

## Gonoreja danas

### *Gonorrhoea Today*

**Andrija Stanimirović<sup>1</sup>, Goran Vujić<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Zdravstveno veleučilište u Zagrebu

10000 Zagreb, Mlinarska cesta 38

<sup>2</sup>Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Petrova 13

**Sažetak** Gonoreja je najčešća bakterijska spolno prenosiva bolest u svijetu i endemska je infekcija već stoljećima. Usprkos dugogodišnjoj upotrebi različitih antibiotika, specifičnih za terapiju ove bolesti, gonoreja i dalje ostaje jednim od vodećih javnozdravstvenih problema. Uzrok su tomu nedostupnost dijagnostičkih metoda, kao i neadekvatna terapija, posebice u određenim socioekonomskim grupama i u velikom dijelu zemalja u razvoju; također, s druge strane, sve je veći broj sojeva *Neisseriae gonorrhoeae* koji su rezistentni na klasične penicilinske, tetraciklinske i kinolonske preparate pa čak i na azitromicin. Stoga je terapija gonoreje i dalje izazov u praksi liječnika dermatovenerologa, ginekologa i infektologa. Treba naglasiti da gonokokna infekcija primarno zahvaća genitalnu i uretralnu sluznicu, no može zahvatiti i druge sluznice (orofaringalna, analna), kao i druge organske sustave (zdjelična upalna bolest, diseminirana gonokokna infekcija) te time dovodi i do ozbiljnih komplikacija i posljedica od kojih je najčešća neplodnost, što također pridaje javnozdravstvenu važnost ovoj spolno prenosivoj bolesti.

**Ključne riječi:** gonoreja, javnozdravstveni problem, terapija, komplikacije

**Summary** Gonorrhoea is the most common bacterial STD in the world and it has been endemic for many centuries. Despite a long time use of various antimicrobials specific for this disease, gonorrhoea remains one of the leading public health problems. The high prevalence in developing countries is largely related to poor accessibility to diagnostic tests and appropriate treatments; on the other hand, the development of resistant gonococcal strains to classic penicillins, tetracyclines, quinolones and even azithromycin is obvious and represents the therapeutic challenge for dermatovenereologists, gynecologists and infectologists. It should be pointed out that the gonococcal infection primarily affects the genital and urethral mucosa, but it can also affect other mucosal surfaces (oropharyngeal, anal) and body systems (pelvic inflammatory disease, disseminated gonococcal infection). Therefore, it may result in severe complications and sequelae, infertility being one of the most common, which impart public health importance to this STD.

**Key words:** gonorrhoea, public health problem, therapy, complications

Gonoreja je spolno prenosiva bakterijska infekcija uzrokovana gram-negativnim aerobnim diplokokom *Neisseria gonorrhoeae*; bolest ponajprije zahvaća cilindričnu genitalnu i uretralnu sluznicu u muškaraca i žena, no može zahvatiti i druge sluznice (orofaringalna, analna), kao i druge regije organizma (zdjelična upalna bolest, diseminirana gonokokna infekcija). Gonoreja je endemska infekcija u svijetu već stoljećima; prvi opisi potječu najvjerojatnije iz Biblije; Feničani, Perzijanci i Egipćani poznavali su ovu bolest, no ime joj je dao glasoviti rimski liječnik Galen. Galen je pogrešno mislio da se iscjedak kod gonoreje (*Rheos*) sastoji od sjemena (*Gonos*) te je bolest nazvao *gonorrhoea*, što znači istjecanje sjemena.

Od najranije povijesti pa do naših dana gonoreja je kontinuirani javnozdravstveni problem s ozbiljnim utjecajem na spolno zdravlje, kao i mogućim ozbiljnim posljedicama kao

što su sterilnost, sljepoća, a u nekim slučajevima i smrt.

Usprkos višedesetljetnoj upotrebi antibiotika specifičnih za terapiju ove bakterijske bolesti, gonoreja i dalje ostaje jedan od vodećih javnozdravstvenih problema među SPB u svijetu, a posebice u siromašnim zemljama i zemljama u razvoju. Novije epidemiološke studije pokazuju da infekcija gonorejom olakšava nastanak drugih SPB, pa i infekciju HIV-om (1).

