

ПОЛНО ПРЕНОСИВЕ И ДРУГЕ УРОГЕНИТАЛНЕ ИНФЕКЦИЈЕ
КАО УЗРОЧНИЦИ ИНФЕРТИЛИТЕТА КОД ЖЕНАДрагомир Јовановић,¹ Марко Милосављевић,² Едита Грего,² Маја Секулић²¹ Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд, Србија² Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, Београд, СрбијаSEXUALLY TRANSMITTED AND OTHER UROGENITAL INFECTIONS
AS CAUSES OF INFERTILITY IN WOMENDragomir Jovanović,¹ Marko Milosavljević,² Edita Grego,² Maja Sekulić²¹ Gynecology and obstetrics clinic "Narodni front", Belgrade, Serbia² Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut", Belgrade, Serbia

Сажетак

Циљ овог прегледног рада је да прикаже кључна сазнања о повезаности полно преносивих и других урогениталних инфекција са инфертилитетом код жена. Полно преносиве и друге урогениталне инфекције, изазване патогенима као што су *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.*, често протичу без симптома, што отежава њихову правовремену дијагностику и лечење. Методологија рада је заснована на анализи релевантне научне литературе, као и на увиду у националне и међународне епидемиолошке извештаје и клиничке студије које су објављене у последње две деценије. Кључни налази указују да је нелечена или касно дијагностикована инфекција често повезана са трајним оштећењем репродуктивног система, што значајно смањује шансе за зачеће. Посебан изазов представља асимптоматски ток инфекција, недостатак рутинског скрининга и ограничена доступност молекуларне дијагностике, посебно у земљама у развоју. Из анализираних литературе закључује се да постоји потреба за интегрисаним приступом у праћењу репродуктивног здравља жена, кроз унапређење дијагностичких капацитета, едукацију становништва, посебно младих, и спровођење циљане превенције. Разумевање повезаности између полно преносивих и других урогениталних инфекција и инфертилитета има кључну улогу у формулисању одрживих превентивних јавноздравствених стратегија и повећању успешности асистираних репродукција.

Кључне речи: фертилитет, репродуктивно здравље, асимптоматска инфекција, тубарна непроходност, инфламаторна болест мале карлице

Abstract

The aim of this review paper is to present key findings on the association of sexually transmitted and other urogenital infections with infertility in women. Sexually transmitted and other urogenital infections caused by pathogens such as *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma spp.*, often occur without symptoms, which makes their timely diagnosis and treatment difficult. The methodology of this paper is based on the analysis of relevant scientific literature and on insight into national and international epidemiological reports and clinical studies published in the last two decades. The key findings indicate that untreated or late-diagnosed infection is often associated with permanent damage to the reproductive system, significantly reducing the chances of conception. A considerable challenge, especially in developing countries, is posed by the asymptomatic course of infections, the lack of routine screening, and the limited availability of molecular diagnostics. Based on the analyzed literature it can be concluded that there is a need for an integrated approach to monitoring women's reproductive health, through the improvement of diagnostic capacities, education of the population, especially of young people, and implementation of targeted prevention. Understanding the association between sexually transmitted and other urogenital infections and infertility plays a key role in formulating sustainable preventive public health strategies and increasing the success of assisted reproduction.

Key words: fertility, reproductive health, asymptomatic infection, tubal obstruction, pelvic inflammatory disease

Увод

У заједницама у којима је родитељство дубоко укорењена вредност, инфертилитет може представљати извор психолошког стреса и социјалне стигматизације [1, 2]. У контексту земаља са негативним природним прираштајем, попут Србије, проблем инфертилитета додатно добија на значају као фактор који доприноси депопулацији. Правовремено препознавање и ефикасно лечење узрочника полно преносивих и других

Introduction

In communities where parenthood is a deep-rooted value, infertility may be a source of psychological distress and social stigmatization [1, 2]. In the context of countries with negative natural growth, such as Serbia, the problem of infertility is gaining additional importance as a factor contributing to depopulation. Timely recognition and effective treatment of the causative agents of sexually transmitted and other urogenital infections are essential for preserving

урогениталних инфекција од суштинског су значаја за очување плодности [3]. Међутим, доступност и квалитет дијагностике и терапије често зависе од организације здравственог система, социоекономских услова и степена информисаности о репродуктивном здрављу.

Према доступним подацима из литературе, заступљеност женског и мушког инфертилитета је подједнака [4]. Инфертилитет је здравствени проблем који захвата између 10 и 15% парова, што се може проценити на око 80 милиона људи глобално [5]. Инфекције урогениталног тракта представљају познат и значајан етиолошки фактор у развоју инфертилитета и код жена. У медицинској пракси, инфертилитет се дефинише као изостанак трудноће након најмање годину дана учесталих незаштићених сексуалних односа [6]. Полно преносиве инфекције (ППИ) представљају значајан глобални јавноздравствени проблем, како због високе учесталости тако и због озбиљних компликација које могу изазвати, укључујући и инфертилитет. Осим ППИ, и друге урогениталне инфекције могу допринети развоју инфертилитета, посебно код жена због њихове анатомске предиспозиције [7, 8].

