočasno dokazujemo anti-HIV protitelesa in antigen p24, so povečali občutljivost presejalnega testiranja, saj je z njihovo uporabo mogoče odkriti okužene osebe tudi v obdobju pred pojavom specifičnih anti-HIV protiteles oz. v obdobju serokonverzije. S testi četrte generacije se je serološko okno pri okužbi s HIV, v primerjavi s presejalnimi testi tretje generacije, skrajšalo s povprečno 21 na 14 dni.

V primeru jasne nereaktivnosti obeh presejalnih testov serumski vzorec opredelimo kot anti-HIV nereaktiven in takšen izvid izdamo lečečemu zdravniku. V primeru reaktivnosti enega ali obeh presejalnih testov serumski vzorec dodatno testiramo z dvema različnima potrditvenima testoma, in sicer s testom Western blot in z bolj specifičnim testom imunoblot, ki vsebuje rekombinantne in sintetične beljakovine HIV-1, HIV-2 in HIV-O. Če sta rezultata obeh potrditvenih testov jasno negativna, serumski vzorec opredelimo kot anti-HIV-1/2 negativen. V primeru reaktivnosti protiteles iz serumskega vzorca preiskovanca z vsemi tremi strukturnimi virusnimi beljakovinami na membrani potrditvenih testov (Pol, Gag, Env), serumski vzorec opredelimo kot anti-HIV-1 ali anti-HIV-2 pozitiven, po kriterijih ameriškega Rdečega križa.

Največji problem sodobne diagnostike okužbe s HIV predstavljajo serumski vzorci, ki pri potrditvenem testiranju pokažejo reaktivnost s samo posameznimi virusnimi beljakovinami in tako ne zadoščajo kriterijem za negativen in ne za pozitiven rezultat. Serumske vzorce s takšno nejasno reaktivnostjo imenujemo vzorce s trenutno neopredeljivim ali nejasnim rezultatom. Čeprav velika večina oseb, ki imajo trenutno neopredeljiv rezultat testa Western blot, po rezultatih številnih raziskav in naših izkušnjah ni okužena s HIV, v redkih primerih takšen rezultat lahko pomeni zgodnje obdobje serokonverzije oz. bolnika, ki smo ga testirali v akutnem obdobju bolezni, ko nima popolno razvitega protivirusnega imunskega odziva. Zato je potrebno vsako osebo s trenutno neopredeljivim rezultatom

potrditvenega testa obravnavati posebej pazljivo. Glede na trenutno veljavna priporočila priporočamo v takih primerih ponovno testiranje seruma preiskovanca za protitelesa anti-HIV-1/2 čez en mesec ali takojšnje testiranje plazme preiskovanca za prisotnost RNK HIV-1 z verižno reakcijo s polimerazo (PCR), najmanj dvakrat v razmaku enega meseca. Če je rezultat obeh molekularnih testiranj negativen, preiskovanca opredelimo kot anti-HIV-1 negativnega. V primeru pozitivnega rezultata PCR, bolnika spremljamo v polmesečnih presledkih, dokler ne razvije pozitivnega rezultata testa Western blot.

Kvantitativna različica PCR, s katero določamo količino RNK HIV-1 v vzorcih plazme okuženih bolnikov, je sprejeta kot metoda izbire ter referenčni standard za spremljanje poteka okužbe s HIV-1 ter protiretrovirusnega zdravljenja. Z rednim spremljanjem količine RNK HIV-1 je mogoče pri večini okuženih nekaj mesecev pred kliničnim poslabšanjem bolezni, oz. razvojem simptomatske okužbe to tudi napovedati ter pravočasno začeti s protiretrovirusnim zdravljenjem oz. profilakso oportunističnih okužb. Redno spremljanje količine RNK HIV-1 (vsake 3 mesece) je tudi najboljši način za učinkovit boj proti razvoju sevov HIV-1, odpornih proti protiretrovirusnim zdravilom.

S kombiniranim zdravljenjem oz. s t.i. visoko učinkovito protiretrovirusno terapijo je mogoče plazemsko virusno breme znižati na vrednosti, ki niso več merljive, vendar se vse pogostejše pojavljajo nove mutirane oblike HIV-1, odporne proti protiretrovirusnim zdravilom. Na tržišču so se zato pojavili testi s katerimi lahko ugotavljamo odpornost HIV-1 proti protiretrovirusnim zdravilom. Trenutno sta na voljo dve vrsti testov in sicer fenotipski ter genotipski testi. V Laboratoriju za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko aidsa v te namene od leta 2001 uporabljamo standardizirano genotipsko metodo ViroSeq HIV-1 Genotyping System, ki temelji na sekvenčni analizi gena pol HIV-1, s katero lahko določimo vse prisotne mutacije, povezane z odpornostjo HIV-1 proti protiretrovirusnim zdravilom v genu za proteazo in reverzno transkriptazo in na ta način ustrezno spremenimo shemo protiretrovirusnega zdravljenja.

Viri

1. Poljak M, Seme K, Koren S. Sodobna diagnostika okužbe s HIV. In: Zbornik predavanj I. Kliničnega simpozija o aidsu. Ljubljana, 1997. Med Razgl 1997; Suppl.: 21-45.
2. Luft S, Seme K, Poljak M. Laboratory diagnosis of human immunodeficiency virus infection. Acta Dermatovenerol Alp Pannon Adriat 2004; 13: 43-9.
3. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB; Clark JK; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations for HIV testing and adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR-14): 1-17
4. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR-11): 1-94.

III. Klinična obravnava spolno prenosljivih okužb

SIFILIS IN GONOREJA

Marko Potočnik

Uvod

Sifilis in gonoreja sta klasični venerični bolezni in sodita med najpomembnejše spolno prenosljive okužbe (SPO), ki jih povzročajo bakterije. Ker je prijavljanje teh dveh bolezni v razvitih državah obvezno, sta med SPO epidemiološko dobro raziskani. Pri nas to opravlja Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, ki izdaja tudi redna poročila o razširjenosti SPO v Sloveniji.

Sifilis

Etiologija: Povzročitelj bolezni je *Treponema pallidum*, tkivni anaerobni mikroorganizem, ki je zelo občutljiv na toploto in zunaj organizma živi le nekaj ur. Je 10-15 µm dolg, ima od 12 do 18 enakih zavojev in se deli vsakih 30-35 ur. Treponeme najdemo v velikem številu na erozivnih spremembah kože in sluznic ter v prizadetih bezgavkah. V krvi je ne najdemo, razen ob izbruhu eksantema, tj. v fazi hematogene diseminacije. Kultiviranje ni možno, barvanje je težavno.

Epidemiologija: Sifilis je razširjen po vsem svetu, še vedno so deljena mnenja ali so ga prinesli Kolumbovi mornarji v Evropo iz Amerike ali pa je v starem svetu obstajal že prej. Gotovo pa je, da se je bolezen razširila v času velikih vojn in gospodarskih kriz, kar velja še dandanes. Okužbe s sifilisom so bile po 1. svetovni vojni pogoste, pozneje se je število zmanjšalo in naraslo spet v tridesetih letih, v času gospodarske krize, obdobju, ko sta se razširili prostitucija in promiskuiteta. Velik porast najdemo med 2. svetovno vojno in po njej, nakar se je stanje počasi umirilo. Podatki za Slovenijo za obdobje pred 2. svetovno vojno, v letih vojne in po njej niso zanesljivi. Od leta 1950 dalje pa jim lahko verjamemo. Po letu 1950 so okužbe s sifilisom pri nas začele upadati, v začetku šestdesetih let ponovno naraščati, in stagnirale do druge polovice 70 let, ko so se spet začele zmanjševati. Dramatičen porast smo zabeležili v letih 1994 in 1995, v naslednjih letih pa je število na novo zbolelih upadalo. V zadnjih dveh letih pa je bil med zbolelimi za zgodnjim sifilisom zelo visok delež moških, ki imajo odnose z moškimi oz. biseksualnih moških, kar je odraz zvišane incidence sifilisa pri tej skupini v večjih mestih v Zahodni Evropi (Klavs I, Kustec T. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji v letu 2005. Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana 2006: 11-2).

Način okužbe in inkubacijska doba: Več kot 95% okužb nastane pri spolnem občevanju; ostale, nespolne, pa so posledica poljubov, ugrizov. Okužbe s predmeti so dandanes izredno redke. Pri konatalnem sifilisu gre za transplacentarni prenos treponem z nosečnice na plod. Na splošno velja, da traja inkubacija približno 3 tedne, odvisna pa je od virulence povzročitelja, števila inokuliranih treponem in imunskega odziva okuženega organizma. Inkubacijsko dobo podaljša uživanje antibiotikov.

Splošni potek sifilisa, klinika zgodnjega in poznega sifilisa: Kako bo bolezen potekala, je odvisno predvsem od imunskega odziva okuženega organizma. Po sodobni razdelitvi delimo sifilis na zgodnji in pozni glede na trajanje, in na pridobljeni in prirojeni glede na to kako je prišlo do okužbe.

Na mestu inokulacije nastane primarna lezija, ki se začne kot droben čvrst granulom, ki na površini hitro erodira in razpade v okroglo ali ovalno nebolečo razjedo s trdimi robovi. Trdi čankar (*ulcus*

durum) najdemo najpogosteje na zunanjem spolovilu, pri moškem na penisu, pri ženski na vulvi, pa tudi na materničnem vratu. Možne so tudi izveng genitalne lokalizacije, kot so ustnice, ustna votlina in anus, kjer jih lahko pogosto prezremo.

Sedem do deset dni po nastanko trdega čankarja se razvije regionalni skleradenitis. Bezgavke so trde in neboleče. Osem do deset tednov po okužbi nastane generalizirani skleradenitis, včasih tudi splošni prodromalni znaki. Približno 10 tednov po okužbi se pojavi makulozen ali makulopapulozen, nesrbeč, enakomerno diseminiran simetričen eksantem, najprej po koži trupa in se širi centrifugalno, v 3-4 mesecu po okužbi po istem vrstnem redu sam od sebe izgine. V drugem letu po okužbi se včasih pojavi papulozni recidivni eksantem. Papulozne spremembe na površini erodirajo in se združujejo v velike, vlažne, zelo kužne plošče - *condylomata lata*. Ob eksantemu je izražen generaliziran skleradenitis in enantem sluznice tonzil, nebnih lokov in zadnjega dela mehkega neba z uvulo (*angina syphilitica*). Štiri do pet mesecev po okužbi pride lahko do difuznega ali pogosteje do nepopolnega izpadanja las z za kovanec velikimi plešami, ki se kasneje same od sebe zarastejo (*alopecia areolaris*). Takrat se pojavijo po koži zgornjega dela trupa hipopigmentirane lise (*leukoderma syphiliticum*), ki po nekaj mesecih izginejo.

Ko omenjene spremembe na koži in sluznicah izginejo, se začne obdobje zgodnjega latentnega sifilisa, ki traja približno do konca drugega leta po okužbi. V tem času se včasih pojavijo neznatni recidivi.

Pozni latentni sifilis je najpogostejša oblika poznega sifilisa. Nastane pri več kot polovici nezdravljenih bolnikov, traja celo življenje in ga lahko ugotovimo samo s serološkimi testi.

Pri poznem manifestnem sifilisu so najpogostejše destruktivne spremembe, kot so tuberoerpiginozni sifilidi in gume, nastanejo pa pri nekaterih ne- ali slabo zdravljenih bolnikih med 3. in 5. letom po okužbi. Trajajo lahko do več let, če se razpadejo, nastanejo ulceracije. Guma je tumoroidna sprememba, navadno solitarna, globoko v koži, podkožju ali v katerem koli organu, ni vneta in ni boleča. Pozneje lahko nastanejo sifilitične spremembe tudi na arterijskem ožilju in osrednjem živčevju.

Konatalni sifilis: Konatalni sifilis nastane s prehodom treponeme prek placente na plod med 14. in 16. tednom nosečnosti, če je nosečnica v obdobju zgodnjega sifilisa. Če pa ima mati pozni latentni sifilis, bo verjetno rodila zdravega otroka.

Pri fetalnem sifilisu, če je bila okužba huda, plod odmre in pride do poznega splava ali do prezgodnjega poroda mrtvega otroka. Če se otrok rodi z znamenji zgodnjega konatalnega sifilisa, govorimo o *syphilis connata juvenilis*, če je brez vidnih znamenj, o *syphilis connata latens*, če pa se znamenja pojavijo čez mnogo let, pa o *syphilis connata tarda*.

Zaradi dobre preventive pri nosečnicah, ki jih kontroliramo s presejalnimi testi (VDRL in TPHA), je konatalni sifilis zelo redek. Tako zgodnji kot pozni konatalni sifilis imata svojo značilno klinično sliko. Pri zgodnjem so spremembe na koži in sluznicah, kosteh, pa tudi na notranjih organi, včasih celo na osrednjem živčevju. Pri poznem konatalnem sifilisu pa so poznana t.i. sifilitična stigmata (zobje, sedlast nos). Pri diagnozi nam je v veliko pomoč serologija,

Endemični sifilis: Endemični sifilis je danes velika redkost. V naših krajih je bil poznan v začetku 19. stoletja v okolici Postojne kot Škrljevska bolezen.

Diagnostika: Diagnostika sifilitične okužbe temelji predvsem na dokazu povzročitelja v temnem polju. Dokaz je izredno pomemben pri primarnem afektu - trdem čankarju, saj so prvi serološki testi pozitivni v tretjem, četrtem oziroma petem tednu po okužbi. Čimprejšnji dokaz okužbe pa je važen za uspešno zdravljenje, kakor tudi za odkritje izvora okužbe in s tem preprečevanje nadaljnega širjenja bolezni.

Ker vsebuje *T. pallidum* močne antigene, povzroči njena prisotnost v organizmu imunski odziv z nastankom različnih protiteles, katerih serološko dokazovanje je zlasti pomembno pri latentnih oblikah bolezni. Poznamo dve skupini seroloških testov: lipidne (klasične) serološke teste, ki niso vedno specifični, in treponemske teste, ki so izredno specifični.

Zdravljenje sifilisa: Že 60 let je izbrano zdravilo še vedno penicilin, ki je najbolj učinkovito treponemocidno zdravilo ob minimalni toksičnosti, lahko ga uporabimo tudi v nosečnosti, kontraindiciran pa je

samo pri alergijski preobčutljivosti. Za zdravljenje sifilisa priporočajo danes benzatinski penicilin v odmerku 2,4 milijona IU i.m.

Pri zgodnjem sifilisu zadostuje ena injekcija, pri poznem pa tri, po ena vsakih sedem dni. Pri nevrosifilisu so predvidene posebne sheme. Podobno velja za konatalni sifilis, zdravljenje omenjenih zapletenih primerov velja prepustiti dermatovenerologu.

Pri bolnikih z zanesljivo alergijsko preobčutljivostjo na penicilin uporabimo široko spektralne antibiotike, predvsem tetracikline ali eritromicin, odvisno od okoliščin (stadij bolezni, starost in telesna teža bolnika, nosečnost).

Napake pri diagnostiki in zdravljenju sifilisa: Sifilis lahko klinično posnema številne druge bolezni in ga je treba pri diferencialni diagnozi nekaterih dermatoz upoštevati. Pri sumu na sifilis moramo pregledati vso kožo, tudi lasišče, spolovilo in vidne sluznice ter odvzamemo kri za serološke teste. Pri trdem čankarju ne smemo predpisovati antibiotičnih mazil in sistemskih antibiotikov. Bolnika napotimo v ustrezno ustanovo.

Gonoreja

Gonoreja (kapavica) je najbolj razširjena klasična spolno prenosljiva okužba, tako v svetu kakor tudi pri nas.

Etiologija: Gonorejo povzroča *Neisseria gonorrhoeae*, diplokok v obliki kavinega zrna, ki se barva po Gramu negativno, pa tudi z metilenskim modrilom. Za kultiviranje so potrebna posebna gojišča. Je zelo občutljiv za nizke ali visoke temperature in spremembo pH. Gonokoki povzročajo gnojno vnetje sluznic (z nizkim epitelijem), ki neizdravljeno iz akutnega preide v kronično. Pri ženskah poteka vnetje v 50%, pri moških pa v 10% asimptomatsko. Inkubacija traja ponavadi 2-3 dni, redko kak dan več. Če gonoreje ne zdravimo, vnetje s sluznice sečnice oziroma kanala materničnega vratu lahko ascendira v zgornje dele urogenitalnega trakta.

Epidemiologija: Gonoreja je znana že iz prastarih časov. Vzroki so enaki kot pri sifilisu. Bolezen, ki je je bilo po 2. svetovni vojni pri nas veliko, je v petdesetih letih upadala, nato pa vztrajno rasla do začetka sedemdesetih let. Od takrat vztrajno upada, tako da smo v

zadnjih nekaj letih zabeležili po okrog 50 svežih okužb. V letu 2005 smo zabeležili 45 primerov gonoreje, posebej so bili prizadeti moški, ki imajo odnose z moškimi (Klavs I, Kustec T. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji v letu 2005. Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana 2006: 11-2).

Podatki za gonorejo niso tako zanesljivi kot za sifilis, saj prijavljanje ni vedno redno, velika pa je tudi obveščenost prebivalstva o učinkovitosti antibiotikov, po katerih bolniki dostikrat posegajo brez posveta z zdravnikom.

Gonoreja pri moškem: Po kratki inkubaciji nastane akutno vnetje sluznice sprednjega dela sečnice (*urethritis gonorrhoea anterior acuta*), prvi dan s serozno gnojnim, nato pa gostim, temno rumenim izcedkom, srbežem in pekočo bolečino pri uriniranju. Po dveh tednih preide akutno vnetje v kronično, izcedek je redkejši in ga je manj, bolečine pa ponehajo. Vnetje iz sprednjega dela sečnice že v akutnem ali pa šele v kroničnem stadiju lahko preide v zadnji del sečnice vse do sečnega mehurja (*urethritis gonorrhoea posterior*). Ti bolniki navajajo tiščanje na vodo, bolečine pri uriniranju, boleče erekcije in včasih terminalno hematurijo.

Gonoreja pri ženski: Zaradi drugačnih anatomskih razmer poteka akutno vnetje sluznice cervikalnega kanala (*cervicitis gonorrhoea*) in sečnice (*urethritis gonorrhoea*) brez izrazitih znamenj in subjektivnih težav. Pri 10-15% nezdravljenih bolnic se vnetje lahko razširi na medenične organe (jajcevodi, jajčniki, peritonej). Takrat govorimo o vnetni bolezni medenice, ki je v akutni fazi vzrok hudi splošni prizadetosti z bolečinami. Posledica je lahko zunajmaternična nosečnost ali neplodnost.

Zapleti gonoreje: Prostatitis je najpogostejši zaplet. Poleg bolečin pri uriniranju, erekciji in defekaciji ima bolnik tudi zvišano telesno temperaturo in je splošno prizadet. Spermatocistitis po navadi spremlja prostatitis. Sicer redkejši epididimitis je za bolnika zelo boleč in ga spremlja povišana temperatura. Pozneje se razvije kronična oblika brez omenjenih težav, sledi pa lahko delna ali popolna neplodnost.

Bartholinitis gonorrhoea nastane pri neposredni spolni okužbi ali pa s poznejšo avtoinokulacijo, kar lahko privede do velikega abscesa z bolečinami in splošno prizadetostjo.

Vulvovaginitis gonorrhoeica infantum se razvije pri spolni okužbi deklic pred puberteto, ko je epitelij vestibuluma in vagine še nedozorel in se na njem lahko naselijo gonokoki.

Zunajgenitalne lokalizacije gonoreje: Anorektalna gonoreja je ponavadi posledica genitoanalnega odnosa, pri ženski pa lahko tudi avtoinokulacije. Značilno je blago vnetje z minimalnimi subjektivnimi težavami (srbež).

Gonoroični konjunktivitis so včasih opazovali pri novorojenčkih, ki so se okužili med porodom. Možen zaplet je keratitis. Zaradi preventive novorojenčki še vedno dobivajo t.i. Credejeve kapljice (1% vodna raztopina srebrovega nitrata). Orofaringealna gonoreja je posledica oralnogenitalnega stika. Zaradi skromne klinične slike jo težko spoznamo, predstavlja pa 10-25% gonoroičnih okužb pri moških, ki imajo odnose z moškimi, 10-20% pri heteroseksualnih ženskah in le 3-7% pri heteroseksualnih moških. Gonokokni artritis nastane izjemno redko kot posledica hematogenega razsoja, še redkejši je gonokokni endokarditis.

Diagnostika gonoreje: Mikrobiološka diagnostika gonoreje temelji na neposrednem dokazu povzročitelja, bakterije *Neisseria gonorrhoeae* v ustrezni kužnini (bris ali izcedek iz sečnice pri moškem in bris kanala materničnega vratu pri ženski, pri zunajgenitalnih okužbah pa bris rektuma, bris žrela oz. ustne votline, kožnih sprememb in očne veznice ter sklepna tekočina). V ta namen lahko uporabljamo mikroskopski pregled razmaza kužnine obarvanega po Gramu ali z metilenskim modrilom, osamitev in identifikacijo povzročitelja (kultura) in dokaz DNK *N. gonorrhoeae* v kužnini.

Zdravljenje gonoreje: Od konca 2. svetovne vojne do osemdesetih let je veljal penicilin za izbrano zdravilo, vendar so morali zaradi relativne odpornosti gonokokov postopoma zviševati odmerke. Leta 1976 so našli prve seve gonokokov, ki izdelujejo penicilinazo (PPNG), najprej na Filipinih in v jugovzhodni Aziji, pozneje v Ameriki in tudi v Evropi. Pri nas so jih prvič odkrili leta 1984. Z leti se je razvila še kromosomska rezistenca na peniciline, tetracikline, makrolide in celo spektinomycin ter s plazmidi pogojena rezistenca na tetracikline.

Trenutno priporočena shema zdravljenaj nezapletene gonoreje:

- ceftriakson 250 mg i.m. (kontraindiciran pri alergiji na penicilin),
- cefiksim 400 mg p.o.
- ciprofloksacin 500 mg p.o.
- ofloksacin 400 mg p.o.
- levofloksacin 250 mg p.o.

Zaradi možne istočasne okužbe s klamidijo dodamo lahko še azitromicin 1000 mg p.o. v enkratnem odmerku; ali doksiciklin 100 mg/12h p.o. 7 dni ali roksitromicin 300 mg p.o./dan 10 dni.

Napake pri diagnostiki in zdravljenju gonoreje: Gonoreje ne moremo ugotoviti brez mikroskopskega pregleda izcedka (barvamo po Gramu ali z metilenskim modrilom) in/ali kulture. Po končanem zdravljenju moramo opraviti tudi kontrolni mikroskopski pregled brisa prizadetih sluznic. Kot pri diagnostiki odvezamemo bris izcedka pri moškem iz sečnice in eksprimat prostate, pri ženski iz sečnice in kanala materničnega vratu, morebiti tudi iz izvodila Bartholinove žleze. Čez 1 mesec opravimo še serološke teste zaradi morebitne hkratne okužbe s sifilisom ali HIV.

Zaključki

- sifilis in gonoreja sta v našem prostoru prisotna;
- ker sifilis lahko klinično posnema številne druge bolezni, ga moramo diferencialnodiagnostično upoštevati ob nepojasnjenih spremembah na koži in/ali sluznicah;
- zaradi površne diagnostike, nerednega prijavljanja, obveščenosti ljudi o učinkovitosti antibiotikov so podatki o incidenci gonoreje le delno verodostojni;
- če se lotimo zdravljenja gonoreje, jo moramo najprej laboratorijsko ugotoviti, nato pravilno zdraviti in uspeh zdravljenja tudi preveriti;
- sedanje epidemiološko stanje sifilisa in gonoreje pa tudi ostalih SPO zahteva zavzeto sodelovanje tako specialistov različnih strok pri nas, kakor tudi z ustreznimi službami v sosednjih državah in v ostalih članicah EU.

