

ISSN 1846-2278



Zavod za



**javno
zdravstvo**
Dubrovačko-neretvanske županije

Vjesnik

prosinac 2020.

Godina XIX.

Broj 12

Tematski broj

SPOLNO ZDRAVLJE

ONLINE izdanje



Vjesnik je stručni javnozdravstveni časopis Zavoda za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije namijenjen prvenstveno zdravstvenim radnicima. Objavljuje teme iz područja prevencije bolesti i promicanja zdravlja.

Članci objavljeni u Vjesniku izražavaju mišljenje autora koje se ne mora podudarati sa stavom uredništva.

Izdavač

Zavod za javno zdravstvo
Dubrovačko-neretvanske županije

Za izdavača

Mato Lakić, dr. med.

Uredništvo

mr. Marija Mašanović, dr. med.
mr. Ankica Džono Boban, dr. med.
Mato Lakić, dr. med.
Matija Čale Mratović, dr. med.

Uređuje

Služba za promicanje zdravlja
Odjel za socijalnu medicinu

Dizajn

Dizajnerski studio m&m

Tisak

DES - Split

ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO
DUBROVAČKO-NERETVANSKE
ŽUPANIJE
Dr. Ante Šercera 4A, p.p. 58
20 001 Dubrovnik
tel. 020/341-000; fax: 020/341-099
Ravnatelj tel: 020/341-001
e-mail: ravnateljstvo@zzjzdnz.hr

Sadržaj

Spolno prenosive bolesti u Hrvatskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji posljednjih deset godina

Tatjana Nemeth Blažić
Mirjana Lana Kosanović Ličina

Str 4

Uloga školskog liječnika u promociji spolnog zdravlja mladih

Dragica Musulin
Mirna Benić

Str 8

Bakteriološka dijagnostika spolno prenosivih bolesti

Marija Krilanović

Str 10

Utjecaj kliničke citologije na spolno zdravlje

Svetlana Ančić Kulušić

Str 14

Infekcija HPV virusom - što trebamo znati?

Valentina Zovko Grilec
Ana Bakija-Konsuo

Str 17

Rak vrata maternice kao spolno prenosiva bolest

Marija Mašanović

Str 22

Sifilis – veliki imitator

Antonella Salvia Miloš

Str 28

Hepatitis - spolno prenosiva bolest

Ljiljana Betica Radić

Str 32

Karakteristike korisnika HIV savjetovališta Dubrovnik s reaktivnim nalazom

Marija Mašanović

Str 36

Eretilna disfunkcija – povijesni osvrt

Siniša Šoša
Jelena Nekić

Str 40

Neplodnost

Zoran Tešanović
Mara Tešanović

Str 43

Reprodukcijske odrednice stanovništva Dubrovačko-neretvanske županije

Ankica Džono Boban

Str 46

UVODNA RIJEČ

Uredništvo Vjesnika



Spolnost je oduvijek zaokupljala ljudski interes. Zdrav odnos prema spolnosti, prakticiranje sigurnih spolnih odnosa i razgovor o ovoj temi bez osjećaja nelagode, srama, krivice i straha od osude okoline važne su odrednice ljudskog zdravlja.

Spolno i reproduktivno zdravlje je stanje tjelesnog, emocionalnog, mentalnog i socijalnog blagostanja povezanog sa spolnošću, a ne samo odsutnost bolesti, disfunkcije ili nemoći. Ono podrazumijeva pozitivan i uvažavajući pristup seksualnosti i spolnim odnosima, mogućnost doživljavanja ugodnih i sigurnih spolnih iskustava bez prisile, diskriminacije i nasilja te sposobnost stvaranja potomstva.

Obje ove komponente međusobno se isprepleću te su jedan od ključnih ciljeva mnogih nacionalnih politika zbog globalnog starenja i važnosti demografske obnove stanovništva.

U ovom tematskom broju Vjesnika prikazane su različite, ali aktualne i značajne teme o spolnom i reproduktivnom zdravlju. Na ovaj način ističemo važnost očuvanja ove dimenzije sveukupnog zdravlja i dobrobiti pojedinca, parova i obitelji. To se može postići kvalitetnim informacijama, znanjem o rizicima i njihovim štetnim posljedicama, dostupnosti i mogućnostima zdravstvene zaštite, individualnim ponašanjem i društvenim okruženjem.

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE SPOLNO PRENOSIVIH BOLESTI U HRVATSKOJ I DUBROVAČKO-NERETVANSKOJ ŽUPANJI



prim. Tatjana Nemeth Blažić
dr. med. spec. epidemiologije

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

prim. Mirjana Lana Kosanović Ličina
dr. med. spec. epidemiologije

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“

Analizirajući dostupne epidemiološke podatke o učestalosti oboljevanja i hospitalizacije od spolno prenosivih bolesti, iako se ne uočava velik broj oboljelih od spolno prenosivih bolesti (SPB) na godišnjoj razini u Hrvatskoj, SPB se smatraju bolestima od javnozdravstvenog značaja, zbog činjenice da ne utječu samo na spolno zdravlje oboljelih, već i na njihove kontakte, te na reproduktivno zdravlje. Neliječene, neprepoznate infekcije ili neodgovarajući liječene, mogu imati komplikacije koje imaju negativan utjecaj na plodnost, koji se očituje otežanim začecem i nemogućnošću ostvarivanja željenog roditeljstva. Osim na tjelesno, utječu i na psihosocijalno zdravlje, a vrlo često

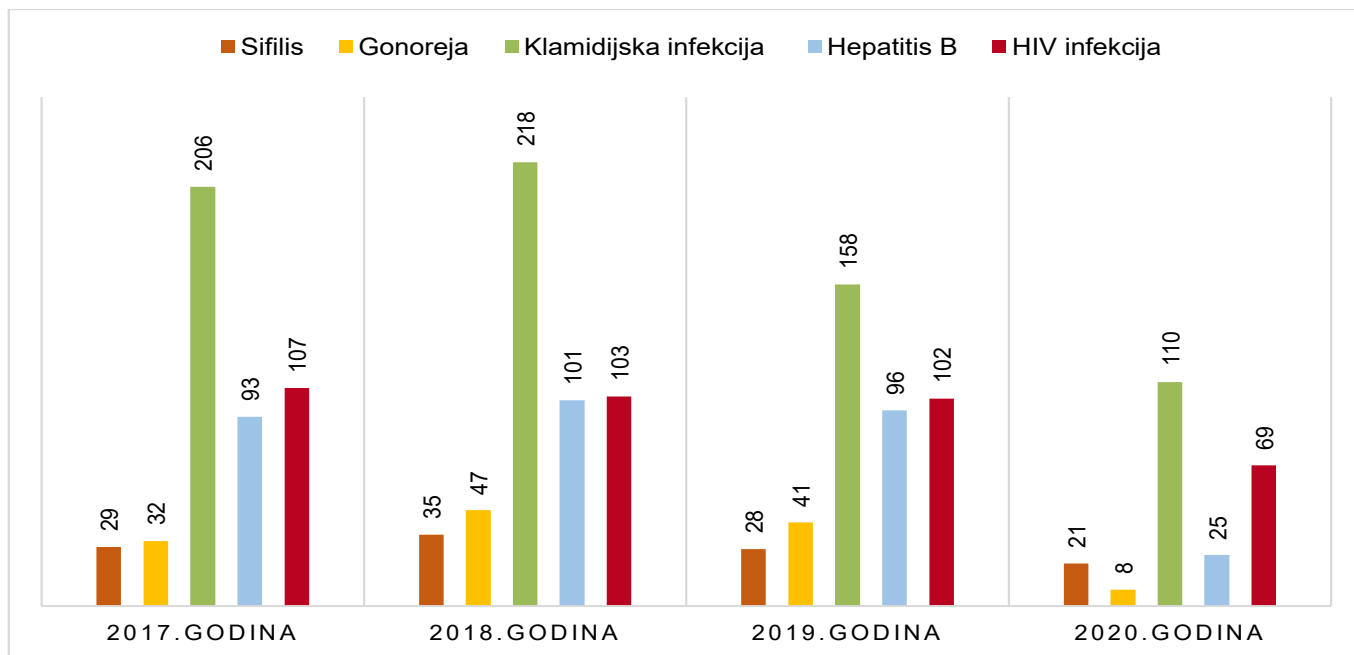
su u javnosti povezane sa stigmom i diskriminacijom.

Hrvatska

Prema podacima praćenja prijava oboljenja i smrti od zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u posljednjem desetljeću najveći udio među prijavama spolno prenosivih bolesti uključujući hepatitis B i infekciju HIV-om, čini klamidijska infekcija (u razdoblju 2017.-2020. taj udio čini 43%).

Prosječno se u posljednjih pet godina na godišnjoj razini bilježi 30 novih slučajeva sifilisa (raspon od 24 do 35), 30 gonoreje (raspon od 13 do 47), 230 klamidijske infekcije (raspon od 158 do 332),

104 hepatitisa B (raspon od 93 do 117) i 107 novooboljelih od infekcije HIV-om (raspon od 102 do 117). Tijekom 2020. godine do mjeseca prosinca zabilježeno je 8 prijava oboljelih od gonoreje, 21 od sifilisa, 110 od klamidijske infekcije te 69 od infekcije HIV-om i 25 od hepatitisa B (slika 1), što je manji broj zabilježenih infekcija nego pethodnih godina zbog manjeg broja testiranja i dijagnosticanja uslijed pandemije COVID-19. Prema putu prijenosa, među svim dosad zabilježenim slučajevima zaraze HIV-om, velika većina oboljelih zarazila se spolnim putem (89%), a najčešće prijavljen put prijenosa je spolni odnos među muškarcima (70%).

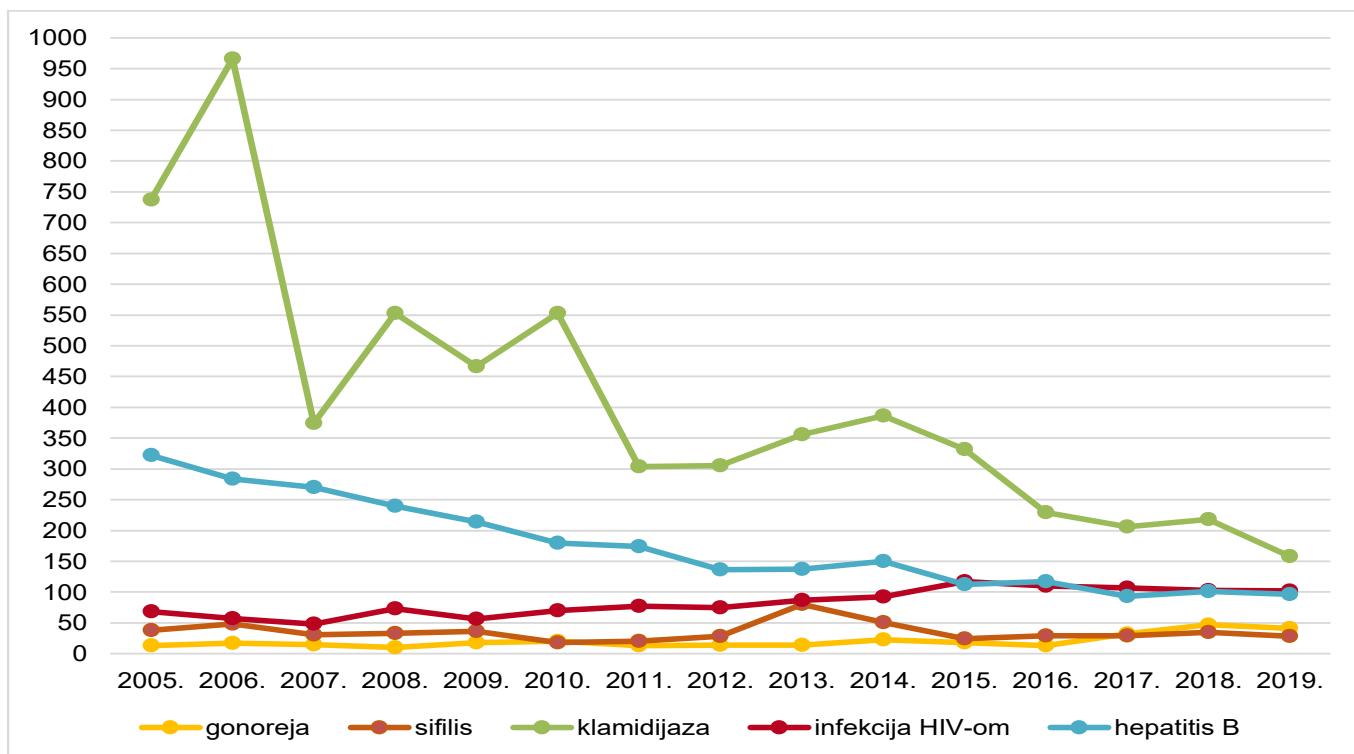


Slika 1. Godišnji broj prijava sifilisa, gonoreje, klamidijaze, hepatitisa B i HIV infekcije u Hrvatskoj. Izvor: Registar zaraznih bolesti (NAJS) i Registar za HIV, HZJZ

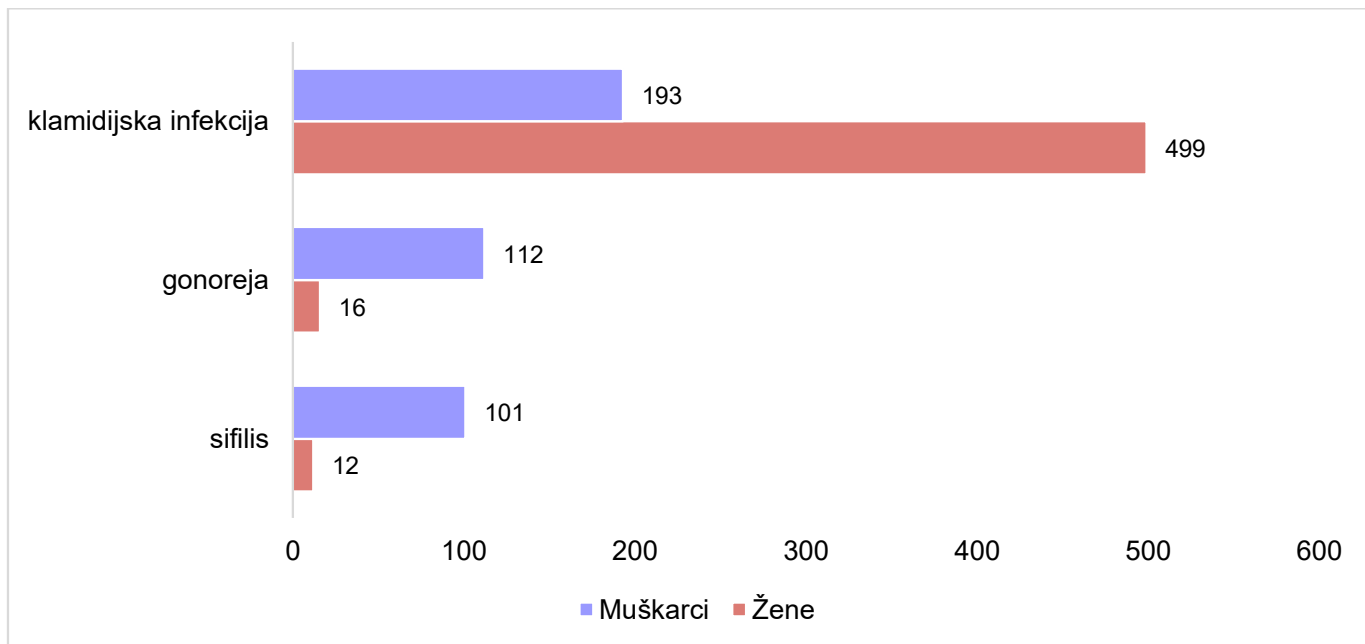
Gonoreja i sifilis pokazuju stabilan trend pojavnosti posljednjih deset godina s blago uzlaznim trendom pojavnosti oboljeli od sifilisa u 2013. i 2014. godini, kada je bilo zabilježeno 80 i 51 oboljelih od sifilisa (slika 2). Prijave klamidijske infekcije su u kontinuiranom padu tijekom posljednjeg desetljeća. S obzirom na brojne asimptomatske i neprepoznate slučajeve spolno prenosivih zaraznih bolesti, kao i njihovo podpri-

javljanje, teško je jednoznačno interpretirati te podatke. Pojavnost infekcije HIV-om se zadržala na niskoj razini, s blagim trendom porasta novodijagnosticiranih osoba do 2015. godine, kada je zabilježen najveći broj novih prijava HIV/AIDS-a (116), a od 2015. godine bilježimo pad broja osoba s novodijagnosticiranom infekcijom HIV-om. Blagi trend porasta novodijagnosticiranih slučajeva infekcije HIV-om u razdoblju

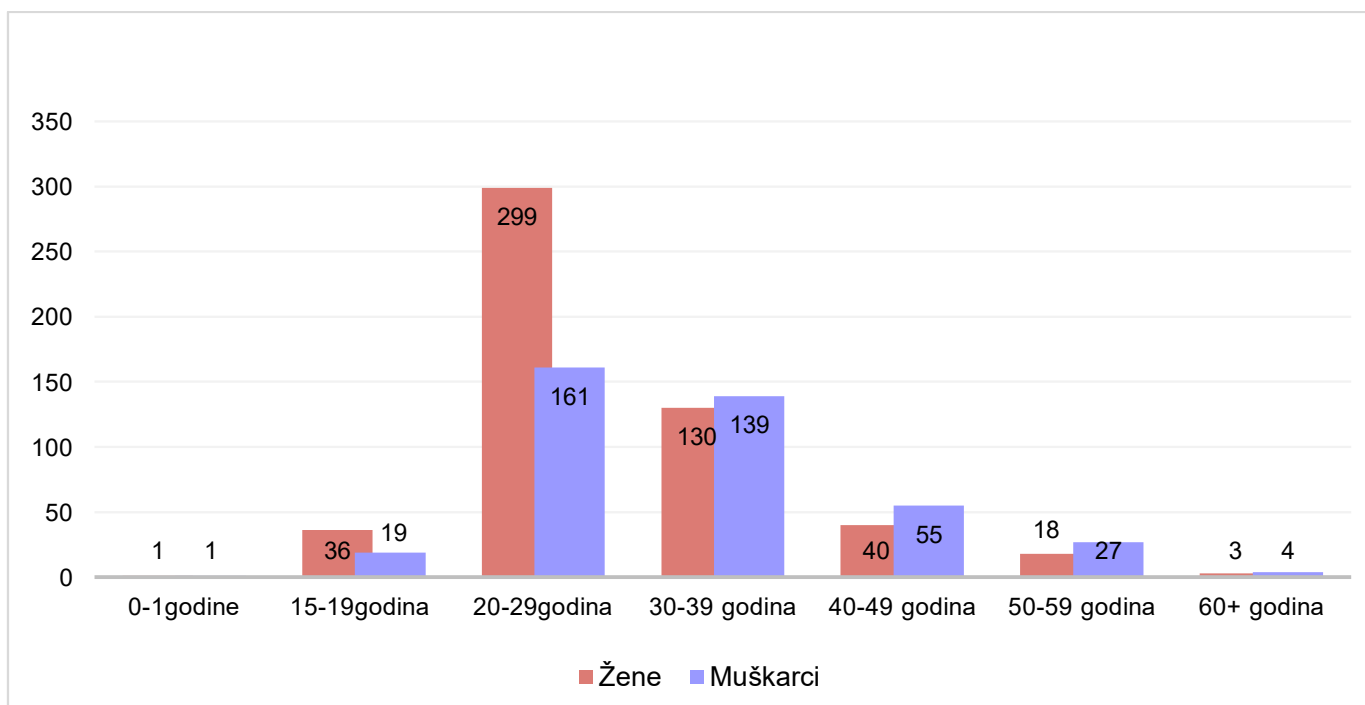
od 2003. do 2015. godine dijelom možemo objasniti uspješnijim otkrivanjem infekcije povećanom dostupnošću testiranja (u zdravstvenim ustanovama i zajednici). U razdoblju od 1985. godine, kada su zabilježeni prvi slučajevi zaraze HIV-om, do studenoga 2020. godine je zabilježeno ukupno 1819 osoba kojima je dijagnosticirana infekcija HIV-om, od čega ih je 570 oboljelo od AIDS-a. U istom su razdoblju 234 osobe umrle



Slika 2. Kretanje broja prijava sifilisa, gonoreje, klamidijaze, hepatitisa B i infekcije HIV-om po godinama, Hrvatska, 2005.-2019. Izvor: Registar zaraznih bolesti (NAJS), Registar za HIV, HZJZ



Slika 3. Broj prijava sifilisa, gonoreje i klamidijaze po spolu, Hrvatska, 2017.-2020. Izvor: Registar zaraznih bolesti (NAJS), HZJZ



Slika 4. Raspodjela oboljelih od sifilisa, gonoreje i klamidijске infekcije prema spolu i dobi, Hrvatska, 2017.-2020. Izvor: Registar zaraznih bolesti (NAJS), HZJZ

od AIDS-a (308 osoba od HIV-a/AIDS-a). Od ukupnog broja do sada zabilježenih slučajeva HIV/AIDS-a 89 % su muškarci, a većina zaraza HIV-om se dijagnosticira u dobi od 25 do 44 godina. Broj novooboljelih od hepatitisa B je kontinuirano u padu nakon uvođenja cijepljenja protiv hepatitisa B u nacionalni program cijepljenja (od 1999. godine cijepili se učenici u šestom razredu osnovne škole,

a od 2007. godine i dojenčad).

Većina oboljelih od sifilisa i gonoreje su muškarci zaraženi kroz spolne odnose s muškarcima, dok su među oboljelima od klamidijске infekcije većina žene (slika 3). Najviše oboljelih od sifilisa, gonoreje i klamidijске infekcije bilo je u dobi od 20 do 39 godina (slika 4).

U Hrvatskoj ne zamjećujemo velik broj niti porast ukupnog broja SPB kakav se zamjećuje u većini zemalja Europske Unije, ali se među oboljelima zamjećuje povećanje udjela muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima.

Dubrovačko-neretvanska županija

U Dubrovačko-neretvanskoj županiji u posljednje četiri godine zabilježeno je ukupno samo šest prijava oboljelih od sifilisa, gonoreje i klamidijske infekcije te 6 prijava oboljelih od hepatitisa B. Od početka praćenja HIV-a/AIDS- 1985. godine do studenoga 2020. godine zabilježeno je ukupno 47 osoba kojima je dijagnosticirana infekcija HIV-om, od čega ih je 25 oboljelo od AIDS-a. U istom je razdoblju 10 osoba umrlo od AIDS-a (13 osoba od HIV/AIDS-a). Od ukupnog broja do sada zabilježenih slu-

čajeva HIV/AIDS-a 83 % su muškarci, a većina zaraza HIV-om se dijagnosticira u dobi od 30 do 44 godine. Kao i u Hrvatskoj, prema putu prijenosa, među svim dosad zabilježenim slučajevima zaraze HIV-om, dominantni put prijenosa je spolnim putem (85%), a najčešće prijavljen put prijenosa je spolni odnos među muškarcima (53%). Prosječno se u posljednjih pet godina na godišnjoj razini bilježe 2 novooboljela od infekcije HIV-om (raspon od 1 do 3) (tablica 1).

Usprkos relativno stabilnom trendu zabilježenih spolno prenosivih infekcija u Hrvatskoj, kao i novim mogućnostima prevencije i liječenja SPB (predekspozicijska profilaksa infekcije HIV-om, novi antivirusni lijekovi), uočnim razlikama po spolu i dobi, epidemiološkim pokazateljima u našem okruženju (zemlje EU) važno je unaprijediti praćenje spolno prenosivih bolesti. Uz rutinsko prikupljanje prijave zaraznih bolesti potrebno je i povećati broj testiranja ključnih

Tablica 1. Prijave sifilisa, gonoreje, klamidijaze, hepatitisa B i HIV-infekcije u Dubrovačko-neretvanskoj županiji po godinama, 2017.-2020.

	2017.	2018.	2019.	2020.	Ukupno
Sifilis	1	1	0	1	3
Gonoreja	0	0	0	0	0
Klamidijska infekcija	2	1	0	0	3
Hepatitis B	2	2	0	2	6
HIV infekcija	1	2	1	1	5

Izvor: Registar zaraznih bolesti (NAJS), Registar za HIV, HZJZ

populacija (mladi, muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima i dr.). Testiranje i rano otkrivanje SPB je bitno za prevenciju i sprječavanje širenja infekcija, a jedna od mogućnosti poboljšanja dostupnosti testiranja je poboljšanje koordinacije i jačanje uloge postojećih resursa u zdravstvu, kao i češće testiranje u zajednici u suradnji s udrugama civilnog društva (testiranje na više uzročnika SPB, demedikalizacija).

U pogledu ocjene epidemiološkog stanja doprinijeli bi i podaci o rizičnim spolnim ponašanjima koje se preporuča periodički provoditi (biobiheviorna istraživanja). Također, bilo bi dobro uključiti i nova okruženja s integriranim pristupom u pružanju i ostvarivanju usluga zdravstvene zaštite u području spolnog zdravlja sa specijaliziranim programima testiranja na sve ili više uzročnika SPB (prema riziku za zarazu) u jednom posjetu i liječenja na jednom mjestu, uključujući i testiranje i liječe-

nje partnera (primjerice kao prema modelu Popodnevnice klinike za muškarce u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“), savjetovanje o zaštiti od SPB te cijepljenje protiv hepatitisa B i HPV-a. Sve navedeno bi, uz aktivnosti destigmatizacije koja se povezuje sa spolno prenosivim infekcijama, dovelo do usmjerenih pravovremenih preventivnih akcija u ključnim populacijama.

ULOGA ŠKOLSKOG LIJEČNIKA U PROMOCIJI SPOLNOG ZDRAVLJA MLADIH



Dragica Musulin

dr. med. specijalizantica školske i
adolescentne medicine

Mirna Benić

dr. med. specijalizantica školske i
adolescentne medicine

Zavod za javno zdravstvo
Dubrovačko-neretvanske županije

Uloga školskog liječnika u području primarne prevencije u zaštiti reproduktivnog zdravlja podrazumijeva sustavnu provedbu zdravstveno-odgojnih i edukativnih programa za školsku djecu i mladež, s ciljem povećanja i usvajanja znanja, promjene stavova i promjene rizičnog ponašanja mladih. Te programe trebaju provoditi kontinuirano i timski, u suradnji zdravstveni djelatnici, obitelj i škola (1). Na taj na-

čin školski liječnici sudjeluju u ranom prepoznavanju rizičnih čimbenika koji mogu imati negativan utjecaj na razvoj mladih te pravodobnom intervencijom mogu umanjiti neželjene posljedice rizičnog ponašanja (2).

Školski liječnici provode preventivne, specifične i zdravstveno-odgojne mjere za sve učenike nadležnih škola i fakulteta. Savjetovališni rad i zdravstveni odgoj

specifični su dijelovi programa preventivne zdravstvene zaštite učenika kojima se posvećuje osobita pozornost. Savjetovališni rad u službi školske medicine odvija se u svrhu pomoći i rješavanja temeljnih problema s kojima se susreću djeca, njihovi roditelji ili skrbnici, učitelji i nastavnici. Radom savjetovališta nastoji se podići kvalitetu života djece školske dobi tako da se uključi što veći broj djece, njihove obitelji i škole u su-

stavno rješavanje problema kao što su prilagodbe na školu i školski neuspjeh, razvoj i sazrijevanje, rizična ponašanja i poremećaji ponašanja, kronične bolesti, narušeno mentalno zdravlje te održavanje reproduktivnog zdravlja i planiranje obitelji (3).

Zaštita reproduktivnog zdravlja obuhvaća odgovorno spolno ponašanje, rađanje zdravog i željenog potomstva te kvalitetan spolni život bez prisile i nasilja. Istraživanja u svijetu kazuju da spolno prenosive bolesti, neželjene trudnoće i seksualno zlostavljanje postaju značajan javnozdravstveni problem, a rad na njihovoj prevenciji temeljni je preduvjet očuvanja reproduktivnog zdravlja u zrelijoj dobi. Sve je niža prosječna dob stupanja u prvi seksualni kontakt, što je istovremeno povezano s većim brojem seksualnih partnera tijekom aktivnog spolnog života, a time i povećanim rizikom od dobivanja spolno prenosivih bolesti. Procjenjuje se da svake godine od spolno prenosivih bolesti oboli više od 350 milijuna odraslih ljudi. Od toga se broja oko 60% spolno prenosivih bolesti i infekcija pojavljuje u osoba mlađih od 25 godina. Potreba mladih za seksualnim istraživanjem, iskušavanje različitih oblika seksualnih odnosa, fragmentarno znanje, iluzija o neranjivosti uz istovremeni nedostatak komunikacijskih vještina, snažan pritisak vršnjaka i vršnjačkih normi te hedonizam kao važan dio životnog adolescentnog identiteta, predstavljaju dimenzije adolescentne spolnosti koje potiču seksualno ponašanje. Rano stupanje u seksualne odnose, uz druge oblike rizičnog ponašanja kao što su seksualni odnos pod utjecajem alkohola ili drugih sredstava ovisnosti, pridonosi seksualnom odnosu s više partnera, ali i opasnosti od seksualnog zlostavljanja i uvođenja u svijet prostitucije i kriminala (1,4).

Porast broja mladih s različitim oblicima rizičnog ponašanja traži brže i bolje snažanje u: ranom otkrivanju, suzbijanju rizičnih čimbenika, adekvatnom pristupu, prevenciji kroz suvremene kontinuirane metode zdravstvenog odgoja te promicanje zdravlja i savjetovani rad (1). Prevencija u području reproduktivnog zdravlja ne smije biti usmjere-

na samo na stjecanje znanja nego i na sprječavanje spolno prenosivih bolesti i neželjene trudnoće te na promjenu stavova i usvajanja odgovornog spolnog ponašanja. U to svakako spada i utjecanje na odlaganje početka seksualnog života mladih, odnosno prerano stupanje u seksualne odnose. Temeljne aktivnosti u cilju zaštite reproduktivnog zdravlja mladih su kontinuirani, znanstveno utemeljeni zdravstveni odgoj, savjetodavni rad, te redovni preventivni i ginekološki pregledi (4,5).

Nužno postojanje otvorenih službi koje mladima pružaju mogućnost savjetovanja, potpore i skrbi za zdravlje sve se snažnije prepoznaje u različitim zemljama diljem svijeta (6). Organizacija zdravstvene zaštite, o kojoj se danas raspravlja na brojnim stručnim panelima, u Hrvatskoj pruža upravo takve mogućnosti mladima preko službe školske medicine, njezinih savjetovaništa te zdravstveno-odgojnih aktivnosti u osnovnim i srednjim školama. Primjer dobre prakse kojim se odgovorilo na specifične potrebe u svezi reproduktivnog zdravlja jest i Savjetovanište za zaštitu reproduktivnog zdravlja mladih pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ u Zagrebu, u kojem zajedno rade dva tima posebno educiranih specijalista školske medicine, surađujući s psihoterapeutima, psiholozima i ginekolozima. Savjetovanište je nadležno za populaciju srednjoškolaca i studenata s područja Grada Zagreba koji mogu biti upućeni od liječnika školske medicine nakon obavljenog sistematskog pregleda, ili se mogu sami javiti, besplatno te bez uputnice (7).

