

# Smjernice u liječenju zdjelične upalne bolesti

---

**Glažar, Zvonimir**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:873395>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Zvonimir Glažar**

# **Smjernice u liječenju zdjelične upalne bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Držislava Kalafatića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## **POPIS KRATICA:**

**PID** engl. pelvic inflammatory disease, zdjelična upalna bolest

**PCR** engl. polymerase chain reaction, lančana reakcija polimeraze

**CDC** engl. Center for disease control and Prevention, Centar za kontrolu i  
prevenciju bolesti

**CRP** C-reaktivni protein

**MR** magnetska rezonancija

**CT** kompjutorizirana tomografija

**NSAID** engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nesteroidni protuupalni  
lijekovi

## **SADRŽAJ**

### **SAŽETAK**

### **SUMMARY**

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. ETIOLOGIJA</b> .....	2
<b>3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA</b> .....	5
<b>3.1. KOMPLIKACIJE</b> .....	10
<b>3.1.1. Neplodnost</b> .....	10
<b>3.1.2. Ektopična trudnoća</b> .....	11
<b>3.1.3. Ostale komplikacije</b> .....	11
<b>4. LIJEČENJE</b> .....	13
<b>4.1. Smjernice CDC-a (2015)</b> .....	18
<b>4.1.1. Parenteralno liječenje</b> .....	18
<b>4.1.2. Intramuskularno/peroralno liječenje</b> .....	20
<b>4.2. Europske smjernice (2017)</b> .....	22
<b>5. PREVENCIJA</b> .....	26
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	27
<b>7. ZAHVALE</b> .....	28
<b>8. POPIS LITERATURE</b> .....	29
<b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....	33

## **SAŽETAK:**

### **Smjernice u liječenju zdjelične upalne bolesti**

Zvonimir Glažar

Zdjelična upalna bolest (eng. pelvic inflammatory disease - PID) upala je gornjeg dijela ženskog spolnog sustava, koja najčešće nastaje ascendentnim širenjem iz rodnice ili vrata maternice. Uzrok PID-a mogu biti brojni mikroorganizmi, a najčešći među njima su *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*. Iako upala može biti asimptomatska, tipična klinička slika uključuje bolove u donjem dijelu abdomena, osjetljivost adneksa pri fizikalnom pregledu te abnormalni vaginalni ili cervikalni iscjedak, dok laboratorijski nalazi mogu pokazati povišene sistemske upalne parametre. Temelj liječenja PID-a je antibiotska terapija koju često treba primijeniti empirijski, bez potvrde uzročnika upale, kako bi se spriječio nastanak dugoročnih posljedica PID-a, među kojima se ističu povećan rizik ektopične trudnoće i neplodnost. Aktualne europske i svjetske smjernice preporučuju nekoliko parenteralnih i oralnih antibiotskih terapijskih protokola za liječenje PID-a, ovisno o uzročnicima upale, težini kliničke slike i potrebe za hospitalizacijom. U najvećem broju slučajeva kao prva linija terapije preporučeni su cefalosporini u kombinaciji s doksiciklinom, uz mogući dodatak metronidazola. Osim tih lijekova, još nekoliko skupina antibiotika mogu se prema potrebi učinkovito koristiti za liječenje PID-a. Kako bi se na lokalnoj, ali i svjetskoj razini, smanjila incidencija PID-a, potrebno je preventivno djelovati boljom kontrolom i otkrivanjem spolno prenosivih infekcija koje su odgovorne za nastanak PID-a te općom edukacijom stanovništva o odgovornom spolnom ponašanju.

**Ključne riječi:** zdjelična upalna bolest, liječenje, smjernice

## **SUMMARY**

### **Treatment guidelines for pelvic inflammatory disease**

Zvonimir Glažar

Pelvic inflammatory disease (PID) is the inflammation of the female upper reproductive tract that most commonly spreads from the vagina or cervix. Many pathogens are able to cause PID, with the most common being *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Even though the inflammation may be asymptomatic, the typical clinical presentation includes lower abdominal pain, adnexal tenderness upon physical examination and abnormal vaginal or cervical discharge, and laboratory findings may show elevated markers of systemic inflammation. The cornerstone of PID treatment is antibiotic therapy which often has to be administered empirically, without knowing the pathogen that caused the inflammation, to prevent the development of long-term sequelae of PID, most notably higher risk for ectopic pregnancy and infertility. Relevant world and European treatment guidelines recommend a variety of parenteral and oral antibiotic regimens for the treatment of PID, depending on the microbial cause of inflammation, severity of the disease and the potential need for hospital stay. As the first line of therapy the most commonly recommended antibiotics are cephalosporins in combination with doxycycline, with the possible addition of metronidazole. Besides those drugs, few other groups of antibiotics can be effectively used to treat PID. In order to lower the incidence of PID, both locally and globally, it is necessary to act preventively by better controlling and detecting sexually transmitted infections, and by educating the population on the responsible sexual behavior.

**Keywords:** pelvic inflammatory disease, treatment, guidelines

## 1. UVOD

Zdjelična upalna bolest (engl. pelvic inflammatory disease – PID) naziv je za spektar kliničkih poremećaja gornjeg ženskog reproduktivnog sustava, koji uključuje endometrij, jajnike, jajovode i zdjelični peritonej. Upala se širi od rodnice ili vrata maternice prema unutarnjim spolnim organima, a prema trajanju bolest se može podijeliti na akutnu, koja traje manje od 30 dana, te kroničnu, koja traje više od 30 dana (1). Budući da je PID u najvećem broju povezan sa spolno prenosivim bolestima, rizični čimbenici isti su kao i čimbenici nastanka spolno prenosive bolesti, a uključuju, među ostalima, raniju dob stupanja u prvi spolni odnos, više partnera, unutarmaternični uložak, klamidijsku i gonokoknu infekciju te bakterijsku vaginozu (2). PID je veliki zdravstveni problem zbog činjenice da je klinička slika raznolika te da veliki broj infekcija ostane nezapažen i neliječen, a može rezultirati dugoročnim reproduktivnim posljedicama, od kojih su najvažnije neplodnost, ektopična trudnoća i kronična bol u zdjelici. Iako u zadnja 2 desetljeća incidencija opada, ponajviše zbog uspješnijeg liječenja infekcija bakterijama *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*, PID i dalje ostaje veliki problem zbog slabe kontrole subkliničke i kronične inačice bolesti te nemogućnosti da se programi prevencije provedu u velikom dijelu nerazvijenoga svijeta (1).



## 2. ETIOLOGIJA

Zdjelična upalna bolest tipično nastaje kad mikroorganizmi iz donjeg dijela ženskog spolnog sustava dospiju u gornji dio te zahvate maternicu, jajnike i jajovode. Pritom dolazi do oštećenja vrata maternice i endocervikalnog kanala, što još više pospješuje uspinjanje mikroorganizama. Mikroorganizmi najčešće povezani s nastankom zdjelične upalne bolesti su *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*, te se infekcije tim bakterijama povezuju s trećinom do polovinom svih slučajeva bolesti. No, budući da je PID polimikrobne etiologije, preostali dio slučajeva, njih do 70%, nepoznate je etiologije ili se povezuje s ostalim uzročnicima. Najznačajniji među njima su anaerobni gram – negativni štapići te *Mycoplasma genitalium*. Također, neovisno o gonokoknoj ili klamidijskoj infekciji, skupina mikroorganizama povezana s bakterijskom vaginozom povezana je s povećanjem incidencije bolesti (3).