Viri

1. Kansky A, Potočnik M. Epidemiološki pomen spolno prenosljivih bolezni. In Kansky et al, IV. Kogojevi dnevi, zbornik predavanj, Ljubljana 1996: 9-19.
2. Potočnik M. Spolno prenosljive bolezni. In: Kansky A. in sod. Kožne in spolne bolezni, Združenje slovenskih dermatovenerologov, Ljubljana, 2002: 113-21.
3. Potočnik M. Sifilis in gonoreja danes. Zdrav Vestn 1995; 64:207-10.
4. Goh BT, van Voorst Vader PC. European guideline for the management of syphilis. In: Radcliffe K ed. European STD Guidelines. Int J STD AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 14-26.
5. Bignell CJ. European guideline for the management of gonorrhoea. In: Radcliffe K ed. European STD Guidelines. Int J STD AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 27-29.
6. Richtlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und Sexually Transmitted Infections. Arbeitsgruppe für STD und dermatologische Mikrobiologie der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie. Wien, 2004.
7. Petzoldt D, Gross G, eds. Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Springer, Berlin, 2001.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (No. RR-11): 22-30.
9. Klavs I, Kustec T. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji v letu 2005. Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana 2006: 11-2.

KLAMIDIJSKA OKUŽBA

Eda Vrtačnik Bokal, Irena Klavs

Uvod

Okužba s *Chlamydia trachomatis* (CT) je najpogostejša spolno prenosljiva bakterijska okužba, zlasti pri mladih. Pri ženskah CT pogosto povzroča vnetja rodil, lahko tudi okužbo cerviksa, uretre, Bartholinijeve žleze in rektuma. Pri moških je klamidijska okužba pogosto vzrok nespecifičnemu, negonokoknemu uretritisu, epididimitisu in Reiterjevemu sindromu (uretritis, artritis, konjunktivitis).

Okužba lahko poteka asimptomatsko tudi v 70-80 %, neprepoznana in nezdavljena okužba pa vodi v nove okužbe in v kronične posledice kot so bolečine v spodnjem delu trebuha, večja zboleznost za zunajmaternično nosečnost in neplodnost tako pri ženski kot pri moškem. Prav zaradi visokega števila asimptomatskih okužb v nekaterih državah izvajajo presejanje spolno aktivnih žensk do 25. leta starosti, prav tako pa tudi tistih starejših žensk z zvečanim tveganjem, ki imajo novega ali več partnerjev.

Prenašanje bolezni

Mikroorganizmi se prenašajo preko okuženih izločkov in čeprav gre v glavnem za spolno prenosljivost, se lahko povzročitelj prenaša tudi preko neposrednih neseksualnih kontaktov. Okužba se v veliki meri prenaša preko heteroseksualnih in moških homoseksualnih odnosov, manj pogosto pa med ženskami. Prenos okužbe iz matere na otroka je najpogostejši med porodom. CT se lahko neposredno vgradi v sluznico oči, žrela, genitalnega trakta, uretro in rektum.

Klinična slika

Simptomi in znaki bolezni so lahko zelo različni, zelo pogosto pa okužba poteka povsem asimptomatsko: 70-80% žensk in 25-50% moških, okuženih s CT nima nikakršnih znakov okužbe. Znaki in simptomi bolezni se pri ženskah izražajo predvsem kot posledica cervicitisa in uretritisa.

Zdravljenje

Zdravljenje je pomembno v smislu preprečevanja zapletov bolezni in v smislu preprečevanja morebitnega prenosa na bodoče spolne partnerje. Okuženo nosečnico je potrebno obravnavati zaradi preprečevanja prenosa okužbe na otroka. Prav tako morajo biti obravnavani in zdravljeni spolni partnerji zaradi preprečevanja reinfekcije ob dodatnem prenosu. Dolgo časa je bilo zdravlilo izbora doksiciklin (100 mg per os 7 dni), sedaj pa je to azitromicin 1g per os v enem odmerku. Zdravljenje z omenjenima antibiotikoma je enako uspešno.

Glede na to, da imata okužbi s CT in *N. gonorrhoeae* enake simptome, zdravimo z antibiotiki, ki pokrivajo obe okužbi, seveda, če jih ne potrdimo ciljano s testiranjem.

Alternativno zdravljenje je manj učinkovito. Čeprav je zdravljenje z eritromicinom manj uspešno kot z azitromicinom ali doksiciklinom, je to priporočeno zdravljenje med nosečnostjo (500 mg eritromicina 7 dni).

Breme okužb s *Chlamydia trachomatis* v splošnem prebivalstvu Slovenije

Zanesljive ocene o bremenu spolno prenesenih klamidijskih okužb smo pridobili z nacionalno prečno raziskavo, ki je bila izvedena leta 2000 na verjetnostnem vzorcu Slovencev, starih od 18 do 49 let. Ocenili smo, da je bilo okuženih 1,6 odstotka žensk (95 odstotni interval zaupanja (IZ): 1,0-2,7 odstotka) in 3,0 odstotka moških (95 odstotni IZ: 1,9-4,6 odstotka). Tabela 1 prikazuje ocenjene deleže okuženih moških in žensk v različnih starostnih skupinah. Delež okuženih je bil najvišji med ženskami starimi od 20 do 24 let (5,1 odstotka) in moškimi starimi od 20 do 29 let (4,6 odstotka).

Tabela 1. Delež okuženih s spolno preneseno okužbo z bakterijo *Chlamydia trachomatis* med 18 in 49 let starimi prebivalci, Slovenija, 2000

Starost	Ženske				Moški			
	Prevalenca		Baze		Prevalenca		Baze	
	%	(p vrednost*)			%	(p vrednost*)		
		95% IZ	NUŠ	UŠ		95% IZ	NUŠ	UŠ
		(0,29)				(<0,01)		
18-19	1,5	0,2-10,0	65	43	2,8	0,7-10,8	75	45
20-24	5,1	2,7-9,4	200	110	4,6	2,3-9,0	177	115
25-29	1,0	0,1-6,7	97	105	4,6	1,7-11,8	90	109
30-49	0,9	0,3-2,4	402	459	2,2	1,1-4,5	341	462
Skupaj	1,6	1,0-2,7	764	718	3,0	1,9-4,6	683	730

* Test statistično značilne povezanosti. IZ - interval zaupanja, NUŠ - neutruženo število, UŠ - uteženo število.

Presejanje in profilaktično zdravljenje

Presejanje je še vedno tema razpravljanja. Okužba je najpogostejša pri ženskah, ki so mlajše od 25 let in pri neplodnih ženskah. Pri teh ženskah ob opravljanju invazivnih diagnostičnih in terapevtskih postopkov zvečujemo tveganje vnosa ascendentne okužbe v zgornji genitalni trakt. Izsledki raziskav potrjujejo, da *Chlamydia trachomatis* lahko persistira v jajcevodih daljše obdobje, celo več let po antibiotičnem zdravljenju, tako je možna reaktivacija, predvsem

med invazivnimi postopki v maternični votlini. Zaradi navedenega priporočamo aplikacijo 1 g azitromicina v enem odmerku 12 ur pred planiranim postopkom pri neplodnih ženskah, kjer obstaja zvečano tveganje za reaktivacijo CT. Tveganje za razvoj pooperativnega vnetja pri teh ženskah je nekako do 3%, vendar pa je še večje pri tubarni patologiji.

Nadalje ocenjujejo, da je antibiotična profilaksa primernejša od testiranja, ki mu sledi ciljano zdravljenje v populaciji žensk, ki opravijo umetno prekinitev nosečnosti. Kljub temu ne smemo pozabiti na antibiotično rezistenčo. V okolju, kjer je prevalenca nizka, bi vsesplošna profilaksa v primerih negativne vnetnostne anamneze ali odsotnosti tubarne patologije lahko po nepotrebnem zvečala problem rezistence.

Presejanje z občutljivimi testi priporočamo:

- pri darovanju spolnih celic
- pri ženskah < 25 let
- pri ženskah > 25 let s prisotnimi dejavniki tveganja (npr. več spolnih partnerjev in tiste s partnerji, ki delajo na področjih z visoko incidenco spolno prenosljivih okužb)
- pri ženskah, ki imajo v anamnezi katero koli spolno prenosljivo okužbo, vnetje rodil, zunajmaternično nosečnost ali tubarni vzrok neplodnosti
- pri moških z zvečanim tveganjem

Leta 1996 je Royal College of Obstetricians and Gynaecologists priporočil, da je potrebno testirati za CT ali dati antibiotično profilakso vsem ženskam, pri katerih se bodo opravili kakršnikoli posegi na maternici. Po spremembi priporočil naj se pred invazivnimi posegi opravi testiranje samo pri ženskah, mlajših od 25 let, pred diagnostičnimi posegi zaradi neplodnosti v smislu preprečitve ascendentne okužbe pa pri vseh. Še vedno pa ostaja dilema med presejanjem in ciljanim zdravljenjem ter antibiotično profilakso.

2. Klavs I, Rodrigues LC, Wellings K, Keše D, Hayes R. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the general population of Slovenia: serious gaps in control. Sex Transm Infect 2004; 80: 121-3.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (No.RR-11): 35-49.

Viri

1. European STD Guidelines 2001; 12: 30-4.

GENITALNI HERPES

Tanja Blejec, Eda Vrtačnik Bokal

Uvod

Genitalni herpes je kronična virusna okužba, ki jo povzroča herpes virus (HSV). Večino okužb povzroča HSV tip 2, čeprav pa je pozročitelj genitalnega herpesa lahko tudi HSV tip 1. Genitalni herpes je spolno prenosljiva bolezen, ki v mnogih primerih ni prepoznana, saj lahko poteka zelo prikrito - bolnik lahko izloča virus tudi, ko nima značilnega mehurčkastega zelo bolečega izpuščaja.

Diagnoza HSV okužbe

Klinična slika genitalnega herpesa je značilen boleč mehurčkast izpuščaj na spolovilu. V polovici primerov lahko prva okužba (primoinfekcija) poteka tudi brez značilnega izpuščaja. Če je povzročitelj okužbe HSV tip 2, se izpuščaj pogosto ponavlja, tak bolnik pa lahko izloča virus tudi, ko nima vidnega izpuščaja. Diagnozo postavimo z dokazom virusa v celični kulturi, če je prisoten izpuščaj. Žal pa dokaz virusa ni preprost, diagnostiko pa izboljšuje PCR test na HSV DNK. Če v celični kulturi virusa ne dokažemo, to še ne pomeni, da okužbe ni. Okužba s HSV povzroči tvorbo specifičnih protiteles

v krvi bolnika nekaj tednov po okužbi. V krvi bolnika lahko povsem zanesljivo dokažemo HSV-specifičen glikoprotein 2 in 1. Občutljivost testov za dokaz glikoproteinov je 80-98%, lažno negativni rezultati so najpogostejše posledica prezgodnjega odvzema krvi, ko od okužbe še ni preteko dovolj časa in protitelesa še niso prisotna. Specifičnost testov za dokaz glikoproteinov je 96%, lažno negativnih rezultatov praktično ni.

Serološke teste na HSV priporočamo:

- ponavljajoči se izpuščaj ob negativni celični kulturi na HSV
- pri partnerju bolnika z genitalnim herpesom
- pri bolniku z anamnestičnimi podatki mehurčkastega izpuščaja na spolovilu

Serološka potrditev okužbe z genitalnim herpesom je zelo pomembna pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost ali so že noseče, da bi ob porodu lahko preprečili prenos okužbe na novorojenčka oziroma, da bi neonatolog okužbo pravočasno odkril in novorojenčka ustrezno zdravil.

Načela vodenja okužbe z genitalnim herpesom

Zdravljenje s protivirusnimi zdravili je pri večini simptomatskih bolnikov zelo učinkovito. Poleg primerne zdravilne terapije s protivirusnimi zdravili morajo bolniki dobiti tudi ustrezna pojasnila o možnosti prenosa bolezni tako na spolnega partnerja kot tudi o možnosti prenosa bolezni med porodom na novorojenčka.

Sistemsko zdravljenje s protivirusnimi zdravili je učinkovito tako ob prvi okužbi, kakor tudi ob ponavljajočih se izbruhih bolezni, če uporabimo vzdrževalni odmerek zdravila. Žal pa tudi sistemsko zdravljenje ne izkorenini virusa v latentni fazi.

Randomizirane raziskave so pokazale, da so tri protivirusna zdravila učinkovita pri okužbi s herpes virusom: aciklovir, valaciklovir in famciklovir. Valaciklovir (Valtrex) je vanilinski ester aciklovira in se dobro absorbira pri peroralni uporabi. Podobno velja tudi za famciklovir. Lokalna uporaba zdravil praktično ni učinkovita, zato se odsvetuje.

Kako postopati pri prvi okužbi z genitalnim herpesom? Najprej potrdimo diagnozo - »hitri bris«; dokaz DNA na HSV tip 1 oz. 2

Možno zdravljenje:

- aciklovir 400 mg 3x dnevno 7-10 dni per os
- aciklovir 200 mg 5x dnevno 7-10 dni per os
- famciklovir 250 mg 3x dnevno 7-10 dni per os
- valaciklovir (Valtrex) 1g 2x dnevno 7-10 dni per os

Zdravljenje lahko podaljšamo tudi na več kot 10 dni, če znaki bolezni ne izginejo.

Dokazana okužba z genitalnim herpesom: Pri večini bolnikov s simptomatsko prvo okužbo z genitalnim herpesom HSV tip 2 lahko pričakujemo ponavljajoče se izbruhe bolezni. Če povzroči prve znake bolezni HSV tip 1, so ponovni izbruhi bolezni redki. Bolniki, ki so okuženi z HSV tip 2 pogosto izločajo virus, ko nimajo značilnih znakov bolezni - boleč mehuhčast izpuščaj na spolovilu - zato so kužni. Bolezen se zato lahko prenaša in širi. Protivirusna zdravila, ki jih predpišemo bolniku s ponavljajočimi znaki bolezni, lahko znake bolezni ublažijo in pogostnost ponavljanja zmanjšajo. Podaljšano supresivno zdravljenje s protivirusnimi zdravili pa zmanjšajo tudi možnost tihega izločanja virusa in tako možnega prenosa bolezni na spolnega partnerja.

Supresivno protivirusno zdravljenje pri ponavljajoči se okužbi z genitalnim herpesom: Supresivno zdravljenje s protivirusnimi zdravili bolnikov s ponavljajočim genitalnim herpesom zmanjša pogostnost ponovnih izbruhov bolezni oz. bolnikovih težav za 70 - 80% pri bolnikih, ki zbolijo več kot 6-7x letno. Tudi pri bolnikih, ki ne zbole vajo tako pogosto, je supresivno zdravljenje lahko zelo učinkovito. Zdravljenje pa je za bolnika zahtevno in dolgotrajno. Bolnik jemlje aciklovir v odmerku, ki nudi uspešno profilakso, oziroma valaciklovir 1x dnevno eno leto. Zdravljenje bolnikovih simptomov ob ponovnem izbruhu bolezni je lahko učinkovito, vendar ne vpliva na možnost ponavljanja bolezni in prenosa na spolnega partnerja.

Priporočeno zdravljenje pri ponavljajočem se genitalnem herpesu:

- aciklovir 400 mg 2 x dnevno per os
- famciklovir 250 mg 2 x dnevno per os
- valaciklovir 500 mg 1 x dnevno per os
- valaciklovir 1000 mg 1 x dnevno per os

Odmerek zdravila in trajanje supresivnega protivirusnega zdravljenja prilagodimo pojavnosti ponovnih izbruhov bolnikovih težav in možnosti prenosa bolezni na spolnega partnerja (število spolnih parterjev, homo ali hetero seksualni partnerji, možnost prenosa okužbe na plod oz. novorojenčka med nosečnostjo in porodom).

Občasno zdravljenje ponavljajočega genitalnega herpesa je učinkovito in uspešno, če bolnik prične zdravljenje s protivirusnimi zdravili pravočasno, ob prvih znakih bolezni, vsaj v prvih 24-ih urah mehurčkastega bolečega izpuščaja. Bolniku z genitalnim herpesom predpišimo protivirusna zdravila, naj jih ima doma, pozna naj njihovo uporabo, predvsem pomembnost pravočasne uporabe protivirusnega zdravila.

Priporočeno občasno zdravljenje ponavljajočega se genitalnega herpesa:

- aciklovir 400 mg 3 x dnevno per os 5 dni
- aciklovir 800 mg 2 x dnevno per os 5 dni
- aciklovir 800 mg 3 x dnevno per os 2 dni
- famciklovir 125 mg 2 x dnevno per os 5 dni
- famciklovir 1000 mg 2 x dnevno per os 1 dan
- valaciklovir 500 mg 2 x dnevno 3 dni
- valaciklovir 1000 mg 1 x dnevno 5 dni

Zdravljenje izredno težke okužbe z genitalnim herpesom: Najtežje oblike okužbe z genitalnim herpesom, ki jih lahko spremlja pneumonitis, hepatitis ali celo meningoencefalitis zdravimo parenteralno z ustreznimi odmerki aciklovira. Odmerek zdravila prilagodimo bolnikovi telesni teži. Zdravljenje je običajno potrebno vsaj 10 dni, občasno podaljšamo zdravljenje še nekaj dni s per os terapijo, da vsi znaki bolezni povsem izginejo.

Svetovanje bolnikom z okužbo z genitalnim herpesom

Bolnikom z dokazanim genitalnim herpesom natančno pojasnimo okužbo in možnost prenosa bolezni na spolnega partnerja, možnost ponavljanja bolezni in nevarnost širjenja virusa tudi v času, ko bolnik nima značilnih znakov bolezni. Bolnikom s ponavljajočim se genitalnim herpesom ponudimo možnost podaljšane supresivnega

zdravljenja s protivirusnimi zdravili in možnost občasnega zdravljenja ob izbruhu bolezni.

Bolnikom z dokazanim genitalnim herpesom svetujemo, da o svoji bolezni obvestijo spolnega partnerja. Bolniku z dokazanim genitalnim herpesom svetujemo, da se izogne oz. odpove spolnim odnosom, ko ima svež mehurčkast izpuščaj na spolovilu. Bolnik naj spozna možnost zmanjšanja prenosa bolezni na spolnega partnerja, če so spolni odnosi zaščiteni s kondomom. Spolnim partnerjem bolnika z genitalnim herpesom ponudimo možnost seroloških preiskav, da bi dokazali, če so se okužili.

Bolnice z dokazanim genitalnim herpesom, kot tudi njihovi partnerji naj že pred načrtovano nosečnostjo spoznajo možnost prenosa okužbe na plod. Nosečnica, ki ni okužena s HSV tip 2, naj se v času nosečnosti izogne spolnim odnosom s HSV pozitivnim partnerjem.

Vodenje spolnih partnerjev bolnikov z dokazano okužbo z genitalnim herpesom: Spolni partnerji naj spoznajo možnost prenosa okužbe. Ponudimo oz. svetujemo jim serološko testiranje. Če pri spolnem partnerju ugotovimo serokonverzijo, poglobimo anamnezo, iščemo znake bolezni in ustrezno svetujemo oz. zdravimo.

Genitalni herpes in nosečnost

Večina mamic novorojenčkov, ki imajo resne znake okužbe z genitalnim herpesom, žal nima pozitivnega podatka o okužbi in njen porod oz. rojstvo otroka mine, ne da bi vedeli, da je porodnica bolnica z genitalnim herpesom in da je možna prenašalka bolezni.

Tveganje za prenos bolezni na novorojenčka je povezano s trajanjem bolezni pri nosečnici. Če nosečnica zboli prvič v pozni nosečnosti je nevarnost prenosa bolezni na plod med porodom 30–50%. Če bolnica z genitalnim herpesom zboli pred nosečnostjo ali v zgodnji nosečnosti, je tveganje za prenos okužbe na novorojenčka med porodom le 1%. Ponavljajoči genitalni herpes v nosečnosti pa je kljub vsemu lahko resen izvor okužbe novorojenčka. Ustrezno preventivno ukrepanje pri nosečnici z dokazanim genitalnim herpesom lahko zmanjša možnost okužbe novorojenčka med porodom. Preprečevanje možnosti prenosa bolezni na novorojenčka pomeni: zmanjšanje možnosti ponovnega

izbruha bolezni z ustreznim protivirusnim zdravljenjem, ob svežem izbruhu bolezni ob porodu – svež, boleč mehurčkast izpuščaj na spolovilu porodnice – pa preventivni carski rez. Da bi se izognili možnemu prenosu bolezni na novorojenčka v času tihega izločanja virusa, pa si ob začetku poroda pri bolnici z dokazanim genitalnim herpesom lahko pomagamo s »hitrim brisom« spodnje tretjine nožnice oz. materničnega vratu. Če je »hitri bris« pozitiven, je varneje napraviti carski rez in ne rojevati vaginalno. Carski rez lahko zmanjša možnost prenosa bolezni na novorojenčka, a žal ne 100%.

Preventivno protivirusno sistemsko zdravljenje je še vedno vprašljivo, ker žal še vedno ni povsem zanesljivih podatkov o neškodljivosti teh zdravil za novorojenčka. Različni avtorji sicer priporočajo pri nosečih bolnicah s ponavljajočim genitalnim herpesom preventivno zdravljenje s protivirusnimi zdravili v zadnjih tednih nosečnosti, da bi preprečili ponovni izbruh bolezni oz. tiho izločanje virusa, a žal še vedno ni popolnega soglasja o uspešnosti in varnosti takega sistemskega protivirusnega zdravljenja.

Zaključek

V prispevku je prikazana klinična slika okužbe z genitalnim herpesom, priporočila, kako potrditi diagnozo okužbe z genitalnim herpesom, trenutno veljavna priporočila protivirusnega zdravljenja, nekaj osnovnih priporočil svetovanja že znanim bolnikom in njihovim spolnim partnerjem, da bi zmanjšali možnost širjenja oz. prenosa bolezni drug na drugega in zmanjšali možnost prenosa bolezni na novorojenčka med porodom.

Vira

1. Priporočila CDC centra Atlanta, ZDA, Avgust 2006.
2. Brown Z. Preventing Herpes Simplex Virus Transmission to the Neonate. HERPES 2004; 11 Suppl 3: 175A–186A.

ANOGENITALNE BRADAVICE

Veselin Šučur

Uvod

Anogenitalne bradavice so benigne spremembe kože in sluznic anogenitalne regije, ki jih povzroči okužba s humanimi virusi papiloma (HPV). Če se HPV virusi razmnožujejo v večskladnem epiteliju sluznice, tvorijo bradavice sluznice ali tako imenovane »kondilome«. Več kot 40 genotipov HPV lahko inficira sluznice, vendar v več kot 90% teh sprememb najdemo naslednja 2 genotipa: HPV 6 in HPV 11. Dejansko obstaja cel spekter sprememb (tabela 1), ki jih povzročajo HPV.

Tabela 1. Klinična slika genitalnih sprememb in pridruženi HPV genotipi.

GENITALNE OKUŽBE S HPV	GENOTIPI HPV
Condylomata accuminata	6, 11, 2, 16
Condylomata plana	16, 18, 31, 33
Papulosis Bowenoides	16
Buscke-Lowensteov tumor	6, 11
Intraepitelijske neoplazije: CIN, VIN, VAIN, PIN, PAIN, AIN	16,18

Condylomata accuminata - koničasti kondilomi: To so papulozne ali nodulozne spremembe papilomatoznega ali verukoidnega videza. Lokalizirane so na sluznicah zunanjih genitalij: na spodnjem delu penisa ali na prepuciju, na vulvi pri ženskah ali na analni regiji pri obeh spolih. Lahko so tudi v notranjem delu vagine, v sečnici, v dimljah ali okrog anusa. Pojavljajo se lahko posamezno ali v skupinah, najpogosteje pri spolno aktivnih osebah med 16. in 25. letom.