Primjena cjepiva protiv HPV-infekcije upravo je zbog karakterističnog ponašanja adolescenata važna i dobrodošla mjera primarne prevencije. Cijepljenje protiv HPV-a ne bi se smjelo promatrati kao izolirana aktivnost i prednost je postojeće organizacije zdravstvene zaštite upravo mogućnost da se u službama školske medicine, koje se kontinuirano bave preventivom, dobiju informacije o potrebi cjelovitoga preventivnog pristupa, profesionalni savjeti te da se cijepljena populacija prati i u kasnijem razdoblju (8).

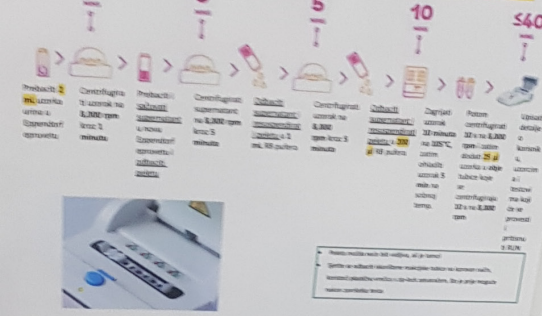
Zaključno, pokazatelji rizičnog spolnog ponašanja mladih ukazuju na potrebu kontinuiranog i dosljednog provođenja preventivnih mjera iz segmenta spolnog zdravlja u svrhu očuvanja zdravlja mladih, ali i populacije u cjelini. Uloga školskog liječnika u promociji spolnog zdravlja mladih je važna zbog dostupnosti mladim ljudima i zbog timske suradnje s ostalim zdravstvenim djelatnicima, obiteljima i školom.

Literatura

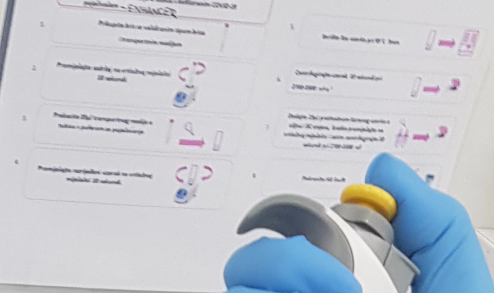
1. Dabo J, Stojanović D, Janković S, Kosanović V, Bolf-Malović M. Uloga školskog liječnika u zaštiti reproduktivnog zdravlja mladih. *Medicina: glasilo Hrvatskoga liječničkoga zbora, Podružnica Rijeka* 2004;42(1):31-5. Datum pristupa 13.08.2020.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Pobačaji u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2016. godine. HZJZ; 2017.
3. Plan i program mjera zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja. *Narodne novine* 2006; 126/06.
4. Kuzman M, Pejnović Franelić I, Pavić Šimetin I. Spolno ponašanje adolescenata u Hrvatskoj i edukacija o zaštiti protiv HPV-a. *Medix* 2007;72/73:79-83.
5. Dabo J, Anđelić Breš S, Vlah N, Malović Bolf M, Kosanović V. Živjeti zdravu mladost. Abstracts of the 10th Symposium on sexually transmitted diseases and urogenital infections with international participation. *Opatija*, 2008;35-6.
6. TYLER A, HALLER DM, GRAHAM T, CHURCHILL R, SANCI LA. Youth-friendly primary-care services: how are we doing and what more needs to be done. *Lancet* 2007;365:1565-73.
7. Džepina M, Čavlek T, Juhović Markus V. Savjetovanište za mlade. *Medicus*. 2009;18(2):227-35.
8. Kuzman M. Adolescencija, adolescenti i zaštita zdravlja. *Medicus* 2009;18(2):155-172. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/57135> Datum pristupa 13.08.2020.



Hibergene Mycoplasma genitalium - protokol za uzorak urina



Hibergene COVID-19 test - protokol za direktnu metodu



BAKTERIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA SPOLNO PRENOSIVIH BOLESTI

Marija Krilanović

dr. med. spec. kliničke mikrobiologije

Zavod za javno zdravstvo

Dubrovačko-neretvanske županije

Spolno prenosive bolesti (SPB) važan su problem u svijetu i u nas, kako zbog velike učestalosti tako i zbog mogućih trajnih posljedica za zdravlje. Komplikacije neliječenih SPB-a uključuju infekcije gornjeg dijela genitalnog sustava, neplodnost, izvanmaterničnu trudnoću, karcinom, kongenitalne infekcije, pa čak i smrt. Za razliku od drugih infekcija koje se prenose kontaktom, velik broj oboljelih nema jasnih simptoma, ili imaju asimptomatsku bolest, a miješane infekcije su česte. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije svake se godine u svijetu registrira preko 350 milijuna slučajeva spolno prenosivih infekcija, a neliječene gonokokne i klamidijske infekcije u žena rezultiraju upalnom bolešću zdjelice u do 40% slučajeva. Svaki četvrti od njih rezultira neplodnošću (1).

Za točnu etiološku dijagnozu spolno prenosivih bolesti potrebni su specifični testovi koji su ili usmjereni (ovisno o kliničkoj prezentaciji) ili rutinski probirni testovi za asimptomatske osobe za koje je procjenom rizika utvrđeno da bi mogli biti zaraženi. Važno je da su osjetljivi, lako dostupni, jeftini i brzi te mogu dijagnosticirati uzročnike urogenitalnih infekcija.

Česti uzročnici infekcija muškog i ženskog spolnog sustava teško su uzgojive bakterije te je dijagnostika usmjerena na molekularne metode koje postaju sve prisutnije u mikrobiološkim laboratorijima (2).

Chlamydia trachomatis

Infekcija *Chlamydia trachomatis* je najčešća bakterijska infekcija koja se prenosi spolnim putem. Naziva se tihom infekcijom jer većina osoba nema simptome, a postaje vidljiva tek kad se jave ozbiljne posljedice. Klamidije su sitne (250-1000 nm), kokoidne, nepokretne bakterije koje obavezno parazitiraju u citoplazmi domaćinove stanice i u njoj stvaraju karakteristične uklopine (inkluzije). Vezano za razvojni ciklus postoje dva morfološka oblika: zarazno elementarno i reproduktivno retikularno tjelešce. Sve klamidije sadržavaju zajednički lipopolisaharidni antigen; molekule glavnog proteina u vanjskoj opni nose epitope specifične za vrstu i serovar klamidija. Određeni serovari imaju zajedničke antigene na površini te omogućuju klasifikaciju na razini podvrste. Serovari klamidije D do K prenose se spolnim putem (3).

U muškaraca uzrokuje simptomatski negonokokni uretritis (NGU), epididimitis i prostatitis. Oko 25% klamidijskih infekcija u muškaraca je bez simptoma. U mlađih se muškaraca u tijeku ili nakon uretritisa koji uzrokuje *C. trachomatis* može pojaviti Reiterov sindrom (uretritis, konjuktivitis, poliartritis) (3). U žena je infekcija asimptomatska u 80% slučajeva. Uzrokuje cervicitis, uretritis, endometritis, salpingitis, zdjeličnu upalnu bolest i bartolinitis. Spolno aktivne osobe mogu sekretima genitalnog trakta bakteriju prenijeti na spojnice, gdje nastaje inkluzijski konjuktivitis. Prolaskom kroz zaraženi porođajni kanal novorođenčad se može inficirati genitalnim serovarima *C. trachomatis* (6).

Kod genitalnih infekcija klamidijom uzorci za mikrobiološku dijagnostiku su obrisak uretre, ureteralni iscjedak i prvi mlaz urina. Budući da se klamidije nalaze isključivo unutar stanice, uzorak mora sadržavati stanice s mjesta infekcije pa je bitna kakvoća uzorka (2).

Izolacija klamidija na staničnim kulturama (McCoy, HeLa, HL, i Hep-2) uvedena je 1965. godine i godinama je bila zlatni standard za dijagnostiku *C. trachomatis*. Prisutnost klamidija u uz-

gojenim stanicama dokazujemo, nakon inkubacije od 48 do 72 sata, bojanjem inkluzija po Giemsi, Lugolovom otopinom ili specifičnim monoklonskim protutijelima obilježenima fluorescentnom bojom (3).

Testom direktne imunofluorescencije (eng. *direct fluorescence antibody test* - DFA) boje se elementarna tjelešca koja se nalaze u epitelnim stanicama. Uzorak se nanese na stakalce, fiksira i boji fluorescein konjugiranim monoklonskim protutijelima. S obzirom na to da se ovom metodom direktno vizualiziraju elementarna tjelešca, ona ima visoku specifičnost. Osjetljivost je manja nego kultura pa nije pogodna za dijagnostiku asimptomatskih infekcija koje sadržavaju mali broj elementarnih tjelešaca te za populaciju s niskom prevalencijom *C. trachomatis* (3). Također DFA se pokazao manje osjetljivom u odnosu na molekularne metode identifikacije *C. trachomatis* (2).

Posljednjih godina ulogu zlatnog standarda dijagnostike klamidijske infekcije preuzele su metode amplifikacije nukleinskih kiselina (eng. *nucleic acid amplification test* - NAAT). Ovi testovi omogućuju upotrebu neinvazivnih uzoraka za probir asimptomatskih osoba. Ovo je najvažnija prednost zbog činjenice da je većina klamidijskih infekcija i u muškaraca i u žena asimptomatska (4). Vrlo osjetljivi (80% do 90%) i specifični (>98%) NAAT-testovi zamijenili su prijašnji "zlatni standard" kulture na McCoy-stanicama. Najšire primjenjivan test baziran na amplifikacijskoj tehnologiji su lančana reakcija polimeraze (eng. *polymerase chain reaction* - PCR) i petljom posredovano izotermno umnažanje (eng. *loop-mediated isothermal amplification* - LAMP). Minimalne razlike među pojedinim testovima uglavnom su posljedica različite osjetljivosti na inhibitorne supstancije u uzorcima (4). Preporuka je, uz klamidiju testiranje i na druge spolno prenosive bolesti zbog visokih stopa koinfekcije (2).

Na Odjelu za mikrobiologiju u Dubrovniku koristimo „*dual target test*“ - jedan test za dva uzročnika *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* - iz jednog obriska

uretre, obriska cerviksa ili prvog mlaza urina. Pretraga se izvodi na uređaju GeneXpert metodom PCR. Bris cerviksa obavezno se treba uzorkovati pripadajućim brisom i staviti u transportni medij. Kompleti za uzimanje uzorka obriska cerviksa se sastoje od dva brisa i transportnog medija, a dostupni su ginekolozima prema dogovoru. Transportni medij se prije uzimanja uzorka čuva na sobnoj temperaturi. Ako se ne može odmah dostaviti u mikrobiološki laboratorij, uzorak se čuva na temperaturi 2-8°C (2).

Serološki testovi su limitirani kada se koriste kod testiranja nekomplikirane genitalne klamidijske infekcije i ne bi trebali biti korišteni kao probirna metoda. Kod genitalnih infekcija serološka identifikacija je otežana i zbog činjenice da se povećanje titra antitijela ne mora pojaviti, čak i nakon nekoliko mjeseci, osobito ako su pacijenti primali neku antibiotsku terapiju. Test je vrlo koristan za epidemiološka istraživanja, ali ne i za dijagnosticiranje većine klamidijskih infekcija genitalnog trakta (4).

Neisseria gonorrhoeae

Nakon klamidije, *Neisseria gonorrhoeae* je drugi najčešći uzročnik bakterijske spolno prenosive bolesti (5). U muškaraca uzrokuje gonokokni uretritis, epididimitis, periuretralni apsces. Infekcija je u žena često asimptomatska. U žena uzrokuje cervicitis, uretritis, zdjeličnu upalnu bolest i bartolinitis. Vrlo rijetko gonokoki mogu izazvati diseminiranu infekciju s febrilnošću, hemoragičnim osipom, poliatralgijom i artritisom. Infekcija gonokokom u trudnoći može dovesti do pobačaja ili preranog porođaja, a novorođenčad rođena od inficiranih majki često oboljevaju od gonokoknog konjuktivitisa ili faringitisa (6).

Prikupljanje uzorka u simptomatskih muškaraca (kap gnojnog iscjetka iz uretre) vrlo je jednostavno i već mikroskopski preparat po Gramu može potvrditi dijagnozu. Dijagnostika je nešto kompliciranija u žena i asimptomatskih muškaraca u kojih je nužno uzeti obriske cerviksa ili uretre. Za molekularnu dijagnostiku dostatan je i prvi mlaz

urina. Uzorci u slučaju diseminirane infekcije su hemokultura, aspirat zglobne tekućine i biopat kožnih lezija (3).

Gonokok je vrlo osjetljiv na sušenje; uzorak se nikad ne smije uzeti suhim obriskom. Ne smiju se upotrebljavati uobičajeni obrisci s kalcij - alginatom ili pamukom, već dakronski obrisci (4). Od brisa uretre ili cerviksa, odmah se pravi mikroskopski preparat koji se boji po Gramu. U preparatu su vidljivi tipični gram-negativni diplokokci, pretežno smješteni intracelularno unutar polimorfonukleara. Ovakav mikroskopski nalaz može biti od pomoći i u dijagnostici gonokoknog konjuktivitisa (iz brisa konjunktive). U simptomatskih muškaraca osjetljivost je preparata po Gramu 90-95%, a specifičnost 95 do 100%. U žena i asimptomatskih bolesnika osjetljivost je mikroskopskog preparata mnogo niža (oko 60%) (3).

Odmah nakon uzimanja, bris se inokulira na obogaćene hranjive podloge, kao što je modificirani Thayer-Martin agar, te se inkubira na 37°C u vlažnoj atmosferi koja sadržava 5-10% CO₂. Nakon 24 sata inkubacije porastu sitne, konveksne, sluzave, glatke i sjajne kolonije. Test oksidaze je pozitivan. Nakon kulture određuje se antibiogram. Specifičnost kulture je 100%, no osjetljivost varira i mnogo je niža u asimptomatskih osoba. Ukoliko uzorak nije moguće odmah inokulirati u hranjive podloge, potrebno ga je staviti u transportni medij. Mogućnost kultivacije *N. gonorrhoeae* značajno opada nakon 24 sata od uzorkovanja (2).

Uzimajući u obzir osjetljivost uzročnika na uvjete uzimanja i transporta, na Odjelu za mikrobiologiju Dubrovnik moguća je, uz kultivaciju, i molekularna detekcija DNA gonokoka u uzorku metodom PCR. Metoda istovremeno otkriva prisutnost *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* iz jednog uzorka. Izvodi na uređaju GeneXpert. Uzimanje uzorka i transport jednak je kao i za molekularnu detekciju *C. trachomatis*. Bris cerviksa obavezno se treba uzorkovati pripadajućim brisom i staviti u transportni medij. Kompleti za uzimanje uzorka obriska cerviksa se sastoje od dva brisa

i transportnog medija, a dostupni su ginekolozima prema dogovoru. Transportni medij se prije uzimanja uzorka čuva na sobnoj temperaturi. Ako se ne može odmah dostaviti u mikrobiološki laboratorij, uzorak se čuva na temperaturi 2-8°C (2).

Ureaplasma urealyticum **Mycoplasma hominis** **Mycoplasma genitalium**

To su najčešće vrste u rodovima *Mycoplasma* i *Ureaplasma* izolirane iz genitalnog trakta. Najmanje su poznate bakterije koje su sposobne živjeti izvan stanica domaćina. Mogu se vidjeti kao okrugle, zvjezdolike ili nitaste stanice veličine od 150-300 nm. Zbog veličine i promjene oblika u početku su smatrane virusima. *U. urealyticum* i *M. hominis* često se nađu u mokraćno-spolnom sustavu kao posve apatogeni komenzali. Nije poznato zašto ponekad postaju patogene te u muškaraca izazivaju negonokokni uretritis, epididimitis, orhitis i prostatitis, a u žena cervicitis, uretritis, bartolinitis, kao i akutno febrilno stanje nakon pobačaja ili porođaja. U novorođenčeta te mikoplazme mogu uzrokovati sepsu i meningitis. *M. genitalium* je dokazani uzročnik negonokoknog uretritisa u muškaraca, a sve se češće povezuje s kliničkom slikom cervicitisa i endometritisa u žena (6).

Budući da nemaju stanični zid i prema le su da bi se jednostavno razlikovale uobičajenim povećanjima svjetlosnog mikroskopa iz preparata dobijenog direktno iz kliničkog uzorka, mikroskopiranje nije prihvatljiv postupak za dijagnostiku.

Kultivacija mikoplazmi se izvodi na posebnim krutim i tekućim podlogama, pri 37°C uz 5% CO₂. Na Odjelu za mikrobiologiju upotrebljavamo komercijalne testove u kojima se identifikacija *U. urealyticum* i *M. hominis* temelji na metaboličkim osobinama svake vrste. Testovima se istovremeno u malim volumenima tekućih podloga može uzgojiti, identificirati, razlikovati i kvantificirati *M. hominis* i *U. urealyticum* u količini od manje ili više od 10⁴ CCU/ml (eng. *color-changing units*) s pro-

mjenom boje za 24 do 48 sati. Komer- cijalnim testom se može u slijedećih 24 do 48 sati utvrditi osjetljivost izolata na ponuđene antibiotike (2). Za detekciju rasta, iskorištava se njihova metabolička aktivnost. *Ureaplasma* najbolje raste kod pH 6,0 ili niže i ima ureazu koja razgrađuje ureu u amonijak; na taj se način diže pH medija tako da se mijenja boja medija iz žute u crvenu. *M. hominis* metabolizira arginin u amonijak; zbog toga se slična promjena boje stvara u mediju čiji je početni pH 7 (3). Prihvatljivi uzorci su obrisak cerviksa, obrisak utretre, prvi mlaz urina i ejakulat. Bris cerviksa potrebno je obavezno uzorkovati pripadajućim brisem i staviti u transportni medij. Brisevi se odbace, a bočica se odmah dostavi u laboratorij. Ako se ne može odmah dostaviti, čuva se na 2-8°C (2).

Zbog teškoća u izolaciji i nedostupnosti komercijalnih testova, metoda izbora za *M. genitalium* je molekularna metoda, bazirana na amplifikaciji nukleinskih kiselina (3). Ova pretraga od nedavno je dostupna na Odjelu za mikrobiologiju Dubrovnik. Molekularna detekcija se zasniva na molekularnoj LAMP tehnologiji. *M. genitalium* je značajan, ali još uvijek nedovoljno prepoznat patogen urogenitalnog sustava. Na ovu infekciju osobito treba posumnjati u slučaju neadekvatnog odgovora na antimikrobnu terapiju (učestala rezistencija na azitromicin), te kod kroničnih i perzistirajućih infekcija. Zbog istog načina prijenosa, osobe pozitivne na *C. trachomatis* češće imaju i bakteriju *Mycoplasma genitalium*, pa o tome treba voditi računa u liječenju (2). Uzorci za dijagnostiku *M. genitalium* su obrisak rodnice i prvi mlaz urina. Bris rodnice potrebno je uzorkovati pripadajućim brisem i staviti u transportni medij. Ako se ne može odmah dostaviti u laboratorij, uzorak se čuva u transportnom mediju na temperaturi 2-8°C (2).

Literatura

1. WHO/Europe. Dostupno na: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/sexually-transmitted-infections/data-and-statistics> Datum pristupa: 10. rujna 2020.
2. Tonkić M, Sušić E, Goić-Barišić I, Kaliterna V, Tambić Andrašević A. Bakteriološka dijagnostika infekcija mokraćnog i spolnog sustava: smjernice za mikrobiološku dijagnostiku Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju; 2017.
3. Kalenić S. i sur. Medicinska mikrobiologija. Medicinska naklada. Zagreb. 2013.
4. Žele-Starčević L. Dijagnostika spolno prenosivih bolesti. Medicus 2003;12/2:163-170.
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/response-plan-control-and-manage-threat-multidrug-resistant-gonorrhoea-europe> Datum pristupa: 15. rujna 2020.
6. Begovac J. i sur. Klinička infektologija. Medicinska naklada. Zagreb. 2019.

UTJECAJ KLINIČKE CITOLOGIJE NA SPOLNO ZDRAVLJE

Svetlana Ančić Kulušić
dr. med. spec. kliničke citologije

Opća bolnica Dubrovnik

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) spolno zdravlje definira kao stanje potpunog tjelesnog, emocionalnog, mentalnog i socijalnog blagostanja u segmentu spolnosti, a ne samo odsutnost bolesti, disfunkcije ili iznemoglosti (1).

Klinička citologija je dijagnostička medicinska grana koja analizom uzoraka svjetlosnim mikroskopom prepoznaje fiziološka stanja, te dijagnosticira benigne, premaligne i maligne patološke procese. Uključena je u dijagnostiku svih organa i organskih sustava, a najveću primjenu ima u ginekologiji, gdje je još 1928. godine grčki liječnik i patolog Georgios Nikolaou Papanikolaou opisao mogućnost primjene citologije u dijagnostici karcinoma.

Karcinom cerviksa uterusa je jedan od najmalignijih i najčešćih tumora kod žena, posebno u zemljama u razvoju. Najveća učestalost invazivnog karcinoma je u Brazilu gdje se godišnje otkrije 60 novooboljelih na 100 000 žena, a najmanja učestalost je u Izraelu s incidencijom 3 novooboljele žene na 100 000 (2). U Hrvatskoj karcinom cerviksa čini 33% svih invazivnih karcinoma ženskih spolnih organa i po učestalosti je na trećem mjestu, iza karcinoma endometrija i jajnika (3). Dominantan uzrok nastanka karcinoma je infekcija huma-

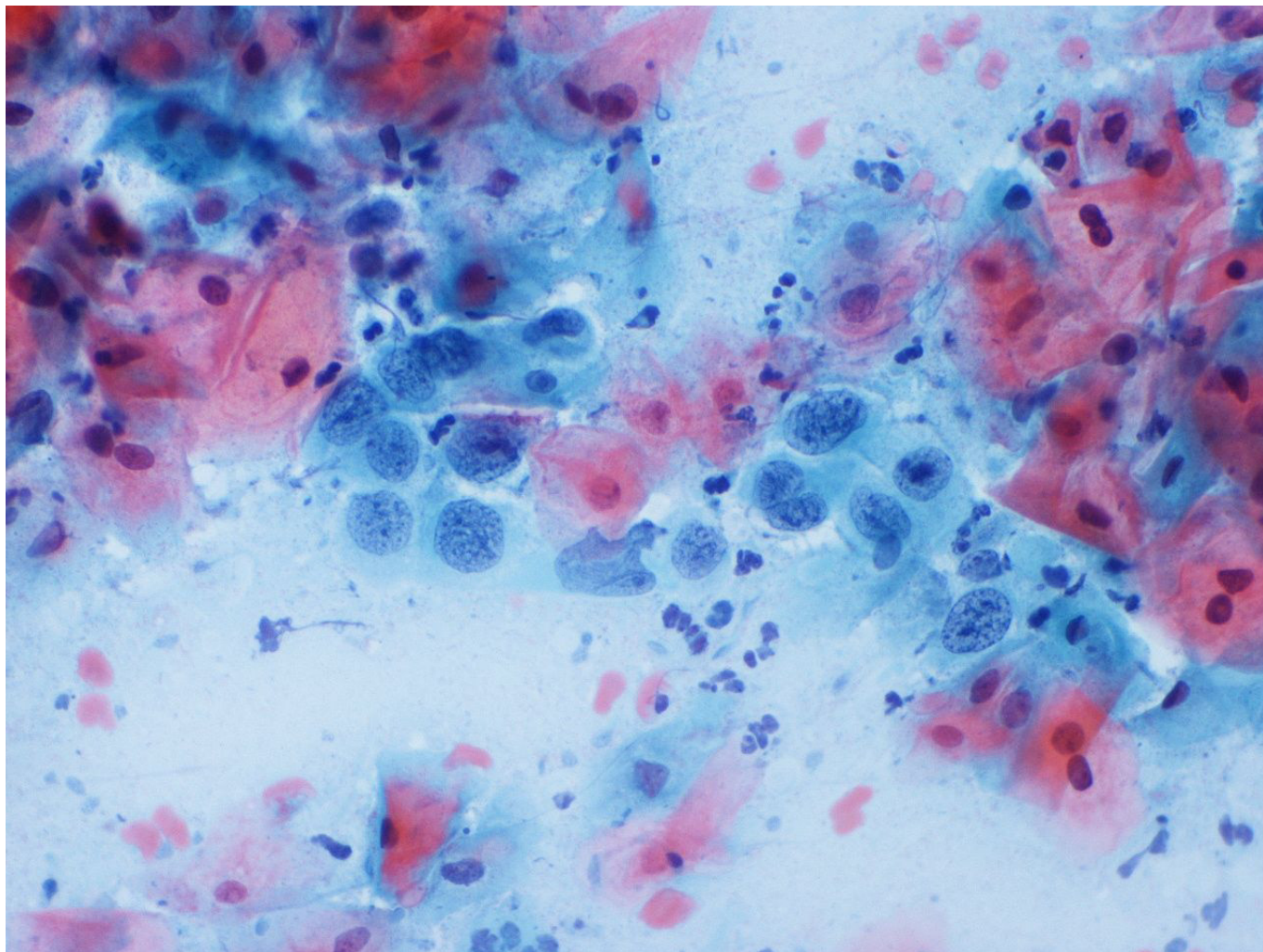
nim papiloma virusom (HPV), spolno prenosivom bolesti. Iako je ključni uzročnik karcinoma vrata maternice, sve se češće povezuje sa zloćudnim bolestima drugih sijela (vanjskog spolovila, vagine, anusa, penisa, ali i usne šupljine i grkljana). Veliki broj spolno aktivnih osoba dolazi u kontakt s ovim virusom, a mogu se zaraziti kako žene tako i muškarci.

U dijagnostici sluznice vrata maternice dominantno mjesto ima citološka analiza vaginalno - cervikalno - endocervikalnog (VCE) razmaza, tj. analiza Papa testa. VCE razmaz se uobičajeno naziva Papa test zbog načina obrade, a to je fiksacija razmaza u alkoholu i zatim bojanje po Papanicolaou kojim se najbolje prikazuje pločasti epitel sluznice cerviksa. Od pedestih godina prošlog stoljeća Papa test postaje idealna metoda prevencije karcinoma vrata maternice, ali i metoda probira asimptomatskih žena, te otkrivanja predstadija i ranih stadija karcinoma. Papa test je jednostavan za primjenu, jeftin, prihvatljiv za pacijentice, a ima zadovoljavajuću osjetljivost i specifičnost (4). U primjereno uzetim Papa testovima (VCE razmazu) nađe se između 5 000 i 350 000 staničnih elemenata, a od toga većinu stanica čine pločaste stanice vagine i cerviksa, a manji dio cilindrične stanice iz endocerviksa.

Ocjena Papa testa se danas u svijetu provodi "The Bethesda System" klasifikacijom (5), a u Hrvatskoj se koristi posljednja modifikacija klasifikacije naziva "Zagreb 2016". Ova klasifikacija se koristi u svim citološkim laboratorijima u Hrvatskoj i predstavlja standardizirani obrazac koji sadrži uputnicu i citološki nalaz. Analizom Papa testa vrši se probir kojim se uspješno smanjiti mortalitet od raka vrata maternice i do 99% (6,7).

Predilekciona mjesta za infekciju su oštećenja epitela ili mjesta metaplazije na cerviksu. Klinički se pojavljuju kao kondilomi, zatim kao subklinički oblici povezanih bolesti sa HPV-om, tj. kao intraepitelne displazije. Subklinički oblici citološki se manifestiraju koilocitozom (citopatskim efektom virusa HPV-a), kolposkopski slikama mozaika, a klinički oblici verifikacijom uzoraka tkiva histopatološkim pregledom.

Danas je poznato preko 250 tipova HPV, dok se na muškim i ženskim spolnim organima može detektirati oko 22 HPV tipa različitog onkološkog potencijala. Dijele se u tri grupe:



Slika 1. Promjene na pločastim stanicama izazvane HPV-om (fotografija: Ančić Kulušić S.)

I tip (niskog onkogenog potencijala): 6 i 11, 30, 34, 41, 42, 43, 44. Prisutni su u *condyloma acuminatum*, rjeđe u L-SIL (eng. *low-grade squamous intraepithelial lesion*).

II tip (umjerenog onkogenog potencijala): 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 61. Prisutni su u intraepitelnim neoplazijama cerviksa, rjeđe u invazivnom karcinomu.

III tip (visokog onkogenog potencijala): 16 i 18, 45 i 56. Prisutni su u H-SIL (eng. *high-grade squamous intraepithelial lesion*), invazivnom karcinomu i metastazama limfonoda u zdjelici.

Ukupno HPV je pozitivan kod: CIN I u 44-77%, CIN II u 69-91%, CIN III u 86-98% i kod invazivnog karcinoma u 67-98% slučajeva, tako da, prema saznanjima kojima danas raspoložemo, možemo reći da je maligna bolest cerviksa i cijelog donjeg genitalnog trakta žene, infektivne prirode.

