

Javnozdravstvena važnost urogenitalnih i spolno prenosivih infekcija

Public Health Importance of Urogenital Infections and Sexually Transmitted Infections

Marina Kuzman, Ariana Znaor

Hrvatski zavod za javno zdravstvo
10000 Zagreb, Rockefellerova 7

Sažetak Spolno prenosive infekcije jedan su od najvažnijih javnozdravstvenih izazova, veliko opterećenje za zdravstveni sustav i važan čimbenik koji umanjuje kvalitetu života populacije. Osim neposrednog djelovanja akutnog obolijevanja, SPI mogu imati dugoročne posljedice koje oštećuju zdravlje žena i muškaraca, osobito u generativnoj dobi. U radu se prikazuje epidemiološka situacija i kretanje spolno prenosivih infekcija u europskoj regiji i Hrvatskoj te kretanja učestalosti i proširenosti za najvažnije uzročnike. Prikazuje se i proširenost urogenitalnih infekcija i opterećenje bolničkog sustava. Od mogućih i najčešćih posljedica SPI opisuju se zdjeljučna upalna bolest u Hrvatskoj, pojavnost i registracija spontanih pobačaja, kao i kretanje incidencije raka vrata maternice. Slijedeći preporuke Svjetske zdravstvene organizacije, upozoravamo na mjere i aktivnosti koje mogu unaprijediti sigurnost spolnog ponašanja i reproduktivno zdravlje populacije.

Ključne riječi: spolno prenosive infekcije, epidemiologija, zdjeljučna upalna bolest, rak vrata maternice, reproduktivno zdravlje

Summary Sexually transmitted infections are among the most important public health challenges, a significant burden for the healthcare system and a considerable factor reducing quality of life. Beyond their immediate acute effects, SPIs may have long term consequences that could impair both male and female health, especially in reproductive age. This article presents the epidemiological situation and trends in sexually transmitted infections in Europe and Croatia. It also presents the prevalence of genitourinary infections and hospital burden. The most common SPI complications are described, i.e. pelvic inflammatory diseases in Croatia, incidence and registration of spontaneous miscarriages, and trends in the cervical cancer incidence. Following the guidelines of the World Health Organization, programs and activities to promote and improve safe sexual behavior and reproductive health are suggested.

Key words: sexually transmitted infections, epidemiology, pelvic inflammatory disease, cervical cancer, reproductive health

Spolno prenosive infekcije jedan su od najvažnijih javnozdravstvenih izazova današnjice. Značenje spolno prenosivih infekcija (SPI) višeznačno je i one su golemo opterećenje za morbiditet i mortalitet i u zemljama s ograničenim ekonomskim resursima i u razvijenim zemljama Europe i Sjeverne Amerike. Važne su ne samo zbog posvemašnje raširenosti već i zbog mogućih kasnih posljedica i komplikacija, pri čemu su milijuni i muškaraca i žena ozbiljno ometeni u sposobnosti da ostvare sretno zajedništvo, obitelj i/ili društvenu ulogu. Do otkrića antibiotika spolno prenosive bolesti bile su praktički neizlječive.

Osim tjelesnih posljedica opterećenje spolno prenosivim bolestima donosi i mogući osjećaj srama, poniženja, nezastićenosti i stigmatiziranosti. Činjenica da je za prijenos infekcije potreban u najvećem broju slučajeva spolni kontakt, u oboljelih može potaknuti osjećaj krivnje i stida s mogućim psihičkim posljedicama i za pojedince i za parove.

Sve se veći napor ulaže u proučavanje putova i dinamike prijenosa SPI, dijelom zbog epidemije HIV-a, ali i prepoznatog značenja ostalih SPI i povećanog nastojanja prevencije i kontrole. Prema istraživanjima i praćenjima, proširenost infekcija u određenoj populaciji dinamički se mijenja i kretanje patogena ovisi o nizu čimbenika ponašanja te populacije. Osjetljivost za zaražavanje i prijenos mogu povećati društveni ili ekonomski čimbenici određenih populacijskih skupina. Dinamika prijenosa i širenje infekcije ovisit će ne samo o načinima seksualnog ponašanja pripadnika pojedinih grupa, broju i dinamici izmjene seksualnih partnera i uporabi kontracepcije već i o značajkama uzročnika, kao virulenciji i trajanju infektivnosti (1).

Podatci o proširenosti SPI u različitim zemljama i populacijama prikupljaju se na nekoliko načina: sustavom obveznog epidemiološkog prijavljivanja pojedinačnih infekcija, dobrovoljnim sustavom prijavljivanja, ciljanim istraživanjima

ma o pojedinim infekcijama u određenim populacijskim skupinama, a u nekim slučajevima postoje samo agregirani podatci. Europski centar za kontrolu bolesti (ECDC), Europski ured Svjetske zdravstvene organizacije i Centar za kontrolu bolesti u Atlanti u Sjedinjenim Američkim Državama objavljuju epidemiološke izvještaje o pojedinim zaraznim bolestima, kao i godišnje ili dvogodišnje izvještaje o kretanjima zaraznih bolesti ukupno. Ipak, u većini se dostupnih izvještaja, kao i u dostupnim bazama podataka naglašava da podatci još nisu dostupni za sve zemlje ili su nedostadni, a metodologije prikupljanja podataka nisu ujednačene. Proširenost SPI prati se u Hrvatskoj epidemiološkim sustavom obveznog prijavljivanja i registracijom posjeta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i uporabom bolničkih kapaciteta.

Procjene upućuju da su učestalost i proširenost SPI još i sada visoke u većini zemalja svijeta, unatoč napretku u dijagnostici i liječenju koji omogućuje prepoznavanje i za mnoge infekcije uspješno liječenje. Svake godine više od 440 milijuna odraslih oboli od spolno prenosivih bolesti, a oko 60% infekcija pojavljuje se u osoba mlađih od 25 godina. U dobi od 14 do 19 godina SPI su gotovo dvostruko učestalije u djevojaka, a oko dvadesete godine spolne se razlike smanjuju (2). Centar za kontrolu bolesti iz Atlante procjenjuje da u SAD-u od spolno prenosivih bolesti oboli oko 19 milijuna osoba na godinu, gotovo 50% njih u dobi od 15 do 24 godine (3).

Klamidijska je infekcija prema izvještavanju najproširenija spolno prenosiva infekcija u Europi. U 2009. godini prijavljeno je 343.958 slučajeva u 23 zemlje članice EU-a i EEA/EFTE; stopa je bila 185 na 100.000 stanovnika (4). Prava incidencija klamidijske infekcije vjerojatno je viša, jer mnogi slučajevi prolaze asimptomatski i neregistrirano. Tri četvrtine slučajeva prijavljene su u mladih osoba. Stopa je potvrde infekcija u populaciji od 15 do 24 godine 976 na 100.000. Mlade žene oboljevaju češće od mladih muškaraca. Općeniti trend u usporedbi s prethodnim godinama pokazuje povećanje registriranih slučajeva. U 2008. godini prijavljena su 336.024 slučaja klamidijske infekcije od čega je 335.329 potvrđeno (149,89 na 100.000) (5). Smatra se da povećanje registriranih slučajeva ipak nije odraz promjena u epidemiološkoj situaciji, već rezultat češćeg provođenja probira, što je rezultiralo povećanjem stope za 42% u razdoblju između 2006. i 2009. godine.