### *Epidemiologija*

Gonoreja je najčešća bakterijska spolno prenosiva bolest u svijetu. Međutim, postoje razlike u pojavnosti i epidemiološkim pokazateljima gonoreje među siromašnim zemljama i zemljama u razvoju u odnosu na razvijene zemlje.

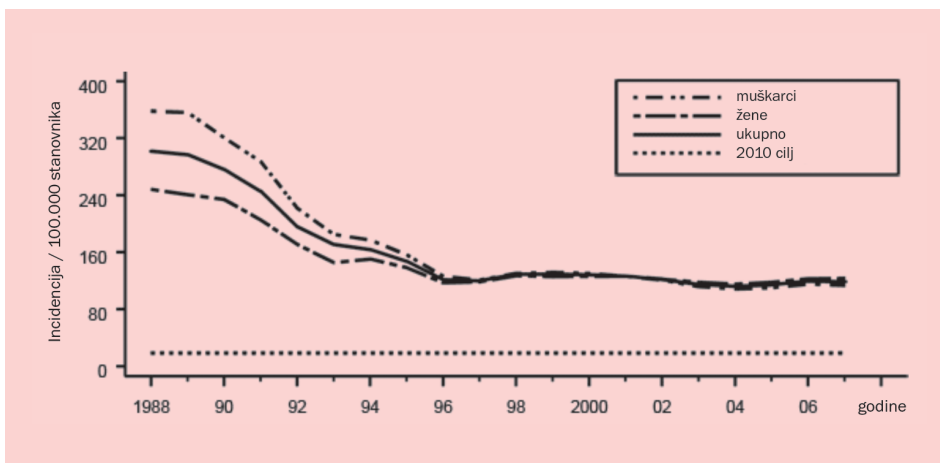
Primjerice, mnogobrojna istraživanja provedena u Africi u posljednjem desetljeću pokazuju da je *Neisseria gonorrhoeae* najvažniji uzročnik uretritisa u muškaraca, uključujući 53-80% slučajeva; odgovarajuća proporcija za *Chlamydia trachomatis* iznosi samo 3-16% (1). Prevalencija gonokokne infekcije među ženama u zemljama u razvoju, također u Africi, iznimno je visoka te iznosi između 20-40% u populaciji prostitutki te između 3-10% u populaciji trudnica (1). Visoka prevalencija gonoreje u siromašnim zemljama i zemljama u razvoju povezana je ponajprije s nedostupnošću odgovarajućih dijagnostičkih postupaka, kao i odgovarajuće terapije. Nepravilna upotreba antibiotika pridonosi razvoju rezistentnih sojeva; u mnogim zemljama proporcija gonokoknih sojeva rezistentnih na antibiotike izrazito je visoka; soj *Neisseria gonorrhoeae* koji producira penicilinazu (PPNG) nalazi se u 15-80% izoliranih sojeva, a rezistencija na tetracikline varira između 20-65% izolata. Rezistencija na druge antibiotike, uključujući kinolone (ciprofloksacin) također je u izrazitom porastu u posljednjoj dekadi te se i ovi lijekovi u terapiji gonokokne infekcije napuštaju.

Što se tiče razvijenih zemalja, epidemiološka je slika drugačija. Pojavnost gonoreje opada u gotovo svim zapadnim zemljama; dobar je primjer Švedska, gdje se prevalencija gonoreje smanjuje s 487 prijavljenih slučajeva na 100.000

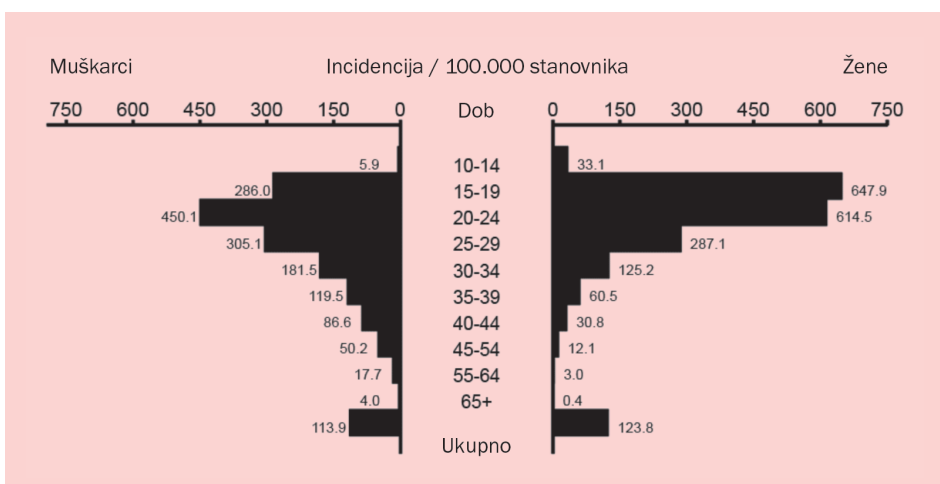
stanovnika u 1970. godini na 31/100.000 u 1987. do ispod 10/100.000 u 1994. do danas. Smanjuje se i omjer broja prijavljenih slučajeva u muškaraca i žena; ove pozitivne promjene naravno možemo povezati s unaprijeđenjem screening programa za žene i poboljšanjem otkrivanja zaraženih partnera.