Циљ овог прегледног рада је приказ кључних налаза из доступне стручне литературе о повезаности полно преносивих и других урогениталних инфекција са настанком инфертилитета код жена.

Савремени изазови у процени и разумевању инфертилитета код жена

Као озбиљан јавноздравствени проблем широм света, инфертилитет оставља дубоке последице како на личном тако и на друштвеном нивоу [9]. Процењује се да се у Србији између 16 и 18% парова суочава са проблемима зачећа, док поједина истраживања сугеришу да је просечна преваленција инфертилитета око 10% [10, 11]. Овај здравствени проблем постаје још израженији имајући у виду негативне демографске токове – смањење укупног броја становника, старење популације и убрзану депопулацију. У том смислу, очување и унапређење репродуктивног здравља представља стратешки приоритет за очување здравља популације.

Један од кључних показатеља репродуктивног потенцијала популације јесте тотална стопа фертилитета (*Total Fertility Rate* – TFR), која мора износити најмање 2,1 како би се обезбедило обнављање становништва [12]. Међутим, према подацима Светске банке, TFR у Србији износи свега 1,6 и бележи константан опадајући тренд [13].

fertility [3]. However, the availability and quality of diagnostics and treatment often depend on the organization of the health system, socioeconomic conditions, and the degree of awareness of reproductive health.

According to the data available in literature, the prevalence of female and male infertility is equal [4]. Infertility is a health problem that affects between 10% and 15% of couples, which can be estimated at around 80 million people globally [5]. Infections of the urogenital tract are a known and significant etiological factor in the development of infertility in women. In medical practice, infertility is defined as the failure to conceive after at least one year of frequent unprotected sexual intercourse [6]. Sexually transmitted infections (STIs) represent a significant global public health problem, both because of their high incidence and the serious complications they can cause, including infertility. In addition to STIs, other urogenital infections can contribute to the development of infertility, especially in women due to their anatomical predisposition [7, 8].

This review paper aims to present key findings from the available literature on the association of sexually transmitted and other urogenital infections with the development of infertility in women.

Contemporary challenges in the assessment and understanding of female infertility

As a serious public health problem worldwide, infertility has profound consequences at both the personal and social levels [9]. It is estimated that between 16% and 18% of couples in Serbia face conceiving problems, while some research suggests that the average prevalence of infertility is around 10% [10, 11]. This health problem becomes even more pronounced bearing in mind the negative demographic trends – a decrease in the total population, an aging population, and accelerated depopulation. In this regard, maintaining and improving reproductive health is a strategic priority for preserving population health.

One of the key indicators of the reproductive potential of a population is the Total Fertility Rate (TFR), which must be at least 2.1 in order to ensure population renewal [12]. However, according to data of the World Bank, the TFR in Serbia is only 1.6 and is recording a constant downward trend [13].

The British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) proposes a time frame of two years [14], while certain authors advocate an earlier diagnostic approach, after six months of trying, regardless of the woman's age [15]. Diagnostic approaches vary depending on the capac-

Британски Национални институт за здравље и клиничку изузетност (*National Institute for Health and Clinical Excellence* – NICE) предлаже временски праг од две године [14], док одређени аутори заговарају ранији дијагностички приступ, већ након шест месеци покушаја, независно од старости жене [15]. Приступ дијагностици варирају у зависности од капацитета здравствених установа, али често зависе и од културолошких карактеристика популације. Терминологија даље диференцира примарни инфертилитет – када пар никада није остварио концепцију – и секундарни, код парова са претходном концепцијом без обзира на исход [16–20].

Етиолошки спектар узрока инфертилитета је широк. Најчешће су присутни овулаторни поремећаји (око 30%), тубарне опструкције (25%), као и мушки фактори (25–40%). У мањем проценту идентификују се утерини (3–10%), цервикални (5%) и коитални узроци (5%) [10, 14, 21]. Упркос детаљној дијагностици, код значајног броја парова се не може утврдити јасан узрок, те се они сврставају у категорију идиопатског инфертилитета, који према подацима из литературе обухвата до 30% случајева [14, 22].

Међу свим етиолошким факторима, када су жене у питању, тубарни узроци инфертилитета заузимају посебно место и процењује се да учествују у једној трећини свих случајева инфертилитета [23, 24]. Зато је процена анатомије и функционалности Фалопијевих туба незаобилазан сегмент дијагностичке обраде. У ту сврху, кроз време, развијене су бројне дијагностичке методе које се крећу од мање инвазивних, као што су хистеросалпингографија (HSG), сонохистерографија и хистеросалпинго контрастна сонографија (HyCoSy), до других техника попут лапароскопије и трансвагиналне ендоскопије.

Нехируршке методе, као што су HSG и HyCoSy, омогућавају увид у морфологију и проходност јајовода са релативно ниским ризиком компликација, добрим комфором за пацијенткињу и прихватљивим трошковима, и због тога су често први корак у евалуацији инфертилитета [25, 26].