U ranim studijama o etiologiji i uzročnicima PID-a, najčešće izolirani patogen bila je *Neisseria gonorrhoeae*, koja je i dalje najvjerojatniji uzročnik težih simptoma i težih kliničkih oblika zdjelične upalne bolesti (4). Ipak, kako se incidencija infekcija tom bakterijom posljednjih godina smanjuje, smanjuje se i njena važnost kao uzročnika PID-a. *Chlamydia trachomatis*, međutim, ostaje značajan uzročnik, potvrđen u do 60% pacijentica s nalazom salpingitisa ili endometritisa. U 9 do 23% slučajeva s istim nalazima, PID je nastao neovisno o ove dvije najčešće infekcije (4). Finska studija provedena 1994. godine na 72 ispitanice navodi *C. trachomatis* kao primarnog uzročnika u 44% žena s akutnim PID-om, a u 17% žena bakterija je izolirana iz jajovoda, najčešće u pacijentica s težim oblikom bolesti (5).

Pored ove dvije bakterije, koje izazivaju najteže simptome i oblike bolesti, uzročnik koji se često spominje kao neovisan uzrok PID-a je *Mycoplasma genitalium*. U studiji objavljenoj u Lancetu 2002. godine i provedenoj na 115 ispitanica u Keniji, PCR analizom *M. genitalium*

detektirana je u cerviksu ili endometriju u 16% pacijentica s histološki potvrđenim endometritisom te rezultati studije sugeriraju snažnu povezanost te bakterije s akutnim endometritisom (6).

Druga studija iz 2005. godine pokazala je da *M. genitalium* ima sposobnost doprijeti do jajovoda, iako ne prikazuje jasnu povezanost između infekcije i tubarne patologije (7).

Još jedna „*case-control*“ studija iz 2003. godine istraživala je odnos između infekcija bakterijama *M. genitalium*, *C. trachomatis* i PID-a. Rezultati studije, koja je uključivala 82 ispitanice, pokazali su da je 13% žena (6/45) s potvrđenim PID-om bilo zaraženo *M. genitalium*, u usporedbi s niti jednim slučajem u kontrolnoj skupini, a 27% žena (12/45) imalo je infekciju *C. trachomatis*, u usporedbi s niti jednim slučajem u kontrolnoj skupini. Rezultati studije ukazuju na mogućnost povezanosti infekcije *M. genitalium* i nastanka bolesti, neovisno o prethodnoj zarazi *C. trachomatis* (8).

Još je nekoliko studija pokazalo da bi *Mycoplasma genitalium* mogla biti povezana s nastankom PID-a, neovisno o infekciji ostalim uzročnicima, a pacijentice s dijagnozom neplodnosti češće imaju povišena protutijela protiv *M. genitalium*. Ipak, ostaje nejasno uzrokuje li infekcija gornjeg reproduktivnog sustava tom bakterijom dugotrajne reproduktivne poteškoće (9).

Nadalje, u literaturi se posljednjih godina sve češće spominje povezanost bakterijske vaginoze i s njom povezane vaginalne mikroflore s nastankom PID-a. Ipak, studije s jasnim zaključcima su malobrojne, a rezultati oprečni. U studiji iz 2004. godine, provedenoj na 1179 pacijentica, autori nisu pronašli povećan rizik za razvoj PID-a među ženama s dijagnozom bakterijske vaginoze (10). Međutim, u daljnjoj analizi iz 2005. godine isti su autori identificirali 2 skupine genitalnih mikroorganizama. Prva skupina, koja je bojanjem po Grammu korelirala s pozitivnim nalazom bakterijske vaginoze, sastojala se od *Gardnerelle*

*vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* i anaerobnih gram negativnih štapića, a karakteriziralo ju je i odsustvo laktobacila koji proizvode vodikov peroksid. Drugu skupinu mikroorganizama, nepovezanih s bakterijskom vaginozom, činili su *Enterococcus* spp. i *Escherichia coli*. Analiza je pokazala da su žene s potvrđenom prvom skupinom mikroorganizama imale veći rizik od razvoja PID-a, a najveći rizik su imale žene s visokom koncentracijom mikroorganizama povezanih s bakterijskom vaginozom, koje su mijenjale spolne partnere (11).

Zaključci istraživanja povezanosti bakterijske vaginoze i PID-a iz 2013. godine pokazuju da je bakterijska vaginoza često prisutna u pacijentica s PID-om, ali da je od svih studija samo jedna bila prospektivna te nije dokazala konkretnu uzročno-posljedičnu vezu. U svakom slučaju, da bi se bolje razumjelo može li bakterijska vaginoza neovisno o ostalim čimbenicima uzrokovati PID, potrebna su daljnja istraživanja (12).

Od ostalih mikroorganizama koji, iako rjeđe nego svi prethodno navedeni, mogu uzrokovati PID, treba izdvojiti respiratorne patogene kao što su *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*, te *Mycobacterium tuberculosis* koja u pravilu izaziva kronični oblik PID-a (1).

### 3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

Kako zdjelična upalna bolest ne predstavlja jedinstven klinički entitet i upalu, nego spektar infekcija, klinička slika pacijentica s dijagnozom PID-a značajno varira. PID može biti simptomatski i asimptomatski, a kod simptomatskih slučajeva intenzitet i trajanje simptoma često se uvelike razlikuju. Zbog mnogih lažno negativnih rezultata testova, kliničarima se preporučuje nizak prag za postavljanje dijagnoze. Klinička slika ovisi i o uzročniku koji je izazvao upalu, kako je pokazala studija iz 2009. godine (13). U njoj je na uzorku od 722 bolesnice zaključeno da se PID uzrokovan monoinfekcijom *Mycoplasma genitalium* značajno razlikuje od onog uzrokovanog monoinfekcijom *Chlamydia trachomatis* ili *Neisseria gonorrhoeae*. Rezultati su pokazali da su bolesnice s infekcijom *M. genitalium* u manjem broju imale povišene sistemske upalne parametre, uključujući sedimentaciju eritrocita, broj leukocita i tjelesnu temperaturu od bolesnica inficiranih *N. gonorrhoeae*. Bolesnice zaražene *C. trachomatis* imale su kliničku sliku sličniju onoj PID-a uzrokovanog *M. genitalium*. Studija je također zaključila da zbog blažih simptoma bolesnice pozitivne na neki od ovih patogena možda uopće ne zatraže liječničku pomoć.