CIN (CERVIKALNA INTRAEPITELNA LEZIJA)

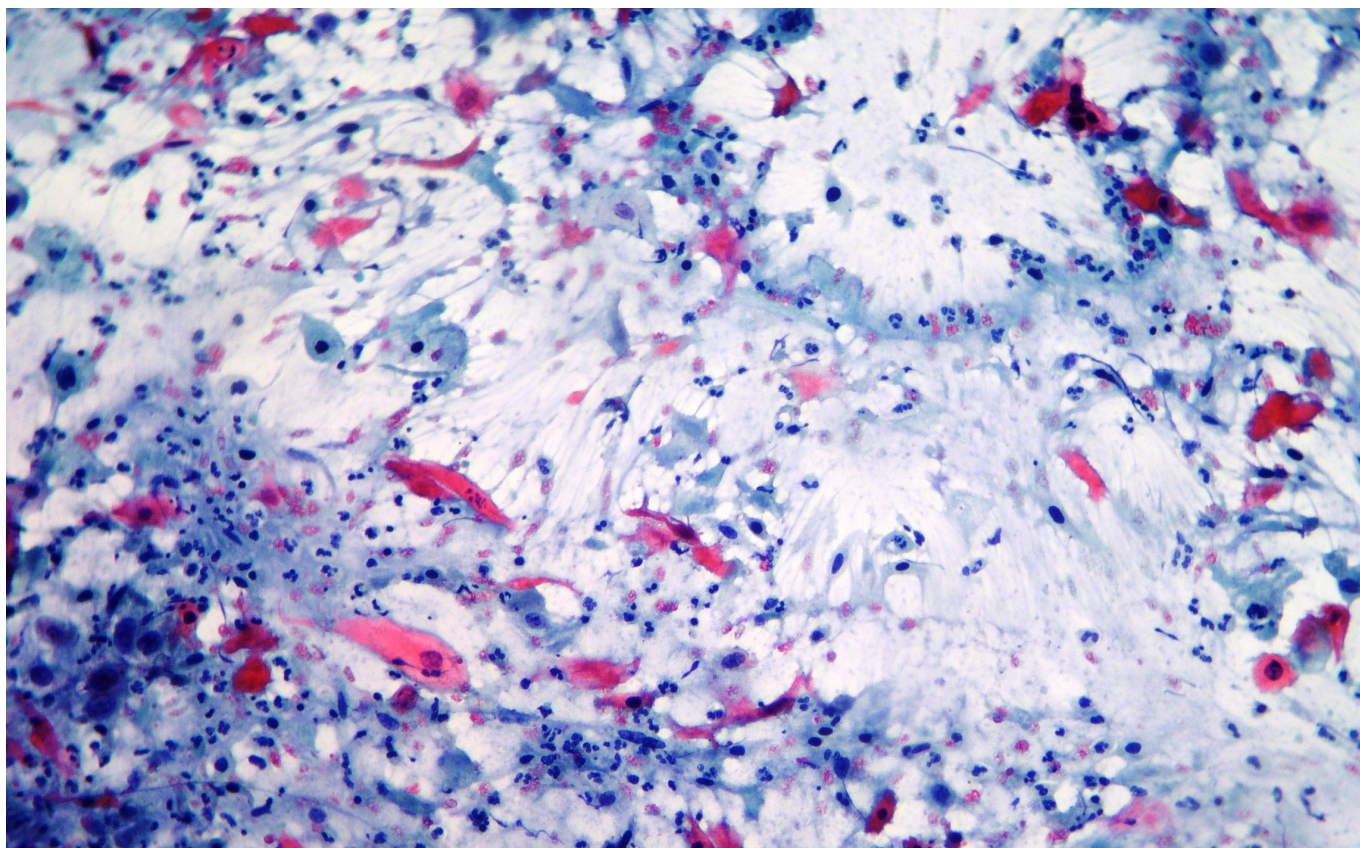
CIN (cervikalna intraepitelna neoplazija) je najvećim dijelom spolno prenosiva bolest. Pojam je koji uključuje promjene poznate kao displazija i carcinoma in situ. U novije vrijeme se govori o intraepitelnim neoplazijama niskog rizika (CIN I odgovara L-SIL, Bethesda klasifikacija) i intraepitelnim neoplazijama visokog stupnja (CIN II i CIN III odgovara H-SIL, Bethesda klasifikacija). Promjene se očituju kao leukoplakija, erozija, cervicitis ili nema makroskopskih promjena, iako je najsumnjivija leukoplakija (slika 1). U 95% slučajeva promjena nastaje na granici transformacije višeslojnog pločastog i cilindričnog epitela.

CARCINOMA IN SITU (CIS) je promjena na sluznici u čitavoj debljini, koja prelazi njene okvire, tj. ne probija bazalnu membranu, ali se može širiti po površini, odnosno po žlijezdama koje može u

celini oblagati. I CIS najčešće započinje u zoni transformacije. Iako ne znamo točno koji će CIN regresirati, a koji progredirati, znamo da CIS, prije ili kasnije, prelazi u invazivni karcinom, pa je LLETZ (eng. *Large Loop Excision of the Transformation zone*) konizacija terapija izbora.

INVAZIVNI KARCINOM VRATA MATERNICE

U posljednja četiri desetljeća učestalost invazivnog pločastog karcinoma cerviksa je smanjena za 50% (1). Smanjenje smrtnosti od raka maternice treba prije svega zahvaliti ranoj detekciji i ranom otkrivanju ranijih sve češćih pretkliničkih stadija kod kojih je terapija najuspješnija. Upravo u otkrivanju tih ranih pretkliničkih stadija citologija ima najvažniju ulogu, te kombinirana s PCR testom (eng. *Polymerase Chain Reaction*) metodom analize HPV- DNA, osigurava se pravodobna terapija i izlječenje.



Slika 2. Karcinom cerviksa u Papa nalazu (fotografija: Ančić Kulušić S.)

ZAKLJUČAK

Odjel kliničke citologije je dio Odjela patologije i citologije Opće bolnice Dubrovnik, te godišnje zaprimi i analizira oko 15 000 uzoraka, od čega je 7000 - 9000 VCE razmaza. Analiza VCE uzoraka iz 2019. je pokazala oko 700 nezadovoljavajućih (uzorci koji su oskudni, prekriveni krvlju i upalnim stanicama, nemaju elemenata zone transformacije u kojoj se zloćudne promjene najčešće događaju) što je prihvatljivih 10% i potpuno u skladu s preporukama (2).

Temeljem citoloških nalaza godišnje se otkrije do 50 žena s CIN I, II i III promjenama (prosječno 1 žena tjedno). Ova metoda dijagnostike do 30. studenog 2020. godine otkrila je 5 invazivnih karcinoma vrata maternice koji su dodatno potvrđeni patohistološkom dijagnostikom.

Citologija sudjeluje u očuvanju spolnog zdravlja, jer su Papa razmazi dio rutinskog ginekološkog pregleda. Na bezbolan, jednostavan način među ženama koje nemaju nikakve simptome, mogu se otkriti upalne promjene na vratu maternice koje pružaju informacije o postojanju spolno prenosivih bolesti i prekanceroznih lezija.

Samo redovitim ginekološkim pregledima, može se pravovremeno otkrivati i liječiti oboljele žene, ali i njihove partnere. Suradnja pacijenata i kliničkih struka ključna je za prevenciju i kontrolu bolesti, čime se doprinosi očuvanju spolnog i reproduktivnog zdravlja.

Literatura

1. World Health Organization. Sexual health. Pregledano: 29.12.2020. Dostupno na: http://www.who.int/health-topics/sexual-health#tab=tab_1
2. Centers for Disease Control and Prevention. Basic Information About Cervical Cancer. Pregledano 29.12.2020. Dostupno na: http://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016, Bilten 41, Zagreb, 2019.
4. Bibbo M, Wilbur DC. Comprehensive Cytopathology 3rd Edition. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008:93-230.
5. National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. JAMA 1989;262:931-4.
6. Ovanin-Rakić A, Pajter M, Stanković T, Audy-Jurković S, Ljubojević N, Grubišić G et al. Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice "Zagreb 2002". Modifikacija klasifikacije "Zagreb 1990" i "NCI Bethesda system 2001". Gynaecol Perinatol 2003.
7. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014 Acta Cytol 2015;59:121-132.

INFEKCIJA HPV VIRUSOM – ŠTO TREBAMO ZNATI?

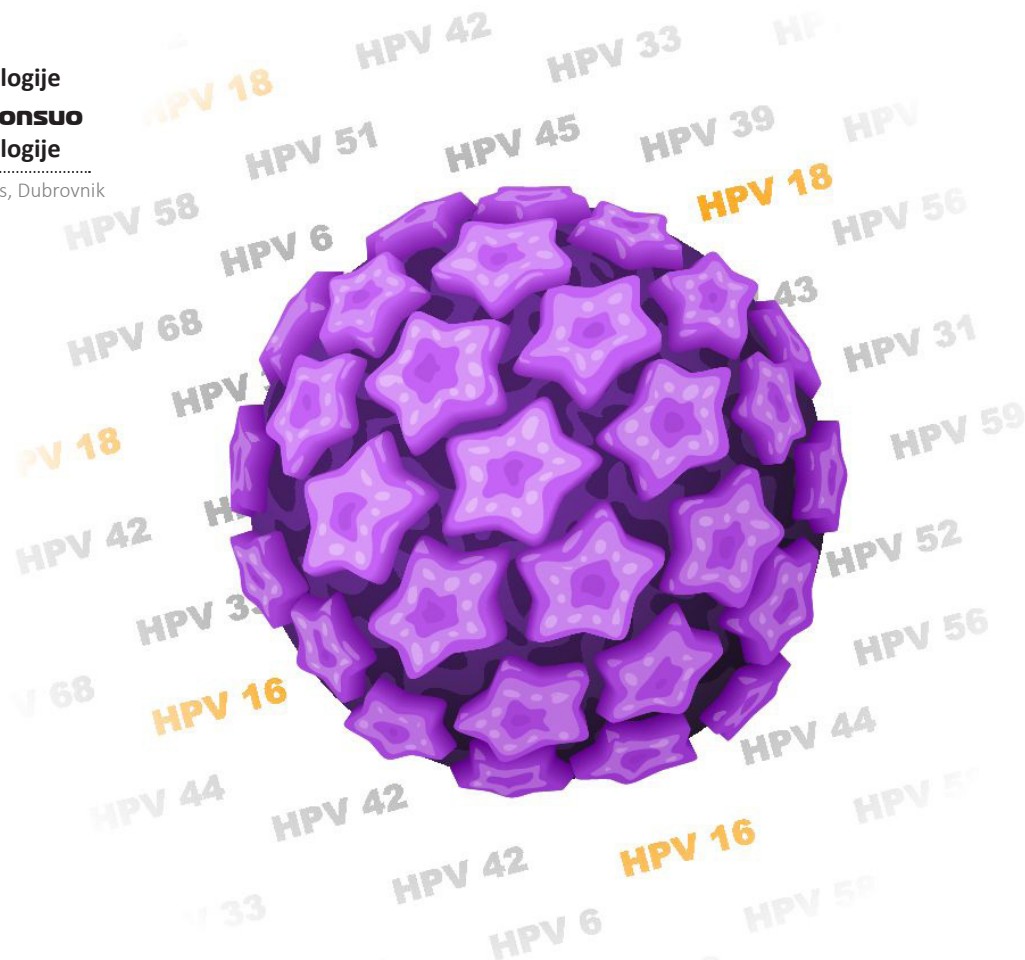
Valentina Zovko Grilec

dr. med. spec. dermatovenerologije

doc. dr. sc. Ana Bakija-Konsuo

dr. med. spec. dermatovenerologije

Poliklinika za dermatovenerologiju Cutis, Dubrovnik



Infekcije HPV virusom podrazumijevaju promjene kože i sluznica uzrokovane humanim papilomavirusom (HPV, eng. *Human papillomavirus*). Klinički se infekcije HPV-om najčešće klasificiraju na genitalne i ekstragenitalne (infekcije sluznice usne šupljine, orofarinksa, laringusa, traheje) (1).

Genitalne HPV infekcije najčešće se pojavljuju u mlađoj, generativno sposobnoj populaciji. Imaju relativno visoku učestalost unutar skupine spolno prenosivih infekcija (STIs, *sexually transmitted infections*), sklonost recidivima, dugotrajno liječenje i mogućnost pove-

zanosti s nastankom neoplazija genitalnog trakta (1, 2). S obzirom na činjenicu da se većina infekcija ne očituje klinički, a klinički vidljive infekcije se najčešće ne prijavljuju, točna učestalost u našoj državi nije poznata.

Prijenos virusa ostvaruje se kontaktom (običnim i spolnim). Kožne bradavice prenose se preko kože direktnim kontaktom s inficiranom osobom. Na isti način osoba ga može prenijeti s jednog na drugi dio tijela. Genitalni HPV prenosi se intimnim kontaktom s inficiranom kožom, sluznicom ili tjelesnim tekućinama (3).

HPV I ONKOGENEZA

Do danas je utvrđeno oko 150 tipova HPV-a. Povezanost određenih tipova HPV-a s pojavom zloćudnih tumora razlog je praktične važnosti razlikovanja pojedinih genotipova. U genitalnoj regiji identificirano je oko 40 genotipova HPV-a, od kojih najviše 15 može uzrokovati maligne alteracije. Na temelju prisutnosti pojedinoga genotipa HPV-a na vratu maternice i pojave raka vrata maternice, standardno se određuje onkogeni rizik tipova HPV-a. Tako postoje

HPV DNK-tipovi „niskog rizika“ (6, 11, 42, 43, 44 itd.), HPV DNK-tipovi „visokog rizika“ (16, 18, 31, 33, 58 itd.). Neki autori navode i HPV DNA-tipove „srednjeg rizika“ (33, 35, 39, 40 itd.). Treba svakako napomenuti da navedena podjela nije konačna, s obzirom na to da se otkrivaju i klasificiraju novi tipovi HPV-a, međutim potrebno je određeno vrijeme da se potvrdi onkogeno značenje svakog pojedinog tipa HPV-a (3, 4). Harald Zur Hausen je prvi pretpostavio i dokazao uzročno-posljedičnu vezu između HPV-infekcije tipom 16 i 18 i karcinoma vrata maternice zbog čega mu je dodijeljena i Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2008. godine (2, 5). U posljednje se vrijeme sve veća pozornost pridaje, uz već relativno dobro istraženu povezanost HPV-a i cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), intraepitelnim neoplazijama vanjskog genitala u oba spola povezanim s HPV-om. Stoga se sve više govori o penilnoj (PIN), analnoj (AIN), vaginalnoj (VAIN), vulvarnoj (VIN) i skrotalnoj (SIN) intraepitelnoj neoplaziji (2).

PATOGENEZA

Među ključne patogenetske korake u razvitku tumorske bolesti ubrajamo nekontroliranu proliferaciju stanica. Temeljni molekularni mehanizmi koji pokreću i održavaju nekontroliranu diobu tumorske stanice su aktivacija onkogeni i inaktivacija tumor-supresorskih gena. Onkogeni su geni čija je aktivnost povezana sa zloćudnom preobrazbom stanice, dok su tumor-supresorski oni geni čija aktivnost koči zloćudnu preobrazbu. Integracija virusa u genom domaćina smatra se bitnim mehanizmom u karcinogenezi.

Osim općeg stanja organizma, vrlo je važno stanje kože i sluznice kao lokalnog čimbenika obrane od mikroorganizma. Nastanku i širenju infekcije osobito pogoduju sitne erozije i mikroskopske abrazije kože i sluznice anogenitalnog sustava, maceracija i madidacija intertriginoznih područja, oštećenje kože zbog drugih bolesti (npr. genitalna kandidoza, iritativni dermatitis).

U prvom koraku dolazi do mikrotraume i infekcije bazalnog sloja višeslojnoj

pločastog epitela genitalnog trakta. Virus se veže za staničnu membranu, ulazi u stanicu i razmnožava se u jezgri. Najčešće nastaje latentna virusna infekcija (stvaranje stabilnog neintegriranog episoma, episomsko razmnožavanje) i minimalno umnažanje koje ne remeti diobu bazalnih stanica. U malog broja zaraženih dolazi do proliferacije pločastog epitela sa stvaranjem bradavica i šiljastih kondiloma (tzv. vegetativna replikacija).

Uzevši u obzir činjenicu da je inkubacija genitalnih infekcija HPV-om relativno duga i da traje od 2 do 9 mjeseci, a katkada i 10-ak godina, zaražene osobe mogu biti neprepoznati subklinički izvor zaraze. Smatra se da većina HPV infekcija spontano regredira za 5-6 godina. U većini slučajeva radi se o latentnoj infekciji s prosječnim trajanjem oko 12 mjeseci. U više od 90% inficiranih žena opažena je spontana eliminacija HPV (izlječenje) tijekom sljedeće dvije godine. Nužan preduvjet maligne konverzije stanice je trajna infekcija onkogenim genotipom HPV-a. Kronična infekcija onkogenim HPV-om ne dovodi nužno do neoplastične pretvorbe, što upućuje na ulogu imunološkog sustava domaćina u nastanku maligne bolesti (5 - 7).

IMUNOLOŠKI ODGOVOR NA INFEKCIJU HPV

Uobičajeni odgovor organizma na infekciju je aktivacija lokalnih makrofaga (APC - *antigen presentig cells*) odnosno antigen Langerhansovih dendritičkih stanica. Tako aktivne dendritičke stanice kreću prema prvom drenažnom limfnom čvoru i prezentiraju HPV antigen matičnim T-limfocitima koji se potom diferenciraju u različite izvršne stanice koje kreću prema mjestu infekcije i uništavaju zaražene keratinocite (5, 7).

Međutim, ovaj uobičajeni odgovor se ne događa kod HPV infekcije jer je ona karakterizirana slabim ili nikakvim otpuštanjem proinflammatoryh citokina i stoga nedostaje esencijalni signal aktivacije lokalnog imunološkog sustava. Zaraženi keratinociti mogu aktivirati snažan obrambeni sustav posredovan sekrecijom raznih podtipova interferona koji imaju snažni protivirusni,

protuproliferacijski, protuangiogenički i imunostimulacijski učinak. Međutim, produkti HPV gena suprimiraju gene odgovorne za sintezu interferona i na taj način ruše vrlo važan obrambeni sustav. Nadalje, HPV ima mehanizme izbjegavanja prirodnog imunološkog odgovora i tako onemogućuje stjecanje imuniteta i sprječavanje ponovne zaraze. U određivanju tijeka HPV infekcije ključan je stanični imunološki odgovor posredovan CD4 Th1 populacijom limfocita, koji najčešće uspije eliminirati virus (7).

Proteinski produkti HLA-antigena imaju važnu ulogu u prezentaciji antigena T-limfocitima domaćina. Izolirani su različiti haplotipovi HLA-sustava. Neki od ovih haplotipova smanjuju rizik od nastanka trajne HPV infekcije 3-4 puta, dok nositelji nekih haplotipova imaju 7 puta veći rizik od nastanka trajne infekcije HPV-infekcije.

KLINIČKI ASPEKT

HPV infekcije mogu se podijeliti na kliničke, subkliničke i latentne infekcije. Kliničke su one vidljive (vidljive golim okom), dok one koje se ne vide pri liječničkom pregledu su subkliničke infekcije. No sve postaju vidljive nakon premazivanja 3-5% octenom kiselinom. Latentna infekcija je karakterizirana prisutnošću HPV DNK u tkivu, dok je virus odsutan u kolposkopskim i histološkim nalazima, a otkriva se HPV DNK-detekcijskim metodama. Subkliničke i latentne infekcije sto puta su češće nego klinički vidljive promjene (6).

Najčešći klinički oblici HPV genitalnih infekcija su: *condylomata acuminata* (šiljasti kondilomi), *condylomata plana* (ravni kondilomi), gigantski kondilom Buschke-Lowenstein, *papulosis bowenoides* i *morbus Bowen* u genitalnoj regiji. Ni u kom slučaju ne treba zanemariti ni *planocelularni karcinom penisa*, karakterističan za stariju životnu dob, no posljednje vrijeme se opisuju češći slučajevi pojave ove bolesti i kod mlađih muškaraca (1, 8).

Od svih nabrojanih entiteta najčešći su šiljasti kondilomi – *condylomata acuminata* (1). To su papulozne ili nodozne, solitarne ili konfluentne tvorbe, papilo-



Slika 1. *Condyloma plana* (ravni kondilomi) penisa

matoznog odnosno verukoidnog izgleda, najčešće lokalizirane na vanjskom genitalu, tipično na distalnom dijelu korpusa penisa i na prepuciju kod muškarca odnosno na vulvi kod žena ili pak u analnoj regiji kod oba spola. Mogu se pojaviti i u predjelu korpusa penisa, na radiksu, skrotumu te unutrašnjem dijelu vagine, na vratu maternice, ingvinalno. Također treba spomenuti intrauretralne (meatalne) kondilome zbog mogućnosti prijenosa HPV-a u unutrašnje dijelove mokraćnog sustava zbog moguće povezanosti intrauretralnih kondiloma s pojavom karcinoma mokraćnog mjehura i prostate kao i zbog rezistentnosti na uobičajenu terapiju (9, 10). Šiljasti kondilomi se karakteristično pojavljuju u mladih, spolno aktivnih pojedinaca u dobi od 20 do 40 godina, iako se mogu pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Posebna pozornost se pridaje pojavi kondiloma u dječjoj dobi. U starijoj literaturi se perianalna lokalizacija kondiloma u djece smatrala znakom seksualnog zlostavljanja. Takva mogućnost nije ni danas nažalost isključena, iako sve veći broj autora navodi mogućnost infekcije prolaskom HPV-a kroz porođajni kanal zaražene majke. Još rjeđe se kod djeteta koje je prolaskom kroz porođajni kanal došlo u kontakt s virusom nađu kondilomi u predjelu grkljana. Šiljasti kondilomi su uglavnom uzrokovani tipovima HPV DNA niskog rizika, tj. HPV

DNA 6 i 11, iako se u 10-20% slučajeva šiljastih kondiloma mogu detektirati HPV visokog rizika.

Ravni kondilomi - *condylomata plana* (slika 1) predstavljaju tvorbe ravna oblika, najčešće uzrokovane HPV-om 16, 18, 31 ili 33. Većina autora je ravne kondilome izdvojila u poseban entitet, ne samo zbog njihovog drugačijeg izgleda od šiljastih kondiloma već i zbog njihove teže kliničke uočljivosti i zbog znatno većeg onkogenog potencijala u usporedbi s „klasičnim“ šiljastim kondilomima. Najveći broj HPV-genitalnih infekcija vrata maternice, kao i određeni broj „asimptomatskih“ promjena kod muškarca pripada baš ovom entitetu.

Gigantski kondilom Buschke-Lowenstwin (BL) masivna je tumorska lezija anogenitalne regije, najčešća uzrokovana HPV DNA iz skupine niskog rizika (6/11). No, ipak u slučajevima verifikacije HPV-tipova visokog rizika (16 ili 18) bolesnika treba opservirati u smislu verukoznog karcinoma.

Kod bovenoidne papuloze tvorbe su građene od multiplih papula najčešće lokalizirane na vanjskom spolovilu, histološki se nalaze znakovi stanične atipije koji podsjećaju na *Bowenovu bolest* ili *planocelularni karcinom in situ*. Iz bovenoidne papuloze izoliran je najčešće HPV 16 (10, 11).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Pojedinačni šiljasti kondilomi mogu podsjećati na hipertrofične žlijezde lojnice na *corona glandis* i na prepuciju u muškaraca, odnosno na vulvi i velikim usnama u žena, vulvarne vestibularne papile kod žena ili na papulozne promjene (*papillae corone glandis*), potom na papulozne promjene u sklopu *lichen planus* ili *lichen anularis*. Kod većih maddirajućih kondiloma diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir *condylomata lata*. Tamnije pigmentirane, verukoidne kondilome treba razlikovati od seboroičkih veruka. U perianalnoj regiji vanjski hemoroidi također mogu predstavljati diferencijalno dijagnostički problem (1, 10).

DIJAGNOSTIKA HPV-a

Dokazivanje prisutnosti HPV-a obuhvaća klinički: dermatološki, ginekološki, urološki, pedijatrijski, proktološki, ili pregled liječnika obiteljske medicine, citološki ili histološki pregled kao i korištenje metoda molekularne biologije.

1. Kolposkopija je metoda kojom se pod povećalom promatra vrat maternice kako bi se uočile promjene. Peniskopija, vulvoskopija, anoskopija zasnivaju

se na principima kolposkopije. Pod djelovanjem 3-5% octene kiseline dolazi do koagulacije proteina u jezgrama i citoplazmi te tkivo s većom aktivnošću kao što je kod atipičnih i nezrelih tkiva, poprima bijelu boju. Octena kiselina dovodi do edema tkiva te do koagulacije citokeratina epitela. Atipične stanice oboje se bijelo te se na taj način mogu razlikovati od normalnog epitela koji je ručičaste boje. Učinak octene kiseline je reverzibilan. U žena taj se učinak dogodi za 10-30 sekundi i nestane za 30-40 sekundi, kod muškaraca učinak traje duže i treba mu duže da nestane. Lažno negativne nalaze mogu dati mikrotraume nekom vrstom iritacije (nošenje uske odjeće), gljivične infekcije, folikulitisa, kontaktni dermatitis te neke dermatoze (psorijaza, lichenplanus).

Specifične lezije mogu se klasificirati kao ravne (makularne), acetobijele lezije u razini kože, papularne - blago uzdignute od površine kože, papilarne - protruzija iznad razine kože, ili kao klasični kondilom - makroskopski prepoznatljiva protuberancija.

2. Histološka ili citološka – supklinička infekcija HPV-om se može dijagnosticirati običnim svjetlosnim mikroskopom. Karakteristične promjene su *koilociti* koji su promjenjene stanice inficirane HPV-om. Te stanice karakterizira perinuklearna citoplazmatska vakuolizacija, veći broj nepravilnih jezgara, grube nakupine kromatina i polikromazija. Pojavljuju se u slučajevima produktivne infekcije virusne replikacije.

3. Molekularne metode za detekciju DNK koriste se za dijagnostiku latentne HPV-infekcije. Probe mogu biti značajne za određeni genotip (genotip-specifične probe) ili za više genotipova HPV (grupno-specifične). Danas se najčešće koriste lančana reakcija polimerazom (PCR), hibridizacija HPV DNK, in situ hibridizacija te hybrid capture. HPV se dokazuje uzimanjem obriska vrata maternice odnosno uzimanjem obriska kože glansa, prepucija, skrotalne i ingvinalne regije, te mokraćne cijevi kod muškarca. Uzima se četkicom ili štapićem obloženim vatom i pohranjuje u odgovarajući medij (3, 5).

Kod pacijenata s HPV genitalnom infekcijom, preporuča se učiniti i pretrage na ostale spolne bolesti (HIV, sifilis...) (12).

LJEČENJE

Ne postoji specifično protuvirusno liječenje HPV infekcija pa se liječenje najčešće osniva na uklanjanju onih promjena kože i sluznica koje su znak „aktivne“ infekcije. Takvim se liječenjem želi spriječiti progresija bolesti kod oboljelog kao i mogućnost zaraze drugih osoba. Liječenje HPV-genitalnih infekcija najčešće je dugotrajan i višekratan postupak i rezultati su ponekad vrlo skromni. Recidivi su česti (30-70%), a raznovrsni terapijski pristupi ponekad vrlo neugodni za bolesnika i zahtjevni za liječnika. Apsolutna terapija izbora još ne postoji (4, 9).

Danas se najčešće primjenjuje lokalna kemijska terapija citostatskim, antimitotskim i imunomodulatorskim sredstvima (koji induciraju sekreciju alfa interferona i ostalih citokina) kao i kausticima (podofilin, podofilotoksin, 5-fluorouracil, trikloroctena kiselina), krioterapija tekućim dušikom te ablativni tretmani u obliku ekskohleacije, ekscizije, elektrokoagulacije/termokauterizacije ili laserske terapije (10, 13). U svim navedenim slučajevima iznimno je bitno bolesniku istaknuti važnost pridržavanja higijenskih i terapijskih postupaka kojima se reducira upalna reakcija nakon primjene neke od navedenih terapijskih metoda (9, 10, 12). Ponekad je indicirana supkutana primjena rekombinantnog interferona kojim se sprječava ugradnja HPV-a u genom još nezaraženih stanica koje izgrađuju sluznice rodnice i vrata maternice. Dolazi u obzir lokalna primjena ekstrakta zelenog čaja (kunekatehini) koja je indicirana za genitalne i perianalne bradavice u imunokompromitiranih bolesnika kao i inozin acedoben dimepranol, za peroralnu primjenu, a koji djeluju tako što stimuliraju imunološki sustav kako bi se borio protiv virusa.

Izbor liječenja ovisi o općem stanju i dobi bolesnika, obliku, veličini i lokalizaciji promjena. Potrebno je upozoriti bolesnika da se HPV infekcije ne mogu

izliječiti te jednom kada se zaraze HPV-om, on uvijek ostaje u stanicama kože i/ili sluznice, ali cilj terapije je dovesti taj virus u latentnu fazu, tako da on ne može naškoditi samom bolesniku ili njegovu partneru/-ici (10).

PREVENCIJA HPV INFEKCIJE

Najdjelotvornije mjere u sprečavanju HPV infekcija su kompletna informiranost, jačanje uloge obitelji, provođenje spolnog odgoja u školama i poticanje odgovornog spolnog ponašanja (14). Odgovorno spolno ponašanje podrazumijeva izbjegavanje čestog mijenjanja spolnih partnera te korištenje prezervativa tijekom odnosa. Iako korištenje prezervativa ne garantira potpunu zaštitu od infekcije jer se HPV može nalaziti i na mjestima koja prezervativ uobičajeno ne pokriva, ipak smanjuje vjerojatnost dobivanja infekcije a štiti i od drugih spolno prenosivih bolesti (3, 8). Osim toga, izrazito su važni i redoviti ginekološki pregledi. PAPA-test kojim se otkriva postojanje promjena u stanicama: CIN - cervikalna intraepitelna neoplazija preporuča se raditi jednom godišnje od početka spolne aktivnosti, a u slučaju abnormalnog nalaza i češće (15).

Važnu ulogu u prevenciji HPV infekcije ima cjepivo protiv HPV-a koje je već šestu godinu dostupno kao besplatno neobavezno cjepivo za sve učenice i učenike osnovnih i srednjih škola. Cijepljenje je preporučljivo provesti prije izlaganja infekciji HPV-om, što znači da je poželjno cijepiti se prije započinjanja spolne aktivnosti. Iako je poželjno cijepiti se prije početka spolnih aktivnosti ili što ranije na početku spolnog života, cijepljenje se preporučuje i onima koji su spolno aktivni. U slučaju da su zaraženi HPV-om, najvjerojatnije nisu zaraženi svim tipovima HPV-a protiv kojih se cijepi. Dijagnostička obrada radi utvrđivanja moguće infekcije HPV-om nije opravdana prije cijepljenja. Cijepljenje ne uklanja rizik, već ga smanjuje, tako da preporuke o preventivnim ginekološkim pregledima jednako vrijede za cijepljene i necijepljene djevojke i žene (5, 14 - 16).

Registrirana su tri profilaktična cjepi-

va protiv HPV infekcije. Sva tri cjepiva štite od infekcije tipovima 16 i 18, koji uzrokuju više od 70 posto karcinoma cerviksa. Sva tri cjepiva se pripravlja iz visoko pročišćenih čestica proteina L1 tehnologijom rekombinantne DNK. Ove čestice nalik virusu ne sadrže virusnu DNK, ne mogu inficirati stanice, razmnožavati se niti uzrokovati bolesti.

Dvovalentno cjepivo (Cervarix) protiv 2-ju najčešćih tipova visokog rizika (HPV DNK 16 i 18), usmjereno je na prevenciju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) i prevenciju karcinoma vrata maternice. Četverovalentno cjepivo (Gardasil) protiv 4-ju najčešćih HPV DNK-tipova (HPV DNK 6, 11, 16, 18), usmjereno je na prevenciju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), intraepitelne neoplazije drugih dijelova vanjskog genitalnog sustava žene i muškarca, kao npr. vulve, vagine (VAI), penisa (PIN) ili anusa (AIN) i na prevenciju anogenitalnih bradavica u oba spola. Devetovalentno cjepivo (Gardasil 9), sadrži sljedeće tipove HPV-a: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58.