U Hrvatskoj se godišnje prijavljivalo sustavom prijavljivanja zaraznih bolesti oko 700 slučajeva klamidijskih infekcija, no posljednjih godina broj prijave pao je na nerealnu razinu (u 2007. godini 374 prijave; u 2008. godini 545 prijave; u 2009. godini 466 prijave; u 2010. godini 552 prijave) (6). U ordinacijama primarne zdravstvene zaštite žena registrira se godišnje između 4.000 i 5.000 dijagnoza. Neažurna registracija dovodi do percepcije da je ta i inače često asimptomatska infekcija manje prisutna u populaciji nego što zapravo jest.

Izveštavanje je o gonokoknim infekcijama ujednačeni nego za klamidijske infekcije te su prema godišnjem izvješću ECDC-a u 28 zemalja Europske Unije u 2008. godini prijavljena 29.202 slučaja, stopa 9,7 na 100.000

(u prethodnoj godini prijavljeno je 28.468 slučajeva ili 8,6/100.000 stanovnika) (4, 5). Iako se općenito smatra da je gonokokna infekcija od sve manjeg javnozdravstvenog značenja, opaža se povećanje broja prijavljenih slučajeva u posljednjim godinama. Većina je infekcija prijavljena u muškaraca (74% od svih registriranih slučajeva). Infekcija je najčešće registrirana u dobnim skupinama od 25 do 34 godine (31% slučajeva), zatim u dobnj skupini od 20 do 24 godine (28% slučajeva). Ukupno je među oboljelima više od 40% osoba mlađih od 25 godina. U usporedbi s prijašnjim godinama ipak se uočava trend smanjenja gonokoknih infekcija (9% u razdoblju od 2006. do 2009. godine). No valja upozoriti da nema konzistentnog trenda i da se epidemiološka situacija razlikuje u zemljama članicama, kao i sustav izvještavanja zbog čije nedosljednosti može dolaziti do podregistracije.

U Hrvatskoj je registrirano 20 oboljelih u 2010. godini, 18 oboljelih u 2009. godini i 10 oboljelih u 2008. godini, što nas prema broju registriranih osoba svrstava među zemlje s najmanjom incidencijom gonoreje. U djelatnosti primarne zdravstvene zaštite žena registrirano je u 2010. godini 155 žena s gonokoknom infekcijom, a u ordinacijama opće/obiteljske medicine 51 dijagnoza gonokokne infekcije (6).

Infekcija virusom hepatitisa B smatra se spolno prenosivom infekcijom, iako putovi širenja, učestalost i proširenost ovise o nizu čimbenika povezanih s rizičnim ponašanjima u pojedinim zemljama i populacijama. Sve do pojave cjepiva protiv humanog papilomavirusa bila je to jedina infekcija koja se mogla prenijeti spolnim putem, protiv koje je cjepivo postojalo i široko se primjenjivalo. U 2009. godini u zemljama EU-a registrirano je 5.969 potvrđenih slučajeva zaražavanja HBV-om, s općom stopom 1,16/100.000. U prethodnoj godini registrirano je 6.511 zaraženih osoba (stopa 1,29/100.000 stanovnika) (4, 5). Zaražavanje je češće među muškarcima (omjer muškaraca i žena 2,4:1), a najviše su zahvaćene dobne skupine od 25 do 44 godine. Kao i prethodnih godina uočava se smanjenje broja registriranih slučajeva. ECDC upozorava da su podaci među zemljama dvojbena usporedivi jer su velike razlike u sustavima praćenja, promjenama u epidemiološkim izvještavanjima, niskom broju zaraženih u pojedinim zemljama te nedovoljnom razlučivanju akutnih i kroničnih bolesnika. Stoga se preporučuje harmonizacija praćenja hepatitisa B i C na europskoj razini kako bi se unaprijedilo epidemiološko razumijevanje pojavnosti i kretanja tih bolesti.

Godišnje se u Hrvatskoj sve do 2004. godine registriralo oko 200 oboljelih, a od tada se broj registriranih osoba smanjuje te je u 2009. godini prijavljeno 116 osoba oboljelih od hepatitisa uzrokovanog HBV-om, a u 2010. godini 58 slučajeva (6).

Do sredine devedesetih godina prošlog stoljeća sifilis se u zemljama Zapadne Europe vrlo rijetko pojavljivao. U posljednjem desetljeću dio tih zemalja registrira povećanje učestalosti sifilisa, inicijalno osobito u velikim gradovima među muškarcima koji imaju homoseksualne odnose. Posljedična epidemijaska izbijanja registrirana su među podgrupama koje uključuju prostitutke i korisnike njihove

vih usluga, migrantske populacije i heteroseksualne odrasle osobe (5). U većini zemalja Središnje i Istočne Europe nakon povišenih stopa incidencije u devedesetima opaža se stalno smanjenje oboljelih od sifilisa, s velikim razlikama među zemljama. U 2009. godini prijavljeno je 18.317 slučajeva sifilisa u zemljama koje prati ECDC (opća stopa 4,5 na 100.000 stanovnika) (4). U 2008. godini prijavljena su 19.063 oboljela (stopa od 4,13/100.000 stanovnika) (5). Sifilis se tri puta češće registrira u muškaraca (stopa 6,6:2,2 na 100.000). Kako se gotovo 70% slučajeva pojavljuje u muškaraca, to može biti povezano s epidemijom u homoseksualnih muškaraca u Europi. Broj prijavljenih slučajeva u razdoblju od 2006. do 2009. godine smanjio se za 9%, no u nekim je zemljama upravo u posljednjim godinama u značajnom porastu.

U Hrvatskoj je u 2009. godini prijavljeno 36 oboljelih od sifilisa (stopa 0,9/100.000 stanovnika), a u 2010. godini 18 slučajeva. U ordinacijama opće/obiteljske medicine registrirano je u 2010. godini 95 dijagnoza sifilisa (6).

HIV-infekcija i nadalje je od najvećeg javnozdravstvenog značenja u Europi i svijetu. Iz Europske je Unije u 2009. godini prijavljeno 25.917 slučajeva (godinu ranije 25.656) HIV-infekcije, što čini opću stopu od 5,7/100.000 stanovnika (4, 5). Među HIV-pozitivnim osobama 67% je muškaraca i 37% žena. Većina oboljelih u dobnim je skupinama od 25 do 44 godine. Podaci pokazuju da je najveći broj HIV-slučajeva registriran među muškarcima koji imaju spolne odnose s muškarcima (35%), a slijede osobe koje imaju heteroseksualne odnose (24%) i oni koji su zaraženi intravenskim prijenosom (5%). Intravenski put prijenosa godinu ranije registriran je u 9% zaraženih osoba.