Unatoč ovakvoj raznolikosti u kliničkoj slici i prezentaciji, neki simptomi izdvajaju se kao najvažniji i mogu uputiti na dijagnozu PID-a. Najčešći od njih su:

- bol u donjem dijelu abdomena – često obostrana
- naglo nastala dispareunija
- abnormalno krvarenje – zbog pridruženih cervicitisa ili endometritisa
- abnormalni vaginalni ili cervikalni iscjedak

Pri fizikalnom pregledu, u sklopu kojeg osim pregleda abdomena treba učiniti i bimanualnu palpaciju i vaginalni pregled u spekulima, zapaža se osjetljivost u donjem dijelu abdomena, a pri bimanualnoj palpaciji osjetljivost adneksa ili maternice. Bolesnice uz to često imaju i

povišenu tjelesnu temperaturu (>38 °C). Budući da su svi navedeni simptomi i znakovi ili nedovoljno osjetljivi ili nedovoljno specifični, potrebni su dodatni kriteriji da bi se s većom sigurnošću moglo utvrditi radi li se o PID-u. Prema američkom Centru za kontrolu i prevenciju bolesti (Center for Disease Control and Prevention, CDC), sljedeći simptomi, znakovi i laboratorijski parametri trebaju se uzeti u obzir, kako bi se povećala pouzdanost u dijagnostici PID-a:

- tjelesna temperatura >38,3 °C
- abnormalni gnojni cervikalni iscjedak
- prisutnost povećanog broja leukocita pod mikroskopom u vaginalnom obrisku
- ubrzana sedimentacija eritrocita
- povišen CRP
- Laboratorijski dokazana infekcija *C. trachomatis* ili *N. gonorrhoeae*

Kako je jasno da ne postoji samo jedan definitivni i konačni klinički znak ili test i dijagnostička metoda za točnu i preciznu dijagnozu PID-a, treba kombinirati više kriterija kako bi se poboljšala pozitivna prediktivna vrijednost. Neki modeli predlažu kombinaciju tjelesne temperature, analize vaginalnog i cervikalnog iscjetka, nalaza leukocita i testova za prisutnost infekcijama *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*, u kojem bi se slučaju PID mogao ispravno dijagnosticirati u 72% slučajeva, kako navodi studija (14) iz 2001. godine. Ista studija navodi osjetljivost adneksa pri fizikalnom pregledu kao minimalni klinički kriterij za postavljanje dijagnoze, s obzirom na njegovu najveću osjetljivost, odnosno najmanju mogućnost lažno negativnog rezultata. U prilog tome idu i rezultati studije koja je usporedila preciznost više dijagnostičkih metoda (klinička dijagnoza, ultrazvuk, laparoskopija, biopsija endometrija, cervikalne kulture) pri postavljanju dijagnoze PID-a. Kao najbolju metodu istraživanje navodi kliničke kriterije, dok kod atipičnih kliničkih prezentacija posebnu važnost ima laparoskopija (15).

Najčešći znakovi i simptomi te njihova prevalencija u žena s PID-om prikazani su i u tablici 1.

**Tablica 1.** prevalencija simptoma i znakova u žena s potvrđenim salpingitisom ili endometritisom, modificirano prema literaturi (4).

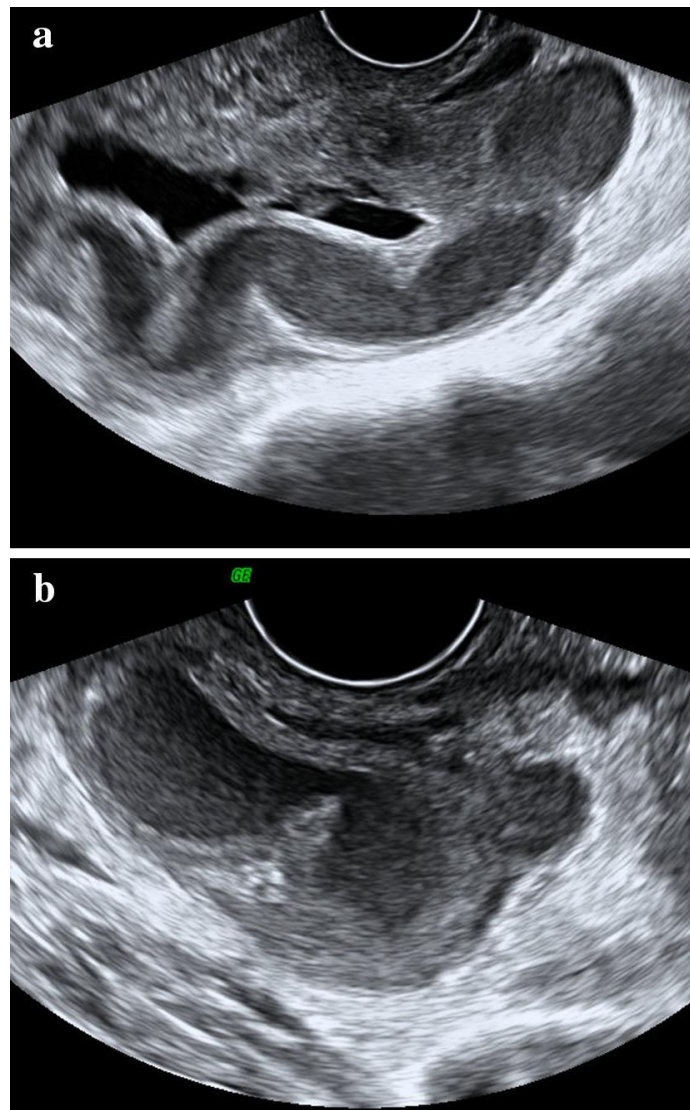
<b>Simptom</b>	<b>Prevalencija (%)</b>
Temperatura >38,5 °C	33-34
Leukociti >10,000 stanica/mL	36-70
Sedimentacija eritrocita >15 mm/h	36-77
Mukopurulentni cervikalni iscjedak	56
Leukoreja ( $\geq 10$ leukocita u vidnom polju)	22.1
Nepravilno vaginalno krvarenje	36-64

Osim svih navedenih, postoje još specifičniji kriteriji za potvrdu PID-a, koji uključuju biopsiju endometrija s histopatološki potvrđenim endometritisom i laparoskopiju, dugo vremena smatranu zlatnim standardom dijagnostike PID-a (16), koja pokazuje nalaze sukladne dijagnozi PID-a – tubarnu okluziju i zdjelične priraslice (17,18).

Osim kliničke slike i fizikalnog nalaza, na temelju koje se najčešće postavlja dijagnoza PID-a, te laboratorijskih parametara i laparoskopije, dodatnu pomoć pri točnoj dijagnostici mogu pružiti i slikovne metode kao što su ultrazvuk, magnetska rezonancija (MR) i kompjutorizirana tomografija (CT) (4).

Na transvaginalnom ultrazvučnom prikazu, zadebljane stijenke jajovoda pokazale su se pouzdanim znakom PID-a, kao i specifičan (95-99%), ali nedovoljno osjetljiv (0-86%) znak zupčanika (engl. *cogwheel sign*) na jajovodu, koji je patognomoničan znak hidrosalpinga. Relativno pouzdan znak (82% osjetljiv, 83% specifičan) su i bilateralne adneksalne mase, koje se mogu prikazati kao solidne ili cistične mase sa zadebljanim stijenkama. Od ostalih

nalaza na transvaginalnom ultrazvuku, koji mogu uputiti na PID, treba izdvojiti slobodnu tekućinu u Douglasovu prostoru, jajnike slične policističnim i nekompletne septe, odnosno hiperehogene tračke tkiva koji se protežu od jednog zida cistične lezije, ali ne dosežu drugi. Ultrazvuk tako, u slučajevima kad se dijagnoza ne može sa sigurnošću postaviti na temelju kliničke slike, može pomoći pri dijagnozi akutnog PID-a (19).