Djelotvornost cjepiva u sprječavanju kronične infekcije virusom je preko 80 posto, što značajno smanjuje vjerojatnost nastanka potencijalnih malignih promjena i dovodi do smanjenja kruženja virusa u populaciji (17). S obzirom na to da su HPV 6 i 11 vrlo prošireni u spolno aktivnih žena i muškaraca, četverovalentno cjepivo bilo bi idealno za cijepljenje muškaraca kod kojih genitalne bradavice predstavljaju značajan problem, dok bi dvovalentno bilo primjerenije za žene (5, 18). Dodatno, cijepljenje muškaraca moglo bi neizravno povećati zaštitu i protiv HPV-om povezanih bolesti kod žena iako dosadašnja istraživanja ukazuju kako cijepljenje muškaraca nije ekonomski isplativo.

Visoka cijena cjepiva i dalje je ograničavajući čimbenik u cijepljenju pojedinaca ili šireg stanovništva pa probir ili rano otkrivanje karcinoma cerviksa ostaje i dalje prioritet nad prevencijom cijepljenjem, koliko god ona bila učinkovita i obećavajuća (14, 19).

HPV infekcije vrlo su veliki javnozdravstveni problem i zbog epidemioloških, onkoloških, ali i psiholoških reperkusija

stoga bi trebalo ovu činjenicu uzeti u obzir pri razvoju strategije za prevenciju spolno prenosivih bolesti. Ne smije se zaboraviti kako u prevenciji širenja svih spolnih infekcija odgovorno i razumno spolno ponašanje zauzima veoma važno mjesto (8).

Radi utjecaja na zdravlje i demografsko stanje u budućnosti, zaštita reproduktivnog zdravlja jedna je od prioritarnih zadaća zdravstvene zaštite mladih, koja se može uspješno provoditi timskom suradnjom različitih stručnjaka (liječnici školske i obiteljske medicine, ginekolozi, dermatovenerolozi, urolozi). Osnovne preventivne aktivnosti moraju biti sukladne predznanju, interesima i potrebama mladih, uz snažnu podršku zdravstvene politike (20).

Literatura

1. Skerlev M, Ljubojević-Hadžavdić S. Genitalne infekcije uzrokovane humanim papilomavirusom (HPV). U: Basta-Juzbašić, A i sur. Dermatovenerologija. Medicinska naklada Zagreb 2014;69:792-798.
2. Skerlev M. Genitalne infekcije humanim papilomavirusom, muškarci i HPV vakcina. Medicus 2009;18:49-54.
3. Čale Mratović M. HPV infekcija. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/spolnost-i-zdravlje/921> (datum pristupa informaciji 20. srpnja 2020.)
4. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198240/> (datum pristupa informaciji 2. rujna 2020.)
5. Hadžisejdić I, Grce M, Grahovac B. Humani papiloma virus i karcinom cerviksa. Medicina Fluminensis 2010;46:112-123.
6. Ljubojević S, Lipozenčić J. Supkliničke i latentne HPV-genitalne infekcije. Medicus 2009;18:55-57.
7. Zekan J, Sirotković-Skerlev M, Čorušić A, Lešin J. Onkogeni aspekti HPV-genitalnih infekcija kod žena. Medicus 2009;18:67-70.
8. Žuža-Jurica S, Dabo J, Utješinović-Gudelj V, Oluić-Kabalin G, Mozetić V. Humani papiloma virus (HPV): Prevencija-cijepljenje-lijekovanje. Medicina Fluminensis 2009;45(1):49-55.

9. Skerlev M. Genitalne infekcije uzrokovane humanim papiloma virusom. U: Lipozenčić J i sur. Dermatovenerologija. Zagreb, Medicinska naklada 2008: 629-632.
10. Ožanić Bulić S, Šitum M. Bolesti koje se prenose spolnim putem (STD, Sexually Transmitted Disease). U: Šitum M. i suradnici. Dermatovenerologija. Zagreb. Medicinska naklada 2018:435-446.
11. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. J Clin Aesthet Dermatol 2012;5(6):25-36.
12. Yuan J, Ni G, Wang T et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. Hum Vaccin Immunother 2018;14(7):1815-1819.
13. Chen FP. Efficacy of imiquimod 5% cream for persistent human papillomavirus in genital intraepithelial neoplasia. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2013;52:475-478.
14. Kuvačić I, Grubišić G, Skerlev M, Škerk V. Preporuke za prevenciju infekcije humanim papiloma virusom (HPV) primjenom četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18. Medix 2007;13:72-73.
15. Štemberger-Papić S, Vrdoljak-Mozetić D, Verša Ostojić D, Rubeša-Mihaljević R, Dinter M. Citologija vrata maternice (Papa-test) – terminologija i značaj u probiru za rak vrata maternice. Medicina Fluminensis 2016;52(3):324-336.
16. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo, Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV). Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv-2018-2019/> (datum pristupa informaciji 31. kolovoza 2020.)
17. World Health Organization. Global Vaccine Safety. Safety update of HPV vaccines. Dostupno na: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/ (datum pristupa informaciji 1. rujna 2020.)
18. Michels KB, zur Hausen H. HPV vaccine for all. Lancet 2009;374:268-270.
19. Grce M. Primary and secondary prevention of cervical cancer. Expert Rev Mol Diagn 2009;9:851-857.
20. Matota M, Puharić Z, Salaj T, Žulec M. Pojavnost HPV infekcije u Koprivničko-križevačkoj županiji i uloga Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice. JAHS 2016;2(1):55-60.

RAK VRATA MATERNICE KAO SPOLNO PRENOSIVA BOLEST



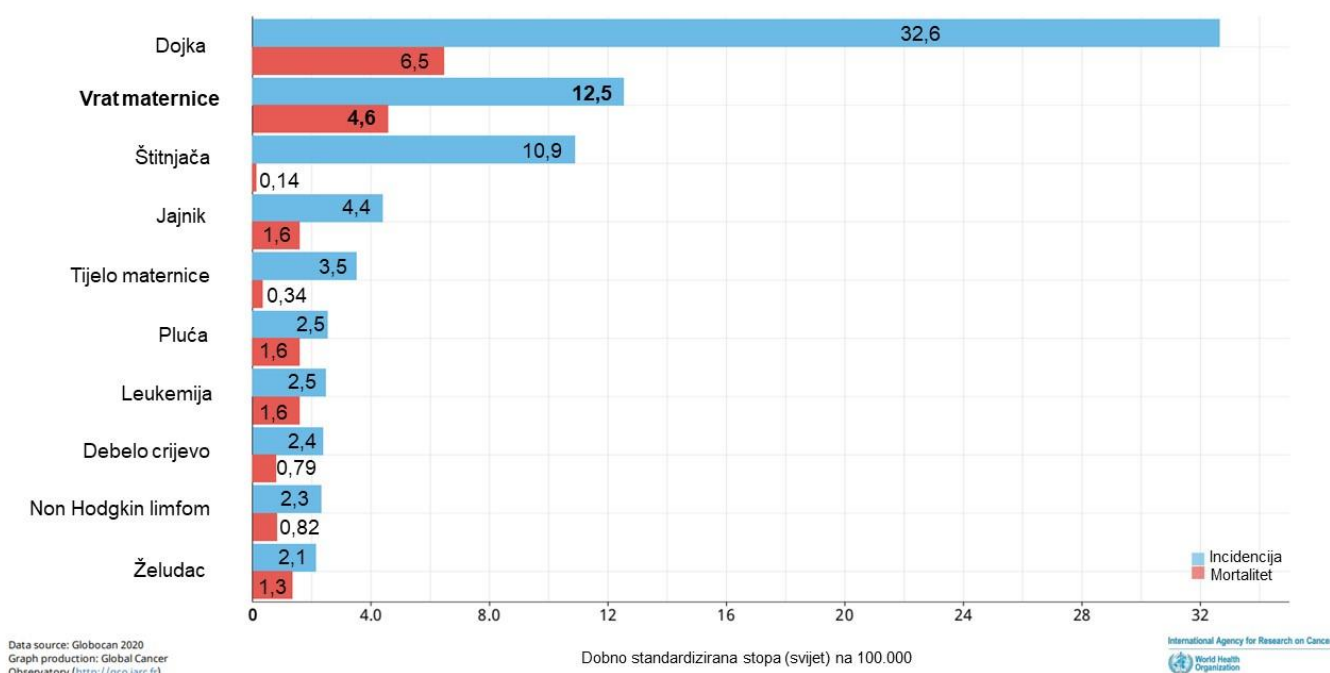
Rak vrata maternice je zloćudna bolest koja se razvija u donjem dijelu ženskog spolnog sustava, na ulazu rodnice u maternicu. Drugo je najučestalije ginekološko sijelo raka u svijetu kod žena u dobi od 15 do 49 godina, iza raka dojke (1). U svijetu, koji posljednjih četrdeset godina ubrzano stari i gdje opada broj djece i mladih, a raste udio starijih osoba (2), pitanje reproduktivnog zdravlja predstavlja važnu stratešku odrednicu svake države, pa tako i Hrvatske (3).

Prema podacima GLOBOCAN za 2020. godinu od raka vrata maternice u svijetu je oboljelo više od 250.000, a umrlo preko 92.000 žena u dobi 15 – 49 godina, dobi kada se očekuje da je žena na vrhuncu svog reproduktivnog zdravlja i ostvaruje puni fertilni potencijal (slika 1).

mr. Marija Mašanović
dr. med. spec. javnog zdravstva

Zavod za javno zdravstvo

Dubrovačko-neretvanske županije



Slika 1. Dobno standardizirane stope incidencije i mortaliteta od najčešćih sijela raka za žene u dobi 15 – 49 godina u svijetu za 2020. godinu (izvor: GLOBOCAN 2020.)

Podaci o ovoj bolesti se razlikuju među državama gospodarski razvijenog i nerazvijenog svijeta, što je povezano i s prisutnošću odn. odsustvom organiziranih probira za rano otkrivanje raka (skrining) i programa cijepljena protiv visokorizičnih tipova humanog papiloma virusa (HPV) (1).

Povijesni osvrt

Povijest otkrića raka vrata maternice povezuje se s francuskim znanstvenikom Jean Guillaume Auguste Lugol (1788.-1851.), liječnikom u bolnici Saint Louis u Parizu koji je proučavao tuberkulozu (TBC) te primjenom jodne otopine

pokušao liječiti oboljele (Lugolova otopina). 1928. godine bečki patolog Walter Schiller (1887.-1960.) otkrio je da displastične i rakom promijenjene strukture ne sadrže glikogen. Vođen tom mišlju, primijenio je "jodni test" (Schillerov test) kao jednu od prvih metoda za otkrivanje ranog raka vrata maternice. Osim toga koristeći oštru kiretu za struganje promjena s vrata maternice koje je analizirao bio je preteča Papa testu. Otkriće kolposkopa (optički instrument koji pod različitim povećanjima i osvjetljenjima može pregledati stidnicu, rodnicu i vrat maternice) 1925. godine pripisuje se kontrolnom njemačkom ginekologu Hans

Hinsselmannu kojim je 1933. godine ukazao na vezu između kolposkopskih slika s patohistološkim nalazom na vratu maternice (4). Nažalost, ovu zaslugu Hinsselmannu je zasjenilo njegovo aktivno sudjelovanje u nacističkom režimu i korištenje metode kod zatočenica u logoru Auschwitzu, koju su provodili njegovi učenici (5). Revoluciju u otkrivanju promjena na vratu maternice je donio 1928. godine grčki liječnik Georgios Nikolaou Papanikolaou (1883.-1962.), koji je proučavao hormonalno sazrijevanje vaginalne sluznice, i otkrio tumorske stanice raka vrata maternice, ali nije pobudio širi interes struke, sve dok 1941. godine zajedno s kolegom

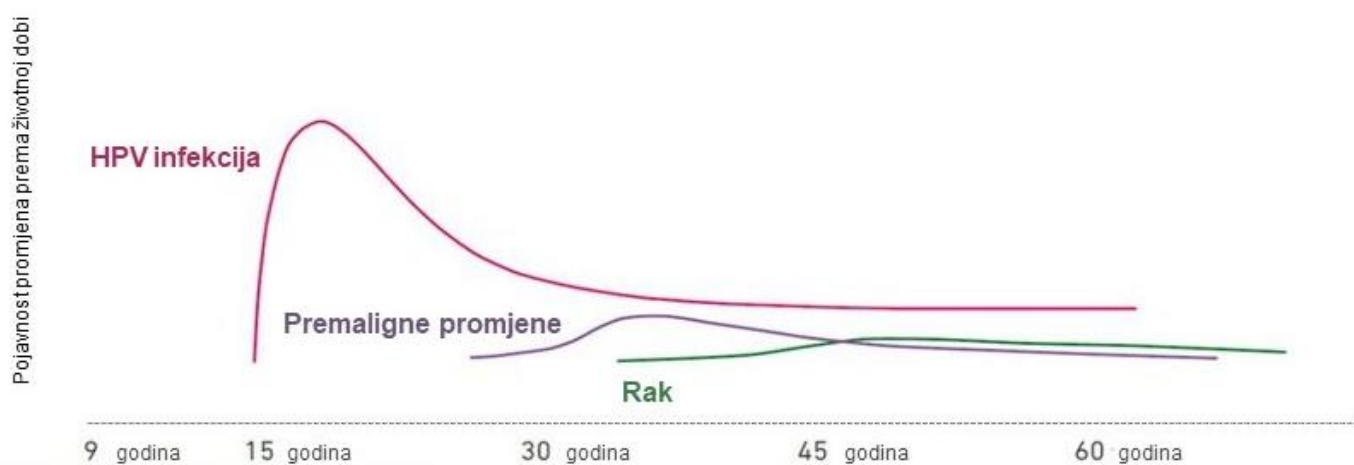
Herbertom Trautom nije objavio rad na temu vaginalne citologije i *carcinoma in situ* kao predstadija invazivnog raka (6). Razvojem virologije tijekom 70-tih godina prošlog stoljeća, i otkrićem DNA HPV-a, liječnik i virolog prof. Harald zur Hausen, 1974. na konferenciji o herpes virusu tip 2 (HSV-2) u Key Biscayneu na Floridi, postavlja hipotezu etiologije HPV u nastanku raka vrata maternice, jer u niti jednom uzorku raka vrata maternice nije dokazao DNA HSV-2 (7). Hipotezu je potvrdio 1983. u laboratoriju u Heidelbergu otkrićem HPV-16, a 1984. je zajedno sa suradnicima klonirao HPV-16 i HPV-18, čime je zapravo

prvi put dokazana virusna DNA HPV-a u staničnim linijama vrata maternice i u uzorcima raka vrata maternice (8). Ovo otkriće je predstavilo temelj za razvoj HPV cjepiva koje je u primjeni od 2007. godine za što je 2008. godine nagrađen Nobelovom nagradom na polju fiziologije i medicine (7).

Uloga HPV- a u razvoju raka vrata maternice

Danas je poznato preko 150 tipova HPV, među kojim su identificirani tipovi niskog stupnja zloćudnosti (izazivaju kož-

ne i dobroćudne spolne bradavice) i tipovi visokog stupnja zloćudnosti među kojima je 14 visokorizičnih tipova HPV povezanih s razvojem raka anusa, stidnice, rodnice, vrata maternice i usne šupljine (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68) (9). HPV spada u najčešće spolno prenosive infekcije i većina ljudi se zarazi tijekom života, a da to i ne zna. Do 50. godine života 4 od 5 žena će se zaraziti HPV-om (10). U 90% slučajeva ova infekcija spontano prolazi u razdoblju od dvije godine i ne uzrokuje simptome, a trajna infekcija kod 10% žena i neliječene premaligne promjene mogu progredirati u rak vra-



Slika 2. Pojavnost HPV infekcije, premalighnih promjena i raka vrata maternice prema životnoj dobi (11)

ta maternice. Prema životnoj dobi, HPV infekcija je najučestalija oko 20. godine života, premaligne promjene oko 35. godine, a pojava invazivnog raka vrata maternice nakon 45. godine života, slika 2. Upravo visokorizični HPV tipovi 16 i 18 dokazani su u preko 70% slučajeva lokaliziranog i invazivnog raka vrata maternice širom svijeta (11).

Razvoju ovog raka prethode citološke promjene unutar stanica pločastog epitela koje oblažu vrat maternice i one kod imunološki zdrave osobe mogu trajati cijelo desetljeće, a da osoba to ne zna (12).

Promjene koje se događaju na stanicama pločastog epitela vrata maternice se nazivaju cervikalna intraepitelna novotvorina/neoplazija (CIN) pojam od prije poznat kao displazija i karcinom *in situ* (CIS). Nova terminologija

uvodi naziv skvamozna intraepitelna lezija (SIL). Displazija predstavlja prilagodbu epitelnih tkiva u kojoj dolazi do zamjene normalnog, slabije razvijenim (diferenciranim) epitelom i uvijek predstavlja patološku promjenu (13). Displazija gotovo bez izuzetka prethodi pojavi raka, ali ne napreduje obavezno u rak. Promjene lakog i umjerenog stupnja koje ne zahvaćaju cijelu debljinu epitela mogu biti povratne, i kada se odstrani pretpostavljeni poticajni uzrok, epitel se može vratiti u normalni (14).

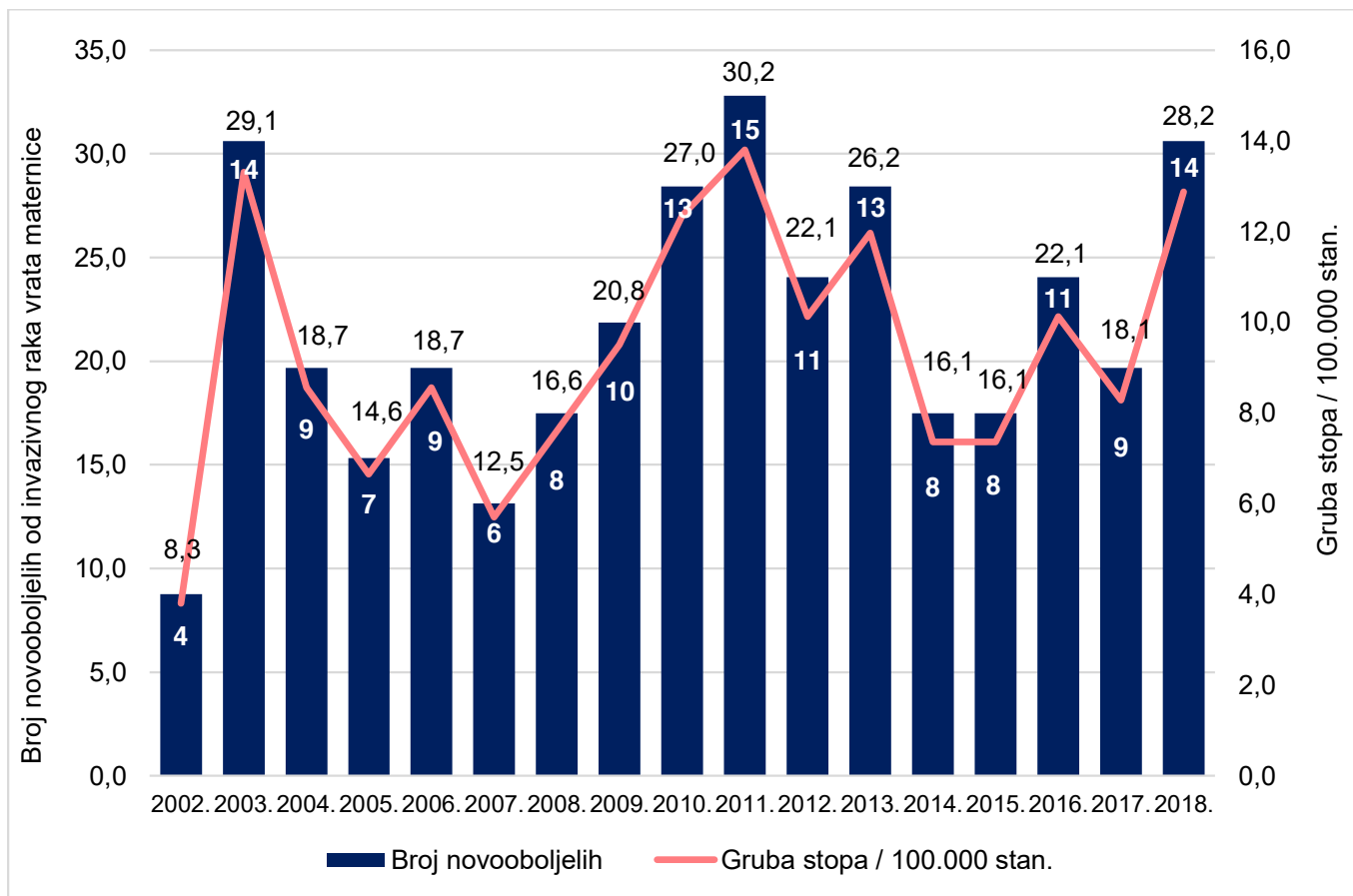
Epidemiološki podaci

Upravo činjenica da je HPV jedan od najčešćih spolno prenosivih uzročnika i da njegova dugotrajna infekcija dovodi do pojava displastičnih promjena dokazuju i podaci o oboljevanju od ove bolesti (15).

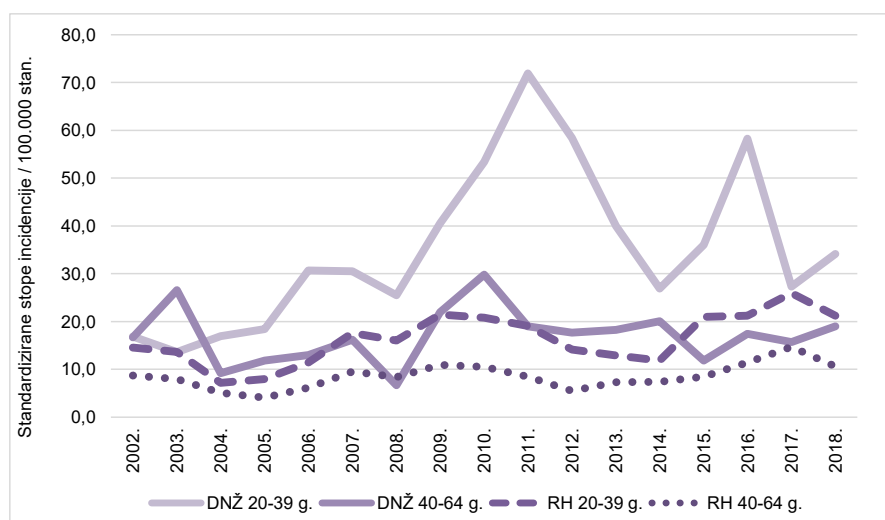
U Hrvatskoj godišnje oboli više od 300 žena od invazivnog raka vrata maternice odnosno prema zadnjim službenim podacima nacionalnog Registra za rak za 2018. godinu 274 žena od invazivnog raka (C53 prema MKB-10) i 689 od lokaliziranog *carcinoma in situ* (D06).

U razdoblju 2002. – 2018. godine u Dubrovačko-neretvanskoj županiji (DNŽ) ukupno je bilo 169 žena oboljelih od invazivnog raka vrata maternice (C53), od čega je njih 56,8% bilo u dobi 40 - 64 godine. Najmanji broj oboljelih evidentiran je u 2002. (4 žene) i 2007. godini (6 žena), a najveći u 2003., 2011. i 2018. godini (slika 1). U 2018. godini otkriveno je 14 novih karcinoma vrata maternice; šest u dobi 40-64 i pet u dobi 65 i više godina. Tri karcinoma otkrivena su kod žena u dobi 20-39 godina, slika 3.

Podaci o lokaliziranom raku ukazuju na njegovu pojavnost u mlađoj dobi



Slika 3. Broj novooboljelih žena od invazivnog raka vrata maternice (C53) i gruba stopa incidencije na 100.000 stanovnika u Dubrovačko-neretvanskoj županiji 2002. - 2018. za dob 20 godina i više



Slika 4. Dobno standardizirane stope incidencije za lokalizirani rak vrata maternice (MKB šifra D06) u Dubrovačko-neretvanskoj županiji i Hrvatskoj od 2002. do 2018. godine prema dobnim skupinama

Dok se predstadiji razvoja raka vrata maternice (teška intraepitelna displazija (CIN3) i carcinoma in situ) javljaju uglavnom kod žena mlađe dobi, invazivni rak češće pokazuje pojavnost kod žena iznad 40 godina. Standardizirane stope incidencije od invazivnog raka

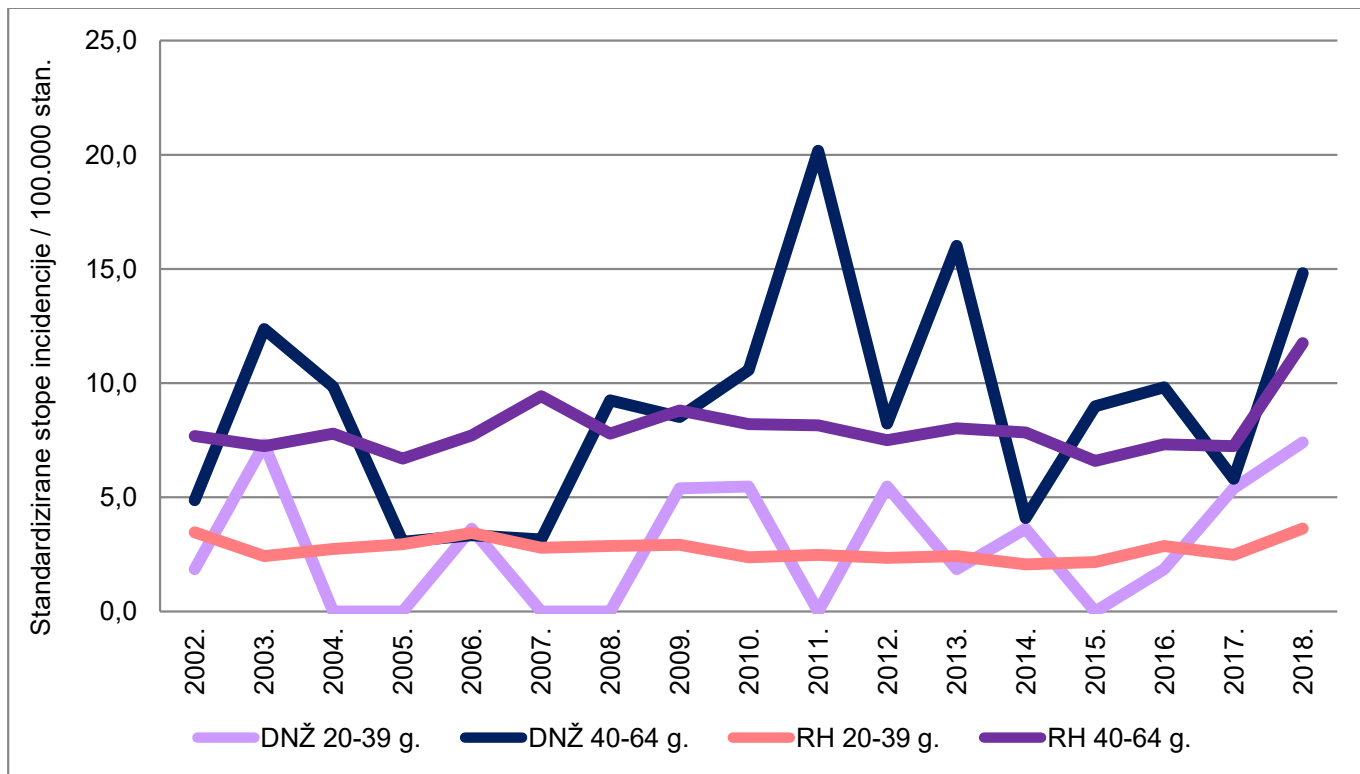
vrata maternice za dob 40-64 godine u Hrvatskoj i DNŽ pokazuju uzlazni trend. Standardizirane stope oboljevanja su veće u DNŽ od stopa na nacionalnoj razini osim u pojedinačnim razdobljima (2002. godini, razdoblju 2005.-2007. godine, 2014. i 2017. godini) (slika 5).

Čimbenici rizika

Potencijalni čimbenici koji povećavaju rizik od oboljevanja od raka vrata maternice uključuju genotip i količinu HPV, veći broj poroda, korištenje oralne kontracepcije, pušenje, infekcije drugim spolno prenosivim uzročnicima (npr. klamidija, HSV, virus humane imunodefijencije - HIV), prehrana kod koje manjka oligonutrijenata i vitamina te imunitet osobe (13).

Simptomi tek kod uznapredovale bolesti

Rak vrata maternice ima nekoliko razvojnih faza. Klinički mirno razdoblje traje godinama i ne daje nikakve simptome bolesti. Zatim nastupa razdoblje pojave prvih simptoma bolesti (krvarenje između dva menstruacijska ciklusa kod žena reproduktivne dobi, postmenopausalno krvarenje, krvarenje i bolovi nakon spolnog odnosa, pojačani iscjedak iz rodnice, ponekad s neugodnim mirisom), nakon kojeg se javljaju uznapredovali znakovi bolesti (stalno



Slika 5. Dobno standardizirane stope novootkrivenih slučajeva raka vrata maternice (MKB šifra C53) u Dubrovačko-neretvanskoj županiji i Hrvatskoj 2002. - 2018. prema dobnim skupinama

prisutni bolovi u leđima, nogama i zdjelici, gubitak težine, umor i nedostatak teka, jaki smrdljivi iscedak i nelagoda u rodnici, otok u jednoj nozi ili oticanje u donjim ekstremitetima) (11).

Dijagnoza i liječenje

Sumnja na rak vrata maternice postavlja se na temelju abnormalnog Papa testa, koji se nadopunja HPV testiranjem kod suspektnih citoloških nalaza. Danas

je moguća dijagnostika tekućinskom citologijom (LBC – *liquid-base cytology*) kojom se u jednom uzorku rade istovremeno dva testa, citološka obrada stanica i iz preostalog uzorka iz iste “bočice” (*one vial system*): HPV test i biomarkeri (13). Kolposkopskim pregledom vrata maternice i uzimanjem uzorka sa sumljivih mjesta biopsijom te patohistološkom obradom, postavlja se konačna dijagnoza (4,16). Stadij proširenosti određuje se na temelju veličine tumora

ra i proširenosti bolesti unutar zdjelice i udaljenih organa. Liječenje ovisi o stadiju bolesti, a mogućnosti uključuju operaciju, radioterapiju i kemoterapiju te palijativnu skrb. Palijativna skrb je važan element liječenja karcinomom radi ublažavanja boli i olakšavanja patnje zbog bolesti. Ovo sijelo raka ima najbolju prognozu i ishod kada se otkrije u lokaliziranoj fazi jer su mogućnosti i rezultati liječenja tada bolji (11) i zbog toga niti jedna žena ne bi smjela od njege oboljeti i umrijeti.