Condylomata plana - ravni kondilomi: To so papilomatozne spremembe ravnega videza, ki so težje vidne in z večjim onkogenim potencialom, saj jih povzročajo HPV genotipi 16, 18, 31 in 33.

Bowenoidna papuloza: Multiple papule na zunanjem spolovilu, ki jih povzroča HPV 16, histološko so celice atipične.

Gigantski kondilomi - Buschke Lowensteinov tumor: Masivna tumorska sprememba v velikosti moške pesti, ki jo povzročata HPV 6 in HPV 11 ter je benignega značaja. V zadnjem času poročajo, da so možni histološki znaki malignosti verukoznega karcinoma.

Prenos okužbe

Okužba nastane z neposrednim kontaktom, pogosto s spolnim kontaktom, z osebami, ki imajo klinično izraženo sliko ali pa z osebami, ki so okužene in so asimptomatske. Možna je tudi okužba neposredno preko kontaminiranih površin (športne dvorane, bazeni), prav tako je možna tudi avtoinokulacija. Zanimivo je, da se genotip HPV 2 kot znani povzročitelj vulgarnih veruk na koži (npr. rok), lahko prenese na oralna in genitalna področja. Tako se na primer lahko prenese med previjanjem z rok vzgojiteljic na majhne otroke. Pri majhnih otrocih in novorojenčkih se tako lahko pojavljajo kondilomi, kar bi lahko pomotoma razglasili za spolno zlorabo. Kljub temu je pa pri otrocih z izraženimi kondilomi vedno treba pomisliti na spolno zlorabo. Inkubacija je dolga in traja od 2 do 9 mesecev. Dejavniki tveganja so: promiskuitetno vedenje, zgodnji spolni odnosi, vnetja spolovil, kajenje, itd.

Diagnoza

Klinična slika v večini primerov nakazuje diagnozo, predvsem z lokalizacijo ter tipičnim morfološkim izgledom sprememb.

Ko apliciramo na sumljivo področje 3-5% ocetno kislino, se lezije obarvajo z značilno sivo-belo barvo. Rutinska histologija za novotvorbe pri mlajših od 35 let ni potrebna, pri starejših od 35-40 let pa je, predvsem pri kondilomih v anorektalnem področju, priporočljiva. HPV tipizacija pri anogenitalnih bradavicah v praksi nima posebne vrednosti.

Diferencialna diagnoza:

- kondilomata lata (sifilis),
- moluska contagiosa,
- lichen ruber planus,
- spinocelularni karcinom,
- herpes genitalis,
- papillae coronae glandis,
- hemoroidalni vozliči itd.

Terapija

Podophyllotoxin (0,15% krema in 0,5 % raztopina) je citotoksično sredstvo, ki se veže na celične mikrotubule in preprečuje deljenje celic ter povzroča nekrozo sprememb 3-5 dni po aplikaciji. Za anogenitalne in vulvarne spremembe se priporoča krema. Sredstvo apliciramo 2-krat dnevno 3 dni. Nato sledi 4-7 dnevna pavza. Postopek lahko ponovimo do 4-krat. Uspešnost je 60-80%. Več kot polovica zdravljenih navaja bolečino, pečenje, rdečino in erozije kot sopojav nekaj dni, običajno pri prvem postopku. Če ni uspeha, je potrebno uporabiti drugo metodo. V nosečnosti je omenjeno zdravljenje kontraindicirano.

Imiquimod (5% krema) je mešanica nukleotidov, ki modificira imunološki odgovor na mestu aplikacije. Stimulira sproščanje citokinov, interlevkinov, alfa in gama interferona ter CD4+ T celic, ki uničujejo viruse. Aplicira se 3 krat tedensko največ 16 tednov. Pri ženskah je uspešen v 75 % primerov, pri moških pa v 60% primerov. Opazamo nizek odstotek ponovnega pojava bolezni (13%). Zdravilo je bilo pred kratkim registrirano tudi v Sloveniji.

Kirurška terapija: Večinoma se poseg opravi v lokalni anesteziji. Največkrat se uporablja lidokain (1-2%) v kremi ali kot infiltrativna anestezija. V bližini penisa ali klitorisa se adrenalin kot adjuvant ne

sme uporabljati. Pri otrocih, večjih spremembah na penisu, klitorisu in v analnem kanalu uporabljamo splošno anestezijo. Kirurške metode so ekskohleacija, ekscizija, elektrokoagulacija in terapija z laserjem. S kirurškimi tehnikami odstranimo vse bradavice, ampak ugotavljamo tudi recidive pri 20-30 % zdravljenih bolnikov.

Krioterapija: Zamrznitev s tekočim dušikom v večih ponovitvah povzroča nekrozo. Vsaka ponovitev traja po 20 sekund. Uspešnost je 70-90%.

Trikloroocetna kislina je kavstično sredstvo, ki se aplicira direktno na kondilome. Že 10 minut po aplikaciji pride do močne pekoče reakcije in nekroze. Uspešnost je 70-80%. Pogosti so recidivi (36%).

Svetovanje

Pojav anogenitalnih bradavic pri bolnikih pogosto sproži občutek strahu, krivde, izgube samozvesti, skrb za možnost zanositve ali za rezvoj raka. Potrebno je opogumiti bolnike, da bodo spremembe izginile v obdobju 1-6 mesecev. Pri novih seksualnih partnerjih priporočamo uporabo kondoma, vsaj v času zdravljenja bradavic. Uporaba kondoma v stabilnem razmerju ni potrebna, saj ne vpliva na potek zdravljenja. Zaradi dolgega obdobja mirovanja okužbe, pojav kondilomov ne pomeni nezvestobe.

Nosečnost: HPV tipi 6 in 11 so lahko povzročitelji respiratorne in laringealne papillomatoze pri novorojenčkih in majhnih otrocih. Ali lahko carski rez prepreči pojav teh stanj je nejasno. Zaenkrat velja, da je carski rez indiciran samo takrat, ko je obstruirana mehka porodna pot z bradavicami ali takrat, ko bi zaradi bradavic prišlo do ekstenzivne krvavitve pri vaginalnem porodu, sicer pa je odločitev individualna.

Preprečevanje: V uvodu smo že povedali, da so anogenitalne bradavice posledica okužbe s HPV genotipoma 6 in 11 v več kot 90% primerov. V Sloveniji je registrirano štirivalentno cepivo proti okužbi s HPV genotipi 6, 11, 16 in 18, ki učinkovito prepreči nastanek genitalnih bradavic. Idealni čas za cepljenje je čas pred izpostavitvijo okužbi, zato so deklice pomembna skupina za cepljenje proti HPV. Sistematsko cepljenje mladostnic pred prvim spolnim odnosom bi bistveno zmanjšalo pojav anogenitalnih bradavic.

Viri

1. von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European guideline for the management of anogenital warts. Int J STD AIDS 2001; (Suppl. 3): 40-7.
2. Gotovac-Mustać M, Magdić-Jelavić M, Dori A. Klinička slika kožnih i genitalnih promjena uzrokovanih humanim papiloma virusima. MEDIX, 2005; 58:72-4.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (No.RR-11): 62-67.

VIRUSNI HEPATITIS B IN VIRUSNI HEPATITIS C

Mojca Matičič

Uvod

Virusni hepatitis povzročajo različni hepatotropni virusi. Klinični znaki in simptomi hepatitisa so večinoma enaki, ne glede na povzročitelja, bolezen pa delimo glede na izraženost kliničnih znakov. Danes poznamo šest glavnih povzročiteljev virusnega hepatitisa: virus hepatitisa A, B, C, D, E in G. Vsem je skupno, da prizadenejo jetra, razlikujejo pa se po načinu prenosa in možnosti za razvoj kroničnega obolenja jeter. Pri spolnem odnosu z okuženo osebo se najpogosteje prenaša virus hepatitisa B (HBV), redkeje virus hepatitisa C (HCV), pri analno-oralnem spolnem odnosu pa je možen tudi prenos virusa hepatitisa A (HAV).

Virusni hepatitis B

Razširjenost okužbe: Na svetu je približno 400 milijonov nosilcev HBV. Endemska področja so Podsaharska Afrika, Azija in Sredozemlje. Pojavnost okužbe s HBV se spreminja glede na geografska področja: od 0.1% v severni Evropi in ZDA, 3% v Sredozemskih deželah, do 10-15% v Afriki in Aziji. V Sloveniji je pojavnost okužbe s HBV ocenjena

pod 1%. Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da za akutnim hepatitisom B v Evropi vsako leto na novo zboli en milijon ljudi, 90 000 pa je novih primerov kronične okužbe.

Način prenosa okužbe: Virus hepatitisa B se prenaša preko izpostavljenosti kože ali sluznice pri tvegani spolni odnosu (homoseksualnem in heteroseksualnem), parenteralno z okuženo krvjo (intravensko uživanje drog, naključni vbod z okuženo iglo, transfuzija okužene krvi in krvnih pripravkov), in z matere na otroka (najpogostejše vertikalno). Pri 30-40% okuženih način okužbe ni pojasnjen.

Tveganje za prenos okužbe pri nezaščitenem spolnem stiku z osebo, ki ima akutni hepatitis B, je ocenjeno na 20-40%, pri spolnem stiku z osebo, ki je kronični nosilec HBV, pa v stalni partnerski zvezi na več kot 70%. Spolni prenos okužbe je najpogostejši pri osebah, ki pogosto menjavajo spolnega partnerja, ter pri tistih z visoko tveganimi oblikami spolnega vedenja (analni in analno-oralni spolni odnosi).

Klinična slika: Simptomi in znaki bolezni se pojavijo 45-180 dni po okužbi. Simptomatsko akutno bolezen zaznamo pri približno 30-50% odraslih in zelo majhnem deležu okuženih otrok. Fulminantni hepatitis se pojavi pri manj kot 1% okuženih.

Diagnozo postavimo na osnovi anamneze, klinične slike, nenormalnih laboratorijskih testov za oceno delovanja jeter in seroloških preiskav (prisotni HBs antigen, IgM anti-HBc, HBe antigen). Po nekaj tednih do mesecih simptomi in znaki bolezni navadno izzvenijo. Bolnik virus ali odstrani iz organizma in postane imun na ponovno okužbo (prisotni anti-HBs, anti-HBc in anti-HBe), ali pa ostane kronično okužen s HBV (80% novorojencev, 25 % otrok in 10% odraslih).

Zdravi nosilci HBV (prisoten HBs antigen) nimajo simptomov in znakov obolenja jeter in imajo normalno raven serumske alanin aminotransferaze (ALT). Pri kroničnem hepatitisu B traja okužba vsaj šest mesecev in se kaže z nenormalnimi ravnmi ALT, pri pregledu jetrnega tkiva pa so prisotne značilne spremembe. Bolezen lahko poteka kot trajno blago, umirjeno vnetje, ali pa kot hitro napredujoče vnetje jetrnega tkiva, ki v povprečju pri 30% zbolelih privede do

nastanka jetrne ciroze po šestih letih. Pri 2,4% bolnikov z jetrno cirozo letno se razvije jetrnocelični karcinom.

Indikacije za testiranje glede okužbe z virusom hepatitisa B:

Po doktrini opravimo test glede okužbe s HBV pri vseh bolnikih z akutno nastalim hepatitisom z rumenico (presejalno HBs antigen, ob pozitivnem izvidu še IgM anti-HBc in HBe antigen, ob odsotnosti slednjega pa HBV DNK). Pri osebah z na novo odkrito spolno prenosljivo okužbo opravimo presejalno testiranje (anti-HBc) zaradi možnosti prikrita kronična okužba s HBV. V primeru pozitivnega rezultata z dodatnimi preiskavami razjasnimo, ali gre za bodisi prebolelo okužbo (prisoten anti-HBs) ali za kronično okužbo (prisoten HBs antigen).

Vodenje bolnikov, okuženih s HBV: Vse bolnike, akutno ali kronično okužene s HBV, mora nadzorovati zdravnik specialist, ki vsako na novo odkrito okužbo tudi obvezno prijavi ustrezni epidemiološki službi. Bolnikom je potrebno svetovati glede zdrave, uravnotežene prehrane, izogibanju alkohola in drugim jetrom škodljivim snovem ter glede varne spolnosti, dokler spolni partner(ica) ni pregledan glede morebitne predhodne okužbe oz. ustrezno uspešno cepljen. Če gre za spolni prenos HBV, je bolnika potrebno pregledati tudi glede drugih spolno prenosljivih okužb. Vse spolne partnerje, družinske člane oz. člane skupnega gospodinjstva, novorojence okuženih mater in souporabnike igel pri injiciranju drog je potrebno presejalno testirati glede okužbe s HBV.

Zdravljenje: Bolnikov z akutnim hepatitisom B načeloma ne zdravimo usmerjeno. Zdrave nosilce HBs antigena sledimo enkrat letno. Bolnike s kroničnim hepatitisom B zdravimo po doktrinarnih načelih. Zdravila izbora so pegiliran interferon alfa in nukleozidni analogi: lamivudin, adefovir in entekavir. Zdravljenje je dolgotrajno, morda doživljenjsko, zahtevno in lahko povzroča hude stranske učinke. V povprečju je učinkovito pri slabi polovici zdravljenih.

Preprečevanje okužbe s HBV: Okužbo s HBV lahko uspešno preprečujemo z aktivno (rekombinantno cepivo) in pasivno (hiperimuni gamaglobulini) imunizacijo. Aktivna imunizacija v povprečju nudi 95% zaščito (anti-HBs nad 10 mIU/mL). V Sloveniji je primarno preventivno aktivno cepljenje od leta 1998 uvedeno v nacionalni

program cepljenja otrok pred vstopom v prvi razred. Priporoča se ga tudi posameznikom iz skupin z visokim tveganjem za okužbo (tvegano spolno vedenje, zdravstveni delavci, intravenski uživalci drog, idr.) in vsem novorojencem s HBV okuženih mater. Pasivno imunizacijo svetujemo pri vseh novorojenčkih okuženih mater v 12 urah po porodu, pri možni parenteralni okužbi v 48 urah po izpostavitvi in pri tveganem spolnem stiku z okuženo osebo v 48 urah (ali največ v sedmih dneh) po izpostavitvi.

Virusni hepatitis C

Razširjenost okužbe: Virus hepatitisa C so odkrili leta 1989 in je najpogostejši povzročitelj posttransfuzijskih in sporadičnih virusnih hepatitisov. Povzroča 20% vseh primerov akutnega hepatitisa in 70% primerov kroničnega hepatitisa ter je glavni vzrok za jetrno cirozo in raka na jetrih, kakor tudi glavni razlog za transplantacijo jeter v razvitem svetu. S HCV je okuženih najmanj 170 milijonov ljudi; vsako leto se jih na novo okuži od tri do štiri milijone. Stopnja pojavnosti okužbe se spreminja glede na geografsko področje in se giblje od 0.15 % v Skandinaviji do 38% v Egiptu. V Sloveniji ocenjujemo, da je pojavnost okužbe v splošni populaciji pod 1%, močno pa naraste v skupinah s tveganim vedenjem za okužbo.

Načini prenosa okužbe: Virus hepatitisa C se najpogosteje prenaša ob neposrednem perkutanem stiku z okuženo krvjo (intravensko uživanje drog, naključni vbod z okuženo iglo, neprofesionalno tetoviranje, prebadanje telesa, transfuzija okužene krvi in krvnih pripravkov). Prenos okužbe z matere na otroka je redek (do 5%) in se zveča pri materah, sočasno okuženih s HIV (do 40%).

Prenos HCV pri spolnem stiku z okuženo osebo je možen, a redek. Učinkovitost prenosa HCV je ocenjena na 5% v populaciji z nizkim tveganjem za prenos okužbe, kjer je bila v enako zasnovanih raziskavah za HBV ocenjena na 30%. V stalni partnerski zvezi se pojavnost okužbe s HCV giblje med 1,2 do 2,7% na leto partnerske zveze. Pojavnost okužbe je tudi večja med homoseksualnimi moškimi (2%) in prostitutkami. Prenos znotraj družine oziroma skupnega gospodinjstva je možen, a redkejši kot pri okužbi s HBV. Kar pri 30-50% okuženih je način prenosa HCV nepoznan.

Klinična slika: Po inkubacijski dobi, ki traja v povprečju sedem tednov (razpon od 4-20 tednov), se akutni hepatitis C pojavi le pri 20% okuženih in ima navadno blag potek. Kar 70-85% pa ostane doživljenjsko okuženih. Okužbo večinoma odkrijemo povsem naključno. Četrtnina kroničnih nosilcev HCV ima vseskozi normalne teste za oceno delovanja jeter in nobenih subjektivnih znakov za okužbo. Pri ostalih kronično okuženih pa gre za kronični hepatitis, ki je lahko brezsimptomen, lahko pa se odraža z bodisi počasi napredujočo boleznijo ali s težjo obliko bolezni, ki se po 20 letih razvije v cirozo (v 20%) ali v jetrnocelični karcinom (letna incidenca 2-5%).

Diagnozo hepatitisa C postavimo na osnovi viroloških testov. Za presejalno testiranje uporabimo serološke teste za dokaz prisotnosti anti-HCV, aktivno okužbo potrdimo s prisotnostjo virusnega genoma v krvi (RNK HCV).

Indikacije za testiranje glede okužbe z virusom hepatitisa C: Po doktrini opravimo test za okužbo s HCV pri vseh bolnikih z akutno nastalim hepatitisom z rumenico (HCV RNK). Presejalno testiranje glede možne prikrite okužbe s HCV (anti-HCV) opravimo pri osebah s tveganim spolnim vedenjem (partnerji/ice okuženih oseb, homoseksualni moški, promiskuitetne osebe, idr), intravenskih uživalcih drog, osebah, ki so prejele transfuzijo krvi in krvnih pripravkov pred letom 1993, hemofilikih, hemodializiranih bolnikih, tistih po naključnem vbodu z iglo, vseh osebah z nepojasnjeno nenormalnim ALT.

Vodenje bolnikov, okuženih s HCV: Vse bolnike, akutno ali kronično okužene s HCV, mora nadzorovati zdravnik specialist, ki vsako na novo odkrito okužbo tudi obvezno prijavi ustrezni epidemiološki službi. Bolnikom je potrebno svetovati glede zdrave, uravnotežene prehrane, izogibanju alkohola in drugim jetrom škodljivim snovem ter glede varne spolnosti. Če gre za spolni prenos HCV, je bolnika potrebno pregledati tudi glede drugih spolno prenosljivih okužb. Vse spolne partnerje okuženih, njihove družinske člane oz. člane skupnega gospodinjstva, novorojence okuženih mater in souporabnike igel pri injiciranju drog je potrebno testirati glede okužbe s HCV.

Zdravljenje: Akutni hepatitis C zdravimo usmerjeno s pegiliranim interferonom alfa po individualni presoji. Kronični hepatitis C

zdravimo po doktrini s kombinacijo pegiliranega interferona alfa in nukleozidnega analoga ribavirina. Zdravljenje traja od šest do 12 mesecev, lahko pa tudi dlje, je zelo zahtevno in lahko povzroča hude, tudi življenje ogrožajoče zaplete. Uspešnost zdravljenja je v povprečju 56%, v določenih primerih celo do 90%.

Preprečevanje okužbe s HCV: Zaradi izrazite antigenske spremenljivosti HCV zaenkrat še ni uspelo razviti cepiva, prav tako pa ni učinkovita niti pasivna zaščita z imunoglobulini. Zato je večji poudarek na preprečevanju okužbe z dobrim nadzorom nad darovano krvjo in darovanimi organi ter nadzorom nad posamezniki, ki so izpostavljeni večjemu tveganju za okužbo. Izrednega pomena je tudi preventivno izobraževanje javnosti.

Viri

1. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to hepatitis B virus, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2001; 50: 1-52.
2. EASL. International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement. J Hepatol 2003; 39: 3-25.
3. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. Vaccine 1995; 13 (Suppl 1): 47-9.
4. Busch MP. Insights into the epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatitis C virus infection from studies of infected donors and blood product recipients. Transfus Clin Biol 2001; 8: 200-6.
5. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Management of Hepatitis C. Hepatology 2002; 36: S3-S20.

GARJE IN SRAMNA UŠIVOST

Marko Potočnik

S spolnimi stiki se prenašajo tudi parazitne kožne bolezni, zlasti garje in sramna ušivost.

Garje

Garje (srbečica, scabies) povzroča pršica *Sarcoptes scabiei varietalio hominis* (*Acarus siro*) iz rodu *Sarcoptes*. Samica je okrogla, v dolžino meri 0,3-0,4 mm, samec pa je za polovico manjši. Samica vrta v roženo plast približno 1 cm dolge rovčke, najdemo jo na koncu rovčka kot drobno bunčico. Dnevno izleže 2-3 jajčeca, v svojem življenjskem ciklu, ki traja do nekaj tednov, pa 40-50. Iz jajčec se preko ličink in nimf v 3 tednih razvijejo spolno zrele pršice. Po kopulaciji samci odmro. Odrasla oseba ima pri okužbi povprečno 12 samic.

Epidemiologija garij: Garje se pojavljajo v vseh družbenih slojih. V razvitih državah se pojavljajo ciklična nihanja incidence garij. Porasti se pojavljajo na 10-15 let. Značilno je, da se garje pojavljajo v obdobjih velikih vojn in gospodarskih kriz in po njih, naravnih nesreč ali ob večjih preseljevanjih prebivalstva. Garje so ponekod endemične. V Sloveniji so garje stalno navzoče, vsako leto

je prijavljenih okrog 1000 primerov. Dva večja porasta smo zabeležili v letih 1972 in 1982.

Okužba se prenaša s tesnimi telesnimi, torej tudi spolnimi, stiki, napogosteje pri ležanju v isti postelji. Pogoste so manjše epidemije v družini, vrtcih ali šolah, vzgojnih zavodih, zaporih ali domovih za ostarele. Posreden prenos z oblačili ali posteljnino je redkejši. Pršice preživijo izven rožene plasti le 2-3 dni, zato je nekajdnevno zračenje oblačil ali posteljnine učinkovito.

Klinična slika garij: Za garje je značilen močan srbež, ki je bolj izražen zlasti v topli postelji. Začetek srbeža spremljajo že prve kožne spremembe. Predilekcijska mesta so neporaščeni predeli kože z manjšim izločanjem loja: med prsti rok in nog, upogibna stran zapestij, komolčni kotanji in koža nadlahti, prednji pazdušni gubi, predel prsnih bradavic, popka in pasu, stična površina gluteusov in stegen, gleženj in pri moških spolovilo. Na hrbtu, glavi, vratu, dlane in podplatih se spremembe pri odraslih ne pojavljajo, pri majhnih otrocih so spremembe tudi na obrazu, dlane in podplatih.

Značilni so nekaj mm dolgi rovčki, ki so nekoliko dvignjeni, rdečkasto rjavi, nepravilno zaviti, navadno jih je le nekaj in jih težko opazimo. Pri ljudeh z višjim higienskim standardom jih ne najdemo. Začetni del rovčka ustreza vstopnemu mestu samice in ga prekriva drobna hrasta, na koncu pa je vidna droben mehurček, v katerem je pršica. Ugotavljamo tudi za proseno zrno velike rdečkasto-rjave buncice, prekrte z drobno krsto in številne eksoriacije. Po nekaj dneh se lahko pridružijo znaki sekundarne impetiginizacije s papulovezikulami in pustulami. Možna je tudi ekcematizacija zaradi antipruriginoznih in antibiotičnih pripravkov. Pri obolelih se lahko razvije alergija na pršico in njene iztrebke, kar vpliva na klinično sliko in okrepi srbenje. Nekaj tednov ali mesecev po uspešnem zdravljenju se pri manjših otrocih lahko v pazduhah, dimljah, na skrotumu in na penisu razvijejo večje buncice ali vozliči (skabični granulomi), najverjetneje zaradi imunske reakcije na antigene razpadlih parazitov.