**Slika 1.** Ultrazvučne slike prikazuju zadebljane stijenke tekućinom ispunjenih, akutno upaljenih jajovoda. U oba slučaja dijagnoza je piosalpinks. Preuzeto iz literature (19).

Dodatna mogućnost, kako je već navedeno, je i snimanje magnetskom rezonancijom (MR). Unatoč svojim nedostacima (dugo trajanje pretrage, visoka cijena) zbog kojih se ne koristi često, MR bi, prema studiji iz 1999. godine, mogla smanjiti potrebu za laparoskopijom i preciznija je u dijagnozi PID-a od ultrazvuka (20). Nalazi, koji su, prema istoj studiji, pronađeni uz dijagnozu PID-a su jajovodi ispunjeni tekućinom, tuboovarijski apsces, jajnici slični policističnim i slobodna tekućina u zdjelici.

Kao dokaz za postavljanje dijagnoze PID-a može poslužiti i kompjutorizirana tomografija (CT). Nalazi CT-a, koji idu u prilog dijagnozi PID-a, jesu zadebljanje uterosakralnih ligamenata, reaktivna limfadenopatija i nalaz slobodne tekućine u zdjelici. Prepoznavanje tih nalaza ključno je za sprječavanje kasnih posljedica PID-a i oštećenja jajovoda, koji mogu dovesti do kroničnih komplikacija (21).



## 3.1. KOMPLIKACIJE

### 3.1.1. Neplodnost

Osim akutne kliničke slike, koju PID može izazvati, važno je spomenuti i neke od komplikacija i dugoročnih posljedica koju infekcija može ostaviti. Možda i najvažnija među njima je tubarna neplodnost, za koju postoje brojni dokazi da je povezana s PID-om. Bolesnice s anamnezom PID-a imaju oko 10 puta veći rizik za razvoj neplodnosti, a taj rizik raste sa svakom novom epizodom upale. Procjenjuje se da je u Sjedinjenim Američkim Državama PID odgovoran za barem 15% svih slučajeva neplodnosti, a da je u Africi taj postotak još i veći (22,23). Velika kohortna studija provedena u Švedskoj pratila je 1844 žene s abnormalnim laparoskopskim nalazima, koji su značili dijagnozu PID-a, dok je 657 žena bilo u kontrolnoj skupini i imalo normalne laparoskopske nalaze. Tijekom praćenja, u skupini žena s dijagnozom PID-a, koje su pokušale zatrudnjeti, 16% nije uspjelo, dok je u kontrolnoj skupini taj postotak iznosio 2,7%. Uz to, 10% pacijentica s PID-om imalo je potvrđen tubarni čimbenik kao uzrok neplodnosti, u usporedbi s 0% u kontrolnoj skupini (24).

Pojavnost tubarne neplodnosti ovisi i o uzročnicima i o kliničkoj slici primarne infekcije. U studiji koja je isključila sve akutne slučajeve PID-a, pokazano je da i subklinička prezentacija bolesti značajno smanjuje kasnije stope trudnoća, unatoč tome što su mnoge od žena uključenih u istraživanje na vrijeme primile antibiotsku terapiju (23).

Nadalje, postoje dokazi da je *Chlamydia trachomatis* patogen koji je najodgovorniji za pojavu neplodnosti. Nizozemska studija objavljena 2019. godine pronašla je na 5704 ispitanica s PID-om promatranih u razdoblju između 2008. i 2011. značajno veći rizik od razvoja neplodnosti kod žena s infekcijom *C. trachomatis* nasuprot onih koje su bile zaražene drugim uzročnicima PID-a (25). Također, više je istraživanja pokazalo da su protutijela protiv *C.*

*trachomatis* u neplodnih ispitanica bila prisutna u krvi značajno češće od protutijela na ostale patogene, što još više dovodi u vezu ovog uzročnika i posljedičnu tubarnu neplodnost (26,27).

### **3.1.2. Ektopična trudnoća**

Još jedna dugoročna posljedica PID-a svakako je povećana incidencija ektopične trudnoće koja nastaje zbog oštećenja jajovoda tijekom primarne infekcije. Oštećenje se manifestira ožiljcima i priraslicama unutar lumena jajovoda te priraslicama u peritubarnom masnom tkivu, a svi ti čimbenici doprinose kasnijoj češćoj pojavi ektopične trudnoće (21). Veliko je istraživanje na više od 120,000 trudnica u razdoblju od 2000. do 2010. godine potvrdilo povezanost PID-a i pridruženog salpingitisa s povećanom incidencijom ne samo ektopične trudnoće, nego i prijevremenog poroda. Na uzorku od 30,450 slučajeva PID-a i 91,350 kontrola rezultati su pokazali da žene s PID-om u anamnezi imaju 2.1 puta veći rizik ektopične trudnoće i 1.86 puta veći rizik prijevremenog poroda (28). Povezanost salpingitisa i ektopične trudnoće istražena je i u starijoj studiji, koja je potvrdila njihovu povezanost. Osim same infekcije, rizični faktori ektopične trudnoće bili su i starija dob trudnica, prethodne epizode salpingitisa, kao i težina infekcije (29). Kako je ektopična trudnoća odgovorna za 4 do 10% svih smrti povezanih s trudnoćom, osim brze dijagnoze i liječenja ključna je i prevencija infekcija koje uzrokuju PID, prije svega infekcija *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* (30).

### **3.1.3. Ostale komplikacije**

Tubarna neplodnost i ektopična trudnoća nisu jedine komplikacije koje PID, čak i kad je na vrijeme liječen antibioticima, može uzrokovati. Od ostalih komplikacija primarne infekcije

treba izdvojiti Fritz-Hugh-Curtisov sindrom, povezan s perihepatitisom, koji se može razviti u manjeg broja pacijentica. Radi se o upali jetrene kapsule i stvaranja priraslica, a klinički se očituje naglom boli i osjetljivošću u desnom gornjem abdominalnom kvadrantu. Nastanak ove komplikacije povezan je najčešće s PID-om uzrokovanim *Chlamydom trachomatis*.

Tubeovarijski apsces također je moguća komplikacija PID-a. Na to stanje treba posumnjati kod pacijentica koje su lošeg općeg stanja i navode podatke o jakoj boli u zdjelici. Iako se klinički ponekad teško razlikuje od salpingitisa ili endometritisa, pacijentice s tubeovarijskim apscesom češće imaju tjelesnu temperaturu višu od 37,8 °C, mučninu te kroničnu abdominalnu i zdjeličnu bol. Ultrazvučne i ostale slikovne metode također mogu pomoći u postavljanju točne dijagnoze. Tubeovarijski apsces indikacija je za hospitalizaciju i parenteralnu terapiju antibioticima. Posebnu opasnost predstavlja prsnuće apscesa, koje može dovesti do nastanka po život opasnog peritonitisa.

Od ostalih komplikacija moguće je stvaranje peritonealnih priraslica, tromboflebitis vena jajnika, ruptura maternice i pojava dugotrajne kronične zdjelične boli (4,21,31).