U Hrvatskoj se HIV/AIDS od početka registriranja zadržava na niskoj razini, jednoj od najnižih u Europi. Broj novih slučajeva prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iznosi na godinu oko 15 (2007. godine 9, 2008. godine 17, 2009. godine 15 i 2010. godine 19 oboljelih) (6). Do sada je registrirano ukupno 325 oboljelih, od kojih je najviše muških homoseksualaca i biseksualaca (47,1%), dok je udio intravenskih ovisnika u 2010. godini bio 7,4%. Primjena antiretrovirusne terapije na raspolaganju je uz troškove koje snosi Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, za sve kojima je liječenje potrebno i utjecala je na dužinu preživljavanja, unaprjeđenje kvalitete života te smanjenje mogućnosti prijenosa i smanjenje smrtnosti.

O nekim drugim SPI, kao infekcija herpes simpleks virusom ili humanim papilomavirusom, iako vrlo važnim i s javnozdravstvenog stajališta, ali i sa stajališta pojedinca, nema usporedivih podataka iz rutinskih epidemioloških praćenja. Registracija dijagnoza u ordinacijama zdravstvene zaštite žena nije dovoljno precizna da bi mogla biti odraz procjene prave proširenosti (a ni učestalosti). No kako je metodologija praćenja jednaka, može odražavati kretanja i razloge posjeta ginekološkim ordinacijama u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Hrvatskoj utvrđuje se unatrag nekoliko godina oko 1.000 i više slučajeva anogenitalnih herpesa (1.237 slučajeva utvrđeno je 2005. godine, 1.473 utvrđena su 2007. godine, 979 utvrđeno je 2009. godine i 1.382 slučaja 2010. godine) (6-8).

Rutinski se podaci o učestalosti i proširenosti infekcije humanim papilomavirusom prikupljaju iz vrlo malo zemalja. Prema raspoloživim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (9) za 2007. godinu najviša je stopa zaraženosti u Irskoj (51,5/100.000 stanovnika), Bjelorusiji (33,5/100.000 stanovnika) i Armeniji (23,0/100.000 stanovnika). Raspoloživa cjepiva (četverovalentno protiv tipova 6, 11, 16 i 18) te dvovalentno (protiv tipova 16 i 18) vjerojatno će u budućnosti izmijeniti sliku učestalosti i proširenosti infekcije osobito u ženskoj populaciji.

Urogenitalne infekcije značajno su opterećenje i za populaciju i za zdravstveni sustav. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti registrirano je u 2010. godini 261.477 dijagnoza cistitisa, 5.318 glomerularnih bolesti bubrega, 21.816 tubulointersticijskih bolesti bubrega te 67.238 drugih bolesti urinarnog sustava u oba spola. U zdravstvenoj zaštiti žena na godišnjoj se razini registrira oko 20.000 dijagnoza povezanih s infekcijama i upalama genitourinarnog sustava žena (6).

Podaci o opterećenju bolničkog sustava i hospitalizacijama zbog urogenitalnih infekcija prikazani su u tablici 1. (10). Na stacionarnim se odjelima hospitalizira oko 25.000 osoba na godinu s dijagnozama N00-N51 (isključene bolesti dojke te ženskoga spolnog sustava). U dnevnim bolnicama i bolničkim odjelima za hemodijalizu registrira se na godinu još gotovo 200.000 boravaka, zbog naravi bolesti pretežito u dobnim skupinama iznad 60 godina života.

Komplikacije i posljedice spolno prenosivih infekcija

Jedna od najtežih komplikacija SPI je zdjeljučna upalna bolest s mogućim dugoročnim posljedicama kao što su neplodnost, izvanmaternična trudnoća, apscesi i kronična bol u maloj zdjelici. Zdjeljučna upalna bolest (ZUB) infektivno je upalno stanje gornjeg dijela ženskoga reproduktivnog sustava. Upalni proces može zahvaćati maternicu, jajovode i ostale susjedne zdjeljučne strukture.

ZUB nastaje kao posljedica ascendirajućeg upalnog procesa iz rodnice ili vrata maternice. Mikrobiološki uzročnici ZUB-a odražavaju prevladavajuće uzročnike spolno prenosivih infekcija u određenoj populaciji. Najčešći uzročnik s kojim se povezuje jest infekcija koju uzrokuje *Chlamydia trachomatis*. Drugi mikroorganizmi za koje se smatra da igraju ulogu u nastanku ZUB-a jesu *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* te anaerobi kao *Peptococcus* i *Bacteroides species*. Mikroorganizmi koji su najčešće izolirani kod akutnog ZUB-a jesu *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis* (11). Procjenjuje se da će 10-20% neliječenih klamidijских ili gonoroičnih infekcija progredirati do ZUB-a. Kod nekih žena sa ZUB-om izoliran je u gornjem genitalnom traktu citomegalovirus. Novija istraživanja i laparoscopske studije pokazali su da je ZUB u 30-40% slučajeva i polimikrobne etiologije (12).

Znakove akutnog endometritisa mogu imati i žene zaražene s *T. vaginalis*. Praćenja su pokazala da je koinfekcija

Tablica 1. Hospitalizacije, boravci u dnevnoj bolnici i bolničkoj hemodijalizi zbog bolesti genitourinarnog sustava (N00-N51) u Hrvatskoj 2010. god.

Dijagnoza	Spol	Ukupno	Dobne skupine							
			0-14 g.	15-19 g.	20-29 g.	30-39 g.	40-49 g.	50-59 g.	60-69 g.	70 i više
Stacionarni odjeli										
Glomerularne bolesti	M	420	91	23	27	39	50	82	69	39
	Ž	298	45	31	24	24	44	49	42	39
	Ukupno	718	136	54	51	63	94	131	111	78
Tubulointer- sticijske bole- sti bubrega	M	1.530	467	28	38	83	82	182	198	452
	Ž	3.162	880	138	257	187	207	290	318	885
	Ukupno	4.692	1.347	166	295	270	289	472	516	1.337
Druge bolesti urinarnog sustava	M	1.866	327	23	44	73	114	223	339	723
	Ž	2.785	645	93	111	107	167	278	339	1.045
	Ukupno	4.651	972	116	155	180	281	501	678	1.768
Upalne bolesti prostate	M	372	1	2	6	23	48	71	101	120
	Ž	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ukupno	372	1	2	6	23	48	71	101	120
Ukupno N00 - N51	M	14.067	2.448	322	547	817	1.284	2.101	2.584	3.964
	Ž	10.546	1.625	358	625	665	977	1.419	1.519	3.357
	Ukupno	24.613	4.073	680	1.172	1.482	2.261	3.520	4.103	7.321
Dnevne bolnice i bolnička hemodijaliza										
Ukupno N00 - N51	M	109.352	602	270	2.603	4.319	10.807	24.186	26.716	39.844
	Ž	88.604	862	230	944	3.019	5.958	15.321	23.108	39.161
	Ukupno	197.956	1.464	500	3.547	7.338	16.765	39.507	49.824	79.005