Tablica 1. Preporuke za cijeloživotni pristup sprječavanju raka vrata maternice SZO (11)

PRIMARNA PREVENCIJA	SEKUNDARNA PREVENCIJA	TERCIJARNA PREVENCIJA
Djevojčice 9-14 godina ❖ HPV cijepljenje	Žene u dobi 30 godina i više	Svim ženama kojima je potrebno
Djevojčice i dječaci, ako je prikladno ❖ Zdravstveno prosvjeđivanje i informiranje o štetnosti korištenja duhana. ❖ Spolni odgoj prilagođen dobi i kulturološkom okruženju. ❖ Promicanje korištenja kondoma i njihove dostupnosti tijekom spolnog odnosa. ❖ Obrezivanje kod muškaraca.	❖ Probir s testom visokih učinkovitosti ekvivalentnim ili boljim od HPV testa. ❖ Liječenje i praćenje premalignih promjena.	Liječenje invazivnog raka vrata maternice u svakoj dobi primjenom: ❖ Kirurškog liječenja ❖ Radioterapije ❖ Kemoterapije ❖ Palijativne skrbi

Globalna strategija za eliminaciju raka vrata maternice

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je u 2020. godini usvojila Globalnu strategiju za eliminaciju raka vrata maternice kao javnozdravstvenog problema preporukom za sveobuhvatni i cjeloživotni pristup prevenciji i kontroli ove bolesti, upravo zbog velikog vremenskog razdoblja kad se stigne spriječiti razvoj promjena povezanih s dugotrajnom infekcijom HPV-om, slika 2.

Primarna prevencija (odgovorno spolno ponašanje, cijepljenje protiv HPV prije

ulaska u aktivni spolni život), redoviti ginekološki pregledi (tri godine nakon započinjanja aktivnog spolnog života) provođenje sekundarne prevencije na nacionalnim razinama (provođenje organiziranih probira ranog otkrivanja raka vrata maternice u populaciji žena u određenoj dobi, najčešće u dobi 20 – 64 godine) i dostupnost liječenju odgovarajućim metodama kroz tercijarnu prevenciju, rak vrata maternice može se eliminirati kao javnozdravstveni problem i očuvati zdravlje unutar generacija mladih ljudi, tablica 1.

Važno je istaknuti da se u Hrvatskoj oportunistički probir korištenjem Papa testa primjenjuje od 1953. godine (4), a prvi organizirani Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice je uveden u prosincu 2012. godine i pozivima je obuhvatio žene u dobi 25 – 64 godine koje u posljednje tri godine nisu bile kod svog izabranog ginekologa na pregledu. Trenutno se nalazi u reorganizaciji, ali se i dalje kroz brojne javnozdravstvene aktivnosti žene pozivaju na redovitost pregleda.

Zaključak

Rak vrata maternice se ubraja u zloćudne bolesti i prema svojoj osnovnoj definiciji nije u klasičnom smislu spolno prenosiva bolest. Međutim u prilog uvrštavanja ovog sijela raka dijelom i u spolno prenosivu bolest kao njenu krajnju komplikaciju, ide nedvojbeno dokazana infektivna geneza, povezana s visokorizičnim tipovima HPV-a. Od ovog sijela raka najčešće oboljevaju žene starije od 40 godina čemu prethodi dugo razdoblje trajanja premalignih lezija, učestalijih u mlađih žena do 39 godina, kada one ostvaruju svoj puni reproduktivni i fertilni potencijal. Upravo je primarna prevencija kod mladih osoba ključna u sprječavanju razvoja ovog sijela raka. Jedini način kako bi se danas očuvalo spolno, reproduktivno i fertilno zdravlje i žena i muškaraca u svijetu koji ubrzano stari je sveobuhvatni pristup ovoj bolesti kroz primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju.

Literatura

1. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO). Agencija za istraživanje raka (IARC – International Agency for Research on Cancer). Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Today - globalno opterećenje rakom za 2020. godinu. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/home> Pregledano: 15. prosinca 2020.
2. Skakkebaek NE, Jørgensen N, Andersson AM, Juul A, Main KM, Kold Jensen T i sur. Populations, decreasing fertility, and reproductive health. *Correspondence. The Lancet* 2019;10180(Vol. 393):1500-01. Dostupno na: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2819%2930690-7> Pregledano: 21. prosinca 2020.
3. Središnji državni portal. Vlada Republike Hrvatske. 7. sjednica Vijeća za demografsku revitalizaciju Republike Hrvatske. Dostupno na: <https://vlada.gov.hr/vijesti/demografska-revitalizacija-pitanje-od-najvece-vaznosti-za-opstanak-i-buducnost-hrvatske/28672> Pregledano: 7. prosinca 2020.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Radionica za županijske koordinatore Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice Varaždinske toplice, 11. prosinca 2018. Butorac D. Značaj kolposkopije u orgaiziranom probiru.
5. Harni V. Hans Hinselmann: Kontroverzni učitelj (1884 – 1959). *Gynaecol Perinatol* 2009;18(4):208–210.
6. Štemberger-Papić S, Vrdoljak-Mozetić D, Verša Ostojić D, Rubeša-Mihaljević R, Dinter M. Citologija vrata maternice (Papa-test) – terminologija i značaj u probiru za rak vrata maternice; *Medicina Fluminensis* 2016;52(3):324-336.
7. Magdalena G. Nobelova nagrada za otkrića HPV-a i HIV-a. *MEDIX*. Listopad 2008;14(78): 40-42
8. Reynolds LA, Tansey EM. (ur) *History of Cervical Cancer and the Role of the Human Papillomavirus, 1960-2000*. Wellcome Witnesses to Twentieth Century Medicine, vol. 38. London: Wellcome Trust, 2009. Dostupno na: <http://www.histmodbiomed.org/witsem/vol38.html> Pregledano: 21. prosinca 2020.
9. National Cancer Institute. HPV and Cancer. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer> Pregledano 21. prosinca 2020.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Basic Information about HPV and Cancer. Dostupno na: https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info/ Pregledano: 16. prosinca 2020.
11. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO). Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) Pregledano: 15. prosinca 2020.
12. Vince A, Židovec-Lepej S. Klinička značajnost molekularne analize humanih papilomavirusa. *Infektološki glasnik* 2010;30(3):123–129.
13. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Radionica za županijske koordinatore Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice Varaždinske toplice, 11. prosinca 2018. Vrdoljak-Mozetić D. Klasifikacija i interpretacija citoloških nalaza vrata maternice.
14. Cumar V, Kotran RS, Robins SL. *Osnove patologije - V. izdanje*. Novotvorina; Zagreb, Školska knjiga, 1994: 176.
15. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Podaci Registra za rak (2002.-2018.).
16. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Radionica za županijske koordinatore Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice Varaždinske toplice, 11. prosinca 2018. Babić D. Prekanceroze i karcinom vrata maternice.

SIFILIS – VELIKI IMITATOR



Antonella Salvia Miloš
dr. med. specijalist infektologije

Opća bolnica Dubrovnik

Sifilis (lues) je sustavna zarazna bolest uzrokovana spirohetom *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), koja ako se ne liječi izaziva kroničnu infekciju. Prijenos *T. pallidum* je moguć direktnim kontaktom tijekom spolnog odnosa, vertikalnim prijenosom s majke na dijete, moguć je i prijenos transfuzijom krvnih pripravaka, ali u praksi izrazito rijetko, prije svega zbog obaveznog testiranja krvi, a sama spiroheta ne može preživjeti dulje od 48 sati u uvjetima pohrane krvnih pripravaka. Seksualni

prijenos zahtijeva kontakt s lezijama u kojima se nalazi sam uzročnik kao što je tvrdi čankir primarnog sifilisa ili *condyloma lata* sekundarnog sifilisa. Navedene lezije su izrazito infektivne te je moguć i prijenos putem oralnog seksa. Vjerojatnost prijenosa nakon jednog seksualnog kontakta s osobom oboljelom od ranog sifilisa iznosi 30-50%. U kasnom stadiju sifilisa mogućnost prijenosa je vrlo niska i odnosi se ponajprije na transplacentarni prijenos od zaražene majke na plod.

Epidemiologija

Sifilis kao bolest je prvi put prepoznat u Europi u 15. stoljeću. Krajem 19. i početkom 20. stoljeća je bio jedan od glavnih javnozdravstvenih problema. Pretpostavlja se da je u navedenom razdoblju u području Europe i SAD 10% populacije bilo zaraženo sifilisom (1). Upotrebom penicilina i uvođenjem javno zdravstvenih mjera od 40-ih godina prošlog stoljeća broj oboljelih od sifilisa je u padu do 80-ih godina prošlog stoljeća kada se bilježi ponovni porast oboljelih vjerojatno uvjetovan porastom promiskuiteta i pojavom HIV-a. Od 2001. godine bilježi se i porast oboljelih od kasnog sifilisa što je moguće rezultat gore navedene veće pojavnosti krajem 80-ih i početka 90-ih godina. Prema podacima SZO (eng. *World Health Organisation*, WHO) iz 2016. godine u svijetu je bilo 19,9 milijuna oboljelih od sifilisa te 6 milijuna novooboljelih. U Republici Hrvatskoj prema podacima HZJZ (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) sifilis pokazuje blagi uzlazni trend od 2000. godine, prosječno se na godišnjoj razini bilježe 42 nova slučaja oboljelih od sifilisa, najviše je zabilježeno 2013. godine kada je bilo prijavljeno 80 novooboljelih slučajeva. Kao i u zemljama Europe i SAD-a, u Hrvatskoj se među oboljelim zamjećuje povećanje udjela muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM) (2).

Uzročnik

Spiroheta *Treponema pallidum subspecies pallidum*, uzročnik sifilisa, pripada rodu *Treponema*, koji uz rod *Borrelia* pripada porodici *Spirochaetaceae* i redu *Spirochaetales* (1).

Klinička slika

Ovisno o načinu prijenosa sifilis može biti stečeni (spolnim putem) i prirođeni (s majke na dijete). I stečeni i prirođeni se nadalje dijele na rani i kasni oblik obzirom na ispoljavanje simptoma.

Stečeni sifilis

Rani sifilis uključuje primarni, sekundarni i rani latentni oblik, a kasni sifilis uključuje kasni latentni i tercijarni koji se može manifestirati u gumatoznom obliku, kardiovaskularnom obliku i kao neurosifilis. Postoji razlika u definiranju stadija sifilisa prema Europskom centru za kontrolu bolesti (engl. *European Center for Disease Prevention and Control*, ECDC) i prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organisation*, WHO). ECDC u rani sifilis svrstava sve manifestacije bolesti do kraja prve godine od infekcije, dok u kasni sifilis ubraja sve manifestacije bolesti nakon tog razdoblja. Prema WHO trajanje ranog sifilisa je dvije godine, dok se u kasni sifilis ubrajaju sve manifestacije bolesti nakon tog razdoblja. Sifilis se kod odraslih manifestira različitim simptomima u različitim stadijima koji svi ne moraju biti ravnomjerno zastupljeni i raspoređeni, iz tog razloga sifilis se još naziva i velikim imitatorom jer ga se lako može previdjeti.

Inkubacija iznosi od 10 do 90 dana (u prosjeku tri tjedna).

Primarni sifilis

T. pallidum prodire u dublje strukture kroz mikroskopske pukotine koje nastaju tijekom spolnog odnosa. Na mjestu ulaska pojavljuje se inicijalna ulcerozna tvrda i bezbolna lezija tzv. tvrđi čankir, u toj fazi mogući su i uvećani regionalni limfni čvorovi. Tvrđi čankir cijeli spontano za 3-6 tjedana.

Sekundarni sifilis

Nakon više tjedana ili mjeseci u 25% zaraženih javlja se sustavna bolest. Najčešće se **prezentira osipom koji je polimorfan** (mogući su svi morfološki oblici osipa osim vezikula), tipično zahvaća dlanove i tabane, ali može zahvatiti cijelo tijelo, povišenom temperaturom, glavoboljom, hepatitisom, gastrointestinalnim i bubrežnim simptomima, difuznom limfadenopatijom, alopecijom, osteitisom, ranim neurosifilisom (asimptomatski neurosifilis, meningitis, meningovaskularni sifilis, afekcija oka, afekcija uha). Na genitalijama se u oko 30% oboljelih javlja bradavica slična promjena naziva *condyloma lata* koja je bezbolna ravna izraslina.

Latentni sifilis je podijeljen na: rani stadij (infekcija je nastala unutar 12 mjeseci) i kasni stadij (infekcija je nastala prije više od 12 mjeseci). Za latentnu fazu je karakteristično da oboljeli nemaju simptoma, a bolest se dokazuje serološkim testiranjem. Kako su oboljeli bez simptoma teško je odrediti u kojoj su fazi latentnog sifilisa. Da bi se pouzdano znalo da je infekcija nastala unutar godine dana potrebna je serokonverzija, simptomi sekundarnog sifilisa koji su smješteni unutar 12 mjeseci, anamneza spolnih odnosa unutar 12 mjeseci. Ukoliko se gore navedeno ne može utvrditi riječ je o vjerojatnom kasnom latentnom sifilisu.

Tercijarni sifilis javlja se kod neliječenih bolesnika u 25-40% slučajeva, a simptomi se javljaju u razdoblju od 1 do 30 godina nakon primarne infekcije. Prije tercijarnog sifilisa bolesnik ne mora nužno imati simptome primarnog i sekundarnog sifilisa. Manifestacije su gumatozni sifilis koji se prezentira granulomatoznim nodularnim lezijama koje nastaju u različitim organima, a najčešće u kostima i koži. Kardiovaskularni sifilis se manifestira afekcijom torakalne aorte što dovodi do dilatacije aorte, posljedično aortne regurgitacije, moguće i disekcije aorte. Kasni neurosifilis dolazi u obliku progresivne demencije (generalna pareza) i *tabes dorsalis* (3).

Prirođeni sifilis nastaje transplacentarnim prijenosom spirohete. Trudnice s neliječenim primarnim i sekundarnim sifilisom češće prenose infekciju na dijete, nego žene u latentnoj fazi sifilisa. S obzirom na pojavu simptoma bolesti kongenitalni sifilis dijelimo na rani i kasni kongenitalni sifilis. Rani kongenitalni sifilis se definira prije početka druge godine djetetovog života. Perinatalno moguća je intrauterina smrt, prijevremeno rođenje, fetalni hidrops. 60-90% djece kod poroda je bez simptoma. Oboljela djeca manifestiraju se sustavnim simptomima (vrućica, hepatomegalija, žutica, generalizirana limfadenopatija, edemi), mukokutanim (rinitis, osipi, *condylomata lata*), hematološkim (anemija, trombocitopenija, abnormalan broj leukocita), mišićno-koštanim

(Parrotova pseudoparaliza, periostitis, epifizitis), neurološkim (akutni leptomeningitis, kronični meningovaskularni sifilis), miokarditisom, pneumonijom, nefrotičkim sindromom, gastrointestinalnim manifestacijama. U kasnom kongenitalom sifilisu simptomi se ispoljavaju nakon druge godine djetetovog života, a najčešći su: malformacije lica (izbočene frontalne kosti, sedlasti nos, kratka maksila, izbočena mandibula), zahvaćenost očiju (intersticijalni keratitis, sekundarni glaukom, atrofija očnog živca), zahvaćenost središnjeg živčanog sustava (SŽS) (intelektualni poremećaji, hidrocefalus, konvulzije, pareze, gubitak sluha), promjene u usnoj šupljini (Hutchinsonovi zubi, perforacija tvrdog nepca), promjene po koži (ragade po koži i sluznicama, gume), deformacije kostiju (sabljasta tibija, artritis, skafoidna skapula) (3).

Sifilis u osoba zaraženih HIV-om

Svi bolesnici s infekcijom HIV-om moraju se testirati na sifilis, a bolesnici sa sifilismom se moraju testirati na HIV. U 2014. godini u Sjedinjenim Američkim Državama 40% osoba zaraženih sifilismom bilo je zaraženo i HIV-om. Postoji preklapanje između ove dvije infekcije, prije svega zato što sifilis povećava vjerojatnost transmisije HIV-a zbog imunosne aktivacije i ulceroznih promjena na sluznicama u kojima se nalazi obilje limfocita koje su ciljane stanice HIV-u. Infekcija HIV-om mijenja kliničku prezentaciju sifilisa uz bržu progresiju prema neurosifilisu, a serološka dijagnostika može biti promijenjena kod bolesnika s istovremenom HIV infekcijom (3).

Dijagnostika

T. pallidum ne raste na hranjivim podlogama, te ju je nemoguće uzgojiti, stoga je postavljanje etiološke dijagnoze otežano. Može se vizualizirati mikroskopiranjem u tamnom polju gdje se vidi njen spiralni oblik sa rotirajućim pokretima. Moguće ju je dokazati i PCR metodom iz lezija na sluznicama. U praksi, međutim, najviše se koristi serološka dijagnostika. Serološki testovi

su podijeljeni na netreponemske i treponemske testove. **Netreponemski testovi** (VDRL - *Venereal disease research laboratory*, RPR - *Rapid plasma reagin*, TRUST - *Toluidine red unheated serum test*) koji koriste kompleksni antigen kardiolipin - lecitin - kolesterol, izražavaju se kao titar protutijela i odražavaju aktivnost bolesti. Postaju pozitivni 10-15 dana nakon razvoja primarne lezije, a maksimum dosežu 1-2 godine od neliječene infekcije. Služe za praćenje učinka liječenja i ponavljaju se svakih 6 mjeseci, otkrivaju samo aktivnu bolest. **Treponemski testovi** (TPHA - *Treponema pallidum hemagglutination assay*, TPPA - *Treponema pallidum particle agglutination assay*, FTA-ABS - *Fluorescent treponemal antibody absorption*, TP-EIA - *Treponema pallidum enzyme immunoassay*, CIA - *Chemiluminescence immunoassay*, MHA-TP - *Microhemagglutination Treponema pallidum assay*) koriste se kao testovi probira na sifilis. Većina se testova koristi rekombinantnim treponemalnim antigenima i detektiraju protutijela klase IgM i IgG. Postaju pozitivni 1-2 tjedna nakon pojave primarne lezije, ostaju pozitivni do kraja života i ne služe za procjenu aktivnosti bolesti i uspjeha liječenja. Danas postoje i mnogi tzv. *point of care* (POC) testovi koji se koriste treponemskim antigenima, a razvijeni su za brzo otkrivanje zaraženih. Za dijagnostiku neurosifilisa potrebna je obrada cerebrospinalnog likvora ukoliko se bolesnik prezentira simptomima od strane SŽS. Netreponemski testovi u likvoru su specifični, ali slabo osjetljivi dok su treponemski osjetljivi, a niskospecifični. Pri ranom neurosifilisu netreponemski i treponemski testovi su pozitivni, a kod kasnog neurosifilisa netreponemski testovi mogu biti nereaktivni dok treponemski ostaju reaktivni (3).

Liječenje

Penicilin je lijek izbora za sve stadije sifilisa. Za sve faze ranog sifilisa dovoljna je jedna doza benzatin-penicilina G intramuskularno (i.m.) u dozi 2.4 milijuna internacionalnih jedinica (mil. IJ), za bolesnike alergične na penicilin lijek izbora je doksiciklin ili ceftriakson. Za li-

ječenje kasne latentne faze lijek izbora je također benzatin penicilin G 2.4 mil. IJ i.m. jednom tjedno kroz 3 tjedna, alternativni lijek je doksiciklin i ceftriakson. Neurosifilis se liječi kristalnim penicilinom G intravenozno (i.v.) u dozi 3-4 mil. IJ svaka 4 sata (h) kroz 10-14 dana, alternativne zamjene nema, stoga se kod alergičnih na penicilin preporuča desenzibilizacija. Eventualno u obzir dolazi liječenje ceftriaksonom ili doksiciklinom, ali bez dovoljno pouzdanih podataka o djelotvornosti. Kod novorođenčadi kod koje je potvrđena infekcija treponemom terapija se provodi kristalnim penicilinom 150.000 IJ/kg na dan i.v. podijeljeno u 4 dnevne doze, tijekom 14 dana (tablica 1). Četverostruki pad titra netreponemskog testa (VDRL ili RPR) ili njegovo negativiziranje smatra se dobrim terapijskim odgovorom. Recentnim partnerima (unutar 90 dana) treba ponuditi terapiju neovisno o nalazu serologije, a prijašnje partnere treba serološki testirati (3).

Prevenција

Za prevenciju sifilisa vrijede pravila kao i za ostale seksualno prenosive bolesti: trajna edukacija, prije svega mladih i visoko rizičnih osoba, trajan probir i serološko testiranje, pravodobno liječenje, te testiranje i liječenje spolnih partnera. Adekvatna profilaksa ne postoji. Studija provedena u SAD-u, koja je uključivala 116 muškaraca koji imaju seks sa muškarcima pokazala je da postekspozicijska profilaksa sa 200 mg doksiciklina oralno unutar 24 sata od seksualnog odnosa, smanjuje rizik u incidenciji sifilisa za 73% u periodu praćenja od 8 mjeseci. Upotreba doksiciklina u profilaksi sifilisa nije još u preporukama jer su potrebne daljnje studije koje će procijeniti i moguće rizike takve primjene kao što je razvoj rezistencije na antibiotike (4).

Zaključak

Iako sifilis danas nije jedan od vodećih javnozdravstvenih problema kao u prošlosti kada je bio vodeći uzrok neuroloških i kardiovaskularnih bolesti među ljudima srednje dobi, ni danas ne gubi

svoju važnost obzirom na trajnu prisutnost u populaciji, a u zadnje vrijeme bilježi se i porast broja oboljelih svugdje u svijetu. U Republici Hrvatskoj se ne zamjećuje veliki porast novooboljelih koji je prisutan u državama Europe i SAD-a. Ipak, prisutan je trajan trend pojavno-

sti, stoga je potrebno raditi probire na sifilis pogotovo kod trudnica i kod visokorizičnih skupina. Potrebno je provoditi i testiranje među općom populacijom pogotovo kod polisimptomatskih pacijenata, imajući sifilis „velikog imitatora“, na umu kao potencijalnog uzročnika.

Tablica 1. Klinička slika, antimikrobna terapija i nadzor oboljelih od sifilisa

	KLINIČKE MANIFESTACIJE	LIJEČENJE	NADZOR
RANI SIFILIS	<p>Primarni sifilis: tvrdi čankir na mjestu inokulacije uz moguću regionalnu limfadenopatiju</p> <p>Sekundarni sifilis: sistemska bolest koja se manifestira osipom, povišenom temperaturom, slabošću, faringitisom, hepatitisom, condyloma lata</p> <p>Rani latentni sifilis: bez simptoma, infekcija je nastupila unutar 1 ili 2 godine</p>	<p>- Benzatin penicilin G 2.4 mil. IJ i.m. jednokratno</p> <p>- Doksiciklin 100 mg oralno 2 puta dnevno kroz 14 dana</p> <p>- Ceftriakson 2 g i.v. 10-14 dana</p>	<p>Klinički pregled i serološko testiranje - netreponemski test (pr RPR) za 1, 3, 6 i 12 mjeseci, češće testiranje uz koinfekciju HIV</p>
KASNI SIFILIS	<p>Kasni latentni sifilis: bolesnik je bez simptoma, bolest se dokazuje serološki, infekcija je nastupila prije više od 1 ili 2 godine</p> <p>Tercijarni sifilis: bolesnici sa kasnim sifilisom kojima je zahvaćen kardiovaskularni sustav ili imaju gumatozni oblik</p>	<p>- Benzatin penicilin G 2.4 mil. IJ i.m. jednom tjedno kroz tri tjedna</p> <p>- Doksiciklin 100 mg oralno 2 puta dnevno kroz 28 dana</p> <p>- Ceftriakson 2 g i.v. 10-14 dana</p>	<p>Klinički pregled i serološko testiranje s netreponemskim testom (pr. RPR) za 1, 3, 6, 12, 24 mjeseca,</p> <p>češće testiranje uz koinfekciju HIV</p>
NEUROSIFILIS	<p>Rani neurosifilis: može nastupiti u bilo kojoj fazi infekcije, manifestira se asimptomatskim meningitisom, moždanim udarom, gubitkom vida, gubitkom sluha</p> <p>Kasni neurosifilis: zahvaća mozak i leđnu moždinu, manifestira se kao demencija, tabes dorsalis</p>	<p>- Penicilin G 3-4 mil. IJ i.v. svaka 4 sata 10-14 dana</p> <p>- Penicilin G prokain 2.4 mil. IJ i.m. + probenecid 500 mg oralno četiri puta dnevno, oboje 10-14 dana</p> <p>- Ceftriakson 2 g i.v. 10 -14 dana</p> <p>- Doksiciklin 2x200 mg oralno kroz 28 dana</p>	<p>Klinički pregled i serološko testiranje sa netreponemskim testom (pr. RPR)</p> <p>učestalost testiranja ovisi o stadiju bolesti</p> <p>češće testiranje uz koinfekciju HIV</p> <p>analiza CSL</p>

Legenda: i.m. – intramuskularno, i.v. – intravenski, mil. IJ – milijun internacionalnih jedinica, CSL – cerebrospinalni likvor

Literatura

- Marinović B, Lipozenčić J, Lakoš Jukić I. Sifilis danas. Spolno prenosive bolesti - Novi obzori, Medicus 2009; 18:107-110.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Spolno prenosive bolesti u Europi i Hrvatskoj: epidemiologija i zaštita. Zagreb: HZJZ, 2017. Preuzeto s <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/spolno-prenosive-bolesti-u-europi-i-hrvatskoj-epidemiologija-i-zastita/>
- Begovac J i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2019: 809-815.
- Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. N Engl J Med 2020;382(9):845-854. doi: 10.1056/NEJMra1901593. PMID: 32101666.

HEPATITIS – SPOLNO PRENOSIVA BOLEST



prim. dr. sc. Ljiljana Betica Radić
dr. med. specijalist infektologije i
pedijatrijske infektologije

Opća bolnica Dubrovnik

nosive bolesti mogu uzrokovati različite komplikacije s utjecajem na zdravlje osobe, neplodnost kod mušaraca i žena, bolesti novorođenčadi, spontane abortuse i izvanmateričnu trudnoću. Zato je prevencija spolno prenosivih bolesti ključna.

Način života i seksualnog ponašanja određuje visinu rizika od oboljevanja. Spolno prenosive infekcije se češće javljaju među određenim vulnerabilnim skupinama. Promiskuitetno i destruktivno ponašanje, konzumacija alkohola i psihoaktivnih supstanci dovodi osobu u rizik od zaraze nekom spolno i/ili krvlju prenosivom bolešću. Prema literaturnim podacima vulnerabilne skupine su: seksualni radnici/radnice, injekcioni korisnici droga, muškarci koji imaju seksualne odnose s muškarcima (MSM), zatvorenici, žrtve trgovine ljudima, migranti i beskućnici.

Ukoliko osobe nemaju uzajamno vjeranu vezu, prevencija spolno prenosivih bolesti odnosi se na izbjegavanje rizičnog ponašanja (spolnog kontakta bez zaštite). Za prevenciju infekcije HIV-om, hepatitisom B i C važno je izbjegavanje rizičnih ponašanja i odgovorno spolno ponašanje, za hepatitis B i infekcije HPV-om cijepljenje (primarna prevencija) te za sve zaražene rano otkrivanje infekcije testiranjem i liječničkim pregledom (sekundarna prevencija).

UVOD

Spolno prenosive zarazne bolesti (SPB) mogu osim spolnih organa zahvatiti i druge organe, npr. jetru, mozak, imunološki sustav. SPB mogu se prenijeti bilo kojim oblikom spolnog kontakta: vaginalnim, oralnim i analnim (npr. gonoreja, genitalni herpes, infekcija HPV-om, infekcija HIV-om, klamidij-ska infekcija, sifilis, virusni hepatitisi A, B i C i dr.), a neke se prenose i dodiranjem kože na kožu (npr. infekcija HPV-om, genitalni herpes, svrab, stidna ušljivost), što znači da se mogu prenijeti tijekom

bilo koje seksualne aktivnosti, uključujući dodirivanje. Pravilna uporaba kondoma pruža pouzdanu zaštitu od spolno prenosivih bolesti koje se prenose izravnim dodiranjem sluznice sa zaraženim tjelesnim tekućinama ili zaraženom sluznicom. Kondomi ne mogu spriječiti prijenos bolesti koje uzrokuju promjene na dijelu kože koju kondom ne prekriva, kao što su HPV ili herpes infekcije.

Simptomi nekih spolnih bolesti kao što su infekcija HPV-om, infekcija HIV-om, klamidij-ska infekcija, sifilis, virusni hepatitisi, ne javljaju se odmah nakon spolnog odnosa. Ako se ne prepoznaju i pravovremeno ne liječe spolno pre-

VIRUSNI HEPATITISI

Dosad je otkriveno pet tipova virusa hepatitisa, koji se označavaju slovima od A do E. Spolnim se putem mogu prenijeti hepatitis A, B i C, ali jedino se hepatitis B primarno prenosi spolnim putem. Primarni put prijenosa za hepatitis A i E je fekalno-oralni („bolesti prljavih ruku“). Hepatitis C i D u prvome redu se prenose zaraženom krvlju (1).

Simptomi virusnog hepatitisa ovise o dobi osobe i tipu virusa kojim je osoba inficirana. Također postoji razlika između akutnog i kroničnog hepatitisa: kod akutnog hepatitisa simptomi, ako se uopće pojave, javljaju se nekoliko tjedana do mjeseci nakon infekcije, dok se simptomi kroničnog hepatitisa mogu javiti tek nakon više godina, čak i desetljeća nakon infekcije, bez obzira što osoba prije nije imala nikakvih simptoma.

Hrvatska je zemlja niske prevalencije virusnih hepatitisa A, B i C. U Hrvatskoj nema hepatitisa D, a hepatitis E javlja se sporadično (2, 3, 4, 5).

Hepatitis A

Hepatitis A virus (HAV) je *picorna RNA virus*, identificiran 1973., inkubacija je prosječno 28 dana (15-50), najveća infektivnost nastaje dva tjedna prije žutice, javlja se samo kao akutna infekcija, inficirana djeca uglavnom nemaju simptome, dok odrasli i trudnice mogu imati vrlo ozbiljnu bolest. Fulminantni hepatitis javlja se u 0,4%, a mortalitet je <0,1%. Seroprevalencija je 50% u ljudima <50 godina, 75% u ljudima <70 godina. Hepatitis A prenosi se fekalno-oralnim putem, unošenjem virusa hepatitisa A preko usta, unošenjem kontaminirane vode ili hrane ili kontaminiranim rukama sa stolicom zaražene osobe. Infekcija se može brzo proširiti bliskim kontaktima (kućnim, spolnim ili kontaktima u kolektivima). Hepatitis A se može prenijeti spolnim putem, tijekom kontakta koji uključuje oralno-genitalni spolni odnos, odnosno analno-oralni odnos među MSM.