## 4. LIJEČENJE

Ciljevi liječenja PID-a uključuju ne samo izlječenje akutne infekcije, nego i sprječavanje dugoročnih posljedica koje mogu nastati. Iako ne postoji jedinstven dogovor oko najboljeg načina liječenja, nekoliko se parenteralnih i oralnih protokola pokazalo uspješnima u postizanju kliničkog i mikrobiološkog izlječenja PID-a. Parenteralni protokoli, za koje je često, ali ne uvijek, potrebna hospitalizacija, označavaju one protokole kod kojih su potrebne dvije ili više parenteralnih doza lijeka kao početno liječenje. Protokoli, koji su primarno oralni, s ili bez davanja jedne parenteralne doze na početku liječenja, smatraju se oralnim protokolima (32).

Bolesnice s dijagnozom PID-a moguće je liječiti bolnički i ambulantno. Velika PEACH studija iz 2002. godine usporedila je te dvije strategije liječenja na uzorku od 831 ispitanice sa simptomima i znakovima blagog do umjerenog PID-a, koji su uključivali anamnezu zdjelične boli, nalaze osjetljivosti zdjeličnih organa te leukoreju i/ili gonokokni ili klamidijski cervicitis. Bolesnice su podijeljene u 2 skupine – prva je liječena bolničkim protokolom koji se sastojao od primjene cefoksitina (2 g) parenteralno svakih 6 sati i doksiciklina (100 mg) parenteralno 2 puta dnevno tijekom 48 sati, uz nastavak terapije doksiciklinom (100 mg) peroralno 2 puta dnevno, tijekom 14 dana. Druga skupina liječena je ambulantnim protokolom koji je uključivao jednu dozu cefoksitina (2 g) intramuskularno i probenecida (1 g) peroralno, uz nastavak terapije doksiciklinom (100 mg) peroralno 2 puta dnevno tijekom 14 dana. Rezultati istraživanja pokazali su da nije bilo značajne razlike između skupina ni u kratkoročnom kliničkom tijeku bolesti, niti u dugoročnim reproduktivnim ishodima (33).

Još je jedna slična studija iz 2005. potvrdila da između bolesnica koje su liječene bolničkim parenteralnim protokolom i onih koje su liječene ambulantno kombinacijom intramuskularnih

i peroralnih pripravaka nije bilo razlike u kasnijem broju trudnoća i živorođene djece, ektopičnih trudnoća, neplodnosti, niti u broju ponovljenih epizoda PID-a (34).

Odluka o hospitalizaciji bolesnica s PID-om donosi se na temelju sljedećih kriterija (18):

- nemogućnost isključivanja hitnog stanja (npr. apendicitis)
- tuboovarijski apsces
- trudnoća
- mučnina i povraćanje
- visoka tjelesna temperatura
- nemogućnost uzimanja peroralne terapije
- izostanak kliničkog odgovora na peroralnu terapiju

U posljednjim desetljećima nekoliko se skupina antibiotika pokazalo djelotvornima u liječenju PID-a. Meta analiza objavljena 1993. godine istražila je i usporedila djelotvornost pojedinih lijekova analizirajući 21 istraživanje objavljeno između 1966. i 1992. godine. Rezultati su pokazali dobru djelotvornost i visok stupanj izlječenja za nekoliko skupina antibiotika i njihovih kombinacija. Najčešće korištena bila je kombinacija klindamicina i aminoglikozida, a ostali lijekovi uključivali su kombinacije cefoksitina ili cefotetana s doksiciklinom, kombinaciju metronidazola s doksiciklinom te kombinaciju ampicilina i sulbaktama s doksiciklinom. Analiza je također uključila dvije zasebne studije u kojima su kao terapija korišteni ofloksacin i amoksisilin s klavulanskom kiselinom, te su se i ti lijekovi pokazali učinkovitima. Konačni rezultat meta analize pokazao je da je kliničko izlječenje PID-a postignuto u 75-94 % slučajeva, dok je stopa mikrobiološkog izlječenja iznosila od 71 do 100 % (35).

Mnogo je drugih studija također ispitalo učinkovitost gore navedenih lijekova. Istraživanje iz 1994. godine usporedilo je 3 protokola liječenja tada preporučenih od strane CDC-a za hospitalizirane bolesnice. Istraživanje se fokusiralo samo na izlječenje akutne bolesti, ne i na dugoročne posljedice. Bolesnice su nasumično bile podijeljene u 3 skupine, a lijekovi korišteni za pojedine skupine bili su:

- cefoksitin + doksiciklin
- klindamicin + doksiciklin
- cefotetan + doksiciklin

Rezultati su pokazali da su sva 3 protokola imala visoku i gotovo identičnu kliničku učinkovitost. Uz to, sva 3 protokola pokazala su se sigurnima te niti jedan nije bio povezan uz ozbiljne nuspojave (36).

Studija iz 1997. godine usporedila je ishode liječenja 2 skupine bolesnica s laparoskopski dijagnosticiranim blagim do umjerenim PID-om koje su liječene ambulantno. Terapije kod prve skupine bolesnica sastojala se od peroralne primjene klindamicina i ciprofloksacina, dok je druga skupina liječena intramuskularnim injekcijama ceftriaksona i peroralnim doksiciklinom. Stope kliničkog izlječenja bile su 97 % za prvu, odnosno 95 % za drugu skupinu te je studija zaključila da su oba protokola podjednako učinkovita i sigurna u liječenju blagog do umjerenog PID-a (37).

Drugo istraživanje iz 2003. godine usporedilo je učinkovitost monoterapije azitromicinom ili kombinacije azitromicina i metronidazola s tadašnjim standardnim protokolima liječenja koji su uključivali metronidazol + doksiciklin + cefoksitin + probenecid kao prvi protokol, te doksiciklin + amoksicilin s klavulanskom kiselinom kao drugi protokol. Stopa kliničkog izlječenja za monoterapiju azitromicinom iznosila je 97,1 %, za kombinaciju azitromicina i metronidazola 98,1 %, a za standardne protokole koji su korišteni za usporedbu 94,6 %. Uz

to, stope eradikacije *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* bile su slične kod svih skupina. Istraživanje je zaključilo da je azitromicin, s ili bez metronidazola, kraći i jednostavniji način liječenja akutnog PID-a uz rezultate slične tadašnjim standardnim protokolima (38).

Još je jedna studija iz 2007. potvrdila učinkovitost azitromicina u liječenju blagog PID-a. Sve su bolesnice na početku liječenja primile jednu intramuskularnu dozu ceftriaksona, nakon čega su podijeljene u 2 skupine: prva je liječena peroralnim doksiciklinom u trajanju od 2 tjedna, dok je druga liječena jednom dozom azitromicina tjedno, također u trajanju od 2 tjedna. Rezultati su pokazali sličnu razinu učinkovitosti dvaju protokola, uz slične stope kliničkog izlječenja. Ipak, zbog rjeđeg i jednostavnijeg doziranja, azitromicin bi mogao biti u prednosti zbog veće šanse da će se bolesnice pridržavati terapije (39).