Najbolji i najkonzistentniji epidemiološki podaci postoje za Sjedinjene Američke Države. Gonoreja je druga po učestalosti spolno prenosiva bolest u SAD-u nakon *Chlamydiae trachomatis*.

Prevalencija gonoreje u SAD-u također opada; s prijavljena 473 na 100.000 u 1975. godini, smanjuje se na 150/100.000 u 1995. g., a učestalost gonoreje dosegla je plato u zadnjih desetak godina s prevalencijom od 118,9 na 100.000 stanovnika u 2007. godini. Broj novooboljelih od gonoreje u SAD-u u 2007. godini iznosio je 355.971, što je 0,7% manje nego u 2006. Pojavnost gonoreje nešto je viša u žena. Ova konverzija nastala je unatrag zadnjih desetak godina te u 2007. godini iznosi 125,5 prema 113,7/100.000 u korist žena (slika 1.). U odnosu na dob, najveći broj oboljelih je u dobi od 19 do 24 godine, s prevalencijom od 450,1 (muškarci) do 647,9 (žene) na 100.000 u navedenoj dobi (slika 2). Unatrag pet godina zamjetno je povećanje broja oboljelih u navedenoj dobnoj skupini za



Slika 1. Incidenca gonoreje u SAD-u prema spolu (1988-2006) (izvor: citat br. 2)



Slika 2. Incidenca gonoreje prema dobi u SAD-u 2006. (izvor: citat br. 2)

nešto više od 10%. Afroamerikanci obolijevaju 19,1 puta češće od bijelaca; 662,9 prema 34,7/100.000. Raspodjela oboljelih u odnosu na rasu nije se promijenila unatrag 5 godina. Zabrinjava što nije došlo do očekivanog pada prevalencije.

Poseban je problem kontinuirano visoka učestalost u mladim dobnim skupinama, među Afroamerikancima te u nekim geografskim regijama (2). Smanjena mogućnost pristupa screening programima, kao i nemogućnost otkrivanja zaraženih partnera u skupinama stanovništva s nižim socijalno-ekonomskim statusom odgovorna je za kontinuirano relativno visoku učestalost; obratno, postepeno, ali ipak kontinuirano polagano smanjenje učestalosti povezuje se s promjenama ponašanja koje rezultiraju strahom od AIDS-a.

Epidemiološki prioriteti u svrhu eliminacije ili pak redukcije na vrlo nisku stopu pojavnosti uključuju praćenje, istraživanje, kontroliranu strategiju i javnozdravstvene akcije i programe.

Aktivnosti praćenja izvora i traga infekcije moraju se odnositi ponajprije na slučajeve gonoreje s izoliranim rezistentnim sojevima (posebice sojevi rezistentni na kinolone ili cefalosporine) ili sojevi preneseni putovanjem/zarazom u inozemstvu.

Istraživanja seksualnog ponašanja i pažljivo pripremljene etnografske studije važne su u svrhu pripreme programa prevencije. Epidemiološke studije upotrebe neinvazivnih dijagnostičkih metoda kao što su NAAT-testovi uzoraka urina važne su u svrhu otkrivanja visokorizičnih skupina za gonokoknu infekciju.

Naposljetku, javnozdravstveni programi trebali bi svim skupinama stanovništva omogućiti široko dostupan, brz i besplatan pristup terapiji gonokokne infekcije (naravno i ostalih SPB).