Posebna, redka klinična entiteta skabiesa je *scabies norvegica* (*crustosa*). Pojavlja se pri ljudeh z imunsko pomanjkljivostjo in pri duševno prizadetih ljudeh. Na pordeli koži so prisotne zelo razširjene, simetrično razporejene debele obloge lusk, podobne plakom pri

psoriazii, ki zajamejo tudi obraz, lasišče in nohte. Prizadeta koža je rdeča in se lušči. V luskah so številne pršice, zato je ta oblika bolezni zelo nalezljiva.

Bolezen moramo prijaviti regionalnemu zavodu za zdravstveno varstvo.

Diferencialna diagnoza: Upoštevati je treba številne pruriginozne dermatoze, atopijski dermatitis, kroničen prurigo, impetigo, pedikulozo. Enostranske ekcematoidne spremembe na areoli dojke so lahko podobne kot pri Mb. Paget.

Diagnostika garij: Za diagnozo je pomemben podatek o morebitni okužbi spolnih partnerjev, družinskih članov ali prijateljev, podatki o potovanjih in prenočevanjih izven doma. S skalpelom postrgamo roženo plast v področju rovčka ali buncice, skarifikat nanese na predmetno stekelce in dodamo kapljico 10% kalijevega hidroksida. Če gre za garje, vidimo pri mikropskem pregledu pršice ali jajčeca.

Zdravljenje garij: Pred začetkom lokalnega zdravljenja naj se bolnik okoplje, zamenja posteljnino in oblačila. Nato naj štiri dni maže po navodilu zdravnika s predpisanim lokalnim pripravkom vse telo, razen glave in vratu. Peti dan naj se ponovno okoplje in zamenja posteljnino in oblačila. Po končanem zdravljenju moramo ponovno opraviti mikroskopski pregled skarifikata kože. Srbež lahko vztraja tudi po uspešnem zdravljenju, takrat po negativnem rezultatu skarifikata lahko predpišemo razredčeno kortikosteroidno mazilo in peroralni antihistaminik. Pomembno je tudi likanje vrhnjih oblačil in 4-5 dnevno zračenje ali kemično čiščenje. Osebe, ki so bile v stiku z bolnikom, mora pregledati zdravnik in jih, če je sum utemeljen, tudi zdraviti.

Za zdravljenje garij uporabljamo različne lokalne pripravke: krotamiton (krema in losjon), permetrin, malation, gamaheksaklorcik loheksan, benzilbenzoat v mazilni podlagi, alettrin/piperonolbutoksid. Za bolnika neprijetno, vendar zelo učinkovito je 10-25% žveplo v vazelinu. Za zdravljenje *scabies norvegica* priporočajo peroralno uporabo ivermektina. V nosečnosti, v času dojenja in za otroke do dveh let je priporočljivo zdravljenje s krotamitonom, benzilbenzoatom ali žveplenim vazelinom. Pri manjših otrocih mažemo le polovico površine telesa in pripravek speremo po treh urah s toplo vodo.

Sramna ušivost

Sramno ušivost (*pediculosis pubis*) povzroča sramna uš (*Pediculus pubis*, *Phthirus pubis*), ki meri v dolžino 1 do 2 mm. Prenaša se s tesnimi telesnimi stiki, najpogosteje s spolnimi, in redkeje tudi z oblačili. Uš se premika počasi in ne preživi dolgo v oblačilih in posteljnini.

Epidemiologija: Podatki o sramni ušivosti niso znani niti v svetu, niti pri nas, ker bolezni ne prijavljamo in ker si večina bolnikov nabavi zdravilo neposredno v lekarni. V ZDA so ugotovili sramno ušivost pri 2-4% bolnikov, ki obiskujejo ambulate za SPO. Prizadane oba spola in vse rase in ni povezana s spolno usmerjenostjo. Osebe, ki živijo v zavetiščih za brezdomce so bolj izpostavljene. Sramna ušivost je znak višjega tveganja za SPO, zato moramo pri obolelih opraviti tudi preiskave na ostale SPO.

Klinična slika: Predilekcijska mesta za sramno uš so predeli z apokrinimi žlezami: dlake okrog spolovila in zadnjika, najdemo jo lahko tudi na pazdušnih dlakah in dlakah na trupu, redkeje tudi na brkih in bradi. Pri otrocih, ki nimajo poraslega osramja, so vidne na obrveh, trepalnicah in v lasišču. Uš se trdno oprime dlake tik ob koži in se le malo premika. Na dlakah lahko vidimo gnide, na koži pa iztrebke uši kot pikčaste rjaste drobce. Na mestu pikov nastanejo modrikastelise (maculae coeruleae), ki so verjetno posledica vbrizganja hemoglobinolitične snovi iz slin uši v kožo. Srbež je zmeren in hujši ponoči. Na koži so lahko vidni sledovi praskanja, na perilu pa drobni krvavi madeži.

Diagnostika: Značila je klinična slika, nočno srbenje okrog spolovila, hemoragične makule. Pri pregledu si lahko pomagamo z lupo ali mikroskopskim pregledom dlake.

Zdravljenje: Sramno ušivost zdravimo z različnimi insekticidi v šamponu ali emulziji. Zdraviti moramo tudi osebe, ki živijo z obolelim v tesnem stiku. Uši in gnide s trepalnic odstranjujemo s pinceto. Insekticidov se v teh predelih izogibamo, ker lahko povzročijo toksični ali iritativni konjunktivitis. Predpišemo lahko tudi beli vazelin (Rp. Vaselini albi) ali 2% ung. Hydrargyri praecip. flavi pro oculi (Rp. Hydrargyri flavi 0,2, Vaselini albi ad 10,0). Možna je tudi krioterapija uši na trepalnicah.

Viri

1. Kansky A, Potočnik M. Epidemiološki pomen spolno prenosljivih bolezni. In Kansky et al, IV. Kogojevi dnevi, zbornik predavanj, Ljubljana 1996: 9-19.
2. Dolenc-Voljč M. Parazitne bolezni. In: Kansky A in sod. Kožne in spolne bolezni, Ljubljana, Združenje slovenskih dermatovenerologov; Ljubljana, 2002:103-12.
3. Scott GR. European guideline for the management of scabies. In: Radcliffe K ed. European STD Guidelines. Int J STD AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 58-61.
4. Scott GR. European guideline for the management of pediculosis pubis. In: Radcliffe K ed. European STD Guidelines. Int J STD AIDS 2001; 12 (Suppl. 3):62.
5. Richtlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und Sexually Transmitted Infections. Arbeitsgruppe für STD und dermatologische Mikrobiologie der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie. Wien, 2004;8.
6. Petzoldt D, Gross G, eds. Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Springer, Berlin, 2001.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (No. RR-11).

VULVOVAGINALNA KANDIDOZA

Marko Mlinarič

IV. Klinična obravnava okužb spodnjega genitalnega trakta in sindromov spolno prenosljivih okužb

Uvod

Vulvovaginalna kandidoza (VCC) je zelo pogosto obolenje. Ocenjeno je, da se 75% žensk v reproduktivnem obdobju vsaj enkrat v svojem življenju sreča s to boleznijo, 40 do 45% pa večkrat. Gre za vnetje vagine in zunanjega spolovila, ki ga povzročajo gljivice. V 90% gre za enostavno in hitro ozdravljivo okužbo, v 10% pa za rezistentno, zapleteno, ki zahteva dodatno diagnostično in terapevtsko obravnavo. Ne povzroča sterilnosti.

Povzročitelj

Candida spp. (C. albicans, C. glabrata, C. krausei, C. tropicalis)

Klinični znaki

Bolnica navadno pove, da ima bolečine, sklenje ali srbeč občutek v prizadetem področju. Običajno jo peče pri uriniranju zaradi stika urina s prizadeto površino – eksterna dizurija. Opaža otekanje spolovila, ki je pordelo z nenormalnim izcedkom ki je podoben siru ali

skuti in običajno ni neprijetnega vonja. Spolni odnosi so praviloma boleči. Nobeden od teh znakov ni specifičen za kandidozo in se lahko pojavi tudi pri vulvoginitisu drugih etiologij.

Klinični pregled

Diagnozo postavimo na osnovi omenjenih težav, kliničnega pregleda in dodatnih laboratorijskih testov. Pri pregledu najdemo otečeno, pordelo vagino in/ali vulvo in obilen sirast izcedek, ki je lahko delno adherenten na stene vagine. Na površini lahko najdemo ragade in fisure.

Laboratorijska potrditev

Ph vagine je normalen (< 4.5). Nativni preparat vaginalnega izcedka po dodatku 10% KOH ne razvije neprijetnega aminskega vonja. KOH razgradi celično membrano, zato pod mikroskopom lažje vidimo glivice oziroma micelije. V primeru trdovratnih ali rezistentnih okužb je potrebno narediti kulturo. Če najdemo glivice kot naključen izvid pri ženski, ki nima težav, zdravljenje ni potrebno, saj je *C. albicans* prisotna pri 10 do 20% žensk brez vulvogaginitisa.

Klasifikacija VVC

Nezapletena:

- sporadična oziroma neponavljajoča IN
- lahka do zmerna IN
- najverjetnejši povzročitelj *C. albicans* IN
- pri imunokompetentnih ženskah

Zapletena

- ponavljajoča ali rezistentna VVC ALI
- huda VVC ALI
- povzročitelj ni *C. albicans*, ampak ostali predstavniki *Candida* spp. ALI
- imunokompromitirane ženske (diabetes, imunosupresivno zdravljenje, hudo telesno prizadete ženske, nosečnice)

Zdravljenje

Nezapletena VVC: Zdravljenje nezapletene VVC je enostavno. Običajno zadošča eno- ali tri-dnevno topično zdravljenje, ki je prvi izbor. Kot prvi izbor naj ne bi uporabljali peroralnega zdravljenja.

- *butokonazol 2% krema intravaginalno 5g 3 dni ALI
- klotrimazol 1% krema 5g intravaginalno 7-14 dni ALI
- klotrimazol 200 mg vaginalne tablete 3 dni ALI
- klotrimazol 500 mg vaginalna tableta, enkratni odmerek ALI
- *mikonazol 2% krema 5 g intravaginalno 7- 14 dni ALI
- *mikonazol 100 mg vaginalne tbl 7 dni ALI
- mikonazol 200 mg vaginalne globule 7 dni ALI
- nistatin 100.000 IU vaginalne tbl 6 do 12 dni ALI
- *tiokonazol 6,5% mazilo intravaginalno enkratna doza ALI
- *terkonazol 0,4% krema 5 g intravaginalno 7 dni ALI
- *terkonazol 0,8% krema 5 g intravaginalno 3 dni ALI
- flukonazol 150 mg per os enkratni odmerek ALI
- itrakonazol 200 mg per os enkratni odmerek ALI
- itrakonazol 200 mg per os 3 dni.

*preparati, ki niso registrirani pri nas.

Kreme in mazila so lahko na oljni osnovi in zato zmanjšajo učinkovitost kondomov in diafragme, na kar je potrebno opozoriti bolnico.

Zapletena VVC: Vsaka epizoda zapletene, rekurentne okužbe reagira na zdravljenje, priporočeno za nezapleteno VVC. Največkrat pa je potrebno podaljšati zdravljenje na 10-14 dni topičnega zdravljenja. Možno je zdraviti tudi s 100, 150 ali 200 mg flukonazola vsak tretji dan do skupnih 3 odmerkov - 1., 4. in 7. dan.

Vzdrževalno zdravljenje (zapletena VVC): Oralni flukonazol 100 do 200 mg tedensko vsaj 6 mesecev je prvi izbor zdravljenja. Nekateri priporočajo topično aplikacijo klotrimazola 200 mg 2x tedensko ali 500 mg klotrimazola topično 1x tedensko. Žal se bo kljub omenjenemu zdravljenju okužba ponovila pri 30-50% žensk po prenehanju zdravljenja .

Poleg zdravljenja z zdravili vsaki bolnici priporočamo, naj si ne izpira nožnice z vodo in se po umivanju z vodo obriše do suhega. Uporablja naj udobno, sveže prelikano, bombažno perilo. Sočasno zdravljenje partnerja se rutinsko ne priporoča, je pa smiselno v primeru ponavljajočih VVC.

Zdravljenje v nosečnosti: Priporočeno je 7-dnevno zdravljenje z azoli topično.

Možni stranski učinki zdravljenja: Topična aplikacija običajno ne povzroča sistemskih učinkov, lahko pa se na mestu aplikacije pojavi občutek draženja. Peroralna zdravila občasno povzročajo bolečine v trebuhu, slabost in glavobol. Pri dolgotrajni uporabi je potrebno kontrolirati delovanje jeter, ker se lahko zvečajo jetrni encimi.

Viri

1. Say PJ, Jacyntho C. Difficult-to-manage vaginitis. Clin Obstet Gynecol 2005; 48: 753-68.
2. Diseases characterised by vaginal discharge. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55: 49-56.
3. Sherrard J. European guideline for the management of vaginal discharge. Int J STD & AIDS 2001; 12(suppl 3): 73-7.

BAKTERIJSKA VAGINOZA

Marija Ilijaš Koželj

Uvod

Bakterijska vaginoza (BV) je stanje, kjer normalno prisotne laktobacile zamenjajo močno pomnožene anaerobne bakterije, *Gardnerella vaginalis* in *Mycoplasma hominis*. Povečana koncentracija samo ene oportunistične bakterije v vaginalnem izcedku ni bila dokazana. BV je pogosto povezana z različnimi ginekološkimi zapleti kot so pelvično vnetje, vnetje po prekinitvi nosečnosti in ginekoloških operacijah. V nosečnosti lahko privede do resnih zapletov, kot so spontani splavi, prezgodnji popadki, prezgodnji razpok mehurja, prezgodnji porod, endometritis po carskem rezu in poporodne komplikacije pri novorojencu. Novejše študije kažejo, da ob prisotnosti BV naraste nevarnost za okužbe s HIV, gonorejo in klamidijo.

Patogeneza

V nožnici odrasle ženske so normalno prisotne aerobne bakterije, med katerimi je več kot 95 % laktobacilov ali Doderleinovih bacilov. Ostali mikroorganizmi so še hemolitični streptokoki skupine B, anaerobni streptokoki (*Peptostreptococcus sp.*, *Prevotella sp.*),

Gardnerella vaginalis, genitalne mikoplazme (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) in redko *Mobiluncus sp.* in *Listeria sp.*

BV uvrščamo med vnetja nožnice, čeprav so značilni znaki vnetja in levkociti odsotni. Nekateri menijo, da je BV najpogostejša oblika vnetja nožnice v reproduktivnem obdobju, vendar več kot 50 % žensk ne navaja nikakršnih težav v zvezi z izcedkom iz nožnice.

Ni znano, kaj sproži in vzdržuje zapleteno spremembo nožnične flore. BV se razvije zaradi delovanja številnih endogenih in eksogenih dejavnikov. Osnovna sprememba je verjetno zvišanje nožničnega pH, kar omogoči razrast bakterij, značilnih za BV.

Kot dejavniki tveganja za pojav BV so zgodnji spolni odnosi (starost nižja od 17 let), večje število spolnih partnerjev (štiri in več), menjavanje partnerjev, homoseksualni odnosi, manjša raba kondomov, kajenje, izpiranje nožnice ter uporaba materničnih vložkov.

Epidemiologija

V epidemioloških raziskavah je pogostnost BV v splošni populaciji in v nosečnosti zelo različna. Vzrok za to so majhni vzorci, nehomogenost preiskovanih populacij ter različne diagnostične metode.

Pogostnost BV v splošni populaciji v ZDA je med 4% in 19% ter med 24% in 40% pri ženskah v ambulantah za spolno prenosljive okužbe. BV so odkrili pri 21% žensk z vaginalnimi simptomi in pri 13% žensk z urinarnimi simptomi ter pri 30% žensk, ki se zdravijo zaradi neplodnosti.

BV se pogosteje pojavlja pri ženskah z zgodnjimi spolnimi odnosi, z večjim številom spolnih partnerjev, v homoseksualnih zvezah, pri črnkah, kadilkah ter pri ženskah, okuženih z virusom HIV ali katero drugo spolno prenosljivo okužbo. V ZDA se BV pojavlja pri 10% žensk brez rizičnih dejavnikov in pri 64% žensk z rizičnimi dejavniki. Opaziti je manjšo pojavnost BV pri ženskah, ki so uporabljale oralno kontracepcijo in pri postmenopavznih ženskah.

V Veliki Britaniji so BV našli pri 12,1% nosečnic, v ZDA pa pri 16% do 42%. Ugotovili so, da se pogostnost BV med nosečnostjo spreminja. Če je BV prisotna v prvem trimesečju, v polovici primerov

izgine spontano do pričakovanega dneva poroda. Zelo redko se BV pojavi ob terminu poroda.

Klinična slika in diagnoza

V nožnici odrasle ženske je več kot 95% laktobacilov (gram-pozitivne bakterije), ki ob prisotnosti estrogenov, pretvorijo glukozo v epitelijskih celicah v mlečno kislino in tako vzdržujejo kisel pH v vagini (pH 4,0). Antibakterijske snovi (vodikov peroksid, acidolin in laktacin B), ki jih izločajo, ščitijo nožnico pred okužbami.

Za BV je značilen izcedek, ki je mlečno bel, homogen, se lepi na steno nožnice in ima značilen aminski vonj. Ženske ob tem nimajo bolečine, disurije ali dispareunije. BV lahko diagnosticiramo s kliničnimi in/ali laboratorijskimi metodami. Splošno sprejete metode, ki bi služila kot presejalni test, ni. Klinične kriterije za določanje BV so postavili Amsel in sod. leta 1983 in se še danes najpogosteje uporabljajo kot zlati standard.

Diagnozo BV postavimo klinično, kadar so prisotni vsaj trije od naslednjih štirih kriterijev:

- prisotnost lepljivega mlečnega, homogenega izcedka ob vhodu v nožnico in v njej
- nožnični pH višji od 4,5
- aminski vonj (vonj po ribah) po dodatku 10% KOH nožničnemu izcedku (»aminski test«)
- prisotnost »clue cells« v nativnem preparatu izcedka.

Ker ta test ne vključuje ocene laktobacilov, se uporablja pri ženskah s simptomi BV.

Več kot polovica žensk nima nobenih težav glede BV, zato je določitev BV predvsem laboratorijska. Najbolj je razširjeno določanje BV z barvanjem razmaza nožničnega izcedka po Gramu. Obstaja več načinov ocenjevanja.

Spieglova metoda razvršča brise v tri stopnje, glede na prisotnost laktobacilov v brisu. V I. stopnjo, kjer prevladujejo laktobacili, v II. intermediarno stopnjo, kjer je laktobacilov manj, prisotni so drugi morfotipi, in v III. stopnjo, kjer laktobacilov ni, prevladujejo

Gardnerella vaginalis, *Mobiluncus sp.* in druge oportunistične bakterije.

Nugent in sod. so izoblikovali metodo, ki ocenjuje število in morfološke tipe bakterij v razmazu od ena do deset. Nič točk dobi bris, kjer so prisotni laktobacili, deset pa, kjer prevladujejo povzročitelji BV (senzitivnost 94%, specifičnost 82%, PNV 80%).

Zdravljenje

Namen zdravljenja BV pri ženskah, ki niso noseče, je odpraviti simptome in znake vnetja, zmanjšati nevarnost zapletov po splavu, endometrijski biopsiji, histerektomiji, histerosalpingografiji, po vstavitvi materničnega vložka ter zmanjšati nevarnost okužbe z drugimi spolno prenosljivimi povzročitelji (HIV, klamidija, gonoreja). Nekateri celo predlagajo profilaktično antimikrobno terapijo pred ginekološkimi operacijami brez predhodnega testiranja za BV, drugi pa svetujejo diagnostični test in šele nato zdravljenje BV.

Kot priporočeno zdravljenje se uporablja:

- metronidazol 400 ali 500 mg per os 2 × dnevno 7 dni ALI
- metronidazol 500 mg vaginalne globule 1 × dnevno 7 dni ALI
- *metronidazol gel 0,75% 5 g vaginalno 1 × dnevno 5 dni ALI
- klindamicin 2% krema 5 g vaginalno 1 × dnevno 3 ali 7 dni TER
- klindamicin 300 mg per os 2 × dnevno 7 dni ALI
- klindamicin vaginalne globule 100 mg vaginalno 3 dni.

*preparat, ki ni registriran pri nas.

Nujno je zdravljenje ponavljajočih okužb z BV; ponekod uporabljajo zdravljenje z metronidazol gelom 0,75 % dvakrat tedensko za obdobje 6 mesecev. Rutinsko zdravljenje partnerjev ni priporočljivo.

Zdravljenje BV v nosečnosti: Enotnega stališča glede zdravljenja BV v nosečnosti ni. Zdravilo izbora je oralni metronidazol. Problem so stranski učinki in toksičnost. Mutagenost in teratogenost nista razjasnjeni. Uporabi metronidazola se v prvem trimesečju izogibamo.

Zdravljenje BV v nosečnosti je indicirano pri nosečnicah, ki imajo izražene simptome BV in pri asimptomatskih nosečnicah z visokim tveganjem za prezgodnji porod:

- metronidazol 500 mg per os 2 × dnevno 7 dni ALI
- metronidazol 250 mg per os 3 × dnevno 7 dni ALI
- klindamicin 300 mg 2 × dnevno 7 dni.

Mnogi priporočajo aktivno iskanje BV v nosečnosti, predvsem v skupini nosečnic z visokim tveganjem za prezgodnji porod že ob pregledu v prvem trimesečju in ponovni pregled po zdravljenju.

Zdravljenje okuženih s HIV: Ženske, ki so okužene s HIV in imajo BV, zdravimo kot HIV negativne ženske.

Zaključek

Bakterijska vaginoza je stanje, kjer normalno prisotne laktobacile zamenjajo močno pomnožene anaerobne bakterije. BV je najpogostejša oblika vnetja nožnice v reproduktivnem obdobju in je posledica številnih endogenih in eksogenih dejavnikov, ki se med seboj prepletajo. BV je rizični dejavnik za nastanek zapletov po prekinitvi nosečnosti, ginekoloških operacijah ter zapletov v nosečnosti in poporodnih zapletov pri novorojencu. V reproduktivnem obdobju zdravimo le tiste ženske, ki imajo simptome in znake BV. Odkrivanje in zdravljenje BV v splošni populaciji nosečnic z namenom zmanjšati nevarnost prezgodnjega poroda, ni smiselna. Zdravljenje BV v nosečnosti je indicirano pri nosečnicah, ki imajo izražene simptome BV ter pri asimptomatskih nosečnicah z visokim tveganjem za prezgodnji porod. Rutinsko zdravljenje partnerjev ni priporočljivo.

Viri

1. Smart S, Singal A, Mindel A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. Sex Transm Infect 2004; 80: 58-62.
2. Koumans EH, Markowitz LE, Hogan V. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis data. Clin Infect Dis 2002; 35: 152-72.

3. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, et.al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. CDC. MMWR 2006; 55 (No.RR-11): 50-52.

TRIHOMONOZA

Danilo Maurič

Uvod

Parazitski bičkar *Trichomonas vaginalis* povzroča trihomonozo, ki je poleg okužbe s humanim virusom papiloma (HPV) ena najbolj razširjenih spolno prenosljivih okužb (SPO). Po podatkih WHO, naj bi se v svetu vsako leto okužilo preko 170 milijonov ljudi. Čeprav je trihomonoza tako razširjena, pa še vedno ne moremo natančneje oceniti njene prevalence, saj se ta bolezen v številnih državah ne prijavlja, pogosto se pojavlja v asimptomatski obliki in je, še posebej pri moških, zaradi nizke občutljivosti in specifičnosti uporabljenih diagnostičnih metod, težko dokazljiva. *Trichomonas vaginalis* se prenaša pri spolnem odnosu, zelo redko z okuženimi toaletnimi predmeti, možen pa je tudi prenos parazita pri porodu, od okužene matere na otroka.