Još jedna skupina antibiotika potencijalno djelotvorna u liječenju PID-a su kinoloni. Moksifloksacin primijenjen jednom dnevno u peroralnoj dozi od 400 mg tijekom 14 dana imao je slične stope kliničkog i mikrobiološkog izlječenja akutnog PID-a kao i kombinirana terapija doksiciklinom, metronidazolom i ciprofloksacinom tijekom 14 dana. U sklopu ambulantnog liječenja PID-a, moksifloksacin bi tako mogao imati veliki značaj zbog jednostavnosti primjene i doziranja u usporedbi sa standardnim protokolima. Bolesnice liječene monoterapijom moksifloksacinom također su prijavile manje gastrointestinalnih nuspojava (40).

Slične rezultate polučilo je i istraživanje, koje je usporedilo učinkovitost monoterapije moksifloksacinom nasuprot terapiji kombinacijom levofloksacina i metronidazola u liječenju akutnog nekompliciranog PID-a. Moksifloksacin primijenjen jednom dnevno u peroralnoj dozi od 400 mg tijekom 14 dana pokazao se jednako djelotvornim kao i kombinacija peroralnog levofloksacina jednom dnevno u dozi od 500 mg i peroralnog metronidazola dva puta dnevno u dozi od 500 mg (41).

Također, studija iz 2013. pokazala je da je monoterapija moksifloksacinom povezana s manje nuspojava, većom suradljivošću bolesnica pri uzimanju terapije i manjim ukupnim troškovima liječenja u usporedbi s tadašnjom prvom linijom terapije prema preporukama CDC-a (42). Moksifloksacin se pokazao uspješnijim od ostalih lijekova i za liječenje PID-a uzrokovanim *M. genitalium* i imao je veću stopu kliničkog, ali ne i mikrobiološkog izlječenja od standardne terapije doksiciklinom i metronidazolom (43). Za liječenje PID-a uzrokovano *M. genitalium*, i eradicaciju tog uzročnika, neuspješna je i terapijska kombinacija cefoksitina i doksiciklina, koja se često koristi u liječenju akutnog nekomplikiranog PID-a (44).

Za liječenje PID-a korišteni su i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, eng. nonsteroidal anti-inflammatory drugs) te postoje istraživanja koja su ispitivala njihovu učinkovitost, no trenutni dokazi ne mogu niti potvrditi niti odbaciti značaj tih lijekova u liječenju i prevenciji kratkoročnih i dugoročnih posljedica PID-a (45).



#### **4.1. Smjernice CDC-a (2015)**

Prema američkom CDC-u, liječenje PID-a treba započeti empirijski odmah po postavljanju sumnje na dijagnozu jer sprječavanje dugotrajnih posljedica izravno ovisi o ranoj primjeni odgovarajućeg lijeka. Svi protokoli liječenja moraju uključivati antimikrobne lijekove učinkovite protiv širokog spektra uzročnika, među kojima se ističu *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* (18).

##### **4.1.1. Parenteralno liječenje**

Bolesnice, u kojih je indicirana hospitalizacija i bolesnice s težim oblicima PID-a, počinju se liječiti jednim od preporučenih parenteralnih protokola. Preporučeni protokoli prema CDC-u uključuju liječenje cefotetanom (2 g) intravenski svakih 12 sati te doksiciklinom (100 mg) peroralno ili intravenski svakih 12 sati. Umjesto cefotetana može se koristiti i cefoksitin (2 g) intravenski svakih 6 sati. Kao drugu mogućnost terapije, CDC preporučuje klindamicin (900 mg) intravenski svakih 8 sati kombiniran s gentamicinom koji se daje ili u obliku jednokratne dnevne doze od 3-5 mg/kg ili uz početnu dozu od 2 mg/kg intravenski ili intramuskularno, nakon koje slijedi doza održavanja od 1,5 mg/kg svakih 8 sati. Zbog boli, koja je povezana s intravenskom infuzijom, doksiciklin bi, kad je god moguće, trebalo primjenjivati peroralno. Nakon početne parenteralne terapije cefalosporinima, 24-48 sati nakon poboljšanja kliničke slike može se prijeći na peroralnu terapiju, koja se uzima do kraja liječenja, koje traje 14 dana.

Alternativni parenteralni protokol sastoji se od primjene ampicilina/sulbaktama (3g) intravenski svakih 6 sati u kombinaciji s doksiciklinom (100 mg) peroralno ili intravenski svakih 12 sati (18).

Sažeti prikaz preporučenih parenteralnih protokola prikazan je i u tablicama 2 i 3.

**Tablica 2.** Preporučeni parenteralni protokoli za liječenje PID-a, CDC smjernice 2015, modificirano prema literaturi (18).

<b>cefotetan</b> + <b>doksiciklin</b>	2 g intravenski svakih 12 sati  100 mg peroralno ili intravenski svakih 12 sati
ILI	
<b>cefoksitin</b> + <b>doksiciklin</b>	2 g intravenski svakih 6 sati  100 mg peroralno ili intravenski svakih 12 sati
ILI	
<b>klindamicin</b> + <b>gentamicin</b>	900 mg intravenski svakih 8 sati  početna doza od 2 mg/kg intravenski ili intramuskularno, nakon toga doza održavanja od 1,5 mg/kg svakih 8 sati

**Tablica 3.** Preporučeni alternativni parenteralni protokol za liječenje PID-a, CDC smjernice 2015, modificirano prema literaturi (18).

<b>ampicilin/sulbaktam</b> + <b>doksiciklin</b>	3 g intravenski svakih 6 sati  100 mg peroralno ili intravenski svakih 12 sati
-------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

#### 4.1.2. Intramuskularno/peroralno liječenje

U bolesnica s blagim ili umjerenim akutnim PID-om, u kojih je klinički ishod sličan neovisno o tome liječe li se u bolnici ili ambulantno (33), treba kao prvu liniju liječenja razmotriti intramuskularni/oralni protokol. Bolesnice koje ne odgovaraju na ovu terapiju treba klinički reevaluirati, kako bi se potvrdila dijagnoza te početi liječiti nekim od parenteralnih protokola.

Intramuskularni/ oralni protokol preporučan od strane CDC-a prikazan je u tablici 4.

**Tablica 4.** Preporučeni intramuskularni/oralni protokol za liječenje PID-a, CDC smjernice 2015, modificirano prema literaturi (18).

<b>ceftriakson</b> + <b>doksiciklin</b> <i>s ili bez</i> <b>metronidazola</b>	250 mg intramuskularno u jednoj dozi 100 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana 500 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana
ILI <b>cefoksitin</b> + <b>probenecid</b> + <b>doksiciklin</b> <i>s ili bez</i> <b>metronidazola</b>	2 g intramuskularno u jednoj dozi 1 g peroralno u jednoj dozi 100 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana 500 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana
ILI drugi cefalosporin treće generacije (npr. <b>cefotaksim</b> ) + <b>doksiciklin</b> <i>s ili bez</i> <b>metronidazola</b>	100 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana 500 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana

S obzirom na ograničenu učinkovitost treće generacije cefalosporina protiv anaerobnih bakterija, dok se ne dokaže da anaerobna pokrivenost nije bitna za liječenje akutnog PID-a, u liječenje treba uključiti i metronidazol (46).