## Faktori rizika

Postoji velik broj faktora rizika za prijenos i obolijevanje od gonoreje. Lociranje skupina stanovništva s više faktora rizika poglavito je značajno u cilju provođenja programa prevencije za rizične skupine.

Neki od najvažnijih faktora rizika su:

- muškarci i žene < 25 godina
- preboljela infekcija *N. gonorrhoeae*
- ostale spolno prenosive bolesti
- mnogobrojni seksualni partneri
- neuporaba barijernih metoda zaštite
- prostitucija
- homoseksualci muškog spola
- Afroamerikanci
- nizak socioekonomski status

## Klinička slika

Infekcija se prenosi najčešće spolnim kontaktom: vaginalnim putem, oralno ili analno. Budući da je bakterija *N. gonorrhoeae* izrazito osjetljiva na čimbenike okoliša, drugi načini prijenosa bolesti su izuzetno rijetki. Muškarci imaju 20% šansi obolijevanja nakon odnosa sa zaraženom ženom, dok 50% žena oboli nakon odnosa s muškarcem koji boluje od gonoreje. Novorođenče može oboljeti od gonoreje prolaskom kroz porođajni kanal oboljele majke (3). Trajanje inkubacije bolesti iznosi tipično između 4-7 dana, no ima slučajeva gdje se prvi simptomi bolesti javljaju 12 sati od trenutka infekcije, pa sve do 15-30 dana od kontakta sa zaraženim seksualnim partnerom. Dužina inkubacije ovisi o virulenciji uzročnika i načinu reakcije organizma domaćina. Između 30-60% oboljelih ima asimptomatski ili supklinički oblik bolesti (4). Probir oboljelih od gonoreje pokazao se uspješnim u rizičnim populacijama poglavito iz razloga što većina oboljelih ima asimptomatski supklinički tijek bolesti. Probir opće populacije nije pokazao zadovoljavajuće rezultate te se ne provodi.

Gonoreja zahvaća ponajprije genitalni sustav, no treba naglasiti da može zahvatiti i druge organske sustave na osnovi čega se manifestira različitim simptomima. S obzirom na to da je klinička slika gonoreje nepromijenjena u posljednjim desetljećima, a njezini se opisi mogu naći u mnogim udžbenicima dermatovenerologije i ginekologije, ovdje ukratko navodimo samo najvažnija obilježja.

### Infekcija *N. gonorrhoeae* u žena

Najčešća je infekcija vrata maternice i uretre, a vrlo rijetko rodnice i vulve. Izražena se infekcija manifestira obilnim gnojnim iscjekom, dizurijom, neredovitim menstrualnim krvarenjem i krvarenjem nakon seksualnog odnosa. U najvećem broju slučajeva infekcija vrata maternice (cerviksa) javlja se u kombinaciji s infekcijom uretre. Ascendentno širenje bolesti dovodi do nastanka zdjelične upalne bolesti s bolima, grčevima, povišenom temperaturom, nepravilnim krvarenjima, povraćanjem i drugim simptomima. Infekcije uzrokovane *Neisseriom gonorrhoeae*, jednako kao i one *Chlamydom trachomatis*, važne su jer su najčešći uzrok zdjelične upalne bolesti u žena. Zdjelična upalna bolest rezultira ozbiljnim posljedicama kao što su kronična bol u zdjelici, često izvanmaternična trudnoća, a naposljetku i infertilitet.

### Infekcija *N. gonorrhoeae* u muškaraca

U muškaraca se gonoreja manifestira izraženijim simptomima nego u žena; uretritis je akutan i jak; prisuni su svjež, pečenje uretre, učestalo i bolno mokrenje te obilan purulentan žućkastozelenkasti iscjedak (uretritis anterior); proširenjem infekcije na stražnji dio uretre javlja se još učestalije mokrenje, bolne erekcije, tupa bol u medici te povišena temperatura. Daljnje česte lokalne komplikacije su gonokokni epididimitis s bolnošću i otokom testisa i epididimisa te gonokokni prostatitis (boli, jake dizurične smetnje, apscesi, fistule).

Infekcije rektuma (gonokokni proktitis) i ždrijela (gonokokni faringitis) u oba su spola najčešće asimptomatske, inače, kod proktitisa se javljaju tenezmi, svrbež, sekret ili krvarenje iz rektuma, a kod faringitisa pak mukopurulentni eksudat ždrijela.