HSV-2 i gonoreje, klamidijske infekcije i bakterijske vaginoze povezana s histološki dokazanim akutnim endometritom. HSV-2 povezuje se s upalom jajovoda i ulceracijama u donjem genitalnom traktu koje mogu pridonositi oštećenju endocervikalne mukozne barijere (13). HIV-infekcija je povezana s povećanim rizikom od zaražavanja klamidijom, kandidom i humanim papilomavirusom. Žene s HIV-infekcijom imaju povećan rizik od progresije ZUB-a i tuboovarijskih apscesa (14). U žena koje imaju druge rizične čimbenike kao dva i više nedavnih seksualnih partnera ili nedavni pobačaj, odnosno ginekološku kiruršku intervenciju smatra se da i bakterijska vaginoza može imati određenu ulogu u nastanku ZUB-a (15, 16). Neka istraživanja upućuju na mogućnost da u razvoju ZUB-a kao komplikacije spolno prenosive infekcije ulogu igraju i genski polimorfizmi patogena. Klamidijski "heat shock protein 60" (CHSP60) kao antigena ekspresija *C. trachomatis* i P90pa(b) proteinska ekspresija *N. gonorrhoeae* primjeri su specifičnih bakterijskih gena koji mogu biti ključni u patologiji ZUB-a (17, 18).

Simptomatologija ZUB-a varira od gotovo asimptomatskih slučajeva do teške bolesti s teškom kliničkom slikom. Najčešći znakovi bolesti jesu bol u zdjelici, praćena u većini slučajeva promijenjenim i pojačanim rodničnim iscjedom. ZUB može zahvatiti i susjedne organe zdjelice i abdomena te rezultirati tuboovarijskim apscesom i upalom zdjelice potrbušnice i/ili perihepatičkih struktura. Razvoj ZUB-a

je postupan. Infekcija koja zahvaća rodnicu ili vrat maternice nastaje najčešće spolnim putem i može biti asimptomatska. U slučaju neprepoznavanja, ili nedovoljne, odnosno neodgovarajuće terapije, upalni se proces može širiti na gornje dijelove spolnog sustava. Točan mehanizam prodora mikroorganizama nije posve razjašnjen, no studije pokazuju da mogu postojati poticajni i olakotni čimbenici. Funkcionalnu barijeru koju osigurava cervikalna sluz mogu smanjivati hormonske promjene u vrijeme ovulacije ili menstruacije. Funkcioniranje cervikovaginalne mikrookoline može biti oštećeno zbog uzimanja antibiotika, ali i same infekcije koja remeti ravnotežu endogene flore, uzrokujući rast i prodor normalnih inače nepatogenih organizama. Spolni odnos može pridonijeti ulasku mikroorganizama, jer ritmične kontrakcije maternice mogu zajedno sa spermom unijeti mikroorganizme u maternicu i jajovode.

Brojni čimbenici uzročnika i domaćina imaju ulogu u daljnjem razvoju bolesti, razvoju upale te posljedičnog ožiljnog tkiva. Trudnoća smanjuje rizik od razvoja ZUB-a, osobito nakon razvoja mukoznoga cervikalnog čepa. No, ipak postoji rizik u prvih 12 tjedana trudnoće. Uterina infekcija obično je ograničena na endometrij, iako može biti i agresivnija u gravidnoj ili postpartalnoj maternici. Rizični su čimbenici za razvoj ZUB-a osim prethodnih spolno prenosivih infekcija, veći broj seksualnih partnera, spolni odnosi bez zaštite i seksualno nasilje (19). Razvoju bolesti po-

goduje kombinacija povećane propusnosti cervikalne sluzi, šira zona cervikalne ektropije, manja prisutnost zaštitnih klamidijских protutijela te rizičnije seksualno ponašanje. Nedavni pobačaji odnosno ginekološki kirurški zahvati također oštećuju cervikalnu barijeru i olakšavaju uzlazno širenje infekcije.

Različiti načini kontracepcije mogu utjecati na učestalost i težinu ZUB-a. Pravilna uporaba barijerne kontracepcije smanjit će mogućnost zaražavanja spolno prenosivim infekcijama, a time i mogućnost razvoja ZUB-a. Studije o oralnoj kontracepciji i riziku od ZUB-a pokazale su da povezanost nije posve jasna. Iako se s jedne strane smatra da oralni kontraceptivi povećavaju rizik od endocervikalne infekcije, vjerojatno proširenjem zone cervikalne ektropije, s druge strane postoje dokazi da povećavaju viskozitet cervikalne mukoze, smanjujući time mogućnost uzlaznog širenja mikroorganizama i djelujući na lokalni imunski odgovor (20). Maternični uložak povećava rizik od nastanka ZUB-a, ali je povezan i s popratnim rizicima kao brojem seksualnih partnera, dobi žene i prevalencijom SPI u populaciji (21).

Posljedice ZUB-a mogu biti kronična bol u maloj zdjelici zbog adhezija ili hidrosalpinksa. Najveću zabrinutost izaziva mogućnost smanjenja fertiliteta, odnosno otežano zanošenje. Infekcija i upala mogu uzrokovati ožiljke ili adhezije jajovoda. Među ženama s tubarnom neplodnošću 50% nema ZUB u anamnezi, ali ima tubarne ožiljke i klamidij-ska protutijela. Veći broj epizoda infekcije povećava vjerojatnost otežanog zanošenja. Žene koje su preboljele ZUB imaju i 15-50% veći rizik od izvanmaternične trudnoće (22).

Za učestalost ZUB-a ne postoje međunarodno usporedivi standardizirani podaci. Čimbenici koji otežavaju utvrđivanje aktualne učestalosti i proširenosti jesu asimptomatski oblici bolesti, razlika u dijagnostičkim postupcima i teškoće u dostupnosti zdravstvene zaštite u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, kao i nedovoljno financiranje zdravstvenih sustava (23). Godišnja se stopa ZUB-a u zemljama s visokim BDP-om procjenjuje na 10-20 na 1.000 žena generativne dobi. Javnozdravstveni napor sprječavanja i suzbijanja spolno prenosivih infekcija, kao i unaprjeđenje zdravstvenih službi mogu pridonijeti smanjenju učestalosti ZUB-a (24).

Broj hospitalizacija zbog ZUB-a u Hrvatskoj u razdoblju od 1998. do 2010. godine prikazan je u tablici 2. Razvidno je da se u promatranom razdoblju gotovo dva puta smanjio broj hospitalizacija zbog upale jajnika i jajovoda.

Ukupnih je hospitalizacija također manje, i to od 1.941 u 1998. godini do 1.115 u 2010. godini, što bi činilo stopu od 1,1/1.000 žena generativne dobi (10). No podaci o hospitalizacijama nisu potpuni podaci o mogućoj proširenosti ZUB-a. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti žena u 2010. godini registrirano je ukupno 77.648 dijagnoza upalnih bolesti zdjelčnih organa, no ti se podaci ne mogu iskoristiti za procjenu proširenosti jer su nedosljedni u registraciji (6).