Broj oboljelih od hepatitisa A zadnjih se 50 godina smanjio i godišnje se bilježi oko pet do dvadeset slučajeva. Poblj-

šani uvjeti života i uspješne preventivne mjere u održavanju osobne higijene značajno su doprinijeli smanjenju broja oboljelih od hepatitisa A. Kao posljedica međunarodne epidemije hepatitisa A zabilježen je povećan broj oboljelih. Epidemija virusnog hepatitisa A započela je u Europi i Hrvatskoj 2017. godine i još uvijek traje, a prijenos infekcije značajnim dijelom se odvija spolnim putem. Muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM) izloženi su značajno većem riziku infekcije virusima hepatitisa A, B i C. Prema podacima iz literature oko 10% slučajeva infekcija virusom hepatitisa A i oko 20% slučajeva infekcije virusom hepatitisa B javlja se među MSM populacijom (4, 5).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije u svijetu živi oko 325 milijuna ljudi oboljelih od kroničnog hepatitisa B ili C (257 milijuna ljudi oboljelih od kroničnog hepatitisa B, a oko 71 milijun oboljelih od kroničnog hepatitisa C). Kronični hepatitis C i B glavni su uzrok nastanka ciroze i raka jetre i najčešći razlog za transplantaciju jetre u Europi. Komplikacije virusnih hepatitisa B i C godišnje uzrokuju smrt oko 1,34 milijuna svjetske populacije, za usporedbu HIV/AIDS (1 milijun) i tuberkuloza (1,7 milijuna) (6, 7). Najčešći uzročnici virusnih hepatitisa u Hrvatskoj su hepatitis B i C, učestalost hepatitisa B i C u općoj populaciji manja je od 1%.

Hepatitis B

Hepatitis B virus (HBV) je *hepadna DNA virus*, identificiran 1970., inkubacija je prosječno 120 dana (45-160). Fulminantni hepatitis javlja se <1%. Kronična infekcija ovisi o dobi kada se osoba zarazi, nastaje u 90% inficiranih u dojenačkom periodu (ako nisu primili HBIG i kompletno cjepivo) i 10% inficiranih odraslih. Hepatitis B se dominantno prenosi nezaštićenim spolnim odnosom. Također se prenosi krvlju zaražene osobe, iglama, profesionalnim ili ostalim ubodnim incidentima i vertikalno tijekom poroda sa zaražene majke na dijete. Iznimno se rijetko prenosi transfuzijom krvi i krvnih produkata jer se od 1993. provode testiranja donirane

krvi. Važno je napomenuti kao mogući prijenos i kućni kontakt sa HBV-pozitivnom osobom. Kod spolnog puta prijenosa najveći je rizik analni spolni odnos u kojem je pasivni partner/-ica izložen većem riziku.

Prema procjenama epidemioloških studija oko 25 tisuća osoba u Hrvatskoj kronično je zaraženo virusom hepatitisa B. Broj novooboljelih od hepatitisa B u Hrvatskoj je kontinuirano u padu nakon uvođenja obaveznog cijepljenja protiv hepatitisa B u Nacionalni program cijepljenja. Od 1999. godine rutinski se cijepi djeca u dobi od 12 godina, a od 2007. godine i dojenčad. U Republici Hrvatskoj nema prijava hepatitisa D (8). Hepatitis B ulazi u jezgru hepatocita i teško ga je eliminirati. Zbog toga terapijski cilj predstavlja zaustavljanje replikacije virusa kako ne bi došlo do progresije bolesti prema cirozi jetre ili hepatocelularnom karcinomu (HCC). Za liječenje kroničnog hepatitisa B dostupni su antivirusni lijekovi koji mogu usporiti razvoj ciroze i spriječiti pojavu raka jetre. **Kod većine ljudi liječenje infekcije hepatitisa B ne dovodi do izlječenja nego do suzbijanja replikacije virusa te ga je obično potrebno dugotrajno primjenjivati (9).**

Hepatitis C

HCV je RNA virus iz porodice flavivirida, identificiran 1989., ima 6 tipova, inkubacija je prosječno 6 do 7 tjedana (2-26 tjedna), simptomi su rijetki tijekom akutne infekcije, a kronična infekcija nastaje u 85% inficiranih. Mnogi doznaju za HCV 10 do 30 godina nakon što su inficirani. Dominantni put prijenosa hepatitisa C je krvlju zaražene osobe, zaraženim iglama. Hepatitis C se tek u rjeđim slučajevima prenosi spolnim putem, prilikom nezaštićenih spolnih odnosa, posebno ako uključuju krvarenja, a još rjeđe s zaražene majke na dijete. **MSM osobe imaju povećan rizik infekcije virusom hepatitisa C, posebno ako koriste droge injektiranjem (9).**

Prema procjenama epidemioloških studija oko 40 tisuća osoba u Hrvatskoj kronično je zaraženo virusom hepatitisa C. Učestalost je značajno veća u popula-

cijma koje imaju veći rizik za hepatitis B i C. Glavna rizična skupina s prevalencijom od 29% do 65% su osobe koje injektiraju droge (ovisno o uzorku i dizajnu istraživanja). Incidencija hepatitisa C je također u blagom opadanju (10, 11, 12, 13, 14, 15). Iznimno se rijetko prenosi transfuzijom krvi i krvnih produkata jer se od 1993. provode testiranja donirane krvi (16).

Hepatitis C je jednostavniji virus. Njegov se replikativni ciklus odvija u citoplazmi hepatocita, što omogućuje eliminaciju virusa, pa provođenjem dostupnog liječenja novim direktno djelujućim antivirusnim lijekovima (DAA) možemo dovesti do potpunog izlječenja. Danas se može izliječiti preko 95% bolesnika s hepatitisom C. Za liječenje hepatitisa C koriste se izravno djelujući antivirusni lijekovi i trajanje liječenja je 8 do 12 tjedana. Lijekovi imaju zanemarive nuspojave, ali njihova cijena je visoka te nisu svima dostupni. Prema preporukama EASL-a i SZO sve do sada neliječene ili neuspješno liječene pacijente s kroničnim hepatitisom C, koji žele biti liječeni i koji nemaju kontraindikacija za liječenje, treba razmotriti za liječenje. U Hrvatskoj liječenje je dostupno prema preporukama Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje virusnih hepatitisa, a na prijedlog Bolničkog povjerenstva za lijekove. Prioritet u liječenju određuje se prema stadiju fibroze, riziku progresije prema uznapredovaloj bolesti, prisutnosti ekstrahepatičnih manifestacija i komorbiditeta (17).

Hepatitis B i C predstavljaju važan javnozdravstveni problem.

PREVENCIJA VIRUSNIH HEPATITISA

Savjeti za smanjenje rizika od izlaganja virusom hepatitisa A su osiguranje i prakticiranje higijenskih sanitarnih mjera, osobito higijene ruku, izbjegavanje konzumiranja sirovog voća i povrća, vode i leda iz potencijalno nesigurnih izvora, odgovorno spolno ponašanje radi sprečavanja ili smanjenja rizika prijenosa spolnim putem, osobito izbjega-

vanje oralno-analnog spolnog odnosa odnosno korištenje odgovarajuće zaštite da se smanji fekalno-oralna izloženost.

Savjeti za smanjenje rizika od izlaganja virusima hepatitisa B i C su odgovorno spolno ponašanje, korištenje zaštite kondomom, izbjegavanje međusobnog dijeljenja igala i ostalih predmeta za osobnu upotrebu (npr. četkice za zube, žileti) sa zaraženom osobom, izbjegavanje tetoviranja ili piercinga u neovlaštenim/neprofesionalnim salonima, izbjegavanje korištenja alkohola i droga.

Cijepljenje

Za zaštitu od hepatitisa A i B postoji učinkovita i sigurna zaštita cijepljenjem. Za sada ne postoji cjepivo protiv hepatitisa C. U Hrvatskoj osobe rođene 1987. godine i mlađe cijepile se protiv hepatitisa B u okviru Programa obaveznog cijepljenja. Nažalost većina osoba rođenih prije 1987. godine u Hrvatskoj nije cijepljena protiv hepatitisa B.

Preporučuje se homoseksualnim i biseksualnim muškarcima da se cijepile protiv hepatitisa A i B. Cjepivo se može dati samostalno ili u kombinaciji. Cjepivo pruža dugotrajnu i najčešće cjeloživotnu zaštitu. Cijepljenje protiv hepatitisa A se preporučuje u slučaju putovanja u zemlje u kojima je povećan rizik infekcije hepatitisom A.

Mjere prevencije hepatitisa B za novorođenčad majki zaraženih virusom hepatitisa B su cijepljenje protiv hepatitisa B u roku od 12 sati nakon rođenja i primjena specifičnog imunoglobulina. **Prije cijepljenja protiv hepatitisa B preporučuje se provjeriti je li osoba inficirana ovim virusom, jeli razvila zaštitu protutijelima preboljenjem hepatitisa B, budući da u tom slučaju cijepljenje nije potrebno.**

CILJ SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE DO 2030.

Cilj Svjetske zdravstvene organizacije je eliminacija virusnih hepatitisa do 2030.: smanjiti broj novo inficiranih za 90%, testirati 90% (samo 20% zna za dijago-

zu), liječiti 80% (liječi se manje od 1%) i smanjiti mortalitet za 65% (19).

Nacionalni akcijski plan za prevenciju virusnih hepatitisa ima za cilj doprinijeti postojećim mjerama praćenja, prevencije, dijagnostike i liječenja virusnih hepatitisa. Hrvatska ima dobru medicinsku skrb za oboljele od virusnih hepatitisa. Suvremeno liječenje novim, direktno djelujućim antivirusnim lijekovima za liječenje kroničnog hepatitisa C dostupno je u Hrvatskoj od 2015. godine.

U Hrvatskoj, u zavodima za javno zdravstvo na petnaestak lokacija i organizacijama civilnog društva djeluju centri za anonimno i besplatno savjetovanje i testiranje na HIV u kojima je dostupno i testiranje na hepatitis B i C za osobe koje su bile izložene riziku (18).

Udruga liječenih i oboljelih od virusnih hepatitisa HEPATOS-DUBROVNIK djeluje od 2007. i aktivno se uključila u globalnu strategiju eliminacije hepatitisa B i C do 2030. Cilj Udruge je povećanjem svijesti o virusnim hepatitisima i ukazivanjem na važnost pravovremenog otkrivanja i liječenja hepatitisa, povećati broj novootkrivenih i zaraženima omogućiti liječenje. S tim u svezi 2016. je uspješno provedena akcija za kupnju Fibroscan ultrazvučnog uređaja za dubrovačku opću bolnicu. Navedeni ultrazvučni aparat na potpuno bezbolan način tijekom petominutnog pregleda mjeri elastičnost i utvrđuje stupanj oštećenja jetre. Pregledom se dobije nalaz koji odgovara pretrazi biopsije jetre. Pretraga je nužna za praćenje oboljelih i neophodna je za dobivanje odobrenja za liječenje novim lijekovima.

Zajedničkim djelovanjem zdravstvenog sustava i organizacija civilnog društva Hrvatska ima sve preduvjete uklopiti se u realizaciju ciljeva Svjetske zdravstvene organizacije i eliminirati oboljenja i smrti od hepatitisa B i C do 2030. godine (17, 20, 17).

Literatura

1. Gorgos L. Sexual transmission of viral hepatitis. *Infectious Disease Clinics*. 2013;27(4):811-36.
2. Kačić B, Vilibić-Čavlek T, Kurečić Filipović S, Nemeth-Blažić T, Pem-Novosel I, Višekruna Vučina V, Šimunović A, Zajec M, Radić I, Pavlić J, Glamočanin M. Epidemiology of viral hepatitis. *Acta Medica Croatica*. 2013;67(4):273-8.
3. Vilibić-Čavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kačić B, Lazaric-Stefanovic L, Kolaric B. Prevalence of viral hepatitis in Croatian adult population undergoing routine check-up, 2010-2011. *Central European journal of public health*. 2014;22(1):29.
4. Vilibić-Čavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kolaric B. Seroprevalence of Hepatitis A in the Croatian Population. *Hepat Mon* 2011;11: 997-9.
5. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Mårdh O, Varela C, Avellón A, Friesema I, Vennema H, Beebejaun K, Ngui SL, Edelstein M. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Eurosurveillance*. 2018;23(33):1700641.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in Europe, 2006 - 2011. Stockholm: ECDC, 2013.
7. Razavi H. Global epidemiology of viral hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(2):179-89.
8. Kačić B. Impact of vaccination on vaccine-preventable disease burden in Croatia. *Periodicum biologorum* 2012;114:141-7.
9. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2019.
10. Vilibić Čavlek T, Marić J, Katičić Lj, Kolaric B. Hepatitis C virus antibody status, sociodemographic characteristics, and risk behaviour among injecting drug users in Croatia. *Cent Eur J Public Health* 2011;19: 26-9.
11. Katalinić D, Kuzman M, Markelić M, Mayer D. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2010. godini. HZJZ, MZSS, 2011.
12. Kolaric B, Stajduhar D, Gajnik D, Rukavina T, Wiessing L. Seroprevalence of blood-borne infections and population sizes estimates in a population of injecting drug users in Croatia. *Cent Eur J Public Health* 2010;18:104-9.
13. Vilibić Cavlek T, Gjenero Margan I, Zidovec Lepej S, Kolaric B, Vince A. Seroprevalence, Risk Factors, and Hepatitis C Virus Genotypes in Groups With High-Risk Sexual Behavior in Croatia. *J Med Virol* 2009; 81:1348-53.
14. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, Waked I, Alavian SM, Lee MH, Negro F, Abaalkhail F. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2017;2(3):161-76.
15. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(3):161-176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9. Epub 2016 Dec 16. PMID: 28404132.
16. Balija M, Očić T, Vuk T, Herceg M, Jukić I. Izvješće o rezultatima rada transfuzijske djelatnosti u Hrvatskoj u 2011. godini. U: *Transfuziološki vjesnik* br. 52/2012.
17. Vince A, Hrštić I, Begovac J, Bradarić N, Čolić-Cvrlje V, Duvnjak M, Đaković Rode O, Filipec Kanižaj T, Grgurević I, Jaklin Kekez A, Kačić B. VIRAL HEPATITIS-CROATIAN CONSENSUS STATEMENT 2013. *Acta Medica Croatica* 2013;67(4):263-72.
18. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/svjetski-dan-hepatitisa-2020/>. Pristupljeno 21. srpnja 2020.
19. Popping S, Bade D, Boucher C, van der Valk M, El-Sayed M, Sigourou O, Sypsa V, Morgan T, Gamkrelidze A, Mukabatsinda C, Deuffic-Burban S. The global campaign to eliminate HBV and HCV infection: International Viral Hepatitis Elimination Meeting and core indicators for development towards the 2030 elimination goals. *Journal of virus eradication* 2019;5(1):60.
20. Razavi H, Robbins S, Zeuzem S, Negro F, Buti M, Duberg AS, Roudot-Thoraval F, Craxi A, Manns M, Marinho RT, Hunyady B. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2017;2(5):325-36.

KARAKTERISTIKE KORISNIKA HIV SAVJETOVALIŠTA DUBROVNIK S REAKTIVNIM NALAZOM

mr. Marija Mašanović
dr. med. spec. javnog zdravstva,
savjetateljica u HIV savjetovalištu

Zavod za javno zdravstvo

Dubrovačko-neretvanske županije



ja HIV-om (2,8 milijuna u 1998. godini), dok je od sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS) umrlo 690 tisuća osoba (1,7 milijuna smrti u 2004. godini). 25,4 milijuna oboljelih od HIV-a (82%) prima antiretrovirusnu terapiju (ART), a 88% osoba u tretmanu ART-om postigle su viralnu supresiju (1).

U Hrvatskoj danas živi oko 1600 osoba zaraženih HIV-om. Prema podacima Registra za HIV /AIDS od 1985. do sredine studenog 2020. godine registrirano je 1819 osoba s HIV/AIDS-om (2). Prosječno godišnje se otkrije oko 100 osoba zaraženih HIV-om. Najčešća dob oboljevanja je 25 – 44 godine (63%), dok muškarci čine 89% oboljelih. Vjerojatni put prijenosa u 70,4% registriranih osoba bio je nezaštićeni spolni odnos među MSM osobama (tablica 1). U 2020. godini ovaj put prijenosa bio je zastupljen kod 74% zaraženih osoba. U Dubrovačko-neretvanskoj županiji (DNŽ) u istom razdoblju zabilježeno je 47 osoba zaraženih HIV-om (prosječno godišnje se otkrije 1 do 2 osobe), od čega je 8 žena i 39 muškaraca. Najčešća dob dijagnosticiranja infekcije je 30 – 44 godine (47%), dominantan put prijenosa je MSM odnos (53%) (tablica 1), dok je do 2015. godine bio heteroseksulani (45%) (3).

Od ukupno registriranih osoba u Hrvatskoj od AIDS-a je oboljelo 570 i umrlo njih 234, dok je u DNŽ oboljelo 25 i umrlo 10 osoba (tablica 1).

U 2020. godini, u jeku pandemije SARS-CoV-2 virusa dobra vijest je da se globalni ciljevi za okončanje epidemije virusa humane imunodeficijencije (HIV) u svijetu kao i ciljevi The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 90-90-90 polako ostvaruju, iako ova bolest i dalje predstavlja veliki javnozdravstveni izazov.

U razdoblju od 1998. do 2019. godine globalno se smanjio broj novih infekcija HIV-om za 40%. Međutim, u visokorizičnoj populaciji uz nešto manji broj

oboljelih od HIV infekcija među ženskim seksualnim radnicama, osobama koje ubrizgavaju drogu i transrodnim ženama, HIV infekcije među homoseksualcima i ostalim muškarcima koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM) porasle su za oko 25% između 2010. i 2019. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije i UNAIDS-a iz 2020. godine, u svijetu je u 2019. godini živjelo 38 milijuna ljudi zaraženo virusom HIV-a, među kojim njih 21% nisu znali svoj HIV status. U 2019. godini zabilježeno je 1,7 milijuna novih infekci-

Tablica 1. Podaci Registra za HIV / AIDS od 1985. do sredine studenog 2020. godine (3)

	HRVATSKA	DNŽ
Osobe zaražene HIV-om		
Ukupan broj prijavljenih	1.819	47
Prosječno godišnje prijavljenih od 1985. (ukupno 36 g.)	51	1,3
Prosječno godišnje prijavljenih u posljednjih 10 g.	94	2
Prosječno godišnje prijavljenih u posljednjih 5 g.	98,2	1,4
Udio muškaraca	89%	83%
Najčešća dobna skupina	25-44 g.	30-44 g.
Vjerojatni put prijenosa	muški homoseksualni odnos (70%)	muški homoseksualni odnos (53%)
Novootkriveni (stopa incidencije)	RH – 23 na milijun stan. EU – 54 na milijun stan.	-
Prevalencija (svi zaraženi)	niska (< 0,1% stan.)	-
Prevalencija (MSM)	3-5%	-
Osobe oboljele od AIDS-a		
Ukupan broj oboljelih	570	25
Udio muškaraca	89%	92%
Ukupan broj umrlih	234	10

Hrvatska je zemlja s niskom razinom oboljevanja od HIV-a (stopa od 23 oboljele osobe na milijun stanovnika) u odnosu na 54 na milijun stanovnika koliko je bio prosjek za zemlje EU/EEA u 2019. godini (slika 1).

U Hrvatskoj je od 2003. do 2014. godine broj novodijagnosticiranih osoba s HIV/AIDS-om imao blagi trend porasta (4), da bi se u 2015. godini zabilježio najveći skok zaraženih (117), što se dijelom može objasniti uspješnijim otkrivanjem

infekcije povećanom dostupnošću testiranja (u zdravstvenim ustanovama i zajednici) (slika 2). Dobra vijest je da se od 2015. godine bilježi blagi pad novih HIV dijagnoza kako u Hrvatskoj tako i u zemljama članicama EU. No, podatak

	WHO Europska regija	Zapad	Središnji dio	Istok	EU / EEA
Zemlje koje izvještavaju/ Broj zemalja ^a	50/53	23/23	15/15	12/15	31/31
Broj novih HIV dijagnoza	141 552	23 483	6 519	111 550	26 164
Udio HIV dijagnoza na 100 000 stanovnika ^b	16.2	6.0	3.3	44.8	5.6
Udio u dobi 15 – 24 godine	8.8%	10.3%	13.5%	6.0%	10.6%
Udio u dobi 50 i više godina	17.5%	21.4%	14.8%	14.6%	19.8%
Omjer muškaraca i žena	1.8	2.9	5.6	1.6	3.1
Put prijenosa					
Spolni odnos među muškarcima	22.6%	40.7%	28.3%	4.4%	39.8%
Heteroseksualni put prijenosa (muškarci)	25.9%	15.8%	20.5%	36.6%	15.6%
Heteroseksualni put prijenosa (žene)	23.8%	18.0%	7.5%	33.4%	16.9%
Injektiranje droga	11.8%	3.1%	2.5%	22.1%	3.7%
Prijenos s majke na dijete	0.6%	0.7%	0.4%	0.6%	0.7%
Nepoznato	15.0%	21.2%	40.7%	2.8%	22.7%
AIDS i kasne HIV dijagnoze					
Udio novih HIV dijagnoza CD ₄ < 350 stanica/mm ³	52.8%	48.8%	54.6%	55.5%	49.4%
Broj novih AIDS dijagnoza ^c	14 227	2 549	857	10 821	3 235
Udio AIDS dijagnoza na 100 000 stanovnika	2.0	0.6	0.4	10.5	0.6

^a Podaci nisu dostavljeni za Tajikistan, Turkmenistan and Uzbekistan.

^b Stope EU / EEA i Zapada prilagođavaju se zbog kašnjenja u izvješćivanju (Prilog 6); procijena broja novih dijagnoza prilagođenih zbog kašnjenja u izvješćivanju iznosi 28 432, odnosno 25 633.

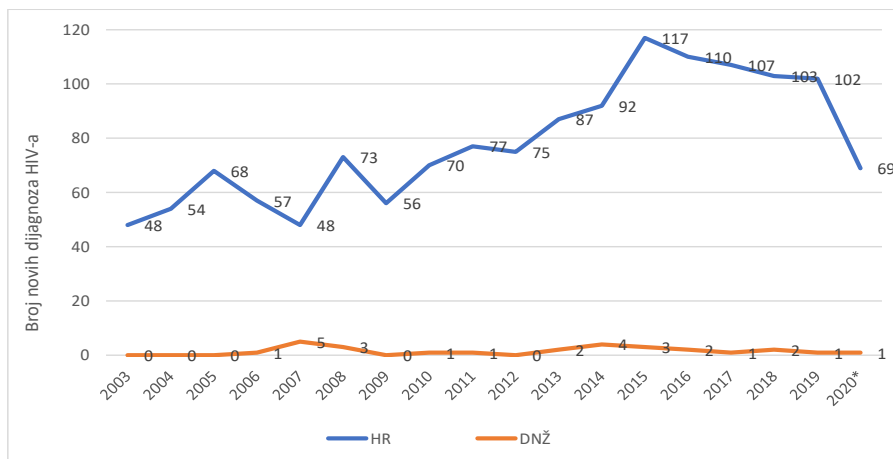
^c Podaci nisu dostavljeni za Švedsku, Tajikistan, Turkmenistan i Uzbekistan.

Slika 1. Karakteristike novoprijavljenih slučajeva HIV-a i AIDS-a prema pojedinim regijama u Europi (6)

da je više od 70% oboljelih generirano u MSM populaciji, da je omjer muškaraca i žena dijagnosticiranih u 2019. godini, 20 : 1 (najviši u Europskoj uniji!) te da se kod 50% osoba bolest kasno dijagnosticira još uvijek zabrinjava (5).

Centar za dobrovoljno savjetovanje i testiranje na HIV (HIV savjetovalište) u Dubrovačko-neretvanskoj županiji djeluje u sklopu mreže centara za besplatno, anonimno savjetovanje i testiranje na HIV (7). U razdoblju 1. rujna 2005. – 30. listopada 2020. godine zabilježio je 1080 korisnika (prosječno godišnje 67 korisnika), od čega u Dubrovniku 896 (82,9%). Većina korisnika su bili muškog spola (74,1%).

Među korisnicima HIV savjetovališta Dubrovnik u navedenom razdoblju otkriveno je šest HIV reaktivnih nalaza: dva u 2014., jedan u 2017. (korisnik nije državljanin Hrvatske) te tri u 2019. godine (jedan korisnik nije državljanin



*obrađeni podaci do sredine studenog 2020. godine

Slika 2. Broj osoba zaraženih HIV-om u Hrvatskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji u razdoblju 1985.-2020. godine (2)

Hrvatske). Svi korisnici s reaktivnim nalazom su muškarci. Ovdje ćemo prikazati karakteristike korisnika prema odabranim odgovorima koje smo dobili iz upitnika koje su korisnici pri dolasku u savjetovalište popunili. Iz upitnika smo

obradili pitanja o dobi, rizicima, bračnom / intimnom statusu, seksualnoj opredjeljenosti, broju spolnih partnera, korištenju kondoma prilikom spolnih aktivnosti, samoprocjeni rizika za oboljevanje od HIV, dolazak po rezultat te-

Tablica 2. Karakteristike HIV reaktivnih korisnika u HIV savjetovalištu Dubrovnik

	Korisnik 1	Korisnik 2	Korisnik 3	Korisnik 4	Korisnik 5	Korisnik 6
Dob	26	Nepoznato	30	35	34	37
Rizično ponašanje (ikad u prošlosti)	Homoseksualni kontakti, spolni odnos bez zaštite	Nije navedeno	Spolni odnos bez zaštite	Ponovni dolazak	Homoseksualni kontakti	Promiskuitet, homoseksualni kontakti
Bračni / intimni status	Samac	Samac	U braku	Samac	Samac	Samac
Seksualna opredjeljenost	Sklonost prema istom spolu	Podjednaka sklonost prema oba spola	Sklonost prema suprotnom spolu	Sklonost prema istom spolu	Sklonost prema istom spolu	Podjednaka sklonost prema oba spola
Broj spolnih partnera u posljednjih 12 mjeseci	3	6	2	10	2	10
Broj spolnih partnera izvan trajne veze u posljednjih 12 mjeseci	3	5	2	9	2	10
Korištenje kondoma u trajnoj vezi	Uvijek	Nikad	Ponekad	Uvijek	Nemam vezu	Nemam vezu
Korištenje kondoma izvan trajne veze	Najčešće	Uvijek	Najčešće	Najčešće	Uvijek	Uvijek
Samoprocjena rizika*	1	2	1	2	2	3
Dolazak po rezultat testa	Da	Da	Da	Da	Ne	Da
Posttestno savjetovanje	Da	Da	Da	Da	Ne	Da

* Subjektivna procjena rizika korisnika od HIV infekcije od 1 (ne postoji nikakav rizik) do 5 (vrlo visok rizik)

sta, posttestno savjetovanje. Podaci su prikazani deskriptivnom statistikom i opisno zbog malih brojeva (8).

Korisnici HIV savjetovališta Dubrovnik s reaktivnim nalazom otkriveni su u razdoblju od 2014. do 2019. godine u dobi 26 do 37 godina i većinom su MSM osobe. Najčešći rizični kontakt koji navode je homoseksualni kontakt te spolni odnos bez zaštite, a od ostalih rizika navode i dijagnozu druge spolno prenosive bolesti (SPB) (sifilis, HPV) ili simptome (osip, dugotrajno povišena tjelesna temperatura, gubitak tjelesne težine, umor, promjene u sluznici usne šupljine, povećani vratni limfni čvorovi i sl.).

Prema bračnom statusu oni su najčešće samci, a prema seksualnoj opredjeljenosti iskazuju sklonost prema istom spolu. U posljednjih 12 mjeseci su u prosjeku naveli više od šest spolnih partnera (2 – 10), od čega većina nije imala trajnu vezu. Kondome koriste uvijek ili najčešće izvan trajne veze, dok kod korištenja kondoma u trajnoj vezi samo su dvojica iskazali da ih uvijek koriste, jedan nikad i jedan ponekad.

Većina korisnika je kod samoprocjene navela da im je rizik od oboljevanja od HIV-a nizak ili mali. Svi korisnici su došli po rezultat osim jednog (nije državljanin Hrvatske) (tablica 2). Korisnicima je izdana kopija rezultata i obavljeno posttestno savjetovanje, date su upute s podacima o naručivanju u Referentni centar za dijagnostiku i liječenje zaraze HIV-om u Kliniku za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu za ponovno testiranje za potvrdni test te daljnji postupak. Samo jedan korisnik je nakon razgovora odbio daljnje liječenje.

Budući se u našem radu poštivaju principi anonimnosti nemamo povratne informacije o tome jesu li se korisnici uključili u sustav liječenja. No podatak Referentni centar za dijagnostiku i liječenje zaraze HIV-om pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu govori u prilog tome da preko 97% osoba s reaktivnim nalazom testa ulaze i ostaju u sustavu liječenja, te da se postiže dobar odgovor na ART i liječenje (5).

Bez obzira na uspjehe u liječenju i prevenciji, HIV-infekcija i AIDS i dalje imaju veliki javnozdravstveni značaj u svijetu, gdje se bilježi porast broja novodijagnosticiranih HIV-infekcija u 2019. godini u odnosu na 2010., s porastom učestalosti u MSM populaciji za više u 25% i kasnim otkrivanjem bolesti (1).

Dobiveni rezultati HIV reaktivnih nalaza korisnika HIV savjetovališta Dubrovnik ukazuju da su većina korisnika muškarci, mlađe dobi (od 26 do 37 godina), pripadaju MSM populaciji, nisu u trajnoj vezi, često mijenjanju spolne partnere i pri tom uvijek ili najčešće koriste kondom, dok svoj rizik od HIV infekcije procjenjuju od nikakvim (1) do umjerenim (3).

Preventivne mjere kao što je redovita upotreba kondoma prilikom svakog spolnog odnosa s osobom nepoznatog statusa vezano uz HIV i ostale SPB, pogotovo izvan trajne veze, testiranje na HIV, minimalno jednom u 12 mjeseci za osobe koje ne mijenjaju svoja rizična ponašanja, predekspozicijska profilaksa (PrEP) za osobe u povećanom riziku od infekcije HIV-om i sl. potrebno je usmjeriti upravo u najrizičniju populaciju. Uz to je važno raditi na smanjenju predrasuda i stigme prema bolesti i osobama koje od nje boluju, jer je to najveći neprijatelj uspješnom držanju ove bolesti pod kontrolom.

Iz iskustva u radu s korisnicima s reaktivnim nalazom testa na HIV važno je napomenuti liječnicima, stomatolozima i ostalim zdravstvenim radnicima da ne zaborave kod uzimanja anamnestičkih podataka i pregleda, obratiti pozornost i na spolno zdravlje pacijenta.