Asimptomatska gonoreja stalni je neotkriveni izvor infekcije, a nosi opasnost da kod nje nastanu komplikacije ili diseminirana gonokokna infekcija. Žene puno čeće (do 75%) nego muškarci (1-2%) boluju od asimptomatske genitalne gonoreje; asimptomatska anorektalna gonoreja puno je češća među homoseksualcima u odnosu na heteroseksualce.

## Komplikacije

Asimptomatska gonoreja ili neliječena/neadekvatno liječena gonoreja može rezultirati različitim komplikacijama kao što su upalna zdjelična bolest, neplodnost ili pak korioamnionitis te septički abortus u žena, u novorođenčadi neonatalna oftalmija, a u oba spola (ipak danas rijetko) perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtisov sindrom) (4).

Sistemska širenje bolesti ili diseminirana gonokokna infekcija (DGI) rezultira nastankom asimetričnog tendosinovitisa, septičkog artritisa s čestim petehijalnim i pustuloznim promjenama na koži. DGI je rjeđe komplicirana endokarditisom i meningitisom. Neki sojevi *N. gonorrhoeae* koji uzrokuju DGI pokazuju tek minimalnu urogenitalnu inflamaciju.

## Dijagnostika

Laboratorijski testovi kod gonoreje uključuju sljedeće procedure: bojenje po Gramu, kulturu, Nucleic Acid Amplification Tests (NAATs) te testove za dijagnostiku ostalih SPB.

Bojenje po Gramu je klasična, brza i jeftina metoda. Treba naglasiti da je ova metoda osjetljiva i specifična za muškarce s uretralnim iscjetkom; međutim, negativno bojenje po Gramu ne isključuje infekciju u asimptomatskih muškaraca. Osjetljivost i specifičnost ove metode znatno su niže za endocervikalne i rektalne uzorke, a metoda nije pogodna za orofaringalne uzorke.

Kultura gonokoka je osjetljiva i specifična metoda, ali budući da su gonokoki osjetljivi mikroorganizmi, uzorci uzeti obriskom moraju se vrlo brzo prenijeti u odgovarajući medij (modificirani Thayer-Martinov medij) i nasaditi. Rezultati rasta u kulturi vidljivi su za 24-48 sati te je potrebno započeti empirijsku terapiju prije nalaza.

Nucleic Acid Amplification Tests (NAATs) – testovi amplifikacije nukleinske kiseline najosjetljiviji su i najspecifičniji; oni otkrivaju, tj. amplificiraju DNK *Neisseriae gonorrhoeae*. Danas su raspoloživi različiti NAAT-testovi, koji detektiraju *N. gonorrhoeae* u obrisku uretre muškaraca, endocervikalnom brisu žena te u urinu kod oba spola. Ovi su testovi brži od kulture, specifičniji od imunoeseja i ne zahtijevaju detekciju vidljivih mikroorganizama.

Što se tiče testova za detekciju ostalih SPB, kod potvrde-

nih slučajeva gonoreje, moraju se napraviti serološki testovi na sifilis, kao i probirni testovi na klamidijску infekciju.

Probir (screening): kod asimptomatskih pacijenata s visokim rizikom od SPB može se vršiti screening NAAT-testovima na uzorcima urina.

U ovu skupinu ulaze pacijenti s prethodnom povijesti SPB, pacijenti s visokorizičnim ponašanjem (prostitutke, multipli partneri, odnosi bez kondoma), seksualno aktivni odrasli i adolescenti mlađi od 24 godine, kao i trudnice mlađe od 24 godine.

## Liječenje

Najvažnije novosti u posljednjih desetak godina nastale su u preporukama za liječenje gonokokne infekcije.

Kao što je već navedeno, zbog izrazitog porasta sojeva *Neisseria gonorrhoeae* koji produciraju penicilinazu (PPNG), koji se nalaze u 15-80% izoliranih sojeva te sojeva s rezistencijom na tetracikline koja varira između 20-65% izolata, penicilinski i tetraciklinski se preparati već dugo ne rabe u terapiji gonoreje te su pripali povijesti medicine, barem što se tiče ove spolno prenosive bolesti.