Хистеросалпингографија је, поред тога, основна метода за процену материчне шупљине и пролазности јајовода и представља стандардну технику у испитивању женске неплодности, нарочито због способности откривања утерине и тубарне патологије [24]. Ове методе су нарочито важне у контексту све чешће одлагане репродукције, посебно у урбаним и развијеним срединама, где жене планирају трудноћу након 30. године, често због образовних, професионалних или финансијских

ity of healthcare institutions, but often also depend on the cultural features of the population. The terminology further differentiates primary infertility – when a couple has never conceived – and secondary, in couples with a previous conception, regardless of the outcome [16–20].

The etiological spectrum of causes of infertility is broad. The most common are ovulatory disorders (about 30%), tubal obstruction (25%), and male factors (25–40%). Smaller percentages are identified as uterine (3–10%), cervical (5%), and coital causes (5%) [10, 14, 21]. Despite detailed diagnostics, in a significant number of couples, a clear cause cannot be determined, and they are classified in the idiopathic infertility category, which, according to literature data, includes up to 30% of cases [14, 22].

Among all etiological factors, when it comes to women, tubal causes of infertility occupy a special place and are estimated to be involved in one-third of all infertility cases [23, 24]. Therefore, assessment of the anatomy and functionality of the Fallopian tubes is an indispensable segment of the diagnostic workup. For this purpose, over time, numerous diagnostic methods have been developed, ranging from less invasive ones, such as hysterosalpingography (HSG), sonohysterography, and hysterosalpingo-contrast-sonography (HyCoSy), to other techniques such as laparoscopy and transvaginal endoscopy.

Non-surgical methods, such as HSG and HyCoSy, provide an insight into the morphology and patency of the Fallopian tubes with a relatively low risk of complications, good patient comfort, and affordable costs, and are therefore often the first step in the assessment of infertility [25, 26].

In addition, hysterosalpingography is the primary method for assessing the uterine cavity and Fallopian tube patency and is a standard technique in investigating female infertility, particularly due to the ability to detect uterine and tubal pathology [24]. These methods are particularly important in the context of increasingly delayed reproduction, especially in urban and developed settings, where women plan pregnancy after the age of 30, often due to educational, professional, or financial priorities [18, 27].

Paradoxically, a trend of increasing infertility is also observed in countries with high fertility rates, which is described in the literature by the term “infertility due to abundance” [28]. This phenomenon further indicates the complexity of the problem and the need for its multidimensional consideration.

In national scientific literature, infertility is predominantly analyzed from the perspective of biomedical sciences,

приоритета [18, 27].

Парадоксално, тренд пораста инфертилитета се бележи и у земљама са високом стопом фертилитета, што се у литератури описује термином „неплодност због изобиља“ [28]. Овај феномен додатно указује на комплексност проблема и потребу за његовим вишедимензионалним сагледавањем.

У домаћој научној литератури инфертилитет је претежно анализиран из угла биомедицинских наука, са фокусом на припрему за поступке асистираних репродукције и евалуацију успешности ових терапијских стратегија. Већина публикованих радова заснована је на анализи клиничких података, при чему се социодемографски аспекти проблема и психосоцијални утицаји често занемарују или недовољно анализирају [29].

С обзиром на све наведено, савремени приступ проблему инфертилитета мора бити интегралан – обухватајући медицинске, јавноздравствене, психолошке и социјалне димензије, уз истовремено јачање дијагностичких капацитета и доступности терапијских процедура у оквиру здравственог система.

Полно преносиве и друге урогениталне инфекције и женски инфертилитет

Полно преносиве инфекције (ППИ) представљају један од кључних фактора ризика за нарушавање женског репродуктивног здравља, с обзиром на њихове далекосежне последице, укључујући инфламаторну болест мале карлице (*Pelvic inflammatory disease* – PID), тубарну непроходност, ванматеричне трудноће и неплодност [30–32]. Упркос значају ових обољења и стања, она често остају недиагностикована због своје асимптоматске природе, што додатно отежава правовремено лечење и повећава ризик од хроничних компликација. Механизам њиховог деловања најчешће укључује асцендентно ширење инфекције из доњих делова урогениталног тракта према утерусу и јајоводима, што узрокује инфламацију, формирање прираслица и трајна оштећења репродуктивног апарата [31].

У етиологији женског инфертилитета посебно су значајни микроорганизми као што су *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium*, који су најчешће повезани са развојем цервицитиса, уретритиса, салпингитиса и инфламаторне болести мале карлице. Осим што нарушавају фертилитет, ове инфекције се доводе у везу и са нежељеним исходима трудноће, укључујући превремени порођај и повећан перинатал-

with a focus on preparation for assisted reproduction procedures and evaluation of the success of these therapeutic strategies. The majority of published papers are based on the analysis of clinical data, with sociodemographic aspects of the problem and psychosocial impacts often being neglected or insufficiently analyzed [29].

With all of the above in mind, a modern approach to the problem of infertility must be integral, encompassing medical, public-health, psychological, and social dimensions, while simultaneously strengthening diagnostic capacities and the availability of therapeutic procedures within the healthcare system.