Od alternativnih peroralnih protokola CDC preporučuje azitromicin, koji se pokazao učinkovitim kao monoterapija (početna doza 500 mg intravenski, te nakon toga 250 mg peroralno tijekom 12-14 dana) ili u kombinaciji s metronidazolom, a može se koristiti i doza od 1 g primijenjena peroralno jednom tjedno tijekom 14 dana u kombinaciji s početnom intramuskularnom dozom ceftriaksona od 250 mg (38,39). S obzirom na pojavu sojeva *N. gonorrhoeae* rezistentnih na kinolone, protokoli koji uključuju te antibiotike više se ne preporučuju za rutinsku primjenu u liječenju PID-a. Ipak, u slučajevima gdje je prevalencija u zajednici ili individualni rizik za infekciju tom bakterijom nizak, može se razmotriti liječenje levofloksacinom (500 mg peroralno jednom dnevno), ofloksacinom (400 mg dvaput dnevno) ili moksifloksacinom (400 mg dvaput dnevno) u kombinaciji s metronidazolom (500 mg peroralno dvaput dnevno) u trajanju od 14 dana (18).

U slučaju da u roku od 72 sata nakon početka peroralnog liječenja nema poboljšanja kliničke slike, CDC preporučuje hospitalizaciju, procjenu antimikrobnog protokola koji se koristi te, ako je potrebno, dodatnu dijagnostiku.

U svim slučajevima gdje je kao uzročnik PID-a potvrđena *C. trachomatis* ili *N. gonorrhoeae*, bolesnicama se preporučuje ponovno testiranje 3 mjeseca nakon postavljanja dijagnoze.

Također, svi partneri bolesnica s PID-om, koji su imali spolni odnos unutar 60 dana od postavljanja dijagnoze, trebali bi se testirati na *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*, neovisno o tome jesu li ti uzročnici bili odgovorni za nastanak PID-a (18).

#### 4.2. Europske smjernice (2017)

Prema europskim smjernicama za liječenje PID-a, objavljenim 2017. godine, antibiotska terapija mora biti djelotvorna protiv *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* te anaerobnih bakterija. Također, poželjno je da pokrije zaštitu i protiv ostalih, nešto rjeđih uzročnika, među kojima se ističu *M. genitalium*, *E.coli*, *H.influenzae*, streptokoki i stafilokoki. Na konačan odabir primjerene antibiotske terapije mogu utjecati i lokalna epidemiologija specifičnih infekcija, cijena liječenja, suradljivost i preferencije bolesnica te ozbiljnost kliničke slike. U hospitaliziranih bolesnica odgovor na terapiju može se procijeniti određivanjem vrijednosti CRP-a i leukocita. U bolesnica s teškom kliničkom slikom, kao i koje ne odgovaraju na početnu terapiju, preporučuje se dodatna dijagnostika (transvaginalni ultrazvuk, CT ili MR), kako bi se isključio tuboovarijski apsces (47,48).

Prema smjernicama, točan izbor protokola trebao bi biti određen sljedećim čimbenicima:

- blagi i umjereni slučajevi trebaju se liječiti ambulantno, peroralnom terapijom
- intravenska terapija ne treba se prekidati do 24 sata nakon kliničkog poboljšanja, nakon čega slijedi prebacivanje na peroralnu terapiju
- preporučene doze mogu se razlikovati ovisno o lokalnom licenciranju lijekova i njihovoj dostupnosti
- optimalno trajanje liječenja je nepoznato, ali u većini slučajeva trebalo bi iznositi od 10 do 14 dana
- nema dokazane razlike u učinkovitosti između preporučenih protokola

Preporučeni ambulantni protokoli prikazani su u tablici 5.

**Tablica 5.** ambulantni protokoli za liječenje PID-a, europske smjernice 2017, modificirano prema literaturi (47).

<b>ceftriakson</b>	500 mg intramuskularno u jednoj dozi
<i>nakon čega slijedi</i>	
<b>doksiciklin</b>	100 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana
+	
<b>metronidazol</b>	500 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana
<hr/>	
ILI	
<b>ofloksacin*</b>	400 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana
+	
<b>metronidazol</b>	500 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana
<hr/>	
ILI	
<b>moksifloksacin</b>	400 mg peroralno jednom dnevno tijekom 14 dana

\*umjesto ofloksacina može se koristiti levofloksacin u dozi od 500 mg

Preporučeni bolnički protokoli prikazani su u tablici 6.

**Tablica 6.** bolnički protokoli za liječenje PID-a, europske smjernice 2017, modificirano prema literaturi (47).

<b>ceftriakson</b> + <b>doksiciklin</b>	1 g intravenski/intramuskularno jednom dnevno  100 mg intravenski dvaput dnevno
<i>nakon čega slijedi</i>	
<b>doksiciklin</b> + <b>metronidazol</b>	100 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana  500 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana
<hr/>	
ILI	
<b>klindamicin</b> + <b>gentamicin</b>	900 mg intravenski triput dnevno  3-6 mg/kg intravenski ili intramuskularno u jednoj dozi
<i>nakon čega slijedi</i>	
<b>klindamicin</b>	450 mg peroralno 4 puta dnevno tijekom 14 dana
ili	
<b>doksiciklin</b> + <b>metronidazol</b>	100 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana  500 mg peroralno dvaput dnevno tijekom 14 dana

Preporučeni alternativni protokoli, za koje postoji manje dokaza o učinkovitosti, uključuju terapijsku kombinaciju ofloksacina (400 mg intravenski dvaput dnevno) i metronidazola (500 mg intravenski triput dnevno) u trajanju od 14 dana te kombinaciju ceftriaksona (500 mg intramuskularno u jednoj dozi) i azitromicina (1 g peroralno jednom tjedno tijekom 14 dana).

Smjernice također preporučuju kontaktiranje i testiranje spolnih partnera bolesnica na *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*, kao i savjetovanje bolesnica i partnera na apstinenciju od spolnih odnosa dok ne provedu antibiotsku terapiju.

Sve bolesnice s umjerenom ili teškom kliničkom slikom trebale bi 72 sata nakon početka liječenja ponovno biti pregledane te upućene na dodatnu dijagnostiku ili promjenu terapije ako nije došlo do poboljšanja kliničke slike (47).



## 5. PREVENCIJA

Najvažnija mjera prevencije PID-a prevencija je i kontrola spolno prenosivih infekcija, ponajprije bakterijama *C. trachomatis* i *N.gonorrhoeae*, jer bi probir i liječenje klamidijske infekcije mogao smanjiti rizik od nastanka PID-a za 30 do 50 % tijekom godine dana (1,49). CDC preporučuje godišnje testiranje na *C.trachomatis* i *N.gonorrhoeae* svim spolno aktivnim ženama mlađim od 25 godina te starijim ženama koje imaju povećani rizik za infekciju (ženama s više spolnih partnera i onima s novim partnerima) (18). Međutim, probir na klamidijsku infekciju u svrhu sprječavanja PID-a u razdoblju od 12 mjeseci mogao bi biti precijenjen, kako navode Oakeshott i suradnici u istraživanju iz 2010. godine. Na uzorku od 2529 spolno aktivnih žena u dobi od 16 do 27 godina, rezultati studije pokazali su da između skupine žena koje su sudjelovale u testiranju i kontrolne skupine nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji PID-a nakon 12 mjeseci (50).