Početak devedesetih godina infekcija *N. gonorrhoeae* standardno se liječila fluorokinolonima (ciprofloksacin, ofloksacin ili levofloksacin), poglavito zbog njihove visoke efikasnosti, raspoloživosti i jednostavne primjene (peroralna primjena u jednoj dozi). Međutim, zbog pojave i kinolon-rezistentnih sojeva gonokoka (porast u SAD-u od 0,6% u 2001. na 6,7% u 2006.) od 2000. godine dolazi do selektivne redukcije primjene fluorokinolona, da bi se ta terapija izostavila iz upotrebe u SAD-u i Velikoj Britaniji 2006. godine, a na osnovi preporuke CDC-a (Center for Disease Control) – Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006 (5, 6).

Terapija izbora danas u liječenju gonoreje su cefalosporinski preparati.

Nekomplicirana urogenitalna ili anorektalna infekcija gonorejom liječi se jednokratno intramuskularno ceftriaksonom u dozi od 125 mg ili jednokratno peroralno cefiksimumom u dozi od 400 mg.

Budući da se gonokokna infekcija u većini slučajeva javlja konkomitantno s infekcijom *C. trachomatis*, indicirano je i paralelno liječenje klamidijske infekcije jednokratno azitromicinom 1 gram *per os* ili doksiciklinom 2 x 100 mg/7 dana, kod svih oblika gonoreje; ova se terapija ne provodi jedino ako je dijagnostičkim metodama sigurno isključena klamidijška infekcija (5).

Alternativna jednokratna parenteralna terapija gonoreje uključuje također cefalosporinske preparate: ceftizoksimum 500 mg, cefoksitin 2 mg + probenecid 1 g *per os* ili cefoksatim 500 mg.

Cefalosporinska peroralna terapija ima jednaku učinkovitost kao liječenje ceftriaksonom. Oboljelima koji su alergični na penicilinske ili cefalosporinske pripravke preporučuje se spektinomycin jednokratno u dozi od 2 g im.

Gonokokna upala ždrijela u najvećem je broju slučajeva asimptomatska i teško se eradiciira u odnosu na genitourinarni i anogenitalni oblik bolesti. Liječenje se provodi ceftriaksonom u jednokratnoj intramuskularnoj dozi od 125 mg. Cefalosporinski peroralni preparati nisu se pokazali uspješnima u liječenju gonokokne upale ždrijela te se ne preporučuju (6).

Diseminiranu gonokoknu infekciju (DGI) preporučuje se liječiti ceftriaksonom 1 g/24 h iv., poglavito ako su prisutne očite promjene na sluznicama. Alternativno se liječenje DGI može provoditi i drugim cefalosporinima (cefotaksim 1 g iv. svakih 8 h; ceftizoksime 1 g iv. svakih 8 sati) ili pak i spektinomycinom u dozi od 2 g im. svakih 12 sati. Liječenje se provodi i 24-48 sati nakon evidentnoga kliničkog poboljšanja. Nakon toga preporučuje se nastavak liječenja peroralnom primjenom cefiksima 2 x 400 mg/dan ili cefpodoksima 2 x 400 mg/dan tijekom još 4 do 7 dana. Treba provesti i paralelnu antiklamidijsku terapiju.

Fluorokinoni su također sljedeći izbor u liječenju DGI ako se antibiogramom dokaže rezistencija na gore navedene cefalosporinske preparate.

U liječenju zdjelične upalne bolesti preporučeno je liječenje započeti cefoksitinom 2 g iv. svakih 12 sati uz doksiciklin 2 x 100 mg *per os* ili klindamicinom 900 mg iv. svakih 8 sati uz gentamicin 2 mg/kg iv. ili im. svakih 8 sati. Alternativno se kod alergičnih pacijenata može primijeniti i ampicilin 3 g iv. svakih 6 sati uz doksiciklin 100 mg *per os* svakih 12 sati.

U liječenju gonokoknog epididimitisa preporučuje se ceftriakson 250 mg im. jednokratno, uz doksiciklin 100 mg *per os*/10 dana, ili kod nepodnošenja kombinacija ofloksacina i levofloksacina.