Klinična slika

Znaki akutne okužbe s *Trichomonas vaginalis* pri ženskah so: penast rumeno-zelen ali celo krvavkast izcedek iz nožnice, ki značilno zaudarja, pruritus vulve, pekoča mikcija, na sluznici materničnega

vratu in nožnice pa so lahko vidne tudi majhne hemoragične lezije, ki po obliki spominjajo na površino jagode in jih imenujemo cervicitis oz. kolpitis macularis. Za kronično okužbo je značilno, da postane izcedek bolj sluzast, prisotna sta lahko še pruritus vulve in blaga dispareunija.

Znaki trihomonoze pri moških se pojavljajo v lažji obliki. Pojavi se lahko mukopurulenten jutranji izcedek iz sečnice, dizurija in pekoč občutek po spolnem odnosu.

Okužba s *Trichomonas vaginalis* pa poteka asimptomatsko pri 25-50% žensk in kar pri 75-90% moških. Zato ocenjujejo, da so moški, ki imajo asimptomatsko trihomonozo glavni prenašalci okužbe.

Diagnoza

Klinični znaki trihomonoze niso dovolj občutljivi in specifični, da bi jih lahko uporabili za diagnozo okužbe. Mikroskopski pregled razmaza vaginalnega izcedka je še vedno najbolj pogosto uporabljena diagnostična metoda, ker je enostavna, poceni in hitra. Metoda ima specifičnost preko 95%, kadar v razmazu vidimo značilno gibljive parazite, vendar občutljivost samo 45-60%, zato negativni rezultat pregleda razmaza ne izključuje trihomonoze.

Trichomonas vaginalis lahko tudi kultiviramo, osamitev parazita iz kulture ima pri diagnozi trihomonoze občutljivost 85-95% in specifičnost preko 95%. Pomanjkljivosti te metode sta višja cena od mikroskopskega pregleda razmaza in to, da je potrebno na diagnozo čakati več dni. Presejalni bris za rak materničnega vratu (PAP bris) se tudi lahko uporablja za diagnozo trihomonoze, vendar je njegova občutljivost le 56%.

Pri moških je diagnoza trihomonoze še težja, ker je občutljivost mikroskopskega pregleda razmaza izcedka iz sečnice samo 30%, občutljivost osamitve povzročitelja iz kulture pa 60%.

Veliko si obetamo od molekularne metode verižne reakcije s polimerazo (PCR), saj tako občutljivost kot specifičnost presegata 90% pri obeh spolih, vendar ta metoda, zaradi določenih omejitev in visoke cene verjetno še ne bo kmalu postala zlati diagnostični standard pri odkrivanju trihomonoze.

Komplikacije trihomonoze

Številne raziskave dokazujejo, da lahko okužba s *Trichomonas vaginalis* pri ženskah poveča dovzetnost za okužbo s HIV, poveča tveganje za: vnetno bolezen v mali medenici, razvoj raka materničnega vratu, postoperativne infekcije, tubarno neplodnost in prezgodnji porod.

Pri moških trihomonoza pomembno vpliva na dovzetnost in širjenje okužbe z virusom HIV, je vzrok negonokoknega uretritisa in kroničnega prostatitisa, zmanjšuje gibljivost in življenjsko dobo spermijev, kar lahko vodi v moško neplodnost.

Zdravljenje trihomonoze

Okužbo s *Trichomonas vaginalis* lahko uspešno zdravimo z nitroimidazoli, katerih predstavnik sta metronidazol in tinidazol. Priporočen režim zdravljenja je 2 grama metronidazola oralno v enojnem odmerku ali 2 grama tinidazola oralno v enojnem odmerku, alternativni režim zdravljenja pa 500 mg metronidazola oralno, 2-krat dnevno, sedem dni. Bolnikom svetujemo, da se v času zdravljenja in še nekaj dni po končanem zdravljenju, izogibajo uživanju alkohola. Zdravljenje je dokaj neuspešno, če hkrati ne zdravimo tudi seksualnega partnerja oz. partnerje. Stališča, kako zdraviti trihomonozo pri nosečnicah so si precej nasprotujoča. Nekateri kliniki zagovarjajo zdravljenje z metronidazolom po 12 tednu gestacije, da bi omilili težave nosečnic, znižali tveganje za razvoj respiratornih ali genitalnih infekcij novorojenčka in preprečili nadaljnje širjenje okužbe. Meta-analiza štirinajstih raziskav je pokazala, da lahko terapija z metronidazolom pri okuženih nosečnicah dobro pozdravi bakterijsko vaginozo in trihomonozo, ne zniža pa tveganja za prezgodnji porod. Celo nasprotno, zdravljenje trihomonoze lahko sproži prezgodnji porod. Mehanizem te negativne posledice zdravljenja ni popolnoma jasn, domnevajo pa, da nastane zaradi hitrega in velikega odmiranja mikrobov močna lokalna vnetna reakcija, ki lahko povzroči predčasni razpok plodovih jajčnih ovojev, prezgodnji porod in rojstvo otrok z nizko porodno težo. Zato nekateri avtorji priporočajo zdravljenje trihomonoze šele po 37 tednu gestacije.

Viri

1. Soper D. Trichomoniasis: Under control or undercontrolled? Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 281-90.
2. Radonjic IV, Dzamic AM, Mitrovic SM, Arsic VS, Popadic DM, Krajcic IF. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection: The sensitivities and specificities of microscopy, culture and PCR assay. Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 126: 116-20.
3. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. Obstet Gynecol 2005; 105: 857-68.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR 2006; 55 (No. RR-11).

URETRITIS

Sašo Drobnič

Uvod

Najpogostejši znak vnetja sečnice pri moškem (uretritisa) je izcedek iz sečnice. Lahko nastopa sam, ali skupaj z drugimi simptomi, ki so za vnetje značilni. Zelo pomembna je pravočasna diagnoza in takojšnje zdravljenje vnetja, saj nezdravljeno povzroči celo vrsto neprijetnih in nevarnih zapletov (epididimo-orhitis, težave s sklepi). Diagnozo postavimo s preiskavo brisa sečnice ali prvega jutranjega urina, v katerem iščemo povzročitelja vnetja (gonokok, klamidija, drugi), zdravimo pa glede na rezultate antibiograma in upoštevamo morebitne lokalne značilnosti, ki so pomembne za uspešno zdravljenje.

Etiologija

- *Neisseria gonorrhoeae* - po Gramu negativen diplokok (gonokokni uretritis)
- Drugi povzročitelji (nagonokokni uretritis):
Chlamydia trachomatis (30-50%)
Ureaplasma urealyticum, *Mycoplasma genitalium* (10-20%)
Trichomonas vaginalis, *herpes simplex*, *Candida sp.*, *Neisseria meningitidis*

- Pri 20-30% obolelih povzročitelja ne moremo dokazati

Urethritis, pri katerem ne dokažemo gonokoka niti klamidije ponavadi imenujemo tudi nespecifični urethritis.

Diagnoza

Klinični znaki:

- izcedek iz sečnice, ki se pojavi spontano, pri napenjanju ali masaži sečnice
- bolečine pri uriniranju (dizurija)
- draženje spolovila kot znak balanopostitisa
- brez kliničnih znakov (asimptomatski)

Zapleti

- epididimo-orhitis: vnetje z bolečino, oteklino in rdečino na prizadeti strani. Nezdravljen povzroča zastoje (obstruktivne) motnje pri ejakulaciji, poslabša kvaliteto semenskega izliva oz. povzroči motnje funkcije semenčic
- reaktivni artritis (seronegativni)
- Reiterjev sindrom (večsistemski, HLA-B27)

Preiskave

- preiskave izcedka (brisa) iz sečnice na spolno prenosljive povzročitelje in prisotne levkocite v vidnem polju ALI
- preiskava prvega jutranjega urina na spolno prenosljive povzročitelje in prisotne levkocite

Zdravljenje

Splošna navodila:

- seznanjanje z boleznijo, njenim potekom in mogočimi zapleti
- seznanjanje z zdravljenjem in stranskim učinkom zdravljenja
- pomen preiskav in zdravljenja partnerja
- spolna vzdržnost med zdravljenjem

Zdravljenje z zdravili

Gonokokni urethritis:

- ciprofloksacin, 500 mg v enojnem odmerku ALI
- ceftriakson, 250 mg v enojnem odmerku i.m. ALI
- spektinomycin, 2 g i.m.

Negonokokni urethritis:

- azitromicin, 1 g v enojnem odmerku ALI
- doksiciklin, 100 mg, dvakrat dnevno, 7 dni

Trihomonadni urethritis:

- metronidazol, 2 g v enojnem odmerku

Obravnava partnerjev

Potrebno je pregledati partnerke zadnjih štirih tednov pri simptomatski in zadnjih šest mesecev pri asimptomatski okužbi. Zdravljenje je enako kot je zdravljenje partnerja, tudi če rezultati preiskav partnerke okužbe ne potrdijo. Če okužbo pri partnerki potrdimo, priporočamo enako tudi za morebitne druge partnerje v zadnjem obdobju. Ob kontroli (po 7-14 dneh) priporočimo kontrolni pregled, ob katerem ponovimo laboratorijske preiskave, da potrdimo uspešnost zdravljenja.

Ponavljajoči ali trdovratni urethritis

Vzroki:

- nedosledno upoštevanje navodil zdravljenja
- ponovna okužba
- okužba z odpornim sevom *Neisseriae gonorrhoeae*
- okužba s *Trichomonas vaginalis*
- neznan

Preiskave so potrebne le v primeru trdovratnih znakov vnetja (simptomi, izcedek) ali v primeru zdravljenega gonokoknega vnetja in so enake opisanim. Preveriti je potrebno, če je bolnik predpisana zdravila prejemal po navodilih in če je možna morebitna nova okužba.

Če simptomi perzistirajo, preiskave pa ne pokažejo vnetja, ponovno zdravljenje ni potrebno!

Zdravljenje:

- metronidazol 2 g v enojnem odmerku IN
- azitromicin 1 g v enojnem odmerku

Priporočeno je zdravljenje po antibiogramu oz. upoštevanje lokalnih vzorcev občutljivosti klic na antibiotike. Ob drugih simptomih bolezni sečil (motnjah uriniranja) je potreben tudi urološki pregled.

Viri

1. Horner PJ. European guideline for the management of the urethritis. Int J STD & AIDS 2001;12 (suppl 3):63-7.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR 2006;55 (No. RR-11).

CERVICITIS

Lucija Vrabič Dežman

Uvod

Vnetje kanala materničnega vratu (cervicitis) je verjetno najbolj pogosta bolezen med spolno aktivnimi ženskami. Ocenjujejo, da ima 60% žensk, ki so rodile, akutni ali kronični cervicitis. Kljub pogostnosti pa največkrat ni diagnosticiran, saj je potek bolezni največkrat asimptomatski ali pa je obolenje na osnovi znakov zamenjano za drugo ginekološko obolenje, na primer kolpitis.

Definicija

Cervicitis je vnetni proces cervikalnega epitelija in strome, najpogosteje povzročen z nekaterimi povzročitelji spolno prenosljivih okužb (SPO). Možna je ascendentna razširitev okužbe na notranja rodila.

Klinična slika

Akutni cervicitis se začne kot površinsko vnetje, ki prizadane endocerviks že po nekaj urah. V enem do dveh dnevih se vnetje razširi v globino materničnega vratu, kar povzroči hipertrofijo in hiperplazijo

cilindričnega epitelijskega endocerviksa. Ob zunanjem materničnem ustju najdemo obilen, gost, rumen, redkeje belkast gnojen izcedek, ki se cedi iz kanala materničnega vratu ali ga opazimo po brisu kanala materničnega vratu z vatirancem. Nožnični del materničnega vratu je hiperemičen, v okolici zunanjega materničnega ustja se pojavi rdeča lisa (eritroplakija), ki na dotik krvavi. Pri nezdravljenem, nepravilno ali ne dovolj zdravljenem akutnem cervicitisu se razvije kronično vnetje kanala materničnega vratu (kronični cervicitis).

Etiologija

Infektivna (vključuje SPO):

- *Neisseria gonorrhoeae* (NG)
- *Chlamydia trachomatis* (CT)
- Herpes simplex virus (HSV)
- *Trichomonas vaginalis*
- ostali možni povzročitelji: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, virusi

Neinfektivna:

- Neoplazija
- Travma (mehanična)
- Kemični iritatorji (izpiranje vagine, spermicidi)
- Sistemska vnetna obolenja (Behcetov sindrom)

Klinična pomembnost

Klinična pomembnost cervicitisa je različna glede na skupino žensk, v kateri je diagnosticirana:

- v skupinah z visoko prevalenco bakterijskih SPO (številne klinike za SPO s CT prevalenco > 8%), je cervicitis lahko indikator za zdravljenje klamidije in/ali gonoreje
- nasprotno je v skupinah z nizko prevalenco bakterijskih SPO manjša možnost, da bi bila vzrok cervicitisa SPO, zato je potrebno testiranje in vzročno zdravljenje
- velik delež cervicitisa je neznane etiologije

Klinična slika

Simptomi:

- Asimptomatski
- Nenormalen vaginalen izcedek različne barve in konsistence
- Nenormalna krvavitev (postkoitalna ali med dvema menstruacijama)
- Dizurija (pri bolnicah, ki imajo istočasno vnetje uretre)
- Bolečine v križu in potrebuju zaradi prizadetosti parametrijev (kronična oblika)
- Disparevnija, dismenoreja (kronična oblika).

Ginekološki pregled:

- Endocervicitis:
mukopurulenten izcedek (akutna oblika), gost želatinozen izcedek (kronična oblika), ob dotiku porcija hitro zakrvavi, mikroskopiranje vzorca izcedka: več kot 10 levkocitov v vidnem polju pod veliko povečavo (akutna oblika), levkociti v gručah in posamezne razpadle cervikalne celice (kronična oblika).
- Ektocervicitis:
edematozna ektopija, generaliziran edem, diskretne poškodbe (ulkusi, erozije), cervikalne petehije (malinast cerviks pri trihomonasi).

Diagnoza

Pregled cerviksa:

- Makroskopsko opazovanje cerviksa: prisotnost mukopurulentnega endocervikalnega izcedka, eritema, ulceracij, edema, ektopije, levkoplakije
- Test z vatirano paličico: vatirano paličico vložimo v cervikalni kanal; **pozitiven:** rumen ali zelen gnoj na vatirancu, **negativen:** moten ali prozoren mukus, **nejasno:** kri na vatirancu
- Razmaz endocervikalnega izcedka na objektno stekelce za mikroskopiranje
- Odvzem brisa za gonorejo in klamidijo

Diagnostični laboratorijski testi:

Cervikalni testi

- Bris 1- za določitev NG
- Bris 2- za določitev CT
- Bris 3- Pap test (če je indiciran)

Žal smo pri izolaciji povzročiteljev *N. gonorrhoeae* in *Chlamydiae trachomatis* uspešni le pri polovici bolnic z gnojno sluzavim cervikalnim izcedkom.

Zdravljenje

Etiološko zdravljenje: zdravljenje glede na izvide CT in NG testov.

Empirično zdravljenje:

- za bolnice z znaki okužbe NG ali CT v primerih, ko je v določeni skupini žensk z gnojnim izcedkom izrazito visoka prevalenca teh obolenj
- če obstaja majhna verjetnost, da se bo bolnica po testiranju kljub pozitivnim izvidom vrnila v našo ambulantno
- pri bolnicah z velikim tveganjem za okužbo (mlade, obremenilna anamneza iz spolnega življenja: menjavanje partnerjev, nezaščiteni koitusi, ...)
- empirično zdravljenje akutnega cervicitisa naj bo v enkratnem odmerku zdravila, pokriva naj hkrati oba povzročitelja (NG, CT)
- Testiranje za NG in CT naj se opravi kljub odločitvi za empirično zdravljenje (boljša doslednost zdravljenja in opozorilo za okuženega partnerja)

Posledice nezdravljenega cervicitisa

Med zaplete nezdravljenega cervicitisa, ki so odvisni od povzročitelja, prištevamo: vnetje rodil, neplodnost, zunajmaternično nosečnost, spontani splav, rak materničnega vratu, predčasni razpok jajčnih ovojev, prezgodnji porod. Posledično se razvijejo tudi perinatalne in neonatalne infekcije, ki lahko povzročijo mentalno

retardacijo, slepoto, nizko porodno težo, mrtvorojenost, meningitis, smrt. Huda je tudi socialna stigma, ki izpostavi žensko verbalni, čustveni ali fizični zlorabi okolice, posebno moških partnerjev.

Preventiva - osveščanje bolnic

- Potrebna je soobravnavna spolnega partnerja.
- Spolna abstineca para dokler zdravljenje ni zaključeno (7 dni po končanem zdravljenju).
- Zelo pomembno je svetovanje in osveščanje bolnice: razlaga narave bolezni in možnih posledic, razlaga dejavnikov tveganja in možnosti za njihovo zmanjševanje.

Viri

1. Kralj B. Vnetja nožnice, maternice in materničnih priveskov. In: Meden-Vrtovec H et al (eds). Neplodnost. Ljubljana: Cankarjeva založba, 1989: 182-94.
2. Paavonen, J, et al. Etiology of cervical inflammation, Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 556-64.
3. Radcliffe K. European STD Guidelines 2001; 12 (Suppl 3).
4. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, British Association for Sexual Health and HIV. The management of women of reproductive age attending non-genitourinary medicine settings complaining of vaginal discharge. J Fam Plann Reprod Health Care 2006; 32: 33-42.

PELVIČNO VNETJE

Iztok Takač

Uvod

Pelvično vnetje je navadno posledica ascendentne okužbe, ki se širi iz cervikalnega kanala in ki povzroča vnetje maternične sluznice (endometritis), jajcevodov (salpingitis), parametrijev (parametritis), jajčnikov (ooforitis) ter nastanek tuboovarijskih abscesov in/ali pelvičnega peritonitisa. Med povzročitelji sta najpogostejši *Neisseria gonorrhoeae* in *Chlamydia trachomatis*, pri nastanku okužbe pa lahko sodelujejo tudi *Gardnerella vaginalis*, anaerobi in drugi mikroorganizmi, ki jih najdemo v nožnici.

Dejavniki tveganja za nastanek pelvičnega vnetja so:

- mladost,
- številni partnerji,
- prebolelo vnetje rodil,
- prekinitev nosečnosti,
- vstavitev materničnega vložka v preteklih 6 tednih,
- histerosalpingografija,
- postopki zunajtelesne oploditve,

- endometritis po porodu,
- bakterijska vaginoza in
- nov partner v zadnjih treh mesecih.

Diagnostika

Klinični znaki: Pelvično vnetje lahko poteka s simptomi ali brez njih. Klinični simptomi in znaki imajo v primerjavi z laparoskopijo slabo občutljivost in specifičnost, ki ne presegata 65-90%. Najpogostejši simptomi pri pelvičnem vnetju so:

- bolečina v spodnjem delu trebuha,
- disparevnija,
- nepravilna krvavitev,
- izcedek iz nožnice ali materničnega vratu.

S pelvičnim vnetjem so povezani naslednji znaki:

- občutljivost spodnjega dela trebušne stene,
- občutljivost adneksalnih predelov pri bimanualni vaginalni preiskavi,
- občutljivost premikanja materničnega vratu pri bimanualni vaginalni preiskavi in
- povišana telesna temperatura ($> 38^{\circ}\text{C}$).

Diferencialna diagnoza obsega:

- zunajmaternično nosečnost,
- akutni apendicitis,
- endometrioza,
- zaplete cist jajčnikov,
- funkcionalno bolečino (bolečino neznanega izvora).

Indikacije za preiskave: Na pelvično vnetje moramo pomisliti pri bolnicah z opisanimi kliničnimi simptomi in/ali znaki, kakor tudi pri posameznicah iz skupine z visokim tveganjem, ki nimajo simptomov (izostanek menstruacije ali predčasna menstruacija, stanje po splavu ali porodu, nepravilna krvavitev, črevesni simptomi in znaki).

Laboratorijske preiskave: Priporočljiva je preiskava na gonorejo in klamidijo, saj pozitiven rezultat podpira diagnozo pelvičnega vnetja, vendar odsotnost okužbe endocerviksa ali sečnice še ne izključuje pelvičnega vnetja. V prid diagnozi pelvičnega vnetja govorita povišana hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR) in vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP). Diagnozo pelvičnega vnetja lahko podpremo z laparoskopijo, ki pa rutinsko ni upravičena zaradi visokih stroškov in potencialnih težav pri ugotavljanju blagega vnetja v jajcevodih ali endometritisa. V primeru težav s postavljanjem diagnoze si lahko pomagamo tudi z biopsijo endometrija in ultrazvočnim pregledom, vendar zaenkrat ni dovolj zanesljivih podatkov, ki bi upravičevali njuno rutinsko uporabo.

Obravnava

Okužbo z *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* in anaerobi zdravimo s širokospektralnimi antibiotiki. Zanesljivih podatkov o dolgoročni učinkovitosti preprečevanja zapletov pelvičnega vnetja ni. O uspešnosti parenteralnega zdravljenja je na voljo več podatkov kot za oralno zdravljenje. Na izbiri načina zdravljenja vplivajo:

- poznavanje lokalne občutljivosti mikroorganizmov na antibiotike,
- poznavanje lokalnih epidemioloških značilnosti specifičnih okužb,
- cena,
- želje bolnic in njihova odzivnost na zdravljenje ter resnost bolezni.

Splošna priporočila obsegajo:

- mirovanje (pri bolnicah s hudo obliko vnetja rodil),
- če obstaja možnost nosečnosti, je potrebno narediti test za nosečnost,
- zagotovitev ustrezne analgezije,
- pri bolnicah s težjo obliko bolezni je priporočljivo intravensko zdravljenje,
- bolnicam svetujemo izogibanje nezaščitenim spolnim odnosom v obdobju pred zaključkom zdravljenja in kontrolnim pregledom (bolnice in partnerja),

- potrebna je natančna razlaga njihovega stanja s poudarkom na dolgoročnih posledicah zanje in za partnerja, podkrepljena z jasno in natančno pisno informacijo.

Sprejem v bolnišnico zaradi parenteralnega zdravljenja, opazovanja, dodatnih preiskav in morebitnega kirurškega posega je potreben v naslednjih primerih:

- nejasna diagnoza,
- neuspeh oralnega zdravljenja,
- močno izraženi simptomi in znaki,
- tuboovarijski absces,
- pomanjkanje imunske odpornosti,
- neprenašanje oralnega načina zdravljenja in
- nosečnost.

Vsem bolnicam je potrebno ponuditi možnost presejanja za spolno prenosljive okužbe in se pogovoriti o testiranju za HIV.

Zdravljenje

Odlaganje zdravljenja lahko poveča tveganje za kasnejše posledice, kot so zunajmaternična nosečnost, neplodnost in pelvična bolečina. Prav zaradi tega, kakor tudi zaradi pomanjkanja zanesljivih diagnostičnih kriterijev, se priporoča zgodnji pričetek empiričnega zdravljenja.

V nadaljevanju navedeni postopki so podprti z izsledki z dokazi podprte medicine (EBM). Intravensko zdravljenje je potrebno nadaljevati še 24 ur po kliničnem izboljšanju, nakar preidemo na oralna zdravila.