Pitajte pacijenta ako je bio u rizičnom odnosu (upitati za vrstu spolnog odnosa, broj spolnih partnera, korištenju zaštite prilikom spolnih aktivnosti, korištenje droge i alkohola tijekom spolnih aktivnosti, nekoj drugoj SPB koju su imali ili liječili i sl.), pogotovo ako se radi o mlađim osobama koje se prezentiraju sa simptomima općeg infektivnog stanja, pa čak i u vrijeme pandemije COVID-19 bolesti.

1. Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet. Datum pristupa: 17. 11. 2020. Dostupno na: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Podaci Registra HIV/AIDS za Hrvatsku. Datum pristupa: 27. 11. 2020. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-aids-a-i-infekcije-hiv-om-u-hrvatskoj-u-2020-godini/>
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Podaci Registra HIV/AIDS za Hrvatsku 1985. – 2020. (sredina studenog)
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Epidemiologija HIV infekcije i AIDS-a u Hrvatskoj. Datum pristupa: 27.11.2020. Dostupna na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/>
5. Hrvatsko društvo za infektivne bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora - Sekcija za zarazu HIV-om i infekcije imunokompromitiranih bolesnika. Simpozij povodom dana AIDS-a 2020. webinar, 27.11.2020.
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 – 2018 data. Stockholm: ECDC; 2019. Datum pristupa 30.11.2020. Dostupna na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2019.pdf>
7. Centri za dobrovoljno savjetovanje i testiranje na HIV (HIV savjetovališta). Datum pristupa 30.11.2020. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Centri-za-HIV-testiranje-i-savjetovanje-u-RH-web.pdf>
8. Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije. Podaci HIV savjetovališta Dubrovnik (1. rujna 2005. – 30. listopada 2020. godine).

EREKTIILNA DISFUNKCIJA – POVIJESNI OSVRT

Siniša Šoša

dr. med. specijalist urologije,
subspecijalist urološke onkologije

Jelena Nekić

dr. med. specijalizant urologije

Opća bolnica Dubrovnik



Uvod

Impotencija je nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije koja je dovoljna za snošaj. Sama riječ potječe od latinske riječi *impotencia*, koja doslovno prevedena znači nedostatak moći. S obzirom da je sama seksualna funkcija skup više sastavnica (libido, erekcija, ejakulacija, orgazam), termin impotencija je zamijenjen terminom erektilna dis-

funkcija 1992 (1). Ovim člankom pokušati ćemo iznijeti različita vjerovanja o uzroku poremećaja, kao i predmijevane terapije kroz povijest. Također ćemo navesti i suvremene pristupe liječenju poremećaja.

Impotencija kroz povijest

Prvo spominjanje impotencije je u drevnom vedskom sanskritskom tek-

stu u osmom stoljeću prije Krista. Nedostatak spolne moći uzrokuju ružna sjećanja ili odnos sa neodgovarajućom ženom (koja ne dovodi do potrebnog seksualnog uzbuđenja). Terapija iziskuje konzumaciju jarčevih testisa, kuhanih u mlijeku sa sjemenkama sezama i svinjskom masti.

Tradicionalna kineska medicina, koja se bazira na principu Yin (negativan, taman, ženski) i Yang (pozitivan, svjetao, muški) dvije su suprotne, ali kom-

plementarne strane prirode (2). Koristeći ova vjerovanja kao okosnicu medicine, stari Kinezi su vjerovali da je impotencija stanje uzrokovano neravnotežom između Yina i Yanga. Muškarac u dobi od 60 godina može očekivati impotenciju zbog slabljenja životne snage Yina (2). Erekcija i zdrava erektilna funkcija je psihička manifestacija zdravog Yanga. Teškoće u postizanju i održavanju erekcije, kao i preuranjena ejakulacija odraz je neuravnoteženosti Yanga u tradicionalnoj kineskoj medicini. S druge strane, Yin također mora biti zdrav i dostatan zbog adekvatne plodnosti i spermiogeneze. Stoga, ako je Yin "bolestan", mogu se očekivati abnormalnosti ejakulacije i plodnosti (3).

Huang-Ti Nei-Ching (The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine), najstariji kineski tekst, zapis je tradicionalne kineske medicine za vrijeme vladavine Žutog cara (Huang-Ti) od 2697. do 2595. godine prije Krista. U tekstu se raspravlja o filozofiji impotencije i liječenju. Spominje se napitak od 22 sastojka koji je popio i sam car, što mu je omogućilo odnose s 1200 žena i besmrtnost (4).

U starom Egiptu vjerovalo se da postoje dva tipa impotencije: prirodno uzrokovana, kada muškarac nije u mogućnosti započeti seksualni čin, te impotencija uzrokovana nadnaravnim silama, urocima i magijom (5). Egipatski papirus Ebers, medicinski dokument koji datira 1600 godine prije Krista, sadrži listu od 811 lijekova za različite bolesti, uključujući impotenciju. Pripravak se spravlja miješajući srce mladunčeta krokodila i drveno ulje do određene konzistencije, dobivena smjesa se stavljala na mužev penis kako bi se vratila potencija. Drugi pripravak za oralnu primjenu sadržavao je 37 sastojaka, od kojih su poznati samo neki: rogač, smreka, bor, razna ulja i dinja (6).

U grčkoj mitologiji se vjerovalo da je impotencija uzrokovana seksualnom anksioznošću u djetinjstvu. U jednom primjeru, kralj Phylacus of Phylace je tražio od svog liječnika Melampusa da izliječi njegovog sina, Iphiclusa, od impotencije. Melampus je zaključio da je Iphiclus, vidjevši kao dijete svoga oca kako ide prema njemu s krvavim nožem za kastraciju životinja, bio prestravljen da će ga otac kastrirati. Strah proživljen u djetinjstvu manifestirao se kao impotencija u odraslom životu. Melampus je izliječio Iphiclusa u zamjenu za stoku,

rekao je kralju neka skine hrđu s noža, koji je bio zakopan ispod drveta, i da je stavi u vino koje je Iphiclus popio, nakon čega je bio izliječen (7).

Božanska kazna često je smatrana uzrokom impotencije kroz povijest. U jednoj od priča, egipatski kralj Amassis ženi se Ladiceom, ženom iz Grčke. Svaki pokušaj seksualnog odnosa bio je neuspješan te kralj odlazi brojnim drugim ženama. Njegova impotencija samo s Ladice smatrana je kletvom i ona je osuđena na smrt. Ladice se moli Afroditi, božici ljubavi i ljepote, za pomoć. Njezine molbe su uslišene i kletva je uklonjena (8).

Impotencija se također spominje i u Starom Zavjetu. Kralju Davidu se preporuča lijek za impotenciju: Kralj David bijaše ostaro i odmakao u godinama; premda su ga pokrivali mnogim pokrivačima, nije se mogao ugrijati. Tada mu rekoše njegove sluge: "Trebalo bi potražiti za gospodara mladu djevojku koja bi dvorila kralja i služila mu: kad bude spavala na njegovu krilu, to će ugrijati kralja gospodara" (Prva knjiga o kraljevima 1:1).

Do početka srednjeg vijeka, i mnogo godina nakon, za impotenciju su optuživane vještice (9). Mnogi su vjerovali da vezanje žice ili vrpce od kože u magični čvor oko prstena ili ključa, koji bi zatim sakrili, uzrokuje impotenciju mladoženje na dan vjenčanja. Ovaj čin je bio zvan 'čarobna ligatura'. Impotencija je trajala sve dok čvor nije pronađen i uklonjen od osobe koja ga je zavezala. Protumjerom protiv ligature smatralo se mladoženjino uriniranje kroz vjenčani prsten noć prije vjenčanja (10).

Thomas Aquinas (1225. - 1274. godine), srednjovjekovni teolog, ustanovio je razliku između impotencije s jednim partnerom, poznato kao "ligatura" te "frigidnosti/ hladnoće", gdje je muškarac impotentan sa svakom ženom. On je napisao poznatu raspravu (Quaestiones Quodlibetales (11) u kojoj navodi: „Katolička vjera drži da demoni mogu činiti zlo svojim djelovanjima i ometati tjelesnu kopolaciju“.

Malleus Maleficarum (Malj Vještica), glavni priručnik za lovce na vještice, prvi put je izdan 1486. godine. U knjizi je opširno opisano kako su vještice sposobne učiniti muškarce impotentima te kako mogu uzrokovati potpuno nestajanje penisa. Priručnik također opisuje sredstva predložena od Crkve za one koji su bili pogođeni navedenim: „Pokušaj uvjeriti vješticu da ga povrati.

Ako uvjeravanje ne uspije, upotrijebi nasilje“ (12).

U jednom primjeru koji je naveden u Malleus Maleficarum, mladić, koji je prekinuo vezu sa svojom djevojkom, izgubio je penis magijom, tako da „nije mogao vidjeti niti dotaknuti ništa osim svog glatkog tijela“. U svojoj tuzi mladić pije vino u krčmi i sreće lukavu ženu koja mu savjetuje: „Ako uvjeravanje nije dovoljno, moraš upotrijebiti nasilje, da bi je potaknuo da ti vrati zdravlje“. Mladić pronađe vješticu koja mu je naškodila i moli je za povratak zdravlja njegovog tijela. Kako se ona i dalje pravila nevina bacio se na nju i čvrsto joj omotao ručnik oko vrata, gušeći je vikao: "Ako mi ne vratiš moje zdravlje, umrijet ćeš od moje ruke." Ona je tada, onemogućena da zaplače, dok joj je lice već oticalo i postajalo crno, rekla: „Pusti me i izliječit ću te.“ i mladić osjeti, prije nego je pogledao ili dotaknuo, da mu se ud vratio samo dodiranjem vještice“ (12). Ovdje je seksualni napad opisan kao lijek za impotenciju.

Od 13. do kraja 17. stoljeća, osobito među višom klasom, impotencija je bila jedina osnova za razvod. U kanonskom (crkvenom) pravu vjenčanje impotentnog muškarca smatralo se smrtnim grijehom, iako nije bilo zakonske zabrane da se vjenča. Jedini dokaz bilo je staviti bračni par iza zavjesa, koji bi tada imao odnos ispred iskusnih svjedoka, iako je nedostatak točnih definicija i mjerenja i tada dovodio do nejasnoća. Porote bi povremeno tražile da muškarac ejakulira u javnosti, dok bi drugi pregledavali himen (13).

Jedan poznati slučaj bio je don Carlos Carlos II (1661. – 1700. godine), posljednji od španjolskih Habsburgovaca, za kojeg se smatralo da ne može imati nasljednika zbog impotencije. Kad je njegova prva supruga Marie Louise rekla francuskom veleposlaniku da ne može imati djecu, on je Carlosovo donje rublje pregledao na tragove sperme. Nalazi liječnika nisu bili sukladni i izvršeni su egzorcizmi. Carlos nije imao nasljednika ni u drugom braku s Maria Ana. To je na kraju dovelo do Rata za španjolsko nasljeđe.

Kroz stoljeća nastavljene su rasprave o uzrocima impotencije, ali i dalje se uglavnom raspravljalo o božanskoj providnosti, a ne fiziologiji. Takav način razmišljanja nastavljen je do 19. stoljeća, kada se promovira novi način razmi-

šljanja koji tvrdi da je impotencija uzrokovana nedovoljnom samokontrolom muškarca i seksualnim zlostavljanjem.

Implikacije impotencije uzrokovale su veliku anksioznost u viktorskom društvu, mnogo se pisalo na temu, dijelili su se pamfleti, roditelji su upozoravali djecu da ne čine takva zla. Liječenje je uključivalo kinin, opijum i digitalis te natapanje hladnom slanom vodom u pet sati ujutro (14).

Moderno doba uvodi znanstveni pristup, te dolazi do razumijevanja fiziologije samog seksualnog čina, a time i mogućnosti terapijskog djelovanja.

Afrodizijaci

Afrodizijaci su tijekom povijesti bili korišteni u pokušaju povećanja libida, ime su dobili po grčkoj božici Afroditi, božici ljubavi. Mandragora (*Mandragora officinarum*, hrv. *Ljubavčica*) se spominje kao afrodizijak još u Starom zavjetu: "Jednog dana, u vrijeme pšenične žetve, namjeri se Ruben u polju ljubavčica, te ih donese svojoj majci Lei." (Knjiga postanka 30: 14). Plinije, Grčka - 1. stoljeće prije Krista, je primjetio sličnost između korijena mandragora i vanjskih genitala te je vjerovao da mandragora ima afrodizijački učinak i putem 'imitativne magije'.

Rimljani su vjerovali u organoterapiju kao lijek za svoju impotenciju, odnosno konzumirali su spolne organe (virilnih) životinja, npr. zečeva ili sušene tigrove penise. I Kinezi su vjerovali u organoterapiju te su kao afrodizijak pili krv od jelena ili jeli penise istih.

Kantaridin, alkaloid dobiven sušenjem i mljevenjem kukca »španjolske muhe«, prvog je kao afrodizijak spomenuo Aristotel. Supruga rimskog cara Tiberija, Livia, hranila je druge članove carske obitelji kantaridinom kako bi ih potaknula na promiskuitetno ponašanje, što bi joj koristilo kao materijal za ucjene (15). Kamenice, ginseng, avokado, krastavci, rog nosoroga, ubrajaju se u afrodizijake zbog svoje sličnosti sa ženskim, odnosno muškim spolnim organima [16]. Smatra se da su mnoge morske namirnice afrodizijaci, osobito riba, zbog povezanost s Afroditom, za koju se vjerovalo da je rođena iz morske pjene (17).

Mnogi preparati od opisanih i danas se koriste kao afrodizijaci, te svjetsko tržište preparatima za pomoć pri impotenciji svake godine raste.

Suvremene terapijske opcije

Početak dvadesetog stoljeća znanstveni pristup problemu impotencije dovodi do razvitka prostetičkih pomagala. 1973. godine uvodi se dakronska proteza koja se sastoji od dva cilindra i aktivira se pomoću potkožne pumpe (u skrotumu). Intrapenilne injekcije alprostadila uvedene su 1995. godine. Oralna terapija se uvodi slučajnim otkrićem sildenafil citrate (Viagra-ravzijen kao lijek za plućnu hipertenziju).

Zaključak

Kroz povijest većina društava je patrijarhalno ustrojena zajednica. Stoga muška impotencija ne predstavlja samo pitanje osobnog zadovoljstva već i dublje pitanje osiguranja društvenog statusa i očuvanje političke moći. Nasljedstvo se u feudalnom društvenom uređenju prenosi na muškog potomka, te time osigurava opstojnost vladavine. Nemogućnost osiguranja nasljednika uglavnom je značila gubitak autoriteta, a posljedično s time i pozicije. Za razliku od viših staleža, nižim staležima je problem erektilne disfunkcije predstavljao izravnu ugrozu egzistencije. Ukoliko nema nasljednika, zemlju nema tko obrađivati i imanje propada. Objašnjenje uzroka impotencije kroz povijest je bilo raznoliko, te su i tretmani odgovarali pojedinim shvaćanjima. Uglavnom se preporučuju egzotične biljke ili posebni napitci. Provode se religijsko, magijski rituali i egzorcizmi. U kolikoj mjeri je sve to bilo uspješno nikada nećemo znati.

Uvođenjem znanstvene misli i razvojem znanstvenih saznanja, problem erektilne disfunkcije postaje zdravstveni problem, te se uvodi znanstveno utemeljena terapija. Muškarci kroz povijest su se borili s erektilnom disfunkcijom na svoj način, a današnji muškarci se bore pomoću znanosti i medicine, ali i dalje se bore! Za kraj bi rekli „Da kroz povijest nije bilo potencije, ne bi bilo niti naše egzistencije“.

Literatura

1. Impotence. In NIH – Consensus Statement Online 1992:1-31.
2. Ebrey P. Chinese Civilization: a Sourcebook. 2nd edn. New York: Free Press, 1993.
3. Carter BB. Erectile dysfunction and Chinese medicine. ThePulse of Oriental Medicine. <http://www.pulsemed.org/> 1999.
4. Li CL. A brief outline of Chinese medical history with particular reference to acupuncture. *Perspect Biol Med* 1974;18:132-43.
5. Nunn JF. Ancient Egyptian Medicine. London: British Museum, 1996.
6. Smith GE. Papyrus Ebers. English Translation. Chicago: AresPublishers, 1974.
7. Johnson J. Literary and historical aspects of disorders ofsexual potency. In Johnson J ed. Disorders of Sexual Impotencein the Male. London: Pergamon Press, 1968:1-9.
8. Graves R. Greek Myths. 1st edn. London: Penguin Books Ltd, 1954.
9. Cotton N. Castrating witches. Impotence and magic in theMerry Wives of Windsor. *Shakespeare Q* 1987;3:320-6.
10. Robbins RH. Encyclopedia of Witchcraft and Demonology .London. Peter Neville, 1960: 305-7.
11. Aquinas T. Quaestiones Quadlibetales. Paris: 1926.
12. Institoris H, Summers M, Istitoris H. The Malleus Malleficarumof Heinrich Kramer and James Sprenger. New York: Dover Publications, 1971.
13. Darmon P. Damning the Innocent. A History of the Persecutionof the Impotent in Pre-Revolutionary France. London: Hogarth Press, 1985.
14. Milton JL. On the nature and treatment of spermatorrhoea. *Lancet* 1854;1:243.
15. Taberner PV. Aphrodisiacs – the Science and the Myth. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1985.
16. Wedeck HE. Dictionary of Aphrodisiacs. New York: Philosophical Library, Inc, 1961.
17. Ratsch C. Plants of love: The lost of aphrodisiacs and a guideto their identification. Berkeley, CA: Ten Speed Press, 1997.
18. Walton AH. Aphrodisiacs and Love Stimulants. New York: LyleStuart Inc, 1966.

UZROCI NEPLODNOСТИ



Neplodnost predstavlja nemogućnost začeća nakon redovitih i nezaštićenih spolnih odnosa u roku od 12 mjeseci, a kod žena starijih od 35 godina u roku 6 mjeseci (1).

Prevalencija neplodnosti varira, viša je u zemljama u razvoju, a radi ograničenih mogućnosti istraživanja, dijagnosticiranja i liječenja. Nešto je manja u visoko razvijenim zemljama. Neplodnost je važan medicinski, ali i socijalni

problem društva u cjelini. Smatra se da je 15% parova neplodno, od toga 40% ženskog uzroka neplodnosti, 40% muškog uzroka neplodnosti i 20% predstavljaju kombinirani uzroci. Podatci o stopi neplodnosti variraju, ovisno o razvijenosti zemlje, dobi žena i muškaraca, te tipu istraživanja. Ipak možemo reći da što je žena starija, stopa neplodnosti raste. Tako žene u dobi od 15 do 34 godine imaju stopu neplodnosti 7,3

Zoran Tešanović
dr. med. specijalist ginekologije
i opstetricije, subspecijalist humane
reprodukcije

Mara Tešanović
dr. med. specijalizant ginekologije
i opstetricije

Opća bolnica Dubrovnik

- 9,1%; žene u dobi od 35 do 39 godina imaju stopu od 25%, a ženama od 40 do 44 godine stopa neplodnosti raste i do 30% (2). Nažalost 2% žena nikad neće ostvariti majčinstvo, a 11% će ostati majke samo jednog djeteta (2).

Glavni uzroci ženske neplodnosti su: poremećaji ovulacije - 25%, hiperprolaktinemija - 7%, endometriozna - 15%, priraslice u zdjelici - 12%, neprohodnost jajovoda - 11%, uzroci od strane uterusa - 11%, nepoznati uzroci 19%.

ANOVULACIJA je izostanak stvaranja i/ili pucanja folikula jajnika i oslobađanja jajne stanice. Anovulacija može biti uzrokovana hipotalamičkim hipogonadizmom, primarnom ovarijskom insuficijencijom, sindromom policističnih jajnika ili hiperprolaktinemijom. Hipotalamički hipogonadizam je funkcionalna amenoreja povezana s poremećajem hranjenja, anoreksijom, te pretjeranim vježbanjem, što rezultira smanjenom pulzatilnom sekrecijom hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH). To posljedično dovodi do smanjene sekrecije gonadotropina, folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) iz adenohipofize, te anovulacije i niskih vrijednosti estrogena (3).

SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA je česta patologija žena. Zahvaća 8% ženske populacije reproduktivne dobi, a odgovoran je za 80% anovulatornih ciklusa kod žena. Patofiziologija ove bolesti je nedovoljno istražena. U podlozi je inzulinska rezistencija i abnormalna pulzatilnost sekrecije GnRH (4).

PRIMARNA OVARIJSKA INSUFICIJENCIJA definira se kao hipergonadotropni hipogonadizam koji se razvija prije 40-te godine. Stanje je obilježeno preranim razvojem postmenopauze, odnosno manjkom folikulogeneze, sniženim vrijednostima estrogena, manjkom oocita i neplodnošću (5).

HIPERPROLAKTINEMIJA je jedan od vodećih uzroka neplodnosti. Prolaktin, hormon adenohipofize suprimira GnRH sekreciju iz hipotalamusa, dovodi do snižene razine LH, a time anovulacije, te amenoreje (6).

ENDOMETRIOZA predstavlja prisutnost endometrija u trbušnoj šupljini izvan uterusa. Bolest je česta u žena reproduktivne dobi i čest je uzrok neplodnosti. Blagi oblici bolesti izazivaju upalu, a ona oštećuje funkciju jajnika i jajovoda, te dovodi do nemogućnosti fertilizacije i implantacije. Uznepredovali oblici endometriozne mijenjaju anatomiju male zdjelice, time otpuštanje oocita, smanjuju pokretljivost jajovoda i pokretljivost spermija, a oštećuju i samu folikulogenezu (7).

PRIRASLICE U ZDJELICI I NEPROHODNOST JAJOVODA su najčešće posljedica zdjelice upalne bolesti. Mikroorganizam koji ima najmaligniji potencijal u tom smislu je *Chlamydia trachomatis*. Bolest je uglavnom asimptomatska, tako da se njeno prisustvo dijagnosticira ciljanim vaginalnim brisevima (8).

Najčešći UZROCI OD STRANE UTERUSA su miomi, submukozni ili intrakavitarni, koji mijenjaju anatomiju šupljine uterusa i onemogućuju implantaciju oplođenog jajašca. Slijede kongenitalne malformacije kao što je septum, te smanjena endometrijalna receptivnost (9).

Glavni uzroci muške neplodnosti su: varicocele, endokrini poremećaji, infekcije, poremećaji erekcije i ejakulacije, imunološki faktori, genetski i kromosomski defekti, faktori okoline i životni stil, nepoznati uzroci.

VARICOCELA je dilatacija testikularnih vena unutar pampiniformnog pleksusa. Prevalencija ovog uzroka neplodnosti kod muškaraca čini 30-40%. Najčešće zahvaćaju vene lijevog testisa, a uzroci su multifaktorijalni (10).

Uzroci ENDOKRINI POREMEĆAJA mogu biti na nivou hipotalamusa, hipofize ili samog testisa, a samo uravnotežena sekrecija svih hormona dovodi do pravilnog razvoja germinativnog epitela testisa koji je odgovoran za produkciju spermija. Poremećaj na bilo kojem nivou dovodi do neplodnosti (11). Hipogonadotropni hipogonadizam predstavlja poremećaj lučenja LH i FSH iz adenohipofize, te posljedično dovodi do oštećenja stvaranja spermija. Hiperprolaktinemija, tj. povišene razine pro-

laktina, je također čest uzrok neplodnosti, jer inhibira pulzatilnu sekreciju GnRH i uzrokuje smanjenu sekreciju FSH, LH i testosterona, a to opet dovodi do prestanka spermatogeneze, oštećene pokretljivosti spermija i povećanog broja patoloških oblika spermija. Osim toga, izaziva impotenciju, smanjen libido i ginekomastiju (12).

Pošto je spermatogeneza u uskom kontaktu sa Sertolijevim stanicama, pokazalo se da i hormoni štitnjače imaju važnu regulatornu ulogu u proizvodnji spermija (13).

INFEKCIJE reproduktivnog sustava muškarca svakako utječu na volumen sperme, alfa-glukozidazu, fruktozu i cink u spermi, ukazujući na oštećenu sekretornu funkciju epididimisa, sjemenih mjehurića i prostate, te doprinose neplodnosti (14).

POREMEĆAJI EJAKULACIJE ovise o centralnom i perifernom živčanom sustavu. Poremećaj ejakulacije može biti retrogradna ejakulacija koja je uzrokovana nekompletnim zatvaranjem vrata mokraćnog mjehura. Najčešći uzrok je oštećenje perifernog živčanog sustava koji se viđa kod dijabetes mellitusa. Oštećenja središnjeg živčanog sustava, kao npr. oštećenje leđne moždine i mijelodisplazija, također mogu biti uzroci nemogućnosti ejakulacije. Određeni lijekovi, alfa-blokatori, antidepresivi, antipsihotici i antihipertenzivi, mogu utjecati na poremećaj ejakulacije (15).

IMUNOLOŠKI FAKTORI tj. antitijela na spermije viđaju se u 9-33% neplodnih parova. Rizični faktori za razvoj ovih antitijela mogu biti vazektomija i epididimitis, iako je točni razlog još uvijek nejasan. Ta antitijela mogu smanjiti fertilitet tako što dovode do aglutiniranja spermija, te smanjenja motiliteta. Penetracija spermija kroz cervikalnu sluz je također oštećena. Osim toga, slabija je i interakcija spermij - jajna stanica (16).

GENETSKI I KROMOSOMSKI DEFEKTI su razlog za 10-15% teške muške neplodnosti, a uključuju kromosomske aberacije i mutacije. Oni, ovisno o obliku, dovode do oštećenja normalnog razvoja spolnog sustava muškarca, spermatogeneze, motiliteta spermija i mogućnosti oplodnje (17).

FAKTORI OKOLINE odnosno uloga toksina, otapala, silikona, pesticida i drugih kemijskih tvari ima dokazan toksičan učinak na testise. Radijacija, virusne infekcije u djetinstvu (ospice, zaušnjaci i sl.), te povišena temperatura oko testisa, kao kod kriptorhizma, ima poguban učinak na germinativni epitel testisa.

Pušenje cigareta i neprimjeren unos alkohola su također štetni. Cigarete dokazano oštećuju DNK spermija. Neka od tih oštećenja su ireverzibilna, ali sa prestankom pušenja stanje se oporavlja. Poznato je da pušači imaju 60% veći rizik za neplodnost od nepušača. Isto tako pušenje smanjuje šanse za uspješnost umjetne oplodnje (IVF – *in vitro fertilizacija*) za 34%, te povećava rizik za spontani abortus nakon začeća IVF-om za 30% (17).

Zaključak

Sve žene koje žele postati majke, a nakon godine dana nezaštićenih spolnih odnosa nije došlo do koncepcije, kao i one koje su starije od 35 godina i 6 mjeseci pokušavaju zatrudnjeti, trebaju se obratiti ginekologu radi iscrpne obrade i liječenja. Važno je naglasiti da za neplodnost mogu biti odgovorni i žena i muškarac, ili oboje. Stoga obradu trebaju raditi oba partnera.

Promjena stila života, prestanak pušenja i neprimjerenog korištenja alkohola, normalizacija tjelesne težine, zdrava prehrana i tjelovježba, osnova je na koju se nastavlja dijagnostika i liječenje neplodnosti.

Literatura

1. Olooto WE, Amballi AA, Banjo TA. A review of Female Infertility: important etiological factors and management. *J. Microbiol. biotech. Res.* 2012;2(3):379-385.
2. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. *National health statistics reports.* 2013 (PubMed PMID: 24988820).
3. Ackerman KE, Patel KT, Guerca G et al. Cortisol secretory parameters in young exerciser in relation to LH secretion and bone parameters. *Clinical endocrinology*; 2013 (PubMed PMID: 22671919).
4. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecological endocrinology.* 1987. (PubMed PMID: 3140583).
5. Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *The New England journal of medicine* 2009. (PubMed PMID: 19196677)
6. Seppala M, Ranta T, Hirvonen E. Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency. *Lancet* 1976. (PubMed PMID: 55535).
7. Prescott J, Farland LV, Tobias DK et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human reproduction*; 2016. (PubMed PMID: 2714104).
8. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G et al. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sexually transmitted diseases.* 1992; (PubMed PMID: 1411832)
9. Casini ML, Rossi F, Agostini R. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecological endocrinology* 2006; (PubMed PMID 16603437).
10. Jarow JP. Effects of varicocele and male infertility. *Hum Reprod. Update.* 2001;7: 473-481.
11. Lalitha C, Sayee R, Jeyanthi K et al. Hormonal factors associated with hypogonadism and infertility in males-chromosomal abnormality. *J Dent Med Sci* 10 :71-75.
12. Singh P, Singh M, Cugati G et al. Hyperprolactinemia: An often missed cause of male infertility. *J Hum Reprod Sci* 2011;3:98-104.
13. Singh R, Hamada AJ, Agarwal A. Thyroid hormones in male reproduction and fertility. *Open Reprod Sci J* 2011;3: 98-104.
14. Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F et al. Impact of infection on the secretory capacity of the male accessory glands. *Int Braz J Urol* 2009; 35: 299-309.
15. Brugh VM, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am* 2004; 88: 367-385.
16. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Unexplained male infertility: potential causes and management. *Hum Androl* 2011;48: 703-711.
17. Mahat RK, Arora M, Bhale DV et al. Risk factors and Causes of Male Infertility- A Review. *Biochem Anal Biochem* 2016;5:2- 1000271.

REPRODUKCIJSKE ODREDNICE STANOVNIŠTVA DUBROVAČKO-NERETVANSKE ŽUPANIJE



Fertilno razdoblje je razdoblje ljudskog života kada je osoba fiziološki zrela za sudjelovanje u reprodukciji. Općenito se smatra da je fertilna dob za žene u prosjeku između 15 i 49 godina, a za muškarce između 15 i 64 godine (1). Potrebno je razlikovati dva pojma vezana za fertilno razdoblje, fekonditet i fertilitet. Fekonditet je potencijalna fiziološka plodnost, odnosno sposobnost sudjelovanja žene, muškarca ili bračnog para u reprodukciji stanovništva. Fertilitet znači ostvarenje te fiziološke plodnosti, a u demografiji predstavlja broj živorođene djece na 1.000 žena fertile dob.

Fertilitet je važna dinamična sastavnica ukupnog kretanja stanovništva, a ovisi o nizu međusobno povezanih čimbenika: 1) bioloških (fekonditet, dobna struktura stanovništva, udio žena sposobnih za rađanje, prosječna dob stupanja u brak, razdoblje između sukcesivnih trudnoća, sterilitet, nasljedne osobine, čimbenici koji utječu na začecje, tijekom trudnoće i porođaja i dr.), 2) gospodarsko-društvenih (razina edukacije, kontrola rađanja, stupanj urbanizacije, religijski i tradicijski čimbenici i dr.) i 3) psiholoških (želja za potomstvom).