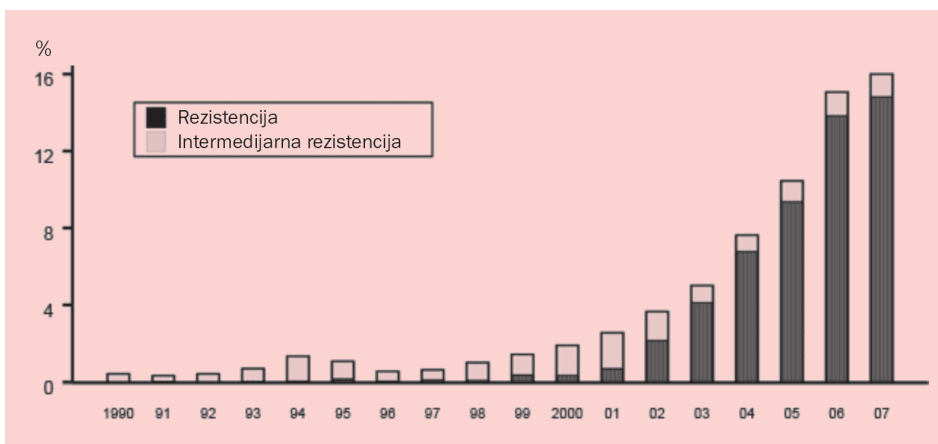
Liječenje nekomplikirane gonoreje (anogenitalna, genitourinarna i faringalna) može se s velikom učinkovitošću provesti i azitromicinom jednokratno u dozi od 2 g peroralno. Međutim, ovaj se oblik liječenja u SAD-u ne preporučuje zbog povećanja rezistencije od 1999. godine (rezistencija na azitromicin iznosi 2,2-5%). Zbog navedenog, azitromicin u liječenju nekomplikirane gonoreje preporučljivo je rabiti kod pacijenata alergičnih na penicilin i cefalosporine (7-9).

Inače se azitromicin rabi kao dodatna terapija u slučajevima konkomitantne infekcije *C. trachomatis* (10).

Naglašavamo opet da su fluorokinoloni i ciprofloksacin (slika 3.) zbog visoke učestalosti rezistencije (do 22%) ukinuti u liječenju gonoreje u SAD-u i Velikoj Britaniji, a i mi bismo trebali slijediti te smjernice, jer je i kod nas očekivan porast broja rezistentnih sojeva.

### Praćenje (*Follow up*)

Naknadna testiranja kod liječenih od nekomplikiranih oblika gonoreje bez kliničkih znakova bolesti nisu indicirana. Oboljelima s perzistirajućim simptomima bolesti (duže od 7 dana), kao i u slučajevima brzog recidiviranja gonoreje potrebno je napraviti kulturu i nastaviti liječenje prema antibiogramu.



Slika 3. Rezistencija na ciprofloksacin (1990-2007) (izvor citat br. 7)

## Literatura

1. FLEMING DT, WASSERHEIT JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect*, 1999;75(1):3-17.
2. CDC. Increases in gonorrhoea - Eight western states, 2000-2005. *MMWR* 2007;56:222-225-17.
3. VAN DUYNHOVEN T (1999). "The epidemiology of Neisseria gonorrhoeae in Europe". *Microbes and Infection* 1 (6): 455-64.
4. KUMAR VINAY, ABBAS ABUL K, FAUSTO NELSON MITCHELL, RICHARD N. (2007). *Robbins Basic Pathology* (8th ed.). Saunders Elsevier. pp. 705-6.
5. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR* 2006;55(No. RR-11).
6. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2005 supplement: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) annual report, 2005. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2007.
7. CDC. Fluoroquinolone-resistance in Neisseria gonorrhoeae, Hawaii, 1999, and decreased susceptibility to azithromycin in N. gonorrhoeae, Missouri, 1999. *MMWR* 2000;49:833-7.
8. Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme GRASP Steering Group. GRASP year 2005 report. London, England: Health Protection Agency; 2006.
9. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2004 supplement: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) annual report, 2004. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2005.
10. Health Protection Agency. "The gonococcal resistance to antimicrobials surveillance programme: Annual report 2005"

---

### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. *Andrija Stanimirović, dr. med.*  
 Zdravstveno veleučilište u Zagrebu  
 10000 Zagreb, Mlinarska 38  
 e-mail adresa: a.stanimirovic@usa.net

### Primljeno / Received

19. 2. 2009.  
 February 19, 2009

### Prihvaćeno / Accepted

19. 2. 2009.  
 February 19, 2009