Ambulantno zdravljenje:

- p.o. ofloksacin 400 mg, 2x1 + p.o. metronidazol 500 mg, 2x1, v trajanju 14 dni
- i.m. ceftriakson 250 mg (ena doza) ali i.m. cefoksitin 2 g (ena doza) + p.o. probenecid 1g, nato p.o. doksiciklin 100 mg, 2x1 + p.o. metronidazol 400 mg, 2x1, v trajanju 14 dni

Bolnišnično zdravljenje:

- i.v. cefoksitin 2 g, 4x/dan (ali i.v. cefotetan 2 g, 2x/dan) + i.v. doksiciklin 100 mg, (lahko doksiciklin p.o.), nato p.o. doksiciklin 100 mg, 2x1 + p.o. metronidazol 400 mg, 2x1, v skupnem trajanju 14 dni.
- i.v. klindamicin 900 mg, 3x/dan + i.v. gentamicin, začetna doza 2 mg/kg, nato 1,5 mg/kg, 3x/dan (lahko samo enojna dnevna doza), nato ali p.o. klindamicin 450 mg, 4x/dan, ali p.o. doksiciklin 100 mg, 2x1 + p.o. metronidazol 400 mg, 2x1, v skupnem trajanju 14 dni.

Alternativno zdravljenje:

- i.v. ofloksacin 400 mg, 2x/dan + i.v. metronidazol 500 mg, 3x/dan, 14 dni.
- i.v. ciprofloksacin 200 mg, 2x/dan + i.v. (ali p.o.) doksiciklin 100 mg, 2x/dan + i.v. metronidazol, 500 mg, 3x/dan .

Kadar omenjenih zdravil ni na voljo, moramo dajati antibiotike 14 dni, da pokrijemo:

- *N. gonorrhoeae*: kinoloni, cefalosporini, penicilin,
- *C. trachomatis*: tetraciklini, makrolidi,
- anaerobne bakterije: metronidazol.

Pelvično vnetje v nosečnosti: Pelvično vnetje v nosečnosti je povezano s povečano obolevnostjo matere in ploda, zato se priporoča parenteralno zdravljenje: i.v. cefoksitin 2 g, 3x/dan + i.v. eritromicin 50 mg/kg kontinuirana infuzija + i.v. metronidazol 500 mg, 3x/dan.

Obravnava partnerja: Priporočljivo je ponuditi zdravstveno oskrbo tudi moškim partnerjem, s katerimi je imela bolnica s pelvičnim vnetjem spolne odnose v roku 6 mesecev pred pojavom bolezni. Pri njih je potrebno presejanje na gonorejo in klamidijo. V primeru okužbe je potrebno takojšnje zdravljenje. Pred zaključkom zdravljenja obeh partnerjev odsvetujemo spolne odnose. Če presejanje partnerja na gonorejo in klamidijo ni možno, priporočamo empirično zdravljenje za oba povzročitelja.

Spremljanje po zdravljenju: Pri bolnicah z zmernimi in hudimi znaki bolezni se priporoča kontrolni pregled 72 ur po pričetku

zdravljenja. Pri tem pregledu bi naj ugotovili bistveno izboljšanje kliničnih simptomov in znakov. V nasprotnem primeru so potrebne dodatne preiskave, parenteralno zdravljenje ali celo kirurški poseg.

Štiri tedne po zaključku zdravljenja pelvičnega vnetja se priporoča kontrolni pregled, na katerem ugotavljamo klinični odgovor na zdravljenje, prenašanje oralnih antibiotikov in morebitno prenašanje bolezni s spolnimi kontakti. Pri bolnicah, ki so imele ugotovljeno gonorejo, je priporočljivo ponovno testiranje po zdravljenju. Enako velja za bolnice s klamidijsko okužbo, pri katerih simptomi perzistirajo, kakor tudi za tiste, pri katerih seksualna anamneza nakazuje možnost perzistentne ali ponovne okužbe.

Zaključek

Pelvično vnetje najpogosteje prizadene ženske v reproduktivnem obdobju. Pri bolnicah s simptomi in znaki bolezni je potrebno čim prejšnje empirično zdravljenje z mirovanjem, antibiotiki in analgetiki. Kasne posledice pelvičnega vnetja so kronične bolečine v medenici, zunajmaternična nosečnost in neplodnost. Za preprečevanje teh posledic so odločilni zgodnja in pravilna diagnoza ter predvsem ustrezno antibiotično zdravljenje.

Viri

1. Bevan CD, Johal BJ, Mumtaz G, Ridgway GL, Siddle NC. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 407-14.
2. Morcos R, Frost J, Hnat M, Petrunak A, Caldito G. Laparoscopic versus clinical diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. J Reprod Med 1993; 38: 53-6.
3. Martens MG, Gordon S, Yarborough DR, Faro S, Binder D, Berkeley A. Multicenter randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in outpatient treatment of pelvic inflammatory disease. Ambulatory PID Research Group. South Med J 1993; 86: 604-10.

4. Walker CK, Kahn JG, Washington AE, Peterson HB, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease: metaanalysis of antimicrobial regimen efficacy. *J Infect Dis* 1993; 168: 969-78.
5. Witte EH, Peters AA, Smit IB, et al. A comparison of pefloxacin / metronidazole and doxycycline / metronidazole in the treatment of laparoscopically confirmed acute pelvic inflammatory disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50: 153-8.
6. Heinonen PK, Teisala K, Miettinen A, Aine R, Punnonen R, Gronroos P. A comparison of ciprofloxacin with doxycycline plus metronidazole in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Scand J Infect Dis Suppl* 1989; 60: 66-73.

V. Stroški, tveganja in svetovanje ob spolno prenosljivih okužbah

PREGLED STROŠKOV PREISKAV NA SPOLNO PRENOSLJIVE BOLEZNI

Cvetka Skušek-Fakin

Za prepoznavo in prijavo spolno prenosljivih okužb (SPO) moramo uporabiti določene mikrobiološke ali/in serološke teste. To dolžnost nam nalagata zakon in pravilnik o nalezljivih boleznih. Kje zagotoviti dodatna sredstva za plačilo preiskav?

Zakon o nalezljivih boleznih navaja, da ima vsakdo pravico do varstva pred nalezljivimi boleznimi. Vse fizične in pravne osebe morajo omogočiti opravljanje zdravstveno higienskih pregledov s svetovanjem in predhodnih pregledov ter nadzorstva, kot tudi odvzem potrebnega materiala in izvajanje drugih ukrepov za varstvo pred nalezljivimi boleznimi. V 8.čl. zakona so opredeljene tudi spolno prenosljive okužbe, zaradi katerih se izvajajo splošni in posebni ukrepi. To pomeni zgodnje odkrivanje in postavitve diagnoze, ki mora biti potrjena z mikrobiološko diagnozo povzročitelja, ki jo opravljajo referenčni oz. pooblašeni mikrobiološki laboratoriji, ki jih določi minister za zdravje.

Za vsaj približno oceno stroškov sem zbrala podatke o cenah preiskav na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani, Zavodih za zdravstveno varstvo Maribor in Celje, Mikrobiološkem laboratoriju ZD Celje, SB Celje in Inštitutu za varovanje zdravja RS. Cene med laboratoriji se precej razlikujejo, zato so prikazane od najnižje do najvišje.

Sifilis:

- | | |
|---|-----------------|
| • VDRL, RPR presejalni test | 780-1.368 SIT |
| • TPPA (TPHA) | 2.732-3.885 SIT |
| • FTA-ABS IgM in IgG kvantitativno (potrditveni test) | 13.550 SIT |

Gonoreja:

- | | |
|----------------------------|-----------------|
| • Mikroskopski pregled | 1.348 SIT |
| • Kultivacija in izolacija | 2.648-4.362 SIT |
| • DNA | 30.108 SIT |

Klamidijska okužba:

- | | |
|----------------------------|-------------------|
| • DIF z gojiščem | 5.938-9.095 SIT |
| • Kultivacija in izolacija | 7.420-10.956 SIT |
| • PCR presejalni test | 16.000-22.580 SIT |
| • ELISA | 9.450 SIT |

Genitalne mikoplazme:

- | | |
|--|------------|
| • Izolacija in določitev občutljivosti na antibiotike | 11.151 SIT |
| • Kultivacija in izolacija posebej za mikoplazmo in ureaplazmo | 4.187 SIT |

Genitalni herpes:

- | | |
|--------------------------------------|------------|
| • Kultivacija v transportnem gojišču | 15.333 SIT |
| • HSV1 antigen | 2.091 SIT |
| • HSV2 antigen | 2.091 SIT |
| • Serologija IgM in IgG | 22.302 SIT |

Humani virusi papiloma:

- | | |
|---------------------------|-----------|
| • Visoko rizični genotipi | 8.363 SIT |
|---------------------------|-----------|

Hepatitis B:

- | | |
|-----------------------------------|------------------|
| • ELISA (HbsAg) | 1.951-3.884 SIT |
| • HbsAg potrditveni test | 6.967-22.237 SIT |
| • Protitelesa HBc presejalni test | 1.951 SIT |

Hepatitis C:

- | | |
|--------------------|-----------------|
| • Presejalni test | 3.660-3.800 SIT |
| • Potrditveni test | 22.024 SIT |

HIV 1, 2:

- ELISA presejalni test 3.290-3.390 SIT
- WB potrditveni 22.024 SIT
- PCR 30.108 SIT

Ostale patogene bakterije z antibiogramom: Cene so različne glede na testirano število antibiotikov, le v ZD Celje v ceno ni všteto število le teh in je enotna cena 4.404 SIT.

Kultivacija in izolacija z antibiogramom za:

- 6 antibiotikov 4.962 SIT
- 10 antibiotikov 7.471 SIT
- 12 antibiotikov 9.730 SIT

Vrednost določene preiskave se na izvidih prikazuje s številom točk, cena točke je trenutno 278,28 SIT.

Pri oceni stroškov lahko upoštevamo prvi kurativni pregled (k 1002), odvzem brisa materničnega vratu, kadar je narejen (k 1021) in svetovanje (k 1010) ter vsaj en kontrolni pregled (k 1003). To skupaj znes 4.767 SIT (vrednost količnika je 486,41 SIT). Te stroške sedaj krije ZZZS, posamezno preiskavo pa moramo kriti iz naših materialnih stroškov.

Če bi testirali eno žensko za klamidijsko okužbo, bi bila povprečna cena testa DIF 7.950 SIT, najvišja 9.095 SIT; za gonorejo (mikroskopija in kultivacija) povprečna cena 4.889 SIT, najvišja 5.746 SIT; za sifilis (VDRL in TPPA) povprečna cena 4.382 SIT, najvišja 5.253 SIT in za HIV (presejalni test HIV1/HIV2) povprečna cena 3.340 SIT in najvišja 3.390 SIT. Ker je smiselno testirati za več bolezni, bi bila skupna povprečna cena 20.560 SIT in najvišja 23.484 SIT. Ti dve ceni bi lahko zmanjšali za 4.767 SIT, ki bi jih plačala ZZZS. Naš ambulantni čisti strošek bi bil v povprečju 15.793 SIT, največji pa 18.717 SIT.

Za leto 2005 smo imeli na voljo za čiste materialne stroške v dispanzerju za ženske na primarnem nivoju 5.185.315 SIT, vendar že brez teh preiskav presegamo te stroške. Če bi naredili samo 10 dodatnih testov na SPO, bi morali imeti še 187.170 SIT, za 50 testov 935.850 SIT, za 100 testov pa že 1,9 milijona SIT. Če pa upoštevamo kot najzanesljivejši test za dokazovanje klamidijske okužbe PCR (od 16.000 do 22.580 SIT), potem so stroški še višji.

Ker je med mladimi najpogostejše klamidijsko vnetje, že nekaj časa razmišljamo o smiselnosti presejanja vsaj določenih skupin mladostnikov ali mladostnic. Ekonomsko upravičenost presejanja fantov v starosti 15 do 19 let (2,6-odstotna prevalenca) v primeru, da vsak okuži vsaj dve mladostnici, je v svoji doktorski nalogi prikazala dr. Skaza.

V ginekoloških ambulantah na primarnem nivoju zdravimo v glavnem dekleta, zato me zanima možnost presejanja deklet v isti starosti ob hipotetični predpostavki, da je pri njih prevalenca klamidijske okužbe 6%. Konec leta 2005 je bilo 59.669 deklet te starosti; 6-odstotna prevalenca pomeni 3580 okuženih. Predpostavimo, da jih 50% (1790) obišče ginekologa in se zdravijo zaradi vnetja materničnega vratu. Pri ostalih 50% nezdravljenih lahko pričakujemo približno pri 20% (358 dekletih) razvoj akutnega pelvičnega vnetja, ki ga v 50% (pri 179 dekletih) zdravimo ambulantno, ostalih 50% hospitalno. Posledice vnetij se kasneje kažejo pri 20% žensk kot kronične bolečine, 15% jih lahko zanosi zunaj maternice, okrog 20% pa je neplodnih.

Tabela ocene stroškov zdravljenja mladostnic v starosti 15 do 19 let v kohorti 59.669 deklet ob hipotetični 6-odstotni prevalenci:

Strošek zdravljenja	št. oseb	stroški za enega	stroški skupaj (SIT)
Vnetje materničnega vratu	1790	10.638	19.042.000
Soor	179	2.575	460.925
Akutno pelvično vnetje - ambul.zdr.	179	6.700	1.199.300
Akutno pelvično vnetje - hospitalizacija	179	310.000	55.490.000
Kronične bolečine	358	19.410	6.948.780
Zunajmaternična nosečnost	268	269.000	72.092.200
Ugotovitev neplodnosti	358	333.615	119.434.170
Neplodnost - 4 postopki IVF za 50% nepl.ž.	179	1.600.000	286.400.000
STROŠKI SKUPAJ (v milijonih SIT)			561

Če bi testirali vseh 59.669 deklet, bi bili stroški testiranja po povprečni ceni za DIF 7.516 SIT približno 448 milijonov SIT in bi prihranili 113 milijonov SIT. Če bi bila cena za DIF najvišja (9.095 SIT), bi bili stroški preiskav 543 milijonov SIT, in bi bilo še vedno 18 milijonov SIT prihranka.

V kolikor pa bi uporabljali za dokazovanje bakterije metodo PCR, ki jo priporočajo kot najboljši presejalni test infektologi in mikrobiologi, prihranka ne bi bilo več. Ob povprečni ceni za PCR 19.290 SIT bi bili stroški 1,15 milijarde SIT, ob ceni 22.580 SIT pa kar 1,35 milijarde SIT.

Mikrobiologi vedo, da bi bila cena preiskav lahko nižja (PCR), če bi naročali več preiskav. Vendar cena za PCR ne bi smela presegati 9.000 SIT, da bi bilo kakršno koli presejanje smiselno. Ali je to možno?

Res so trenutno cene preiskav med različnimi laboratoriji včasih kar precej različne, zato bi bilo dobro, da bi se cene na nivoju Slovenije poenotile ali določile vsaj najvišje dopustne zgornje meje posamezne preiskave, potrebno pa je najti tudi plačnika. Tudi če se odločimo za presejanje širše populacije (od 15 do 24 ali 29 let), je to smiselno le ob ceni posamezne preiskave okrog 9.000 do 10.000 SIT.

Viri

1. Zakon o nalezljivih boleznih. UL RS št.33/06.
2. Standardi za ambulantno dejavnost - dispanzer za ženske. Občasnik št.2/2006.
3. Alenka Skaza. Ocena gospodarnosti presejanja mladostnikov pri iskanju okuženih s Chlamydia trachomatis. Doktorska naloga; MF, Ljubljana 2002.
4. Katalog mikrobioloških preiskav na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo MF. Februar 2006.
5. Alenka Štorman. Cenik Mikrobiološkega oddelka ZD Celje (ustni vir).
6. Dušan Novak. Cenik preiskav centra za mikrobiologijo ZZV Maribor (pisni vir).

TVEGANO VEDENJE IN SPOLNO PRENOSLJIVE OKUŽBE

Bojana Pinter

Uvod

Spolno prenosljive okužbe (SPO) se večinoma prenašajo s spolnimi odnosi, izjemoma pa tudi nespolno. Tveganje za spolni prenos je večje ob tveganem spolnem vedenju, prav tako je večje tveganje ob drugih vrstah tveganih vedenj.

Vrste spolnih praks

V heteroseksualnih odnosih je vaginalni spolni odnos najpogostejši način spolnega odnosa (SO), sledita oralni in analni SO. Podatki iz ameriške raziskave (NSFG 2002) kažejo, da je med mladimi v starosti 15-17 let 36% fantov in 39% deklet že imelo vaginalni SO. Istočasno je 13% fantov in 11% deklet starih 15-17 let že imelo oralni SO, ne pa tudi vaginalnega; oralni SO je postal pogostejša praksa zaradi strahu pred okužbo s HIV in drugimi SPO. V starosti 25-44 let je imelo vaginalni SO 98% anketirancev, 90% oralni in 40% analni SO. Homoseksualni SO je kdajkoli imelo 7% moških in 11% žensk, za istospolno usmerjene ali biseksualne pa se opredeljuje po 4% moških in žensk.

Tveganje za prenos SPO ob spolnih odnosih je dobro raziskano pri okužbi s HIV: tveganje za prenos HIV je 0,5%-2,6% na en vaginalni nezaščiteni (brez kondoma) SO. Ob analnem SO je tveganje za prenos 5-krat večje kot pri vaginalnem SO. Ob oralnem SO pa je tveganje za prenos 20-krat manjše kot pri vaginalnem in 100-krat manjše kot pri analnem. Kondom zmanjša tveganje za prenos HIV za 20-krat.

Ob oralnih spolnih odnosih se SPO prenašajo oro-genitalno (*fellatio, cunnilingus*) ali oro-analno (*anilingus*). Tveganje je večje ob vnetjih sluznice v ustni votlini in žrelu, mikrotravmah, prisotnosti krvi; prenos je možen tudi pri odnosu brez ejakulacije. Tako se lahko prenašajo virusi (HIV, HSV, HPV, HBV, HAV, HCV), bakterije (sifilis, klamidijska okužba, gonoreja, bakterijska vaginoza), glive (rekurentna kandidoza), enterične infekcije (šigeloza, kampilobakter, amebe) in respiratorne infekcije (*Neisseria meningitidis, streptokoki skupine A in B, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae*), ki jih najdemo tudi med povzročitelji pelvičnih vnetij.

Najbolj tvegani za prenos SPO so analni spolni odnosi. Sluznica rektuma je nežnejša od vaginalne sluznice in občutljiva, zato so odnosi pogostejše povezani z mikrotravmami. Možnost okužbe s SPO je večja pri receptivem analnem odnosu kot pri insertivnem.

Tvegano spolno vedenje

Tveganje za spolni prenos SPO je odsotno ob spolni vzdržnosti ali zvestobi enemu samemu zvestemu in neokuženemu spolnemu partnerju. Vse druge oblike spolnega vedenja prinašajo večje ali manjše tveganje, zato danes govorimo večinoma o »varnejši spolnosti« (angl. safer sex) in ne o »varni spolnosti« (angl. safe sex). Z večjim tveganjem za okužbo s SPO so povezani:

Število spolnih partnerjev: Zaporedno (monogamna oz. serijska partnerstva) ali istočasno (konkurentna partnerstva) število partnerjev. Večje kot je celokupno število partnerjev, večje je tveganje. Po podatkih nacionalne raziskave v Angliji in Walesu (Natsal 2000) mladi v starosti 16-24 let najpogostejše navajajo več spolnih partnerjev v zadnjih petih letih (60% fantov, 49% deklet), ob tem pa 90% fantov navaja trenutno monogamijo. Več kot 10% moških in žensk starih 16-44 let navaja več kot 10 partnerjev v življenjskem obdobju. V povprečju pa je 15%

moških in 8% žensk navedlo konkurentna partnerstva v zadnjih petih letih. S starostjo se monogamija povečuje. Zmanjševanje števila spolnih partnerjev je eno izmed najvarnejših spolnih vedenj.

Zgodnja starost ob 1. spolnem odnosu: Nižja kot je starost, večje je število spolnih partnerjev.

Vrsta partnerske zveze: Menjavanje partnerjev in s tem tveganje za SPO je najmanjše v zakonski zvezi, večje pa v zunajzakonskih zvezah in v drugih razmerjih. Tveganje je običajno večje tudi pri spolnih partnerjih z večjo starostno razliko (mlade ženske in moški, starejši več kot 10 let).

Trajanje partnerstva: Če je partnerstvo krajše od enega leta, je tveganje za SPO običajno večje.

Spolni odnosi s partnerji, katerih status okužbe ni znan: »Znani« partnerji, priložnostni partnerji, prostitucija,....

Pogostost SO: Pogostejši SO so v povprečju povezani z večjim tveganjem za prenos SPO.

Neuporaba kondoma: Dosledna in pravilna uporaba kondoma (ob vsakem spolnem odnosu od začetka do konca odnosa) zmanjša tveganje za prenosa virusa HIV za 80%, prav tako zmanjša prenos drugih SPO (klamidije, gonoreje, trihomonoze, HSV, HBV, HCV) in HPV (za 70%). Tveganje za prenos SPO ali neželjeno nosečnost ob kondomu je običajno posledica nedosledne ali nepravilne uporabe kondoma in ne poškodbe (tveganje, da kondom poči ob SO je 2 na 100). Varovalno delujejo kondomi iz lateksa ali poliuretana. Nonoxynol-9 (spermicid) lahko ob pogosti uporabi poškoduje sluznico vagine ali rektuma in pospeši prenos virusa HIV, zato se odsvetuje uporaba kondomov z nonoxynolom-9. Kondom manj uspešno varuje pred prenosom SPO s kože na kožo: sifilis, HSV, HPV, mehki čankar. Neredna in nedosledna uporaba kondoma ne nudi nikakršne zaščite pred prenosom SPO.

Druga tvegana vedenja

Druga tvegana vedenja pospešujejo tveganje za prenos SPO zaradi posrednega vpliva na tvegani spolni prenos:

Zloraba drog: Intravenozno (i.v.) uživanje drog je tvegano zaradi možnosti neposrednega prenosa SPO preko izmenjave igel z okuženo krvjo. Zloraba alkohola prav tako predstavlja tveganje. Pomembno tveganje povzroča tudi uporaba »rekreacijskih«, »razvedrilnih« ali »klubskih« drog, ki se uporabljajo v razvedrilne namene, da izboljšajo »socialne izkušnje« (ples, spoznavanje novih ljudi,...). Te droge zmanjšajo socialne zavore, zato se uporabljajo tudi za povečanje spolnega zadovoljstva. Poleg tega se uporabljajo za »posilstva na zmenku« (angl. date rape), ker povzročijo retrogradno amnezijo. Najpogostejše uporabljene droge so marihuana, kokain, »crack«, ekstazi, gama-hidroksibutirat (GHB), metamfetamin (»speed«). Te droge izboljšajo razpoloženje, samozavest in libido, kar lahko vodi v številnejše odnose z več partnerji in večje tveganje za SPO. Moški, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM) pogostejše uporabljajo tudi sildenafil (Viagra), ob katerem so pogostejše poškodbe pri analnem SO (povečanje penisa, daljša erekcija, večje trenje) in večje tveganje za SPO. »Sextasy« pa je hkratna uporaba ekstazija in sildenafila, namenjena »izjemnemu« povečanju spolnega zadovoljstva, a hkrati tudi tveganja za SPO.

Iskanje spolnih partnerjev preko interneta: Internet postaja pomembno mesto za iskanje spolnih partnerjev. Osebe, ki iščejo spolnega partnerja preko interneta, so pogostejše okužene s SPO ali so bile izpostavljene okužbi s HIV, so pogostejše MSM, so pogostejše partnerji le »za eno noč«, imajo pogostejše analne SO in pogostejše uporabljajo droge. HIV pozitivni pogostejše preko interneta iščejo HIV pozitivne partnerje za nezaščitene analne SO. Tudi ženske, ki iščejo spolne partnerje preko interneta, pogostejše menjavajo partnerje, imajo pogostejše vse oblike SO in neredno uporabljajo kondom.