Prikaz hospitalizacija prema dobi žene u Hrvatskoj pokazuje da ih je najviše bolnički liječeno u dobi od 40 do 49 godina, slijedi grupa od 30 do 39, zatim od 20 do 29 godina (tablica 3). Najzastupljeniji su salpingitis i ooforitis, a u grupi mladih žena česte su i hospitalizacije zbog upale Bartholinove žlijezde. Kako iz dostupnih podataka nije moguće razaznati radi li se o prvoj ili ponovljenoj epizodi bolesti, dob hospitaliziranih žena možda nije realni odraz dobnih skupina u kojima se ZUB najviše pojavljuje.

Iz baze bolničkog pobola Svjetske zdravstvene organizacije prikazane su hospitalizacije zbog ZUB-a u onim europskim zemljama za koje su podaci dostupni (25). Među 17 prikazanih zemalja najvišu stopu hospitalizacija ima Litva, najnižu Malta, dok se Hrvatska nalazi u sredini (slika 1). Podaci sugeriraju da je ZUB prisutan entitet diljem Europe, a niska je stopa hospitalizacija u nordijskim zemljama koje imaju tradicionalno sveobuhvatne preventivne programe i dobro organiziranu zdravstvenu zaštitu, među najnižima.

Randomizirani kontrolirani pokusi sugeriraju da bi se prevencijom klamidij-ske infekcije i uključivanjem partnera u tretman smanjila i proširenost ZUB-a (26). Uključivanje partnera osobito je važno jer uretralne infekcije, posebice klamidij-ske, u muškaraca mogu imati oskudne simptome ili biti bez njih. Unaprjeđenje edukacije, rutinski probiri, pravodobna dijagnostika i empirijski tretman spolno prenosivih infekcija smanjit će njihovu učestalost i proširenost, kao i pojavu dugoročnih posljedica (27).

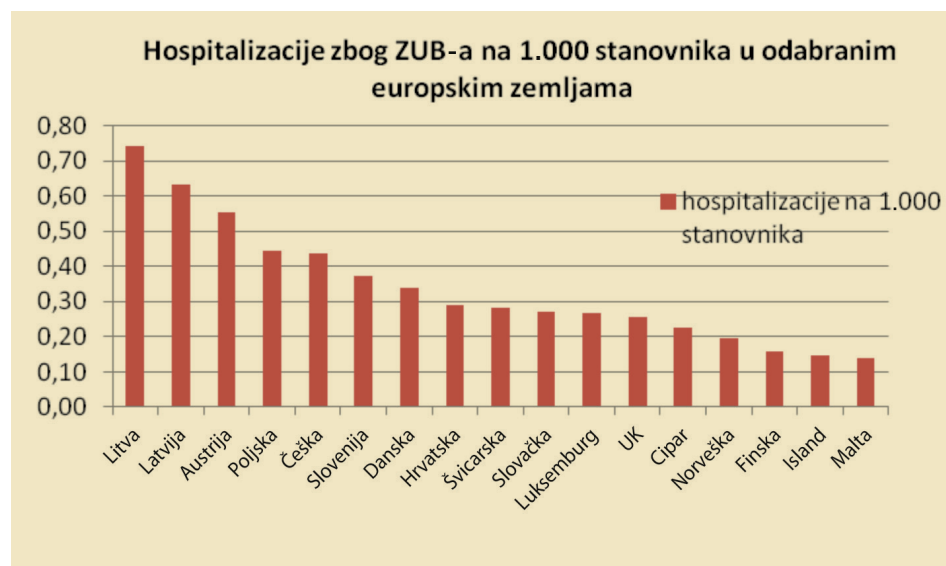
Jedna od mogućih posljedica kroničnih infekcija genitalnog sustava i spolno prenosivih infekcija jest i povećan rizik od spontanog pobačaja. Spontani pobačaj definira se

Tablica 2. Hospitalizacije zbog zdjelčne upalne bolesti (N70-N77) u Hrvatskoj od 1998. do 2010. godine

Godina	Salpingitis i ooforitis	Upala maternice	Upala vrata maternice	Druga zdjelčna upala	Bolesti Bartholinove žlijezde	Druga upala rodnice i stidnice	Ukupno
1998.	1053	75	62	145	433	173	1941
2000.	919	63	40	126	342	150	1640
2002.	874	55	45	113	329	195	1611
2004.	717	59	35	117	374	146	1448
2006.	836	63	198	124	446	146	1813
2008.	571	51	167	93	442	173	1497
2010.	448	42	68	92	347	118	1115

Tablica 3. Hospitalizacije zbog zdjelične upalne bolesti u Hrvatskoj u 2010. godini, po dobi žene

	Dob žene							ukupno
	0-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	
Salpingitis i ooforitis	0	18	111	121	149	43	6	448
Upala maternice	0	0	9	11	11	5	6	42
Upale vrata maternice	0	2	10	15	17	10	14	68
Druga zdjelična upala	1	4	13	25	29	8	12	92
Bolesti Bartholinove žlijezde	0	16	104	86	85	46	10	347
Druga upala rodnice i stidnice	3	8	28	25	19	13	22	118
SVEUKUPNO	4	48	275	283	310	125	70	1.115



Slika 1. Hospitalizacije zbog zdjelične upalne bolesti na 1.000 stanovnika u odabranim europskim zemljama

kao gubitak trudnoće prije nego što je plod sposoban za samostalni život izvan maternice, obično 20. tjedna trudnoće ili ako je težina fetusa manja od 500 grama. Spontni pobačaji mogu biti kompletni, nekompletni, zadržani, septički i pobačaji zbog nerazvijanja ploda (*blighted ovum*).

Prema nekim praćenjima, udio spontanih pobačaja u svim začetim trudnoćama viši je nego što se smatralo ili nego što se registrira. Testovi za rano utvrđivanje trudnoće mogu otkriti postojanje tzv. biokemijske trudnoće, odnosno situacije kada zametak odumre odmah nakon stvaranja, a prije implantacije. Najčešći uzroci spontanih pobačaja, u gotovo 70% slučajeva, jesu poremećaji kromosoma. Kao mogući rizični čimbenik slijede infekcije, a ostali mogući

uzroci su hormonski problemi, anomalije maternice, pretilost žene, sistemske bolesti žene, kao dijabetes, izloženost vanjskim toksinima te vrlo rijetko imunosni razlozi. Često se kao mogući uzroci spontanih pobačaja spominju uzimanje alkohola i stres, ali za ovo nema pouzdanih znanstvenih dokaza. Smatra se da određene skupine žena imaju veći rizik od spontanih pobačaja. To su žene sa sindromom policističnih jajnika, visokim krvnim tlakom, poremećajem rada štitnjače (hipotireoidozom) te žene koje uzimaju antidepressive, puše ili zloupotrebljavaju droge.