Sexually transmitted and other urogenital infections and female infertility

Sexually transmitted infections (STIs) are one of the key risk factors for impairment of women's reproductive health, bearing in mind their far-reaching consequences, including pelvic inflammatory disease (PID), tubal obstruction, ectopic pregnancy, and infertility [30–32]. Despite the importance of these diseases and conditions, they often remain undiagnosed due to their asymptomatic nature, which further complicates timely treatment and increases the risk of chronic complications. The mechanism of their action most often involves the ascending spread of infection from the lower regions of the urogenital tract towards the uterus and Fallopian tubes, which causes inflammation, the formation of adhesions, and permanent damage to the reproductive system [31].

The microorganisms such as *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma genitalium* are especially important for the etiology of female infertility since they are most commonly associated with the development of cervicitis, urethritis, salpingitis, and pelvic inflammatory disease. In addition to impairing fertility, these infections are also associated with adverse pregnancy outcomes, including preterm birth and increased perinatal mortality [31, 33].

According to epidemiological analyses, in 50–66% of women diagnosed with infertility, tubal obstruction is confirmed as a consequence of untreated or late-treated PIDs [17, 27]. This is precisely why the importance of early detection and adequate treatment of these infections is crucial for preserving a woman's fertile potential.

The global incidence of STIs further confirms their public health relevance. The World Health Organization (WHO) estimates that approximately 374 million new cases of in-

ни морталитет [31, 33].

Према епидемиолошким анализама, код 50–66% жена са дијагностикованим инфертилитетом потврђена је тубарна непроходност као последица нелечених или касно лечених ППИ [17, 27]. Управо због тога значајног откривања и адекватног третмана ових инфекција је од пресудне важности за очување фертилног потенцијала жене.

Глобална учесталост ППИ додатно потврђује њихову јавноздравствену релевантност. Светска здравствена организација (СЗО) процењује да се годишње региструје око 374 милиона нових случајева инфекција које су узроковане са четири главна патогена – *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* и *Trichomonas vaginalis* – што у просеку износи више од милион нових инфекција свакога дана [34]. У земљама у развоју ППИ су међу водећим разлозима за тражење медицинске помоћи, док су у развијеним државама међу најчешћим узроцима обољења код жена репродуктивне доби [35].

На нивоу Европе бележи се константан пораст пријављених случајева ППИ. Према годишњем извештају Европског центра за превенцију и контролу болести (ECDC) током 2023. године, 27 земаља пријавило је више од 230.000 потврђених инфекција хламидијом, при чему су највише стопе регистроване у нордијским земљама као што су Данска, Финска, Норвешка, Шведска и Исланд [36]. Истовремено, гонореја је у истом периоду забележена у скоро 97.000 случајева на територији ЕУ/ЕЕА, са стопом пријављивања од 25 на 100.000 становника, што представља пораст од 31% у односу на претходну годину [37].

Према подацима Центара за контролу и превенцију болести (CDC), у Сједињеним Америчким Државама је током 2023. године пријављено више од 2,4 милиона случајева сифилиса, гонореје и хламидије [38]. Од тога гонореја је регистрована у више од 600.000, а хламидија у више од 1,6 милиона случајева. У поређењу са 2022. годином, укупан број пријава смањен је за 1,8%, углавном због пада инциденције гонореје, док су стопе хламидије остале стабилне [39]. Гонореја је била друга најчешће пријављивана ППИ у 2023. години, са 601.319 случајева. Забележен је пад учесталости код оба пола, већине старосних група и етничких заједница, посебно међу женама (пад од 14,1%). Ови подаци указују на могући ефекат јавноздравствених мера, али и даље захтевају пажњу. Хламидија је остала најчешће пријављена инфекција, са 1.648.568 случајева и стопом од 492,2 на 100.000 становника. Уочене су мале промене

infections caused by the four main pathogens – *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* и *Trichomonas vaginalis* – are registered annually, which averages out to more than a million new infections every day [34]. In developing countries, STIs are among the leading reasons for seeking medical help, while in developed countries, they are among the most common causes of illness in women of reproductive age [35].

Across Europe, there is a constant increase in reported cases of PPIs. According to the annual report of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), in 2023, 27 countries reported more than 230,000 confirmed chlamydia infections, with the highest rates recorded in the Nordic countries such as Denmark, Finland, Norway, Sweden, and Iceland [36]. At the same time, gonorrhea was recorded in almost 97,000 cases in the EU/EEA during the same period, with a reporting rate of 25 in a population of 100,000 which is an increase of 31% compared to the previous year [37].

According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), more than 2.4 million cases of syphilis, gonorrhea, and chlamydia were reported in the United States in 2023 [38]. Out of this number, gonorrhea was registered in more than 600,000 cases, and chlamydia in more than 1.6 million cases. Compared to 2022, the total number of reports decreased by 1.8%, mainly due to a decline in the incidence of gonorrhea, while chlamydia rates remained stable [39]. Gonorrhea was the second most commonly reported STI in 2023, with 601,319 cases. A decrease in incidence was observed in both genders, most age groups, and ethnicities, especially among women (a decrease of 14.1%). These data indicate the possible effect of public health measures, but still require attention. Chlamydia remained the most commonly reported infection, with 1,648,568 cases and a rate of 492.2 in a population of 100,000. Small changes in gender distribution were observed – an increase in men (1.3%) and a slight decrease in women (1.7%) [38]. These findings highlight the need for continued screening and prevention, especially in young people of both genders.