Potovanja, migracije: Raziskave kažejo, da je na potovanjih in počitnicah večja verjetnost za spolne odnose z novim partnerjem: to se dogaja v 30-50%, pri mlajših od 25 let pogostejše kot pri starejših. Spolni odnosi so pogosto nezaščiteni, pogostejša je zloraba alkohola. Na počitnicah so osebe izpostavljene novim seksualnim mrežam, novim SPO. Posebna oblika tveganja je seksualni turizem - potovanje v določene kraje (Tajska, Filipini, Kenija, Brazilija,...) zaradi iskanja spolnih uslug. Seksualni turisti so običajno starejši od prostitutk, samski, redkeje uporabljajo kondom, prostitutke smatrajo za svoje intimne prijateljice. Tveganja prinašajo tudi mednarodne migracije,

zaradi katerih se morda prenašajo do sedaj neobičajne SPO v naše okolje. V Evropi npr. beležijo od leta 2003 pospešeno pojavljanje eksotične SPO *Lymphogranuloma venerum*. Do sedaj je bilo zabeleženih že več kot 1000 primerov bolezni, z neobičajno klinično sliko, večinoma med MSM.

Ranljive skupine

Ranljive skupine so skupine, pri katerih so tveganja za SPO ali posledice SPO večje:

Nosečnice: Zaradi možnosti vertikalnega prenosa SPO na plod je v Sloveniji obvezno testiranje nosečnic za sifilis in HBsAg. V ZDA pa je obvezno testiranje vseh nosečnic za HIV in klamidijo, pri nosečnicah z večjim tveganjem pa tudi za gonorejo in HCV.

Mladostniki in mladi: Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da je v svetovnem merilu dve tretjini okužb s SPO pri mladostnikih (10-19 let) in mladih ljudeh (10-24 let). Tveganje za prenos SPO je večje zaradi v povprečju pogostejših nezaščitene spolnih odnosov, ker so mladi biološko bolj dojemljivi za infekcijo, imajo pogostejše krajša spolna razmerja in tako hitreje menjavajo partnerje, imajo konkurentne partnerje ali ker težje iščejo in najdejo zdravstveno oskrbo. Izstopajo pogostejše infekcije s klamidijo, gonorejo in HPV. Tveganje je še večje, če zgodaj začnejo s spolnimi odnosi, če si injicirajo droge ali imajo istospolne SO. Zato ima ABC(+D) pristop tudi svoje mesto pri preventivi prenosa SPO: A - abstinenca ali B - bodi zvest ali C - kondom ali D - droge (uporaba čistih igel ob injiciranju drog).

Otroci: Obravnava otrok s SPO zahteva dobro sodelovanje med zdravniki, organi pregona in laboratoriji. Nekatere SPO, kot so gonoreja, sifilis in klamidija, če do okužbe pride po neonatalnem obdobju, so v večini posledica spolnega stika. Za druge okužbe, kot sta HPV in vaginitis, povezava s spolnim stikom ni tako jasna.

Moški, ki imajo SO z moškimi (MSM): MSM (angl. Men who have Sex with Men) so moški, ki so kdaj koli imeli katero koli obliko SO z moškim (analno - receptivno ali insertivno, genitalno-oralno, oralno-analno). V zadnjih letih narašča število MSM s številnimi partnerji in večjim deležem nezaščitene analnih SO. Možni vzroki so: visoko

učinkovita antiretrovirusno zdravljenje (manj strahu), nove mreže za spoznavanje spolnih partnerjev (bari, klubi, savne, telovadnice, internet,...), večja zloraba drog. Rastejo okužbe z nekoč manj pomembnimi SPO (klamidija, gonoreja, siflis, HSV, *lymphogranuloma venerum*), pogostejše so tudi okužbe z več kot eno SPO. Raziskave kažejo, da se HIV-pozitivni MSM obnašajo bolj tvegano od HIV-negativnih in da je tvegano vedenje pogostejše ob SO s priložnostnimi kot s stalnimi partnerji.

Ženske, ki imajo SO z ženskami (WSW): WSW (angl. Women who have Sex with Women) so ženske, ki so kdaj koli imele katero koli obliko SO z žensko (oralno-genitalno, vaginalno ali analno z uporabo prstov, rok, pripomočkov, oralno-analno). Kljub temu, da je tveganje za prenos SPO pri WSW lahko manjše kot pri heteroseksualnem odnosu, se med WSW prenašajo trihomonas (visoka prevalenca), bakterijska vaginoza, sifilis, HIV, HPV in HSV. Večina WSW je že imelo ali tudi ima SO z moškimi. WSW, ki imajo tudi SO z moškimi, se običajno bolj tvegano vedejo: imajo številnejše partnerje, partnerji so pogostejše MSM, i.v. uživalci drog ali okuženi s SPO, pogostejša sta prostitucija in analni SO.

Izrazi, kot so **gej**, **lezbijka** in **biseksualec** se nanašajo na samoopredelitev osebe o svoji spolni usmerjenosti. Ta razdelitev je pomembna s socio-kulturnega vidika, z epidemiološkega vidika pa je pomembno spolno vedenje (MSM, WSW). Vsi MSM se nimajo za geje, prav tako se nimajo za lezbijke vse WSW (le približno dve tretjini). Prav tako vsi geji nimajo SO samo z moškimi, podobno velja za lezbijke.

Prostituti/ke (CSW): CSW (angl. Commercial Sex Workers), prostitutke ali prostituti, so ženske (pogostejše) ali moški ali osebe z neopredeljenim spolom (interseksualci), ki zagotavljajo spolne usluge za denar ali enakovredno nadomestilo. Vzrok za večino današnje prostitucije so ekonomski razlogi (preživetje, dolgovi, odvisnost od drog, ...). Meje prostitucije so raztegljive, od erotičnega plesa brez spolnega stika do visoko tveganih nezaščiteneh SO s številnimi partnerji. Prostitucija je lahko:

- neposredna: osnovni cilj je izmenjava spolnosti za denar (ulična prostitucija, v bordelih, v klubih ali barih, zasebna v stanovanjih, na transportnih sredstvih, ...).

- posredna: prostitucija običajno ni edini vir dohodka, je dodaten vir zaslužka (masažni saloni, ples ob drogu, »svobodne ženske«, svingerski klubi, »seks za drogo«, gejske, žigoloji, ...). Običajno je tovrstna prostitucija manj prepoznana (osebe, ki se tako prostituirajo, pogosto sebe ne smatrajo za protitute/ke), zato je lahko tudi bolj nevarna z zdravstvenega vidika.

S prostitucijo je povezana občutno pogostejša zloraba alkohola in drugih drog ter večje tveganje za prenos SPO. Raziskava v Veliki Britaniji je pokazala, da je uporaba kondoma pri CSW najpogostejša ob analnih SO, redkejša pa pri vaginalnih in oralnih SO. CSW so lahko vir okužbe za svoje stalne partnerje, saj imajo z njimi redkeje zaščitene SO.

Uživalci prepovedanih drog: Pri intravenoznih uživalcih drog (IDU - angl. injection drug user) je najpogostejša pot okužbe s SPO izmenjava igel z okuženo krvjo, sledijo nezaščitene SO. Z zdravstvenega vidika je pomembna tudi dolgotrajnejša uporaba opiatov, kokaina in/ali metamfetamina, ki je povezana z bolj tveganim spolnim vedenjem. Po ocenah European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) je v Evropi od 1,2 do 2,1 problematičnih uživalcev drog, od tega jih je približno polovica IDU. V »starih« članicah Evropske unije (EU 15) se število novih in mladih IDU sicer zmanjšuje, ne pa v novih članicah (EU+10). Evropa postaja glavni trg za kokain, kjer se količina zaseženega kokaina sedaj podvaja na eno leto.

Heteroseksualne ženske in moški: Primaren prenos SPO, denimo HIV, se v zadnjem času v Evropi iz skupin z večjim tveganjem širi na heteroseksualne stike, ki postajajo glavna skupina prenosa okužbe s HIV. Vir prenosa so osebe, ki so imeli/imajo stike s prostitutkami ali prostituti ter osebe s številnimi heteroseksualnimi partnerji. V eni izmed britanskih raziskav med starejšimi od 50 let so ugotovili, da se je 7% odraslih tvegano obnašalo: tipičen predstavnik je bil moški star 50-60 let, poročen, ki ima istočasno več partneric in ob SO ne uporablja kondoma.

Zaključek

Zdravnikovo prepoznavanje tveganega spolnega in nespolnega vedenja za okužbo s SPO, brez predsodkov in pripomore k boljši zdravstveni oskrbi, krepitvi zdravja in zdravljenju bolezni.

Viri

1. Mosher W, Chandra A, Jones J. Sexual behaviour and selected health measures: Men and women 15-44 years of age, United States, 2002. Advanced Data from Vital and Health Statistics. September 15, 2005. Number 362. Dostopno na: <http://www.cdc.gov/nchs/nsfg.htm>
2. Edwards S, Carne C. Oral sex and the transmission of viral STIs. Sex Transm Inf 1998; 74: 6-10.
3. Edwards S, Carne C. Oral sex and the transmission of non-viral STIs. Sex Transm Inf 1998; 74: 95-100.
4. Johnson AM, Fenton KA, Mercer C. Phase specific strategies for the prevention, control, and elimination of sexually transmitted diseases: background country profile, England and Wales. Sex Transm Inf 2002; 78: 125-32.
5. van de Laar MJW. The emergence of LGV in Western Europe: what do we know, what can we do? Eurosurveillance monthly releases 2006; 11(9). Dostopno na <http://www.eurosurveillance.org/index-02.asp>

SVETOVANJE BOLNIKU S SPOLNO PRENOSLJIVO OKUŽBO

Mojca Matičič

Uvod

Kljub izrazitemu razvoju medicine spolno prenosljive okužbe (SPO) danes še vedno predstavljajo velik javnozdravstveni problem tako v nerazvitem kot tudi v razvitem svetu. So nalezljive, lahko potekajo brez bolezenskih simptomov in znakov, nekatere trajajo doživljenjsko, za nekatere ne poznamo zdravila, lahko so tudi smrtno. Pogosto se okužijo mladi, prenašajo se lahko v vsakdanjem življenju s heteroseksualnim stikom z okuženo osebo ali z okužene matere na novorojenčka, velikokrat so povezane s socialno stigmatizacijo, saj se ob njih lahko razkrije vedenje, ki je družbi nedopadljivo. Okužba s SPO lahko pomeni tudi tragedijo v osebnem, družinskem in javnem življenju okuženega posameznika. Zaradi nepoznavanja ali napačnih in nasprotujočih si informacij lahko vse te značilnosti okužbe vodijo do povsem nepredvidljivih posledic in do strahu pred samim zdravniškim pregledom v zvezi z odkrivanjem in zdravljenjem SPO.

Edino danes zares uspešno orožje v boju proti njihovem iztrebljanju je preprečevanje širjenja okužbe. Za uspešno obvladovanje in preprečevanje širjenja SPO pa sta ključnega pomena zdravstvena

vzgoja in svetovanje tako na primarni kot tudi na sekundarni ravni. Medtem ko z zdravstveno vzgojo posredujemo predvsem praktične podatke o bolezni in njenem odkrivanju, zdravljenju, načinu prenašanja in možnostih za preprečevanje širjenja okužbe, pa s svetovanjem pomagamo izpostavljeni ali že okuženi osebi spremeniti stališča in vedenje, s katerimi se okužbi izpostavlja oz. jo prenaša.

Vloga zdravnika pri svetovanju bolniku s spolno prenosljivo okužbo

V preteklosti se je svetovanje v zdravstvu izkazalo za precej učinkovito na raznih področjih, predvsem pa pri preprečevanju nastanka določenih kroničnih bolezni, npr. bolezni srca in ožilja, sladkorne bolezni, zvišanega krvnega tlaka, idr. S pojavom aidsa se je na osnovi najrazličnejših izkušenj postopoma izoblikovalo posebno usmerjeno področje, namenjeno vsestranskemu svetovanju, sprva le v zvezi z okužbo s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus, okr. HIV), nato pa tudi v zvezi z vsemi SPO. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije naj se izvaja svetovanje v povezavi z vsako SPO, še posebej pa je izpostavljeno svetovanje pri vsakem testiranju za okužbo s HIV.

V Sloveniji so bolniki s SPO vodeni pri različnih specialistih, pač tam, kamor sodijo zaradi narave svojih bolezenskih težav: pri dermatovenerologih, ginekologih, infektologih in urologih, ali kar pri izbranem družinskem zdravniku. V primeru SPO zdravnik ni le strokovno usposobljen človek, temveč je v isti osebi dostikrat združen tudi zaupnik in svetovalec. Zato je njegov pristop, zaupanja vredno vedenje in sposobnost prilagoditve trenutni situaciji neprecenljivega pomena pri svetovanju glede SPO. Poleg teh osnovnih človeških vrednot pa mora biti seveda vsak zdravnik dobro seznanjen s teoretičnimi osnovami in najrazličnejšimi vidiki SPO, saj le tako lahko pravilno, prepričljivo in uspešno pomaga okuženi oz. okužbi izpostavljeni osebi.

Splošna priporočila za svetovanje bolniku s spolno prenosljivo okužbo

Pri vsakem utemeljenem sumu na SPO ali možni izpostavljenosti SPO mora zdravnik usmeriti svojo pozornost v več smeri. Predvsem

pa mora bolniku najprej zagotoviti, da bodo vsi dobljeni podatki zaupni.

Če na osnovi podajanja anamneze zdravnik posumi, da bi pri bolniku lahko šlo za SPO, mora najprej razjasniti nekaj osnovnih vprašanj: možen način prenosa okužbe, značilnosti poteka bolezni, način odkrivanja okužbe, pomen etiološke potrditve diagnoze, pomen pravilnega zdravljenja, pomen ponovnega, kontrolnega pregleda glede ozdravitve in obveščenost spolnega partnerja, njegov pregled in po potrebi zdravljenje. Ob tem je bolniku potrebno razložiti pomen pregleda za različne SPO, saj okužba z eno SPO lahko pomeni tudi hkratno okužbo z več drugimi, lahko prikritimi in celo SPO, ki ogrožajo življenje.

Priložnost prvega posveta pa je potrebno izkoristiti tudi za svetovanje glede varnejšega spolnega vedenja, ki zajema pri osebah s tveganim spolnim vedenjem zaščitene spolne odnose s pravilno in stalno uporabo kondoma, spremembo dotedanjega načina spolne aktivnosti in po možnosti tudi spremembo drugih tveganih spolnih navad.

Posebej se z osebo pogovorimo glede testiranja za okužbo s HIV. Svetovna zdravstvena organizacija priporoča, naj se vsako testiranje za okužbo s HIV opravi le ob hkratnem svetovanju, ki ga izvedemo ločeno **pred** samim testiranjem in **po** njem, ob podajanju rezultata. Pri vodenju pogovora v zvezi s testiranjem za okužbo s HIV so nam v pomoč priporočila, ki so izdelana na osnovi številnih izkušenj in so nam lahko v pomoč tudi pri svetovanju ob katerikoli SPO. Gre za smiselno zaporedje vprašanj, razlag in ocen, ki svetovalcu razkrijejo najpomembnejše značilnosti preiskovanca, testirana oseba pa prejme vse potrebne informacije in priporočila za nadaljnje življenje.

Priporočila za svetovanje *pred* testiranjem za okužbo s HIV in *po* njem

Pri vodenju pogovora pred testiranjem za okužbo s HIV so nam v pomoč priporočila v obliki desetih opornih točk:

- Ugotovimo razlog za testiranje.
- Odkrijemo morebitne dejavnike tveganja za okužbo s HIV.
- Časovno opredelimo tvegano vedenje in razjasnimo pojem obdobja »okna«.

- Zagotovimo, da bolnik razume, kaj test pomeni.
- Ugotovimo bolnikovo glavno skrb in pričakovano korist od testiranja.
- Ocenimo bolnikov položaj v ožji in širši družbi ter njegove odnose z bližnjimi.
- Bolnika pripravimo na rezultat.
- Razložimo postopek testiranja.
- Ocenimo, kako se bo bolnik soočal s svojo stisko med čakanjem na rezultate.
- Po povzetku pogovora moramo oceniti, kako je bolnik sprejel informacije in kakšno je njegovo psihično stanje. Nato naj se bolnik odloči o opravljanju testa.

Tudi pri pogovoru po testiranju za okužbo s HIV si lahko pomagamo z opornimi točkami: podamo rezultat testiranja, v primeru negativnega rezultata po potrebi svetujemo ponovno testiranje čez tri mesece, v primeru pozitivnega rezultata pa moramo takoj razjasniti osnovne dileme. Pogovoriti se moramo, komu in kdaj naj bolnik zaupa rezultate testiranja ter način in obseg podajanja te zaupne informacije. Izvedeti moramo, kaj bolnik namerava početi v naslednjih urah in dnevih, s kakšnimi težavami se bo srečeval in kako jih namerava obvladovati. Razložimo mu, kje lahko prejme dodatno strokovno pomoč in ga vzpodbujamo k spraševanju. Pogovorimo se o zdravem načinu življenja (varno spolno življenje, ustrezna prehrana, dobro spanje, telesna aktivnost), o ustreznem zdravniškem nadzoru (vključno z njegovim splošnim zdravnikom) in prednostih zgodnjega odkritja okužbe. Predstavimo mu tudi lokalne nezdavstvene organizacije za pomoč okuženim s HIV. Bolniku vedno ponudimo tudi možnost ponovnega srečanja.

Svetovanje ob odkritju ostalih spolno prenosljivih okužb

Svetovanje ob odkritju ostalih SPO pa je izredno pomembno iz dveh razlogov: spodbuja k preprečevanju širjenja okužbe, pri okuženih oz. zbolelih pa lajša breme spoznanja in odpira vrata k učinkovitejšemu premagovanju same bolezni. Zato mora zdravnik ob temeljitem poznavanju značilnosti posameznih SPO tudi že ob potrjeni diagnozi

svojemu varovancu ustrezno svetovati. Nasveti pa se pri posameznih SPO med seboj nekoliko razlikujejo.

Če gre za nevirusne spolno prenosljive okužbe, moramo preveriti, če je bolnik upošteval dana priporočila in zdravljenje in mu po potrebi svetovati kontrolni pregled. V nasprotnem primeru je na vsak način potrebno poudariti prednosti, ki jih tovrsten nadzor prinaša in ustrezno ukrepati. Poudarimo tudi pomen hkratnega pregleda oz. zdravljenja spolnega partnerja(ice).

V primeru genitalnega herpesa se moramo z osebo natančno pogovoriti o različnih vidikih možnosti zdravljenja, o morebitni potrebi po uvedbi dolgotrajne kemoprofilakse, pri ženah v rodnem obdobju pa moramo spregovoriti o nevarnosti prenosa okužbe na plod in izpostaviti pomen obveščanja ginekologa/porodničarja o prebolelem genitalnem herpesu.

Ženske z genitalnimi bradavicami je predvsem potrebno spodbujati k rednim pregledom pri ginekologu zaradi povezave določenih sevov humanega papilomavirusa s karcinomom materničnega vratu. Spregovorimo o bodoči možnosti zaščitnega cepljenja pred tovrstno okužbo. Svetujemo jim lahko tudi glede možnih načinov odstranjevanja estetsko in lahko tudi funkcionalno neprijetnih tvorbo.

Pri osebah, ki so nedavno prebolele akutni virusni hepatitis B, moramo izpostaviti pomen varnega spolnega življenja (pravilno in stalno uporabo kondoma), dokler ne vemo, da je spolni partner ustrezno cepljen proti okužbi z virusom hepatitisa B. Pri nosilcih virusa hepatitisa B je potrebno preveriti, če je spolni partner ustrezno zaščiteno pred okužbo. Pri ženskah v rodnem obdobju poudarimo pomen obveščenosti ginekologa/porodničarja glede trajnega nosilstva virusa hepatitisa B zaradi ustreznega preprečevanja prenosa okužbe na novorojenca.

Pri bolnikih s kroničnim virusnim hepatitisom C svetujemo, naj partner opravi pregled glede okužbe z virusom hepatitisa C v področnem epidemiološkem zavodu. Pri trajnih partnerskih zvezah zaščiteni spolni odnosi niso potrebni.

Če vodimo bolnika, ki je okužen s HIV, ga spodbujamo k rednim obiskom infektologa, ki mu bo lahko nudil profilaktično zdravljenje,

protiretrovirusno zdravljenje in bo lahko hitro odkrival oportunistične okužbe, spodbujamo pa ga tudi k zdravemu načinu življenja, varni spolnosti in mu nudimo psihično oporo.

Zaključek

Svetovanje bolniku s SPO je neprecenljivega pomena. Zato se mora vsakdo izmed nas zavedati svoje vloge tako pri obravnavi posameznika kot v verigi preprečevanja širjenja SPO.

Na področju SPO se nove informacije v zadnjih letih precej hitro vrstijo in nedvomno bo sčasoma tudi svetovanje v zvezi z njimi potrebno nekoliko spremeniti. Vendar pa proučevanje navodil za tovrstno svetovanje lahko zdravstvenemu delavcu odpre vrata k širšemu in globljemu razmišljanju o njegovem vsakodnevnem odnosu in pogovoru z bolnikom s katero koli boleznijo.

Viri

1. Rietmeijer CA. Risk reduction counselling for STI prevention - How it works and how to make it work. Sex Transm Infect 2006; v tisku.
2. Simbayi LC, Kalichman SC, Skinner D, et al. Theory-based HIV risk reduction counselling for sexually transmitted infection clinic patients in Cape Town, South Africa. Sex Transm Dis 2004; 31: 727-33.
3. Verhoeven V, Avonts D, Vermeire E, Debaene L, VanRoyen P. A short educational intervention on communication skills improves the quality of screening for Chlamydia in GPs in Belgium: a cluster randomized control trial. Patient Educ Couns 2005; 57: 101-5.
4. Miller R. Pre- and post-HIV antibody test counseling interview. In: Miller R, Bor R. AIDS - a guide to clinical counseling. Philadelphia: Science Press, 1991; 67-78.
5. Matičič M, Klaus I, Tomažič J, Vidmar L, Poljak M. Svetovanje pred testiranjem na okužbo s HIV in po njem. 1. klinični simpozij o aidsu. Ljubljana 1997: 215-20.

VI. Humani virusi papiloma

HUMANI VIRUSI PAPILOMA IN RAK MATERNIČNEGA VRATU

Mario Poljak

Humani virusi papiloma (HPV) so zelo heterogena skupina virusov, ki jih etiološko povezujemo s številnimi benignimi in malignimi spremembami ploščatoceličnega epitelija. Genom HPV je krožna, zaprta, dvojnovijačna DNK, velikosti 7500–8000 baznih parov.

HPV razvrščamo v različne virusne genotipe na podlagi skladnosti nukleotidnih zaporedij. Do danes je popolnoma opredeljenih in uradno priznanih že več kot 95 genotipov in 4 podtipi HPV. Genotipe HPV taksonomsko uvrščamo v družino *Papillomaviridae*, rod *Papillomavirus*, natančneje v različne rodove virusov papiloma alfa, beta, gama, mu in nu. V rod virusov papiloma alfa uvrščamo sluznične, kožno-sluznične in nekatere kožne genotipe HPV. Rod virusov papiloma beta sestoji pretežno iz genotipov EV-HPV. V rodove virusov papiloma gama, mu in nu uvrščamo preostale kožne genotipe HPV. V druge rodove družine *Papillomaviridae* so uvrščeni različni živalski virusi papiloma.

Proces razmnoževanja HPV je natančno uravnan in je odvisen od prisotnosti nekaterih uravnalnih virusnih beljakovin ter stopnje dozorevanja epiteljskih celic gostitelja. Ker bazalne epiteljske celice

še niso dozorele, je razmnoževanje HPV v njih močno omejeno. Pozneje se sočasno z dozorevanjem okuženih celic povečuje tudi sposobnost razmnoževanja HPV v celici, kompletni virioni pa se sproščajo le iz popolnoma dozorelih celic.