Infekcije spolnog sustava žena kao mogući uzroci spontanih pobačaja dobro su dokumentirane i kliničke su studije pokazale snažnu povezanost bakterijskih infekcija i spon-

tanih pobačaja. Uzročnici za koje se smatra da mogu imati najveću ulogu jesu *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum* (28). Uloga klamidijske infekcije u nastanku cervicitisa, endometritisa, salpingitisa, tubarnog steriliteta, izvanmaternične trudnoće poznata je, kao i uloga perinatalne infekcije povezane s prijevremenim prsnućem ovojnice, mrtvorodenjem i prijevremenim porođajem, upalnom očne spojnice i pneumonijom u novorođenčadi. Studije o mogućoj ulozi *C. trachomatis* u nastanku spontanijih pobačaja pokazale su da je prevalencija klamidijske infekcije bila konzistentno viša u grupi žena koje su imale spontani pobačaj nego u kontrolnoj skupini (29, 30). Klamidijska infekcija može zahvatiti placentu i decidualne ovojnice, ali i stanice trofoblasta, formirajući inkluzije i stvarati elementarna upalna tjelešca te djelujući na stvaranje citokina i kemokina (31).

Podaci o prekidima trudnoće rutinski se prikupljaju iz svih zdravstvenih ustanova Hrvatske. Iako se godinama implicira kontroverznost i relativna nepouzdanost, osobito o broju pobačaja na zahtjev žene, to su i dalje jedini podaci kojima se u zemlji raspolože. Sagledavajući problematiku u širem demografskom smislu, uočavamo da se kohorta žena fertile dobi u Hrvatskoj kontinuirano smanjuje (tablica 4).

Broj živorođene djece je nakon 2002. godine u postupnom porastu, kao i stopa fertiliteta (iako to još ne osigurava čak ni osnovnu reprodukciju, pa je u Hrvatskoj i nadalje prirodni pad stanovništva). Upravo ti podaci upozoravaju da je očuvanje fertiliteta, kao i poticanje svih mjera za sigurno roditeljstvo pitanje od nacionalnog interesa. Broj ukupno registriranih pobačaja u prikazanom se razdoblju smanjio više nego dvostruko (od 26.014 u 1994. godini do 10.150 u 2010. godini). I broj spontanijih pobačaja u istom se razdoblju smanjio (od 3.396 do 1.413), kao i broj spontanijih pobačaja na 1.000 žena fertile dobi (od 2,9 do 1,4). No udio spontanijih pobačaja nije se promijenio (varira od 13% do 21%). Iako se može realno pretpostaviti da se, zbog društvene klime i stava prema pobačajima na zahtjev žene, dio artificijelnih pobačaja registrira kao spontani i kao što se može dvojiti o preciznosti registracije, ostaje činjenica da se udio spontanijih pobačaja u ukupno registriranim pobačajima zadržava na istoj razini petnaest godina.

Kako je dio spontanijih pobačaja, sudeći po znanstvenim i kliničkim dokazima, povezan i sa spolno prenosivim infekcijama, može se opravdano smatrati da bi se mjerama za sprječavanje i suzbijanje spolno prenosivih infekcija smanjio i broj i udio spontanijih pobačaja.

Jedna od najtežih mogućih posljedica zaražavanja spolno prenosivim infekcijama posljedica je infekcija onkogenim tipovima humanog papilomavirusa (HPV). Infekcija je potencijalno povezana s razvojem karcinoma vrata maternice, odnosno okolnih spolnih struktura. Rak vrata maternice drugi je najčešći rak u žena diljem svijeta, procjenjujući po dobno standardiziranoj stopi incidencije. U svijetu je po procjeni Svjetske zdravstvene organizacije u 2008. godini bilo 529.000 novih slučajeva raka vrata maternice i od njega su umrle 274.000 žena (22).

U svijetu je karcinom vrata maternice drugi po učestalosti od zloćudnih novotvorina u žena. U Hrvatskoj je po incidenciji deveti po redu te od njega obolijeva oko 350 žena na godinu (u 2009. godini 369 žena) (6). Svake godine od karcinoma vrata maternice umre oko 100 žena (u 2009. godini 114 žena).

Incidencija karcinoma vrata maternice u razdoblju od 1988. do 2008. godine prikazana je u tablici 5. U zadnja dva desetljeća incidencija raka vrata maternice u RH bila je u blago silaznom trendu s padom od 1% na godinu, no zadnjih desetak godina incidencija se stabilizira i nema više statistički značajnog pada (32). U 2009. bilo je 369 novooboljelih žena (stopa 16,0/100.000, dobno standardizirana stopa 11,1/100.000).

Ranim otkrivanjem i djelotvornim terapijskim postupcima posljedice obolijevanja mogu se ublažiti, odnosno izbjeći smrtni ishod. Jedan od ciljeva sprječavanja i suzbijanja posljedica zaražavanja HPV-infekcijom jest i otkrivanje displazije vrata maternice u što ranijoj fazi. Kretanja dostupnih podataka o incidenciji karcinoma vrata maternice i karcinoma *in situ* (CINIII) prikazana su na slici 2.

Razvidno je da se u promatranom razdoblju uočava trend porasta incidencije karcinoma *in situ*, uz relativnu stagnaciju incidencije karcinoma vrata maternice. U 2004. godi-

Tablica 4. Broj žena fertile dobi, živorođene djece, broj pobačaja ukupno, spontanijih pobačaja i stope na 1.000 žena fertile dobi

Godina	Broj žena fertile dobi	Broj živorođene djece	Opća stopa fertiliteta	Pobačaji ukupno	Broj pobačaja/1.000 žena fertile dobi	Spontani pobačaji	%	Broj spontanijih pobačaja/1.000 žena fertile dobi
1994.	1.167.465	48.584	44,4	26.014	22,28	3.396	13,1	2,9
1996.	1.086.025	47.792	49,5	19.634	18,02	3.520	17,9	3,2
1998.	1.087.853	47.068	43,3	15.292	14,06	3.180	20,8	2,9
2000.	1.057.247	43.746	41,4	13.870	13,12	2.666	19,2	2,5
2002.	1.080.121	39.697	36,7	12.002	11,11	2.313	19,3	2,1
2004.	1.074.066	40.307	37,5	10.288	9,52	1.802	17,5	1,7
2006.	1.061.800	41.446	39	10.224	9,65	1.803	17,6	1,7
2008.	1.047.430	43.753	42	10.616	10,14	1.691	15,9	1,6
2010.	1.028.120	43.361	42,2	10.150	9,87	1.413	14	1,4

Tablica 5. Incidencija karcinoma vrata maternice u Hrvatskoj, gruba i dobnostandardizirana stopa od 1988. do 2008. godine

Godina	Incidencija karcinoma vrata maternice		
	Incidencija	Gruba stopa	Dobno standardizirana stopa (svjetsko stanovništvo)
1988.	406	17,5	12,2
1989.	429	18,5	13,3
1990.	399	17,1	11,9
1991.	340	14,5	10,3
1992.	375	15,8	11
1993.	415	17,3	12,5
1994.	405	16,8	12
1995.	416	17,2	11,9
1996.	365	15,1	10,5
1997.	394	16,4	11,2
1998.	358	15,1	10,2
1999.	403	17,1	11,4
2000.	426	18,2	12,7
2001.	320	13,8	9,7
2002.	363	15,7	10,7
2003.	314	13,6	9,1
2004.	330	14,3	9,8
2005.	320	13,9	9,4
2006.	345	15	10,4
2007.	387	16,9	11,3
2008.	359	15,7	10,2

ni bilo je registrirano više karcinoma vrata maternice nego karcinoma *in situ*, dok je u 2009. godini registrirano dvostruko više karcinoma *in situ* nego karcinoma vrata maternice. Unatoč mogućoj kritičnosti prema obuhvatu registracije i možebitnom nedostatku svih podataka, na nacionalnoj se razini ipak uočava ohrabrujući trend ranije dijagnostike zloćudne bolesti, što omogućava i primjenu svih raspoloživih terapijskih zahvata.