Similar trends are also observed in Serbia. According to the Infectious Diseases Report for 2023, a total of 980 cases of STIs were registered, of which chlamydia infection stood out as the most common - with 458 reported cases and an incidence rate of 6.87 in a population of 100,000. Compared to 2022, when 358 cases were recorded, the number of patients increased by 28%. However, despite this increase, data show that the incidence rate is still half of what it was in 2014, which is partly attributed to an underestimation of the number of cases due to under-

у полној дистрибуцији – пораст код мушкараца (1,3%) и благи пад код жена (1,7%) [38]. Ови налази истичу потребу за континуираним скринингом и превенцијом, посебно код младих особа оба пола.

Слични трендови уочавају се и у Србији. Према Извештају о заразним болестима за 2023. годину, укупно је регистровано 980 случајева ППИ, од чега се инфекција хламидијом издвојила као најчешћа – са 458 пријављених случајева и стопом инциденције од 6,87 на 100.000 становника. У поређењу са 2022. годином, када је забележено 358 случајева, број оболелих је повећан за 28%. Међутим, и поред овог пораста, подаци показују да је стопа инциденције и даље двоструко нижа него 2014. године, што се делимично приписује подцењивању броја случајева услед недовољног пријављивања и честе асимптоматске клиничке слике. Гонореја је у истом периоду регистрована код 121 особе, што одговара стопи инциденције од 1,82 на 100.000 становника, уз пораст од 53% у односу на претходну годину [40]. Ови подаци указују на растући значај инфекција које се преносе полним путем, не само у контексту индивидуалног здравља, већ и са аспекта демографске одрживости и потреба здравственог система.

Осим класичних ППИ, све већу улогу у етиопатогенези инфертилитета имају и друге урогениталне инфекције, нарочито микоплазме и уреаплазме. Ови микроорганизми често су део нормалне микробиоте урогениталног тракта, у специфичним условима могу довести до инфламације, ендометритиса, салпингитиса и поремећаја функције јајовода. *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*, заједно са *Mycoplasma genitalium*, посебно се повезују са нежељеним исходима трудноће, повећаним перинаталним морталитетом и инфертилитетом [41–46]. Инфламаторни одговор, који укључује ослобађање проинфламаторних цитокина и металопротеаза, доприноси оштећењу ткива, док присуство ових микроорганизама у јајоводима и цервикалним каналима потврђује њихову потенцијалну улогу у развоју тубарне непроходности [47–51]. У случају *M. genitalium*, бројне студије потврђују њену повезаност са повећаном учесталости антитела код жена са тубарним инфертилитетом, што додатно потенцијално указује на њену клиничку релевантност [46, 52].

С обзиром на све наведено, неопходно је јачање превентивних и дијагностичких капацитета, као и континуирана едукација становништва о значају ране детекције и лечења ППИ и других урогениталних инфекција. Посебан значај треба посветити системској едукацији младих, нарочито у основним и средњим школама, како би се на време развила свест о очувању репродуктивног здравља и одговорном сексуалном понашању.

reporting and frequent asymptomatic clinical presentation. During the same period, gonorrhea was registered in 121 people, which corresponds to an incidence rate of 1.82 per population of 100,000, with an increase of 53% compared to the previous year [40]. These data indicate the growing importance of sexually transmitted infections, not only in the context of individual health, but also from the aspect of demographic sustainability and the needs of the health care system.

In addition to classic STIs, other urogenital infections, especially mycoplasma and ureaplasma, play an increasing role in the aetiopathogenesis of infertility. These microorganisms are often part of the normal microbiota of the urogenital tract, but under specific conditions, they can lead to inflammation, endometritis, salpingitis, and dysfunction of the Fallopian tubes. *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum*, together with *Mycoplasma genitalium*, are particularly associated with adverse pregnancy outcomes, increased perinatal mortality, and infertility [41–46]. The inflammatory response, which includes the release of proinflammatory cytokines and metalloproteases, contributes to tissue damage, while the presence of these microorganisms in the Fallopian tubes and cervical canals confirms their potential role in the development of tubal obstruction [47–51]. When it comes to *M. genitalium*, numerous studies confirm its association with increased antibody frequency in women with tubal infertility, which further potentially implies its clinical relevance [46, 52].

Taking all of the above into account, it is necessary to strengthen preventive and diagnostic capacities, as well as to continually educate the population about the importance of early detection and treatment of STIs and other urogenital infections. Special importance should be given to the systematic education of young people, especially in primary and secondary schools, to develop promptly awareness about preserving reproductive health and about responsible sexual behavior. Only such an integrated approach to the protection of reproductive health can contribute to the reduction of the incidence of infections and the consequences for reproductive health, and to the increase of the efficiency of assisted reproduction procedures in women with diagnosed infertility.

Conclusion

Sexually transmitted infections (STIs) represent one of the key risk factors for women's reproductive health, with particular emphasis on their potential impact on the development of infertility. Their diagnosis poses a particular challenge, as STIs often occur without pronounced symptoms, leading to late diagnosis and treatment, which significantly increases the risk of chronic complications.