V bazalnih epiteljskih celicah se virusna DNK nahaja izključno v obliki zunajkromosomskih krožnih delcev ali episomov. Bazalne celice z episomi so nosilke latentne okužbe in jih histološko ni mogoče razlikovati od neokuženih celic. Na tej stopnji podvojevanje virusnega genoma tesno sledi celičnemu ciklu gostiteljske celice. Navadno pri eni celični delitvi nastane le ena kopija virusnega genoma. Pridelki zgodnjih virusnih genov E6 in E7, ki nastajajo v t.i. vegetativnem virusnem ciklu, stimulirajo bazalne epiteljske celice k pospešenemu razmnoževanju. Ob začetku diferenciacije bazalnih celic oziroma ko bazalne celice dozoriijo v spinozne celice, se celični cikel ustavi. Od tu naprej poteka podvajanje genoma HPV po načinu kotalečega se kroga (angl. rolling circle), tako da v gostiteljskih celicah nastaja veliko kopij virusnega genoma. Pod vplivom celičnih dejavnikov prepisovanja pride do aktivacije promotorjev poznih genov ter sinteze velike in male plaščne virusne beljakovine. Nastali virioni se sproščajo s celično lizo in so sposobni okužiti sosednje celice. Zaradi razmnoževanja HPV nastanejo v povrhnjih epiteljskih celicah za HPV značilne morfološke spremembe, imenovane koilocitoza.

Novejša spoznanja o HPV so privedla do razvoja molekularnega modela karcinogeneze, posredovane z visokorizičnimi genotipi HPV. Temelj modela je interakcija genskih pridelkov visokorizičnih genotipov HPV (virusnih beljakovin) z močno kontroliranim spletom celičnih onkogenov in tumor zavirajočih beljakovin, ki uravnavajo proliferacijo celic in sintezo DNK. Model je prvi predstavil zur Hausen in z manjšimi spremembami velja še danes. Avtor opisuje razvoj tumorjev v treh stopnjah, pri čemer kot vzorčni tumor služi rak materničnega vratu. V prvi stopnji HPV okuži celico. Ključni dogodek pri tem modelu je druga stopnja oz. vključevanje (integracija) DNK HPV v humani genom. Do tega dogodka pride le v primeru razmeroma redke dolgotrajne (perzistentne) okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV, v nasprotju s pogostejšimi prehodnimi okužbami s HPV, ki so večinoma subklinične in spontano izginejo. Nagnjenost k vključevanju v humani genom kažejo predvsem visokorizični tipi HPV (med njimi največ HPV-16 in HPV-18), nasprotno pa je ta dogodek pri okužbi

z nizkorizičnimi tipi HPV izjemno redek. Na tretji stopnji razvoja tumorja imajo poleg HPV pomembno vlogo tudi dodatne karcinogene snovi, kot so cigaretni dim, UV-žarki, obsevanje, najrazličnejši kemični dejavniki itd., ker povzročajo nastanek številnih sprememb človeškega genoma, ki vodijo v nesmrtnost okužene celice in možno maligno preobrazbo.

Viri

1. Poljak M, Kocjan BJ, Seme K, Fujs K, Potočnik M, Luzar B, Gale N. Humani virusi papiloma (HPV). Onkologija 2005; 9: 60-72.
2. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324: 17-27.
3. zur Hausen H. Viruses in human cancers. Science 1991; 254: 1167-73.

TESTIRANJE IN PROFILAKTIČNO CEPLJENJE PROTI HUMANIM VIRUSOM PAPILOMA

Eda Vrtačnik Bokal

Uvod

Okužba s humanimi virusi papiloma (HPV) sodi med najpogostejše spolno prenosljive okužbe v populaciji. V evropskih državah je ocenjena stopnja okužbe 15-20%, v ZDA do 70% in v skupini z zvečanim tveganjem za spolno prenosljive okužbe v Afriki celo do 95 %.

Tako prevalenca okužbe s HPV v cervikalnih epitelijskih celicah, kot prevalenca raka materničnega vratu (RMV) v populaciji je tesno povezana s starostjo žensk, čeprav se starostna struktura med HPV okužbo in RMV zelo razlikuje. Prevalenca HPV okužbe je visoka med mladimi, medtem ko se invazivni RMV praviloma ne razvije pred 30 letom starosti. Najvišja prevalenca HPV okužbe je pri ženskah okoli 25 leta starosti, RMV pa po 40 letu starosti.

Epidemiološki podatki in izjemen napredek v molekularni biologiji z novimi biološkimi tehnikami sta bistveno pripomogla k pojasnitvi karcinogeneze RMV. Ta nova dognanja so tudi pomembno vplivala na spremembo in dopolnitev presejalnih cervikalnih metod. Z uvedbo HPV testiranja v cervikalni presejalni program smo vstopili v obdobje, kjer se približujemo optimalnemu odkrivanju

predrakavih lezij, ki jih z minimalno invazivnim zdravljenjem lahko v celoti odstranimo. Verjetno največji prispevek napredka molekularne znanosti na področju HPV pa predstavlja razvoj in uvajanje vakcine.

HPV testiranje

Zaradi znanstveno potrjene povezave med dolgotrajno okužbo z visokorizičnimi HPV genotipi in nastankom predrakavih in rakavih sprememb in zaradi pomankljivosti citološkega testiranja kot presejalne metode, je prav HPV testiranje tisto, ki je izboljšalo presejalne cervikalne algoritme za odkrivanje predrakavih celic, za obravnavanje mejno spremenjenih cervikalnih brisov (abnormne in blago diskariotične celice) in za obravnavanje žensk s CIN visoke stopnje.

Najpogostejši testi, ki jih uporabljamo za določanje visokorizičnih genotipov HPV so testi tekočinske hibridizacije Hybrid Capture II (HC II).

Tako v Sloveniji kot tudi drugod po svetu, predstavlja spremljanje bolnic s ponavljajočimi mejno spremenjenimi citološkimi brisi klinični in javno zdravstveni problem, predvsem zaradi nizke občutljivosti citološkega testiranja za odkrivanje predrakavih sprememb. Občutljivost citoloških testov je nizka zaradi napak pri odvzemu materiala, ker se abnormne celice kvantitativno ne prenesejo na razmaz in zaradi subjektivnih napak ocenjevalca pri vrednotenju. Občutljivost citoloških testov za odkrivanje CIN II in CIN III se giblje med 40–80%. Poleg tega citološko presejanje ni zanesljivo pri odkrivanju sprememb žleznega epitelijskega tkiva in adenokarcinoma, ki tudi prispeva k naraščanju incidence RMV. S komplementarnim HPV testiranjem se občutljivost za odkrivanje predrakavih sprememb bistveno zveča, hkrati pa na ta način pridemo do bolj homogene skupine z zvečanim tveganjem za razvoj predrakavih sprememb in RMV.

Za dežele s slabo urejeno citološko infrastrukturo ali z nizko občutljivostjo citologije za odkrivanje predrakavih sprememb bo verjetno najprimernejše primarno HPV testiranje s potrditvenim citološkim testiranjem.

HPV testiranje se je izkazalo kot koristno tudi pri ocenjevanju uspešnosti kirurškega zdravljenja predrakavih sprememb. Za klinično uporabo zadostuje HPV testiranje, ki potrdi prisotnost ali odsotnost HPV okužbe z visokorizičnimi genotipi, HPV tipiziranje pa ima mogoče manjšo prednost v smislu prognostičnega ocenjevanja. Potrditev prisotnosti istega HPV genotipa pred in po zdravljenju predrakavih sprememb pomeni, da se bolnica ni uspela očistiti virusa in je zato potreben zelo skrben nadzor, ker predstavljajo te bolnice povečano tveganje za razvoj rakavih sprememb.

Profilaktično cepljenje proti HPV

Po letu 2000 so bili objavljeni izsledki obsežnih randomiziranih raziskav o učinkovitosti cepiv z virusom podobnimi delci proti okužbi s HPV 16, HPV 18, HPV 6 in HPV 11, s tem pa tudi proti nastanku predrakavih sprememb in RMV ter genitalnih bradavic. V raziskave je bilo v celoti vključenih več kot 6000 oseb, otrok, mladostnikov in odraslih, brez resnih posledic cepljenja. Z dokazi podprte ugotovitve kažejo, da cepiva z virusom podobnimi delci izzovejo pri cepljenih osebah 90 do 100% imunost proti HPV 16, 18, 6 in 11 in tako ščitijo pred perzistentno okužbo s HPV in posledično pred RMV in genitalnimi bradavicami. Prav tako je potrjena varnost učinkovine.

V bližnji prihodnosti bo potrebno z vso skrbnostjo proučevati testiranje in distribucijo HPV cepljenja pri predadolescentni in adolescentni populaciji in pri mlajših ženskah, hkrati pa določiti način presejanja v cervikalnem presejalnem programu, ko bodo vakcinirane osebe dosegle starost za presejanje. HPV cepivo, ki vsebuje nizkorizične virusom podobne delce proti okužbi s HPV 6 in HPV 11 ter ščiti pred nastankom genitalnih bradavic, bo verjetno koristno prav tako za ženske kot za moške.

Uspešnost profilaktičnega cepljenja proti HPV na nacionalnem nivoju bo v največji meri odvisna od števila vključenih deklic v predadolescentnem obdobju in bo lahko znižala incidenco RMV tudi za 70%. Glede na znani potek dolgotrajne okužbe s HPV in nastankom predrakavih sprememb in RMV pa je treba vedeti, da se bodo učinki profilaktičnega cepljenja proti HPV izrazili v naslednjem desetletju z zmanjšanjem predrakavih sprememb in genitalnih bradavic, v naslednjih 20 letih ali celo več pa z zmanjšanim RMV.

Zaključek

Testiranje za prisotnost okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV predstavlja koristno metodo v cervikalnem presejalnem programu za preprečevanja RMV v smislu nadzora kakovosti cervikalne citologije, za triažo žensk z mejno spremenjenimi cervikalnimi citološkimi brisi (abnormne in blago diskariotične celice) in za ocenjevanje uspešnosti kirurškega zdravljenja predrakavih sprememb.

Profilaktično cepljenje proti HPV odpira novo obdobje pri preprečevanju RMV; incidenca le-tega se bo lahko znižala tudi za 70%, če bodo v nacionalni program cepljenja vključene vse deklice v starosti od 11-13 let.

Viri

1. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality. *J Nat Cancer Inst Monogr* 2003; 3-13.
2. Jančar N, Rakar S, Poljak M, Fujs K, Kocjan BJ, Vrtačnik Bokal E. Efficiency of three surgical procedures in eliminating high-risk human papillomavirus infection in women with precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 239-42.
3. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
4. Poljak M, Brenčič A, Seme K, Vince A, Marin IJ. Comparative evaluation of first- and second generation. Digene Hybrid Capture assays for detection of human papillomaviruses associated with high or intermediate risk for cervical cancer. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 796-7.
5. Stanley M. HPV vaccines. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2006; 20: 279-93.

6. Vrtačnik Bokal E, Rakar S, Možina A, Poljak M. Human papillomavirus infection in relation to mild dyskaryosis in conventional cervical cytology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 39-42.
7. Wright TC, Van Damme P, Scgmitt HJ, Meheus A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine* 2006; 24: S3 122-S3 131.

VAROVANJE RODNEGA ZDRAVJA MLADOSTNIKOV

*Alenka Hafner, Marjetka Hovnik - Keršmanc,
Helena Ribič, Mateja Ravnik*

VII. Poster

Izhodišča. V okviru programa Phare: čezmejno sodelovanje Slovenija - Avstrija je v letih 2005 in 2006 na Gorenjskem potekal projekt Varovanje rodne zdravja. Njegov namen je bil izboljšanje rodne zdravja mladih v gorenjski regiji z osveščanjem in izobraževanjem o varni spolnosti ter s presejalnim testiranjem ciljne populacije na bakterijo *Chlamydia trachomatis*.

Metode. Ciljna populacija so bili dijaki drugih in tretjih oziroma zaključnih letnikov gorenjskih srednjih šol. Dijaki drugih letnikov (1475 dijakov) so sodelovali v 4-urnih delavnicah »Imava se rada«, katerih glavne teme so bile odnosi med spoloma, kontracepcija in spolno prenosljive okužbe. Dijaki tretjih oziroma zaključnih letnikov (1129 dijakov) so bili vključeni v projekt v okviru rednih sistematskih pregledov. Predstavili smo jim spolno prenosljive okužbe z bakterijo *C. trachomatis* in z drugimi povzročitelji ter njihovo preprečevanje. Dijakom smo ponudili testiranje za okužbo z bakterijo *C. trachomatis* z metodo PCR v vzorcu urina. Vsi dijaki so odgovarjali tudi na anketo o spolnem vedenju.

Rezultati. Rezultati raziskave spolnega vedenja gorenjskih mladostnikov so potrdili rezultate podobnih predhodnih raziskav.

Pomembno visok odstotek srednješolcev je spolno aktivnih, ob tem pa poznavanje kontracepcijskih metod in sredstev ter spolno prenosljivih okužb ni zadovoljivo. Tudi odstotek mladih, ki ob prvem spolnem odnosu ne uporabijo zaščite, ni zanemarljiv. Rezultati testiranja urina na bakterijo *C. trachomatis* pri 1000 dijakih 3. oz. zaključnih letnikov so pokazali, da sta z omenjeno bakterijo okužena 2% deklet. Med testiranimi fanti pa okužbe nismo odkrili.

Zaključek. S projektom smo mlade želeli spodbuditi k njihovi aktivni vlogi pri varovanju, ohranjanju in krepitevi rodne zdravja. S testiranjem na bakterijo *C. trachomatis* in napotitvami okuženih na zdravljenje pa smo želeli vplivati na znižanje števila okuženih in na zmanjšanje pogostosti posledic na rodne zdravju.



Predstavljamo vam **SILGARD®**

Eno in edino štirivalentno cepivo, ki preprečuje

- ▶ **RAKA MATERNIČNEGA VRATU**
- ▶ **CERVIKALNO DISPLAZIJO HUDE STOPNJE (CIN 2/3)**
- ▶ **DISPLASTIČNE SPREMEMBE HUDE STOPNJE NA VULVI (VIN 2/3)**
- ▶ **BRADAVICE NA ZUNANJIH SPOLOVILIH**

vzročno povezane s tipi 6, 11, 16 in 18 humanih papilomavirusov (HPV)

Cepivo SILGARD® je indicirano za preprečevanje cervikalne displazije hude stopnje (CIN 2/3), karcinoma materničnega vratu, displastičnih sprememb hude stopnje na vulvi (VIN 2/3) in bradavic na zunanjih spolovilih, ki so vzročno povezani s tipi 6, 11, 16 in 18 humanih papilomavirusov (HPV). Tako kot druga cepiva tudi cepivo SILGARD® morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb. Cepivo ni indicirano za zdravljenje raka na materničnem vratu, cervikalnih, vulvarnih in vaginalnih displastičnih sprememb hude stopnje ali bradavic na spolovilih.

INDICIRANO za cepljenje deklet in mladih žensk starih od 9 do 26 let



**[Štirivalentno rekombinantno cepivo proti
humanim papilomavirusom (tipom 6, 11, 16 in 18)]**



Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenija
tel: 01/ 52 04 201, faks: 01/ 52 04 349, 52 04 350

Tiskano v Sloveniji, oktober 2006.

Izdaja samo na recept (ZZ).

10-07-GRD-06-SLO-003-J

Pred izdajanjem SILGARD-a, prosimo preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga lahko dobite pri našem strokovnem sodelavcu ali na sedežu družbe.

Literatura. 1. Arhiv, MSD Slovenija

SILGARD je zaščitena blagovna znamka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, ZDA

ZAVIDLJIVA SAMOZAVEST
LIVIAL

MODNI STIL
ODRAZ LASTNE IZBIRE

ŽIVLJENJSKI PROSTOR
FENG SHUI

Livial®
tibolon

SPROSTITUTE SVOJ SVET

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

LIVIAL

Sestava in oprema Škatlica z 1 pretisnim omotom po 28 belih tablet, od katerih vsaka vsebuje po 2,5 mg tibolona. **Indikacije** Zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah po menopavzi, več kot eno leto po menopavzi in preventiva osteoporoze pri ženskah po menopavzi z velikim tveganjem za zlome kosti v prihodnosti, ki ne prenašajo drugih odobrenih zdravil za preventivo osteoporoze ali ki imajo kontraindikacije za njihovo uporabo. **Odmerek** Odmerek je ena tableta na dan. Pri ženskah, ki imajo naravno menopavzo, morate s terapijo z zdravilom Livial začeti najmanj 12 mesecev po zadnji naravni menstruaciji, v primeru kirurško povzročene menopavze pa lahko terapijo z zdravilom Livial uvedete takoj. **Kontraindikacije** Nosečnost in dojenje, znani od estrogena odvisni maligni tumorji ali sum nanje, nediagnosticirane genitalne krvavitve, predhodni idiopatski ali obstoječi venski tromboembolizmi (globoka venska tromboza, pljučna embolija), aktivna ali nedavna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt), akutna jetna bolezen ali jetna bolezen v pretekli anamnezi, znana preobčutljivost za učinkovino ali za katero od pomožnih snovi, porfirija. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Za zdravljenje pomenopavznih simptomov uvedite HNT le za simptome, ki negativno vplivajo na kakovost življenja bolnice. V vseh primerih morate najmanj enkrat na leto opraviti skrbno oceno tveganj in koristi, bolnica pa sme nadaljevati s HNT le, dokler koristi te terapije presegajo njeno tveganje. Rak endometrija Pri ženskah s intaktno maternico dolgotrajno jemanje izključno estrogenske HNT lahko poveča tveganje za pospešeno celično rast ali za nastanek rak endometrija. Ni opazno, da je pri zdravlilu Livial tveganje enako, ker ne povzroča nenormalno razrasta maternične sluznice. Če se v prvih mesecih zdravljenja pojavi krvavitev kljub terapiji, je to običajno ker ne povzroča nenormalno razrasta maternične sluznice. Če se v prvih mesecih zdravljenja pojavi krvavitev kljub terapiji, je to običajno znak produkcije in delovanje endogenih estrogenov. Krvavitve še vedno prisotna po 6 mesecih zdravljenja, če se pojavi po 6 mesecih zdravljenja ali če ne preneha niti po ukinitvi terapije zahteva nadaljnje ginekološke preglede in preiskave, med katere bo verjetno sodila tudi biopsija endometrija za izključitev maligne bolezni endometrija. Rak dojke Pri vseh oblikah HNT postane povečano tveganje opazno po nekaj letih jemanja zdravila in narašča z njegovo dolžino, na začetno vrednost pa se povrne po nekaj (največ petih) letih po prenehanju zdravljenja. Tveganje za

rak dojke pri jemanju tibolona je bilo manjše od tveganja pri kombinirani HNT z estrogenom in progestogenom. Venski tromboembolizmi Estrogenska ali estrogensko-progestogenska HNT je združena z večjim relativnim tveganjem za pojav venskih tromboembolizmov (VTE), t.j. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Ni znano, ali je pri zdravlilu Livial to tveganje enako. Če se po uvedbi terapije pojavijo VTE, morate zdravilo ukiniti. Bolezen koronarnih arterij (BKA), možganska kap V randomiziranih kontroliranih študijah ni bilo nobenih dokazov za koristno delovanje kontinuirane kombinirane terapije s konjugiranimi estrogeni in medroksiprogesteron acetatom (MPA) na srce in ožilje. Kot sekundarni izid se je pokazalo povečano tveganje za ishemično možgansko kap pri zdravih ženskah, ki so jemale le-to terapijo. Ni znano, ali to povečano tveganje velja tudi za druga zdravila za HNT. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili** Ker lahko zdravilo Livial poveča fibrinolitično aktivnost krvi, bi lahko okrepil učinek antikoagulantov - ta učinek so dokazali npr. pri varfarinu. **Neželeni učinki** Neželeni učinki, ki so se med zdravljenjem s tibolonom pojavljali statistično značilno pogostejše kot pri placebu (> 1 %, < 10 %) so trebušne bolečine, povečanje telesne mase, vaginalne krvavitve ali kapljicne krvavitve, levkoreja, genitalni pruritus, genitalna moniliza, vaginitis, rak dojke. Vzročne povezave med rakom dojke ali rakom endometrija in zdravljenjem s tibolonom niso dokazali. Neželeni učinki, ki se niso pojavljali statistično značilno pogostejše med zdravljenjem s tibolonom kot pri placebu (občasni, > 0,1 %, < 1 %) so npr. omotica, izpuščaj, pruritus, seboreične dermatoze, glavobol, migrena, motnje vida (vključno z zamegljenim vidom), težave s strani prebavil, depresijo, edem, učinke na mišičnoskeletni sistem, npr. artralgijo ali mialgijo ter spremembe parametrov delovanja jeter. **Način izdajanja zdravila** Rp - Na zdravniški recept. **Datum priprave besedila** April 2006.



Podrobnejše informacije lahko dobite pri predstavnikih Organona v Sloveniji, ki jih najdete na naslednjem naslovu: **SALUS, Ljubljana, d.d., Mašera Spasiceva ul. 10, 1000 Ljubljana, Organon@Salus.si, telefon: +386 1 568 11 56, fax: +386 1 568 14 20.**

Sumamed® S

azitromicin

Izkušnja, vredna zaupanja

Spolno
prenosljive
bolezni

1 g.
En odmerek.
Istočasno za oba partnerja.

PLIVA  antibiotics

Lindynette®

20: etinilestradiol 0,020 mg in gestoden 0,075 mg

30: etinilestradiol 0,030 mg in gestoden 0,075 mg



Čista lahkotnost.

KEMOMED

PE: Stritarjeva 5, 4000 Kranj, Slovenija
tel.: (0)4/ 2015 050, fax: (0)4/ 2015 055
e-mail: info@kemomed.si
www.kemomed.si



IZDELKI ZA MOLEKULARNO BIOLOGIJO

**DOKUMENTACIJA
IN ANALIZA GELOV**

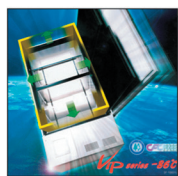
PLASTIKA ZA CELIČNE KULTURE

ELGA
LABWATER



ČISTA VODA ZA LABORATORIJ

SANYO



**SKRINJE
IN HLADILNIKI**

Invitrogen
life technologies



**CELIČNE KULTURE, GELI
IN MOLEKULARNA BIOLOGIJA**

BIOHIT



ELEKTRONSKE IN MEHANSKE AVTOMATSKE PIPETE



**minerva
biolabs**



**DIAGNOSTIKA
MIKOPLAZEM
IN LEGIONEL**

phenomenex
...breaking with tradition™



**HPLC in GC
POTROŠNI
MATERIAL**

MEDILINE d.o.o.

Laboratorijska oprema, potrošni materiali, reagenti

Na slovenskem tržišču zastopamo sledeča podjetja:

ARGENE **BIO-SOFT**
département

Cepheid

eppendorf

FOCUS
Diagnostics

QIAGEN

SARSTEDT

AB Biodisk, AES Laboratoire, Air Sea, Amaxa Biosystems, Artus (del Qiagen), Biolog, Biotage, Biotest, Biotrin, Bürkle, Camlab, Elchrom Scientific, Fisher Scientific, Genekam Biotechnology, GeneScan, Genetix, Hain Lifescience, Herolab, Inova Diagnostics, Institut Pourquier, IQ Products, Mart Microbiology, Memmert, Nalge Nunc, Operon, Perbio Science, Prodesse, Revco, Sifin, StatSpin, Tecan

MEDILINE d.o.o. • Perovo 30, 1241 Kamnik • tel.: 01 830 80 40, faks: 01 830 80 70 • info@mediline.si

www.mediline.si

Nov vidik kontracepcije.



Prva 20 µg tabletka z drospirenonom.

Dodatne koristi za uporabnico so:

-  nizek odmerek hormonov
-  splošno dobro počutje
-  telesna teža ostane enaka, ker ni zastajana tekočina

www.switchyourpill.com