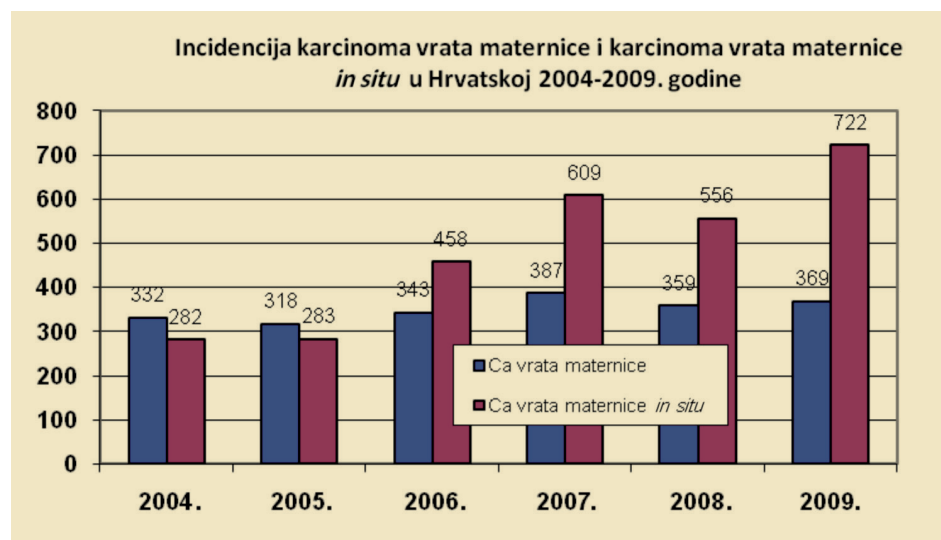
Pojavnost ranih displazija vrata maternice nije moguće rutinski pratiti, jer nema pojedinačnih podataka o ambulantno utvrđenim dijagnozama i liječenim pacijenticama. Djelomičan uvid u veličinu problema može se steći samo praćenjem hospitalizacija žena s dijagnozom displazije, a takvih je u posljednjih desetak godina oko 2.000 na godinu u svim bolnicama Hrvatske (10). Najviše ih je hospitalizirano u dobi od 40 do 49, a zatim u dobi od 30 do 39 godina.

Usporedba stope smrtnosti od karcinoma vrata maternice u Hrvatskoj i nekim europskim zemljama prikazana je na slici 3.

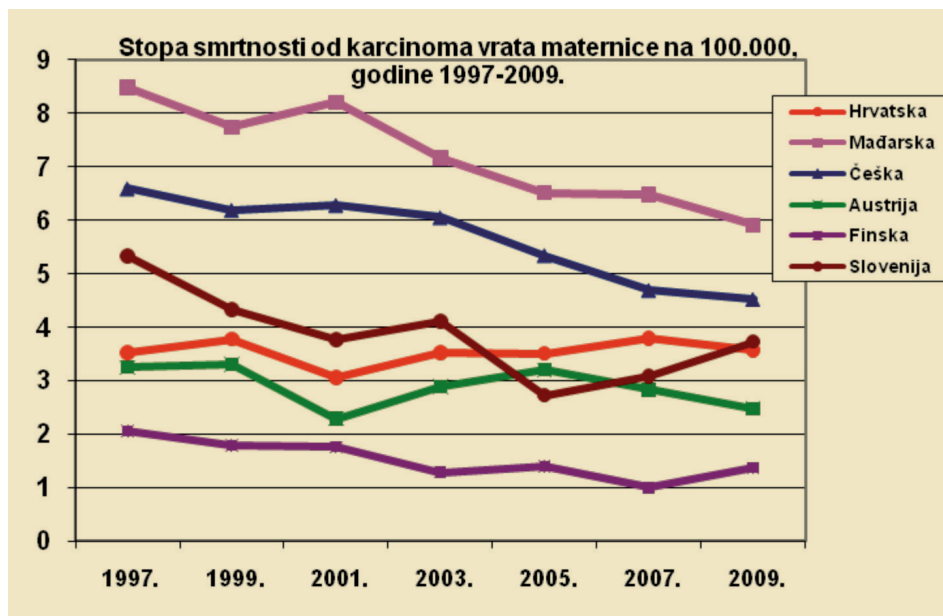
U europskoj je regiji smrtnost od karcinoma vrata maternice za dob od 0 do 64 godine najniža na Cipru (0,9/100.000) i u Finskoj (1,4/100.000), a najviša u Rumunjskoj (13,1/100.000). Slika 2. pokazuje usporedbu umiranja od karcinoma vrata maternice među nekim europskim zemljama te je razvidno da je u Hrvatskoj situacija bolja nego u npr. Mađarskoj i Češkoj, a lošija nego u Finskoj i Austriji (33).

Prevenција i sprječavanje spolno prenosivih infekcija

Prevenција i kontrola spolno prenosivih infekcija treba biti integralni dio sveobuhvatnog sustava zdravstvenih službi usmjerenih spolnom i reproduktivnom zdravlju, dostupnih i raspoloživih osobito rizičnim populacijskim skupinama kao što su adolescenti i žene reproduktivne dobi. U sveobuhvatnom pristupu spolnosti i reproduktivnom zdravlju



Slika 2. Incidencija karcinoma vrata maternice i karcinoma vrata maternice *in situ* u Hrvatskoj od 2004. do 2009. godine



Slika 3. Stopa smrtnosti od karcinoma vrata maternice u Hrvatskoj i nekim europskim zemljama od 1997. do 2009. godine

pozornost i aktivnosti treba usmjeravati na rizične čimbenike kao rano stupanje u seksualne odnose, promiskuitet, nedovoljnu uporabu kontracepcije i nedovoljno prepoznavanje rizika. Imajući na umu dugačko razdoblje od započinjanja spolne aktivnosti do ostvarivanja trajne veze, stupanja u brak i roditeljstva, koji su u današnjem društvu sve kasniji, mlade bi trebalo osposobiti za odgovorno ponašanje i osigurati sve dostupne metode sprječavanja i suzbijanja spolno prenosivih infekcija. Taj pristup uključuje edukaciju, redovitu uporabu zaštite, cijepljenje protiv HPV-infekcije i redovite liječničke kontrole. Oportunistički probir koji se sada u Hrvatskoj primjenjuje trebalo bi nastojati što prije zamijeniti nacionalnim probirom na karcinom vrata maternice.