Само такав интегрисан приступ заштити репродуктивног здравља може допринети смањењу инциденције инфекција, смањењу последица по репродуктивно здравље и повећању ефикасности поступака асистираних репродукције код жена са утврђеним инфертилитетом.

Закључак

Полно преносиве инфекције (ППИ) представљају један од кључних фактора ризика по репродуктивно здравље жене, са посебним акцентом на њихов потенцијални утицај на настанак инфертилитета. Њихова дијагностика представља посебан изазов, јер се ППИ често одвијају без изражених симптома, што доводи до кашњења у препознавању и лечењу, чиме се значајно повећава ризик од хроничних компликација.

C. trachomatis, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *M. hominis* и *U. urealyticum/parvum* имају доказану етиолошку улогу у развоју инфертилитета. Њихова патогеност се огледа у способности да изазову инфламацију и структурна оштећења у горњим деловима женског уrogenиталног тракта, нарочито у јајоводима. Кључни механизми укључују јак имунолошки одговор домаћина, активацију проинфламаторних цитокина и појаву молекуларне мимикрије, који заједно доприносе прогресији ткивног оштећења у настанку инфертилитета.

Епидемиолошки подаци указују на растућу учесталост ППИ, како у земљама Европске уније тако и у Србији, где се инфекција хламидијом идентификује као најзаступљенија. Уз њу, значајан пораст бележи и гонореја, што указује на потребу за унапређењем јавноздравствених мера превенције и контроле ових инфекција.

Ситуација је комплексна у земљама у развоју, где је приступ савременим дијагностичким методама – попут молекуларне лабораторијске дијагностике – често ограничен, а систематски скрининг програми недовољно развијени или потпуно изостају. Као последица тога, значајан број инфекција остаје нелечен, што дугорочно повећава учесталост инфекцијом узрокованог инфертилитета.

Доступност молекуларних дијагностичких алата, едукација становништва и спровођење циљаних превентивних програма препознати су као стубови стратегије за очување репродуктивног здравља. Посебну важност има правовремена идентификација и елиминација патогена код жена са ризиком за инфертилитет, чиме се може обезбедити раније усмеравање ка процедурама асистираних репродукције и повећање њихове успешности.

C. trachomatis, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *M. hominis*, and *U. urealyticum/parvum* have a proven etiological role in the development of infertility. Their pathogenicity is reflected in their ability to cause inflammation and structural damage in the upper regions of the female urogenital tract, especially in the Fallopian tubes. The key mechanisms include a strong host immune response, activation of proinflammatory cytokines, and the occurrence of molecular mimicry, which together contribute to the progression of tissue damage in the development of infertility.

Epidemiological data indicate a growing incidence of STIs, both in the European Union countries and in Serbia, where chlamydia infection is identified as the most prevalent. In addition, there has also been a significant increase in gonorrhea cases, which indicates the need to improve public health measures to prevent and control these infections.

The situation is complex in developing countries, with often limited access to modern diagnostic methods, such as molecular laboratory diagnostics, and undeveloped or completely absent systematic screening programs. As a result, a significant number of infections remain untreated, which increases the incidence of infection-induced infertility in the long term.

The availability of molecular diagnostic tools, population education, and implementation of targeted preventive programs are recognized as pillars of the strategy for preserving reproductive health. Consequently, the timely identification and elimination of pathogens in women at risk of infertility is particularly important and it can ensure early referral to assisted reproduction procedures and an increase in their success rates.