Pojam suprotan fekonditetu je sterilitet, koji podrazumijeva fiziološku neplodnost odnosno fiziološku nesposobnost žene, muškarca ili bračnog para da sudjeluju u reprodukciji. Danas se sve češće spominje i socijalitetni sterilitet, a označava nepostojanje individualnih ili društvenih uvjeta za stvarno sudje-

lovanje u reprodukciji (npr. celibat, odgađanje rođenja djece za kasniju dob, razvodi braka, porast udjela neudatih i neoženjenih osoba i dr.) (1).

Za reprodukciju stanovništva ključne su tri odrednice: 1) kretanje ukupnog broja ženskog stanovništva u fertilnoj dobi, 2) promjene u dobnoj strukturi fertilnog kontingenta ženskog stanovništva, obje kao demografske odrednice, te 3) specifične stope fertiliteta prema dobi kao društvena odrednica (2). Sve tri odrednice uvjetovane su složenim i međusobno povezanim društveno-gospodarskim, socijalnim, kulturološkim i drugim čimbenicima.

Reprodukcijske odrednice

1. Kretanje ukupnog broja ženskog stanovništva u fertilnoj dobi

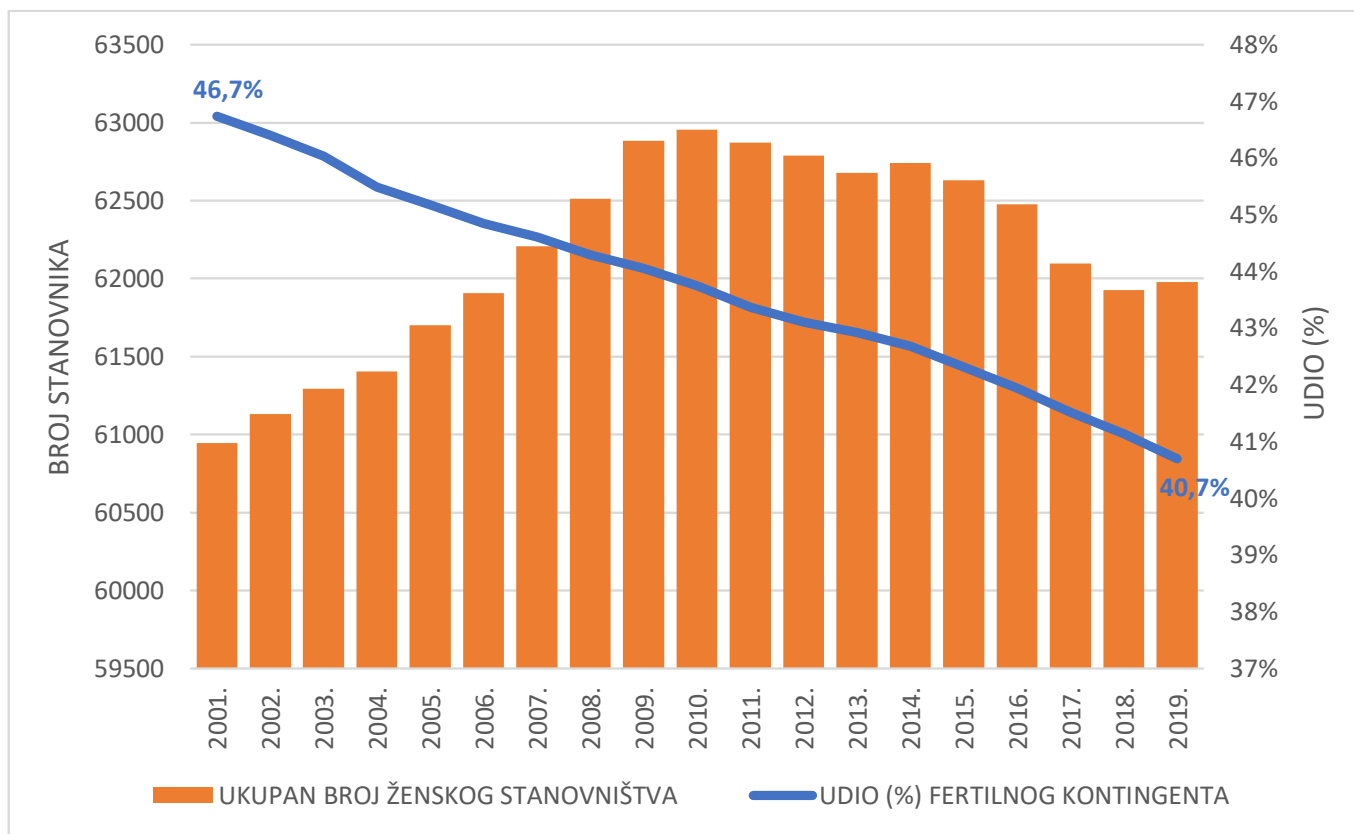
Ukupan broj ženskog stanovništva u Dubrovačko-neretvanskoj županiji (DNŽ) u 2019. godini bio je 61.979, što je za 2% više u odnosu na 2001. godinu (60.946). Međutim, u istom razdoblju udio žena fertile dob ima silazni trend te je značajno pao sa 46,7% u 2001. na 40,7% u 2019. (slika 1). Ove demografske promjene uvjetovane su dužim životnim vijekom i starenjem stanovništva (slika 2). Udio žena u dobi od 65 godina i više u ukupnom broju ženskog stanovništva porastao je s 18,9% u 2001. godina na 24,1% u 2019.

2. Promjene u dobnoj strukturi fertilnog kontingenta ženskog stanovništva

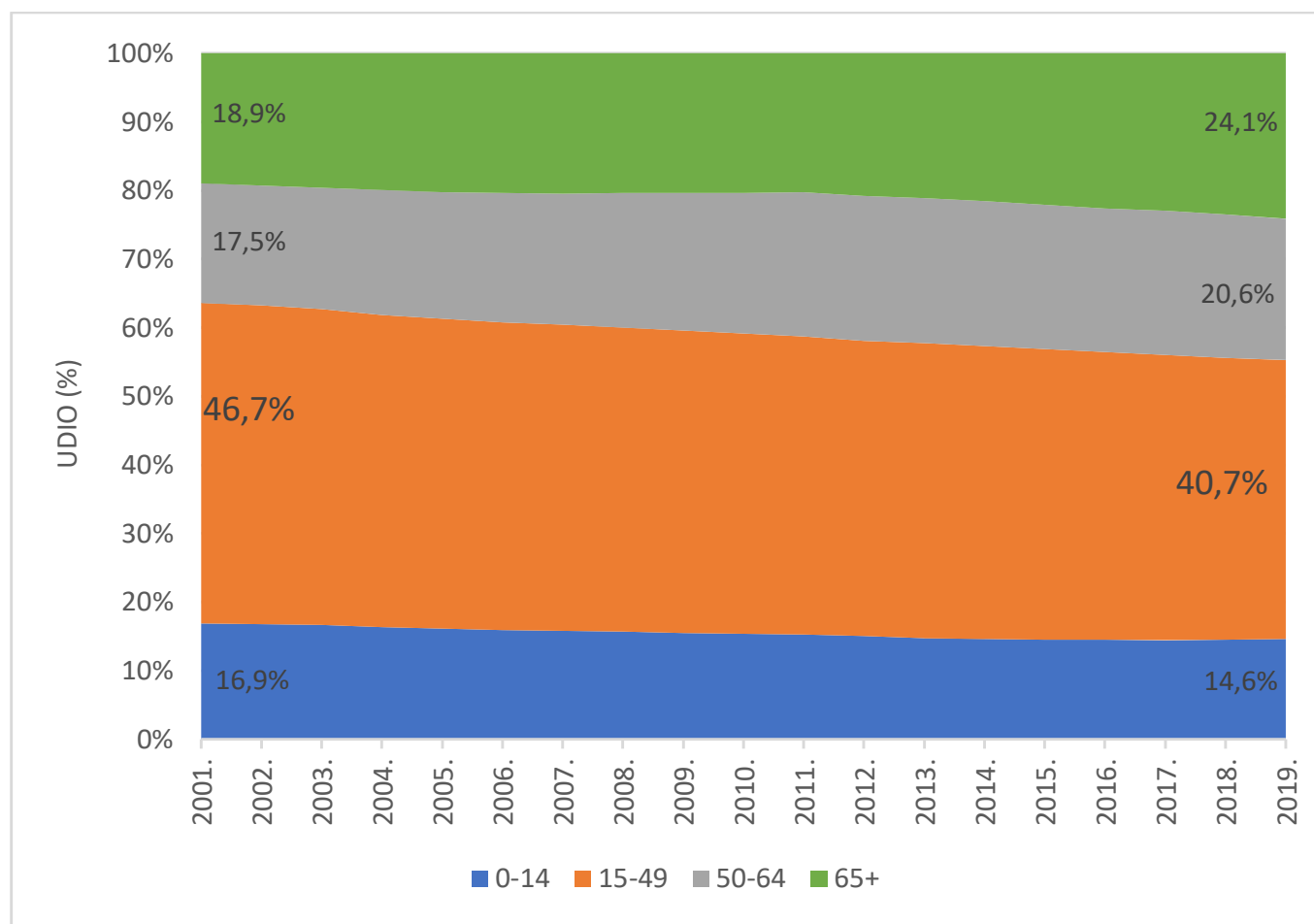
Promjenom životne dobi mijenja se sposobnost žena za rađanje. Udio žena sposobnih za rađanje raste od 4,6% u 15. godini života do 93,0% u 22. godini. Nakon te životne dobi slijedi opadanje udjela žena sposobnih za rađanje: 87,2% žena u 30. godini, 80,5% u 35. godini, 69,9% u 40. godini, a tek 1,2% u 50. godini (1). Iako je značajno pao udio žena fertile dob u ukupnom ženskom stanovništvu, nema značajnih promjena na fertilnog kontingenta prema petogodišnjim dobnim skupinama (slika 3).

3. Specifične stope fertiliteta prema dobi

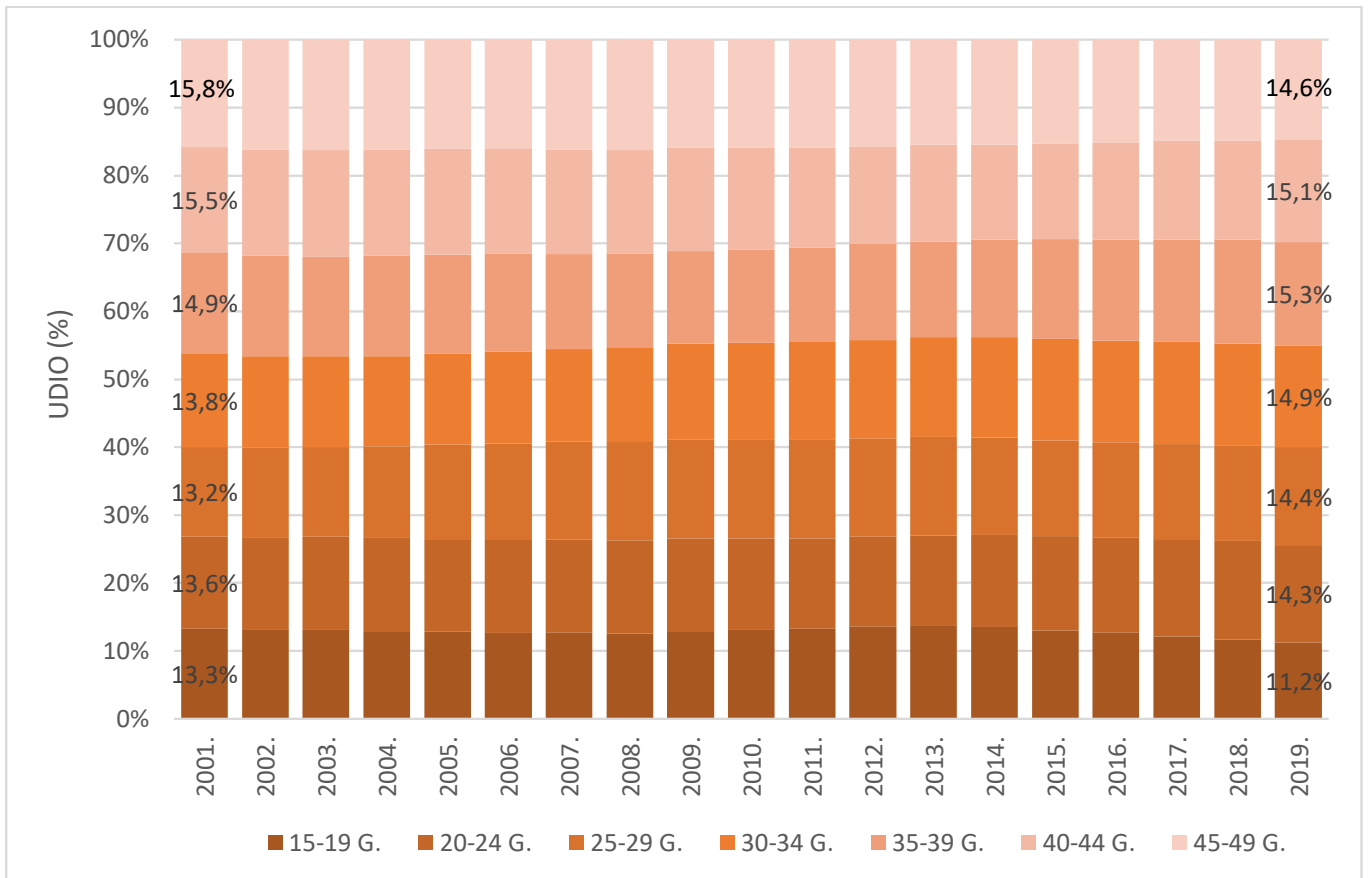
Specifična stopa fertiliteta pokazuje broj živorođene djece na 1.000 žena u odabranoj dobnoj skupini tijekom fertilnog razdoblja. Ona je precizniji pokazatelj u odnosu na opću stopu fertiliteta, koja se odnosi na cijelo fertilno razdoblje. U DNŽ u razdoblju od 2001. do 2018. godine prosječna opća stopa fertiliteta iznosila je 47,1 živorođeno dijete na 1.000 žena fertile dob. Od zadnjeg popisa stanovništva u 2011. opća stopa uglavnom ima stabilan trend. Međutim, od 2011. godine specifična stopa za dobnu skupinu 20-29 g. ima značajan pad, dok stopa za dobnu skupinu 30-39 g. od 2004. godine ima uzlazni trend (slika 4).



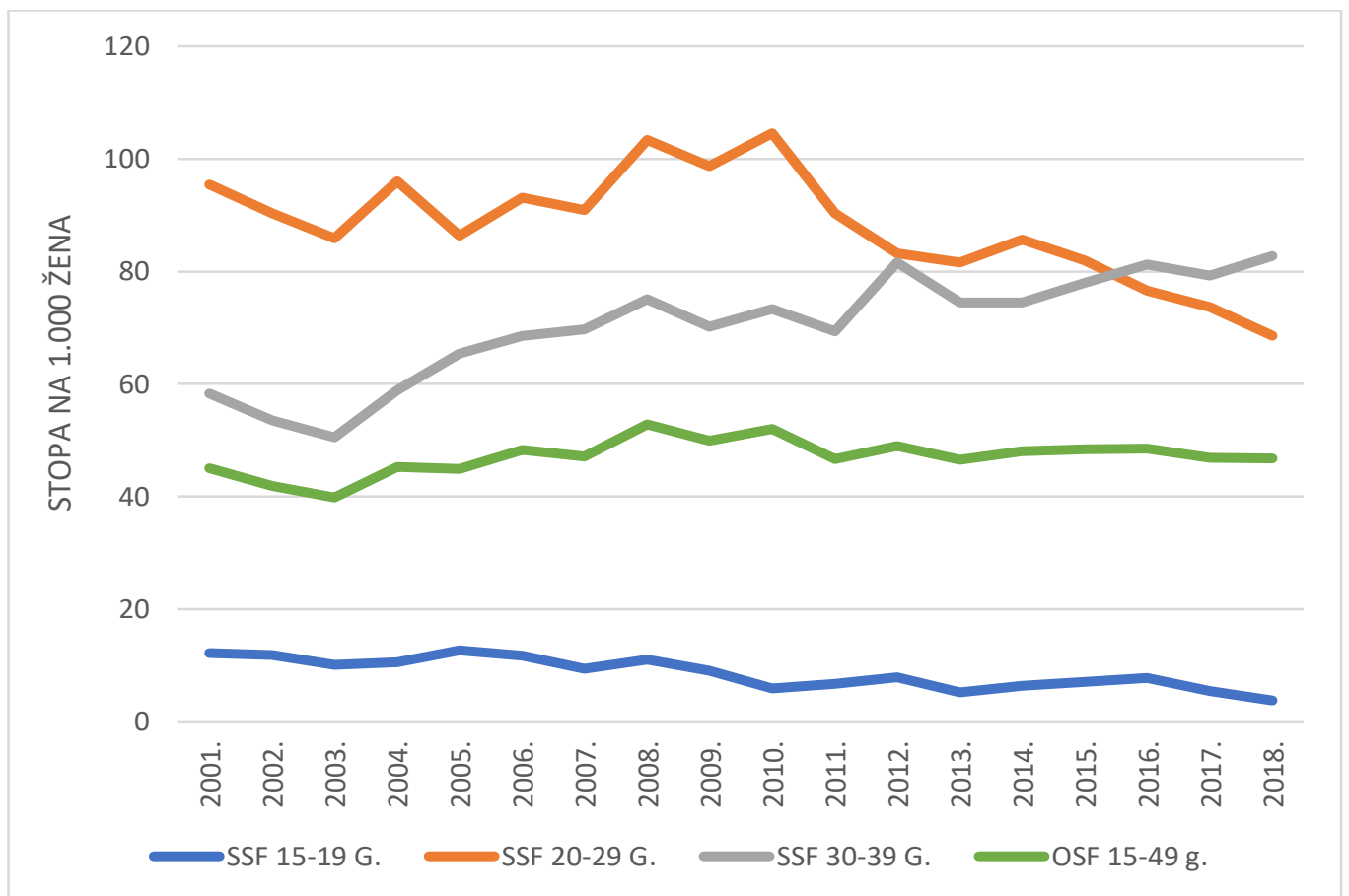
Slika 1. Ukupan broj ženskog stanovništva i udio (%) fertilnog kontingenta u ukupnom broju ženskog stanovništva u Dubrovačko-neretvanskoj županiji 2001. – 2019. godine



Slika 2. Udjeli ženskog stanovništva u ukupnom ženskom stanovništvu prema četiri dobne skupine u Dubrovačko-neretvanskoj županiji 2001. – 2019.



Slika 3. Udjeli žena u fertilnom kontingentu stanovništva prema petogodišnjim dobnim skupinama u Dubrovačko-neretvanskoj županiji 2001. – 2019.



Legenda: SSF – specifična stopa fertiliteta, OSF – opća stopa fertiliteta

Slika 4. Opća stopa i specifične stope fertiliteta u Dubrovačko-neretvanskoj županiji 2001. – 2018.

Dob stupanja u brak i dob majke kod rađanja prvog djeteta su važni biološki čimbenici koji određuju fertilitet. Stupanjem u brak u ranijim životnim godinama (npr. u 20-tim) postoje relativno povoljniji uvjeti za rađanje većeg broja djece, nego stupanjem u brak u kasnijim godinama (npr. 30-tim). Prosječna dob stupanja u brak u DNŽ porasla je za oba spola; s 30,3 godine za muškarce i 26,8 godina za žene u 2001. na 32,4 g. za muškarce i 29,8 g. za žene u 2018. Značajno je porastao udio muškaraca koji u brak ulaze u dobi 30-39 godina, s 32,6% u 2001. na 43,2% u 2018. S druge strane, značajno je pao udio onih koji se žene u mlađim dobnim skupinama (sa 17,2% na 10,5% u dobi 20-24 g.; sa 41,4% na 32,3% u dobi 25-29 g.). Kod žena je također značajan pad udjela onih koje stupaju u brak u mlađim godinama: s 8,7% na 1,5% u dobi do 19 g., s 36,8% na 19,9% u dobi 20-24 g., a porast udjela u kasnijim dobnim skupinama: s 32,7% na 39,5% u dobi 25-29 g. te sa 16,6% na 30,7% u dobi 30-39 g. Općenito, većina žena sklapa brak prije 30-te godine, a većina muškaraca poslije 30-te. Između dva popisa stanovništva (2001. i 2011.) smanjio se broj bračnih parova s djecom za 8,7%, a porastao broj obitelji koju čine majka s djecom za 17,9% odnosno otac s djecom za 7,1%.

Žene danas rađaju manji broj djece što pridonosi usporavanju prirodnog prirasta stanovništva uzrokujući čak i negativnu stopu. Kako bi osigurali tzv. jednostavnu reprodukciju odnosno generacijsko obnavljanje i dugoročno stabilnu veličinu stanovništva, uz pretpostavku da nema iseljavanja i useljavanja, potrebno je prosječno rađanje 2,1 djeteta po jednoj ženi u fertilnoj dobi (1). No, tako bi bilo u gotovo idealnim uvjetima, kada bi sve žene u fertilnoj dobi sudjelovale u obnavljanju stanovništva, što naravno nije ostvarivo. Dio žena fertile dobi ne sudjeluje u reprodukciji, jer se nisu udale ili ne žele djecu, ili su fiziološki neplodne, a neke zbog prijevremene smrti. S obzirom na bračno stanje žena u fertilnoj dobi u DNŽ, udio neudanih žena porastao je s 32,5% u 2001. na 40,6% u 2011., a muškaraca sa 43,5% na 55,1%.

Na odgodu rađanja utječu različiti čimbenici poput vremenski duljeg obrazovanja i želje za karijerom, nesigurnosti na tržištu rada (nezaposlenost, privremeni ili povremeni rad i dr.), smanjene financijske mogućnosti (potrebne za roditeljstvo i stanovanje), promjene u vrijednosnom sustavu (npr. odmak od tradicionalnog oblika obiteljskog i partnerskog ponašanja, češće mijenjanje partnera, češći razvodi braka, jedno-roditeljske obitelji) (3). Stopa divorcijaliteta (razvedeni brakovi na 1.000 sklopljenih) u DNŽ porasla je sa 173,5 u 2001. na 229,7 razvedenih brakova na 1.000 sklopljenih (4). U Hrvatskoj ta stopa iznosila je 211,5 u 2001. te 300,4 u 2019. (5,6).

Zaključak

Rezultati ukazuju na sve kasnije stupanje u brak, porast stope razvedenih brakova, porast udjela neudanih i neoženjenih osoba, značajan pad žena u fertilnoj dobi te pad specifične stope fertiliteta u dobi 20-29 godina kada je najveći udio žena sposobnih za rađanje. Sa zdravstvenog aspekta imati dobro spolno i reproduktivno zdravlje žene i muškarca važno je za pojedinca i njihove obitelji, ali i za cijelo društvo, jer se uglavnom radi o radnoaktivnom kontingentu stanovništva. Ono utječe na kvalitetu života pojedinca, bračnih partnera, uže i šire obitelji pružajući osobno zadovoljstvo. Međutim, važnost spolnog i reproduktivnog zdravlja ima i svoju demografsku dimenziju. Obnavljanje obiteljske loze, kao i generacijsko obnavljanje stanovništva, nije moguće bez kvalitetnih reproduksijskih odrednica navedenih u ovom tekstu. Stoga ostaje izazov za unapređenjem spolnog i reproduktivnog zdravlja s različitih društveno-ekonomskih, socijalnih i kulturoloških gledišta svakodnevnog života s naglaskom na praktično značenje za zdravstvene, obrazovne, obiteljske, gospodarske i druge politike.

Literatura

1. Wertheimer-Baletić A. Stanovništvo i razvoj. Zagreb, 1999:208-222.
2. Wertheimer-Baletić A. Razvoj stanovništva Hrvatske - reproduksijske odrednice. Zbornik radova – Sveučilište Rijeka, Ekon. fak. Rijeka, 2003;21(2):29-47.
3. Čipin I, Međimurec P. Fertilitet i obiteljska politika u Hrvatskoj. Političke analize, 2017;31(8):3-9.
4. Izračun na temelju podataka iz Prirodno kretanje stanovništva Republike Hrvatske od 2003. do 2019. Državni zavod za statistiku.
5. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, Razvedeni brakovi u 2011. Zagreb, 2012.
6. Izračun na temelju podataka iz Prirodno kretanje stanovništva Republike Hrvatske u 2019, Državni zavod za statistiku.

Upute autorima

Tekstove dostavljati u Microsoft Wordu. Koristiti samo font **Ariel 10, jednostruki (single) prored, poravnan s obje strane (bez paragrafa – 0 pt)**, pisan od početka reda (bez uvlčenja prvog retka odlomka), s marginama od 2,5 cm. Ukoliko je u tekstu potrebno posebno označiti neku riječ ili rečenicu koristiti opciju **bold**. Za odvajanje pasusa koristiti dvostruki ENTER.

Naslov teksta pisati **velikim tiskanim slovima u boldu**. Ime i prezime autora, titula, naziv institucije pisati **bez bolda**. Ukoliko ima više autora iz različitih institucija, svakome navesti njihove institucije.

Svaka tablica, graf i slika mora imati svoj redni broj, redoslijedom kako se spominju u tekstu. Naslov tablice piše se **iznad tablice**, naslov grafa i slike **ispod grafa/slike**. Zbog bolje preglednosti grafa **legendu postaviti u dno (bottom)** ispod osi x.

Grafove i tablice dostavljati zasebno **kao privitak u programu Microsoft Excell**.

Slike dostavljati u JPG formatu u originalnoj veličini, radi kvalitete rezolucije. Slika mora biti izvorni rad, a u slučaju reprodukcije potreban je pristanak autora kako ne bi povrijedili Zakon o autorskom pravu i srodnim pravima (NN 167/03).

Literatura je obvezna, a navodi se arapskim brojem prema redoslijedu citiranja u tekstu. Broj literature upisati u zagradama na kraju rečenice. Literatura se navodi prema *Vancouver*skim preporukama (*International Committee of Medical Journal Editors – Vancouver Group*; www.ICMJE.org). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prvih šest i dodati: i sur.

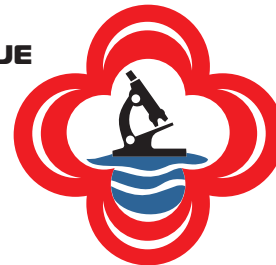
Dostaviti ukupno **do tri stranice teksta i do četiri grafa i tablice** po tekstu te **do dvije slike** po tekstu.

Svi autori moraju napraviti **pregled pravopisnih grešaka (spellcheck)**.

Sve tekstove prema uputama poslati na e-mail: urednistvo.vjesnik@zzjzdnz.hr

ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO DUBROVAČKO-NERETVANSKE ŽUPANIJE

Dr. Ante Šercera 4A, p.p. 58
20 001 Dubrovnik
tel. 020/341-000; fax: 020/341-099
Ravnatelj tel: 020/341-001
e-mail: ravnateljstvo@zzjzdnz.hr



Služba za epidemiologiju

Voditelj tel/fax: 680-299
e-mail: miljenko.ljubic@zzjzdnz.hr

Odjel za epidemiologiju Dubrovnik

tel/fax: 341-060
e-mail: katica.sarac@zzjzdnz.hr

Odjel za epidemiologiju Metković

tel: 680-299
e-mail: miljenko.ljubic@zzjzdnz.hr

Odjel za epidemiologiju Korčula

tel: 715-365
e-mail: stanka.komparak@zzjzdnz.hr

Odjel za epidemiologiju Ploče

tel: 670-422
e-mail: igor.piskac@zzjzdnz.hr

Služba za zdravstvenu ekologiju

Voditelj tel: 341-041
e-mail: mato.lakic@zzjzdnz.hr

Administracija

tel: 341-040
fax: 341-044

Odjel za vode

e-mail: marija.jadrusic@zzjzdnz.hr

Odjel za hranu

e-mail: ivana.ljevakovic-musladin@zzjzdnz.hr

Odjel za okoliš

e-mail: dolores.grilec@zzjzdnz.hr

Odjel za sterilizaciju i pripremu podloga

tel: 341-027
e-mail: marijana.matijic-cvjetovic@zzjzdnz.hr

HACCP

tel/fax: 341-051
e-mail: danijela.petrusic@zzjzdnz.hr

Služba za promicanje zdravlja

Voditeljica tel: 341-077; fax: 341-099
e-mail: ankica.dzono-boban@zzjzdnz.hr

Odjel za socijalnu medicinu

tel: 341-006; fax: 341-099
e-mail: socijalna.medicina@zzjzdnz.hr
marija.masanovic@zzjzdnz.hr

Odjel za mentalno zdravlje

tel/fax: 341-082
e-mail: prevencija.ovisnosti@zzjzdnz.hr
irena.primorac-bosnjak@zzjzdnz.hr

Savjetovalište za prehranu

tel/fax: 341-051
e-mail: marija.vezilic@zzjzdnz.hr

Služba za mikrobiologiju

Voditeljica tel: 341-004
e-mail: marina.vodnica-martucci@zzjzdnz.hr

Odjel za mikrobiologiju Dubrovnik

tel: 341-020; fax: 341-099
e-mail: mikrobiologija@zzjzdnz.hr

Odjel za mikrobiologiju Korčula

tel: 711-147
e-mail: borjanka.silic@zzjzdnz.hr

Odjel za mikrobiologiju Vela Luka

tel: 813-659
e-mail: mikrobiologija.velaluka@zzjzdnz.hr

Služba za školsku medicinu

Voditeljica tel/fax: 681-979
e-mail: asja.palinic-cvitanovic@zzjzdnz.hr

Odjel za školsku medicinu Dubrovnik

tel: 356-400; 358-120
e-mail: matija.cale-mratovic@zzjzdnz.hr

Odjel za školsku medicinu Metković

tel/fax: 681-979
e-mail: asja.palinic-cvitanovic@zzjzdnz.hr

Odjel za školsku medicinu Korčula

tel: 711-544
e-mail: anja.zelic@zzjzdnz.hr

Služba za zajedničke poslove

Voditeljica tel: 341-008; fax: 341-099

Odjel za računovodstvo i financije

tel: 341-009
e-mail: andrijana.ljubicic@zzjzdnz.hr
ines.tokic@zzjzdnz.hr

Odjel za opće, pravne i kadrovske poslove

tel: 341-008
e-mail: jele.skrabic@zzjzdnz.hr

biram zdravlje

www.zzjzdnz.hr

**ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO
DUBROVAČKO-NERETVANSKE ŽUPANIJE**

Dr. Ante Šercera 4A, p.p. 58
20 001 Dubrovnik
tel. 020/341-000; fax: 020/341-099

Ravnatelj tel: 020/341-001
e-mail: ravnateljstvo@zzjzdnz.hr