Raspoloživost, dostupnost i odgovarajuće djelovanje zdravstvenih službi i za rano prepoznavanje i liječenje i za savjetovanje o seksualnom i reproduktivnom zdravlju jednako je važan preduvjet i za sprječavanje širenja SPI i za općenitu zaštitu reproduktivnog i spolnog zdravlja. Stoga su, uz postojeće djelatnosti, predložena kao nužna i po-

trebna nadopuna Savjetovališta za zaštitu reproduktivnog zdravlja adolescenata, i to dokumentom Radne skupine Ministarstva zdravlja.

Cjepivo protiv infekcije humanim papilomavirusom rezultat je napora i znanstvenih dokaza o povezanosti infekcije humanim papilomavirusom i raka vrata maternice i drugih dijelova spolnog sustava. U dosadašnjoj povijesti tretmana zloćudnih novotvorina prvi je put otvorena mogućnost cijepljenja kao djelotvorne metode sprječavanja razvoja raka. Raspoloživa cjepiva (četverovalentno protiv tipova 6, 11, 16 i 18) te dvovalentno (protiv tipova 16 i 18) vjerojatno će u budućnosti izmijeniti sliku učestalosti i proširenosti infekcije osobito u ženskoj populaciji. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije u 21 europskoj zemlji cjepivo je postalo dio nacionalnih programa cijepljenja (34). Referentni centar za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo preporučuje neobavezno cijepljenje protiv HPV-infekcije učenica osmog razreda osnovne škole te djevojaka od 15 do 18 godina koje nisu spolno aktivne, radi smanjenja rizika od HPV-infekcija i razvoja karcinoma vrata maternice (35).

Literatura

1. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006-2015. WHO, Geneva 2006.
2. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. WHO Geneva 2001.
3. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. URL: wwwnc.cdc.gov/std/ dostupno: 12.3.2012.
4. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2011. European Centre for Disease Prevention and Control 2011.
5. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. European Centre for Disease Prevention and Control 2010.
6. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis 2010. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2011.
7. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis 2009. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2010.
8. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis 2007. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2008.
9. www.data.euro.who.int/cisid/ ; dostupno: 3.1.2009.
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, interni podatci bolničkog morbiditeta.
11. BAKKEN IJ, GHADERI S. Incidence of pelvic inflammatory disease in a large cohort of women tested for Chlamydia trachomatis: a historical follow-up study. *BMC Infect Dis.* Aug 14 2009;9(1):130.
12. ROSS JD. Is *Mycoplasma genitalium* a cause of pelvic inflammatory disease? *Infect Dis Clin North Am* 2005;19(2):407-13.
13. CHERPES TL, WIESENFELD HC, MELAN MA, KENT JA i sur. The associations between pelvic inflammatory disease, *Trichomonas vaginalis* infection, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis.* 2006;33:747-52.
14. BRUNHAM RC, KIMANI J, BWAYO J i sur. The epidemiology of Chlamydia trachomatis within a sexually transmitted diseases core group. *J Infect Dis* 1996; 173(4):950-6.
15. KOUMANS EH, KENDRICK JS. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda. *Sex Transm Dis* 2001;28(5):292-7.
16. NESS RB, HILLIER SL, KIP KE i sur. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):761-9.
17. KINNUNEN A, MOLANDER P, MORRISON R i sur. Chlamydial heat shock protein 60-specific T cells in inflamed salpingeal tissue. *Fertil Steril* 2002;77(1):162-6.
18. MAKEPEACE BL, WATT PJ, HECKELS JE, CHRISTODOULIDES M. Interactions of *Neisseria gonorrhoeae* with mature human macrophage opacity proteins influence production of proinflammatory cytokines. *Infect Immun* 2001;69(3):1909-13.
19. CHAMPION JD, PIPER J, SHAIN RN, PERDUE ST, NEWTON ER. Minority women with sexually transmitted diseases: sexual abuse and risk for pelvic inflammatory disease. *Res Nurs Health* 2001;24(1):38-43.
20. NESS RB, SOPER DE, HOLLEY RL i sur. Hormonal and barrier contraception and risk of upper genital tract disease in the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) study. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 2001;185(1):121-7.
21. MEIRIK O. Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception.* 2007;06;75(6 Suppl):S41-7.
22. LOW N, BROUTET N, ADU-SARKODIE Y, BARTON P, HOSSAIN M, HAWKES S. Global control of sexually transmitted infections. *Lancet* 2006;368(9551):2001-16.
23. World Health Organization. Sexually transmitted infections. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>. dostupno: 2.2.2011.
24. SORBYE IK, JERVE F, STAFF AC. Reduction in hospitalized women with pelvic inflammatory disease in Oslo over the past decade. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(3):290-6.
25. <http://data.euro.who.int/hmdb/index.php>. dostupno: 14.2.2012.
26. SCHOLLES D, STERGACHIS A, HEIDRICH FE, ANDRILLA H, HOLMES KK, STAMM WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1362-6.
27. US Preventive Services Task Force. Available at . Screening for Chlamydial Infection. Available at <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfchl.htm>. dostupno: 26.3.2010.
28. BAUD D, GOY G, JATON K i sur. Role of Chlamydia trachomatis in miscarriage. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(9):1630-5.
29. MAGO T, KLUZ S, CHRUCIEL A, OBRZUT B, SKRET A. The PCR assessed prevalence of Chlamydia trachomatis in aborted tissues. *Med Wieku Rozwoj* 2005;9(1):43-8.
30. WILKOWSKA-TROJNIEL M, ZDRODOWSKA-STEFANOW B, OSTASZEWSKA-PUCHALSKA I, REDKO S, PRZEPIEĆ J, ZDRODOWSKI M. The influence of Chlamydia trachomatis infection on spontaneous abortions. *Adv Med Sci.* 2009;54(1):86-90.
31. De la TORRE E, MULLA MJ, YU AG, LEE SJ, KAVATHAS PB, ABRAHAMS VM. Chlamydia trachomatis infection modulates trophoblast cytokine/chemokine production. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19265152> - # 2009; 15;182(6):3735-45.
32. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak, 2012.
33. European Health for All Database (HFA-DB), WHO Regional Office for Europe. Updated: January 2012. URL: <http://data.euro.who.int/hfad/>: dostupno: 1.03.2012.
34. WHO, Comprehensive Cervical Cancer Prevention and Control Meeting, May 2011. <http://www.slideshare.net/bsc-coalition/4-liudmila-mosnahpv-vaccination-in-e>
35. Ministarstvo zdravlja. Godišnji provedbeni plan obveznog cijepljenja 2011. program 2. Zagreb, 2011.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Marina Kuzman, dr. med.
Hrvatski zavod za javno zdravstvo
10000 Zagreb, Rockefellerova 7
e-mail: marina.kuzman@hzjz.hr

Primljeno/Received:

15. 3. 2012.
March 15, 2012

Prihvaćeno/Accepted:

19. 3. 2012.
March 19, 2012