Литература / References

1. Moutzouroulia A, Asimakopoulou Z, Tzavara C, Asimakopoulos K, Adonakis G, Kaponis A. The impact of infertility on the mental health of women undergoing in vitro fertilization treatment. *Sexual & Reproductive Healthcare*. 2025; 43:101072. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2025.101072>
2. Hashmi AH, Asghar AR. Relationship between Depression and Social Support among Infertile Women. *Pak Lang Humanit Rev*. 2023; 7(1):368–77. [https://doi.org/10.47205/plhr.2023\(7-1\)33](https://doi.org/10.47205/plhr.2023(7-1)33)
3. Pachêco B, Aline M, Bezerra M, Fernandes H, Silva AB. Women's Health and Sexually Transmitted Infections (STIs): The Importance of Prevention and Early Diagnosis. *Revista de Gestão Social e Ambiental*. 2025; 19(1):e010920–0. <https://doi.org/10.24857/rgsa.v19n1-109>
4. Mirjana Rasevic, Katarina Sedlecky. Infertility and assisted reproductive technologies in Serbia. *Stanovnistvo*. 2022; 60(1):19–36. <https://doi.org/10.2298/STNV220418002R>
5. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(3):270–81. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.012>
6. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA*. 2021; 326(1):65–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
7. Morsli M, Djazouli D, Bouziane A, Brahimi A, Kacimi SE, Djerdjouri B, et al. The association between lifestyle factors and the composition of the vaginal microbiota: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024; 43:1869–81. <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04915-7>
8. Van Gerwen OT, Muzny CA, Marrazzo JM. Sexually transmitted infections and female reproductive health. *Nat Microbiol*. 2022; 7(8):1116–26. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01177-x>
9. Mitrovic M, Kostić OJ. Kada roda neće da sleti - psihološki aspekti neplodnosti [When the stork won't land - psychological aspects of infertility] [Internet]. Niš: University of Niš – Faculty of Philosophy.; 2023 [cited 2025 May 20]. Serbian. 351 p. <https://doi.org/10.46630/pan.2023>
10. Kopitovic V, Milatovic S, Pjevic AT, Bjelica A, Bujas I, Tabs N. Rezultati i iskustva nakon 1000 ciklusa vantelesne oplodnje na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu [Results and experiences after 1000 IVF cycles at the Clinic for Gynecology and Obstetrics in Novi Sad]. *Med Pregl*. 2011; 64(11–12):565–9. Serbian. <https://doi.org/10.2298/mpns1112565k>
11. Sulovic V, Ljubic A. Medicinski i socijalni faktori koji utiču na reprodukciju u Srbiji [Medical and social factors affecting reproduction in Serbia]. *Srp Arh Celok Lek*. 2002; 130(7–8):247–50. Serbian. PMID:12585001.
12. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2024: Summary of Results [Internet]. New York: United Nations; 2024 [cited 2025 May 20]. Available from: https://population.un.org/wpp/assets/Files/WPP2024_Summary-of-Results.pdf
13. World Bank. Fertility rate, total (births per woman) [Internet]. Washington (DC): World Bank; c2025 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN>
14. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2014; 64(618):50–1. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X676609>
15. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod*. 2003; 18(9):1959–66. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg366>
16. Jabeen F, Khadija S, Daud S. Prevalence of primary and secondary infertility. *Saudi J Med*. 2022; 7(1):22–8. <https://doi.org/10.36348/sjm.2022.v07i01.004>
17. Dhandapani K, Kodavanji B, Nithyananda Madom Anantharaya V, Arun Kumar N. Prevalence and distribution of causes of infertility according to women's age—a cross-sectional study in a tertiary healthcare hospital set-up. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2023; 34(1):27–32.
18. World Health Organization. Infertility [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2025 May 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>

19. Adamson P.C., Krupp K., Freeman A.H., Klausner J.D., Reingold A.L., Madhivanan P. Prevalence & correlates of primary infertility among young women in Mysore, India. *Indian J. Med. Res.* 2011; 134:440–6. PMID:22089604
20. Mira A., Richard B.O., Danny S.J., et al. Infertility and assisted reproductive technology. In: Jonathen B.S., editor. *Berek & Novak's Gynaecology*. USA: Lippincott William Wilkins; 2012. pp. 1133–89.
21. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility*. 8th ed. Fritz MA, Speroff L, editors. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 103(6): 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.019>
23. Raoofi Z, Barchinegad M, Haghighi L. The value of negative Chlamydia trachomatis antibody in prediction of normal tubes in infertile women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013; 40(1):95–7. PMID: 23724517
24. Perquin DA, Beersma MF, de Craen AJ, Helmerhorst FM. The value of Chlamydia trachomatis-specific IgG antibody testing and hysterosalpingography for predicting tubal pathology and occurrence of pregnancy. *Fertil Steril* 2007; 88(1):224–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.078>
25. Kaproth-Joslin K, Dogra V. Imaging of female infertility: a pictorial guide to the hysterosalpingography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging findings of the congenital and acquired causes of female infertility. *Radiol Clin North Am*. 2013; 51(6):967–81. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2013.07.002>.
26. Mesbazri S, Pourissa M, Refahi S, Tabarraei Y, Dehgha MH. Hysterosalpingographic abnormalities in infertile women. *Research Journal of Biological Sciences*. 2009; (4):430–2. Available from: <https://www.makhillpublications.co/files/published-files/mak-rjbs/2009/4-430-432.pdf>
27. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries [Internet]. Calverton (MD): ORC Macro and World Health Organization; 2004 [cited 2025 May 22]. (DHS Comparative Reports No. 9). Available from: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hrp/dhs-cr9.pdf>
28. van Balen F, Gerrits T. Quality of infertility care in poor-resource areas and the introduction of new reproductive technologies. *Hum Reprod* 2001; 16: 215–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.2.215>
29. Kličković Pele K. Vantelesna oplodnja: rodne i društvene kontroverze [IVF: gender and social controversies]. Novi Sad: [publisher unknown]; 2014. p. 38. Serbian.
30. Hufstetler K, Llata E, Miele K, Laura. Clinical Updates in Sexually Transmitted Infections, 2024. *Journal of women's Health*. 2024; 33(6). <https://doi.org/10.1089/jwh.2024.0367>
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About Pelvic Inflammatory Disease (PID) [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2023 [cited 2025 May 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/pid/about/index.html>
32. Kristensen TS, Foldager A, Laursen ASD, Mikkelsen EM. Sexually transmitted infections (Chlamydia trachomatis, genital HSV, and HPV) and female fertility: A scoping review. *Sexual & reproductive healthcare : official journal of the Swedish Association of Midwives* [Internet]. 2025; 43:101067. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2025.101067>
33. Tomanović S, Đukić S. Klasične i molekularne metode u dijagnostici infekcije hlamidijom trahomatis [Classical and molecular methods for diagnosis of Chlamydia trachomatis infections]. *Med Pregl*. 2011;64(9–10):477–80. Serbian.
34. World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2025 May 14]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
35. Seal SL, Ghosh D, Saha D. Comparative evaluation of sonosalpingography, hysterosalpingography and laparoscopy for determination of tubal patency [Internet]. *J Obstet Gynecol India*. 2007; 57(2):158–61 [cited 2025 May 19]. Available from: <https://jogi.co.in/storage/files/comparative-evaluation-of-sonosalpingography-hysterosalpingography-and-laparoscopy-for-determination-of-tubal-patency.pdf>

36. European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2023. Stockholm: ECDC; 2025 [cited 2025 May 20]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/CHLAM_AER_2023_Report.pdf
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2023. Stockholm: ECDC; 2025 [cited 2025 May 20]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/GONO_AER_2023_Report.pdf
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Infections Surveillance, 2023. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2024 [cited 2025 May 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/sti-statistics/annual/index.html>
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National overview of STIs in 2023 [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2024 [cited 2025 May 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/sti-statistics/annual/summary.html>
40. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Godišnji izveštaj o zaraznim bolestima u Republici Srbiji za 2023. godinu [Annual report on communicable diseases in the Republic of Serbia for the year 2023] [Internet]. Belgrade: Institut za javno zdravlje Srbije; 2024 [cited 2025 May 14]. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/izvestaji/GodisnjilzvestajZarazneBolestiSrbija2023.pdf>
41. Deguchi T, Yoshida T, Miyazawa T, Yasuda M, Tamaki M, Ishiko H, Maeda S. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2004; 31(3):192–5. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000114653.26951.71>
42. Yoshida T, Deguchi T, Maeda SI, Kubota Y, Tamaki M, Yokoi S et al. Quantitative detection of *Ureaplasma parvum* (biovar 1) and *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) in urine specimens from men with and without urethritis by real-time polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis* 2007; 34(6):416–9. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000243621.89212.40>
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About *Mycoplasma genitalium* [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2025 [cited 2025 May 20]. Available from: [https://www.cdc.gov/mngen/about/index.html:contentReference\[oaicite:3\]{index=3}](https://www.cdc.gov/mngen/about/index.html:contentReference[oaicite:3]{index=3})
44. Volgmann T, Ohlinger R, Panzig B. *Ureaplasma urealyticum*—harmless commensal or underestimated enemy of human reproduction? A review. *Arch Gynecol Obstet*. 2005; 273(3):133–9. <https://doi.org/10.1007/s00404-005-0030-1>
45. Paira DA, Molina G, Tissera AD, Olivera C, Molina RI, Motrich RD. Results from a large cross-sectional study assessing *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* urogenital infections in patients with primary infertility. *Scientific Reports* [Internet]. 2021; 11(1):13655. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93318-1>
46. Piscopo RC, Guimarães RV, Ueno J, Ikeda F, Bella ZIJ, Girão MJ, et al. Increased prevalence of endocervical *Mycoplasma* and *Ureaplasma* colonization in infertile women with tubal factor. *JBRA Assisted Reproduction*. 2020; <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190078>
47. Dhawan B, Malhotra N, Sreenivas V, Rawre J, Khanna N, Chaudhry R, et al. *Ureaplasma* serovars and their antimicrobial susceptibility in patients of infertility and genital tract infections. *Indian J Med Res* 2012; 136:991–6. PMID:23391795
48. Povlsen K, Thorsen P, Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovars to the presence or absence of bacterial vaginosis in pregnant women and to the time of delivery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:65–7. <https://doi.org/10.1007/pl00011237>
49. David Pitcher, Margaret Sillis, and Janet A. Robertson. Simple Method for Determining Biovar and Serovar Types of *Ureaplasma urealyticum* Clinical Isolates Using PCR–Single-Strand Conformation Polymorphism Analysis. *J Clin Microbiology* 2001; 39(5): 1840–4. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.5.1840-1844.2001>
50. Smolarczyk K, Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka E, Szukiewicz D, Meczekalski B, Smolarczyk R, et al. The Impact of Selected Bacterial Sexually Transmitted Diseases on Pregnancy and Female Fertility. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4):2170. <https://doi.org/10.3390/ijms22042170>

51. Konkina AV, Blikyan LA, Aleynikova DE, Abubakarov IR, A. S.-M. Dzhumanyazova, Abramian AV, et al. Immunological testing for female infertility: a modern view on the problem. *Obstetrics Gynecology and Reproduction*. 2024; 18(4):547–62. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.532>
52. Haggerty CL, Taylor BD. Mycoplasma genitalium: An Emerging Cause of Pelvic Inflammatory Disease. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Infect Dis Obstet Gynecol* 2011; 2011:959816. <https://doi.org/10.1155/2011/959816>



Примљено / Received

23. 5. 2025.

Прихваћено / Accepted

2. 6. 2025.

Кореспонденција / Correspondence

Драгомир Јовановић – Dragomir Jovanović

jovanovicdragomir13@gmail.com