Osim ciljanih probira, za prevenciju PID-a nužne su i sveobuhvatna spolna edukacija te dostupnost i promocija korištenja kondoma (1). To je potvrdilo i istraživanje iz 2004. godine, čiji su rezultati pokazali da je redovito korištenje kondoma povezano sa smanjenjem rizika od ponovljenih epizoda PID-a, kronične zdjelične boli i neplodnosti za 30-60 % (51).

Uz to, kako bi se prevenirale ponavljajuće infekcije i epizode PID-a, treba pregledati ili bez pregleda liječiti i partnere oboljelih žena, (npr. bolesnicama dati antibiotike da ih odnesu partnerima), budući da ti postupci smanjuju stope ponavljajućih klamidijskih i gonokoknih infekcija (52).

## 6. ZAKLJUČAK

PID je velik svjetski javnozdravstveni problem, s obzirom na velik broj žena koji u svijetu godišnje oboli i s obzirom na dugotrajne posljedice koje može izazvati. Budući da se radi o stanju povezanim sa spolno prenosivim infekcijama, ponajprije uzročnicima kao što su *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*, sve spolno aktivne žene s anamnezom abdominalne ili zdjelične boli te palpacijskim nalazom osjetljivosti adneksa, uz mogućnost postojanja općih simptoma poput povišene tjelesne temperature, trebale bi pobuditi sumnju na dijagnozu PID-a. U slučajevima kad se dijagnoza potvrdi, ključno je pravovremeno reagirati primjerenom antibiotskom terapijom i tako pokušati izliječiti akutno stanje, kao i spriječiti nastanak komplikacija i dugotrajnih posljedica. Većina relevantnih smjernica kao okosnicu terapije preporučuje cefalosporine uz dodatak doksiciklina i metronidazola za pokrivanje mogućih anaerobnih uzročnika, a većina bolesnica, pogotovo s blagom ili umjerenom kliničkom slikom, ne zahtijeva hospitalizaciju.

Javnozdravstvene mjere prevencije PID-a, primarno bolja kontrola i prevencija spolno prenosivih infekcija, kao i sveobuhvatna edukacija stanovništva o odgovornom spolnom ponašanju, mogle bi uvelike pomoći smanjiti globalnu prevalenciju ovog stanja.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Držislavu Kalafatiću na uloženom vremenu, kvalitetnim savjetima i pomoći pri izradi ovog rada.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji, posebno roditeljima, na bezuvjetnoj podršci tijekom cjelokupnog obrazovanja i života, te svima ostalima koji su kroz ovih 6 godina studija na bilo koji način bili uz mene.

## 8. POPIS LITERATURE

1. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2039–48.
2. Vrčić H. Pelvic Inflammatory Disease [Zdjelična Upalna Bolest]. *Medicus* [Internet]. 2003;12(2):189–92. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-1942469998%7B&%7DpartnerID=40%7B&%7Dmd5=545ae416b3e7b35036e148adb38abf50>
3. Haggerty CL, Ness RB. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Women's Heal*. 2008;4:383–97.
4. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: Current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2013;27(4):793–809. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2013.08.004>
5. Heinonen PK, Miettinen A. Laparoscopic study on the microbiology and severity of acute pelvic inflammatory disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994;57:85–9.
6. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA, Astete S, Brunham RC, Holmes KK, et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet*. 2002;359:765–6.
7. Cohen CR, Mugo NR, Astete SG, Odonde R, Manhart LE, Kiehlbauch JA, et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Sex Transm Infect*. 2005;81:463–6.
8. Simms I, Eastick K, Mallinson H, Thomas K, Gokhale R, Hay P, et al. Associations between *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* and pelvic inflammatory disease. *J Clin Pathol*. 2003 1;56):616–8.
9. Haggerty CL, Taylor BD. *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [cited 2020 Apr 13];2011:959816. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235165>
10. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, Soper DE, Stamm CA, McGregor JA, et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2004;104:761–9.
11. Ness RB, Kip KE, Hillier SL, Soper DE, Stamm CA, Sweet RL, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol*. 2005;162:585–90.
12. Taylor BD, Darville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis*. 2013;40:117–22.
13. Short VL, Totten PA, Ness RB, Astete SG, Kelsey SF, Haggerty CL. Clinical Presentation of *Mycoplasma genitalium* Infection versus *Neisseria gonorrhoeae* Infection among Women with Pelvic Inflammatory Disease . *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2020 Apr 13];48(1):41–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19025498>
14. Peipert JF, Ness RB, Blume J, Soper DE, Holley R, Randall H, et al. Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease.

- Am J Obstet Gynecol. 2001;184:856–64.
15. Gaitán H, Angel E, Diaz R, Parada A, Sanchez L, Vargas C. Accuracy of five different diagnostic techniques in mild-to-moderate pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10:171–80.
  16. Nyengidiki K Tamunomie NKT. Pelvic inflammatory disease, correlation between clinical and laparoscopic diagnosis – A review. *IOSR J Dent Med Sci.* 2013;7:16–20.
  17. Bevan CD, Johal BJ, Mumtaz G, Ridgway GL, Siddle NC. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1995;102:407–14.
  18. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64:1–138.
  19. Romosan G, Valentin L. The sensitivity and specificity of transvaginal ultrasound with regard to acute pelvic inflammatory disease: A review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289:705–14.
  20. Tukeva TA, Aronen HJ, Karjalainen PT, Molander P, Paavonen T, Paavonen J. MR imaging in pelvic inflammatory disease: Comparison with laparoscopy and US. *Radiology.* 1999;210:209–16.
  21. Revzin M V., Mathur M, Dave HB, Macer ML, Spektor M. Pelvic inflammatory disease: Multimodality imaging approach with clinical-pathologic correlation. *Radiographics.* 2016;36:1579–96.
  22. Karelović D, Pejković L. Zdjelična upalna bolest Pelvic Inflammatory Disease. 2006;15:291–8.
  23. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol.* 2012;120:37–43.
  24. Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis [Internet].* 1992;19(4):185—192. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1411832>
  25. Hoenderboom BM, Van Benthem BHB, Van Bergen JEAM, Dukers-Muijers NHTM, Götz HM, Hoebe CJPA, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect.* 2019;95:300–6.
  26. Robertson JN, Ward ME, Conway D, Caul EO. Chlamydial and gonococcal antibodies in sera of infertile women with tubal obstruction. *J Clin Pathol [Internet].* 1987 Apr [cited 2020 Apr 17];40(4):377–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3108327>
  27. Brunham RC, Mac Lean IW, Binns B, Peeling RW. Chlamydia trachomatis: Its role in tubal infertility. *J Infect Dis.* 1985;152:1275–82.
  28. Huang CC, Huang CC, Lin SY, Chang CYY, Lin WC, Chung CH, et al. Association of pelvic inflammatory disease (PID) with ectopic pregnancy and preterm labor in

- Taiwan: A nationwide population-based retrospective cohort study. Vol. 14, PLoS ONE. Public Library of Science; 2019.
29. Joesoef MR, Westrom L, Reynolds G. Recurrence of ectopic pregnancy : The role of salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1991;165(1):46–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90221-C](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(91)90221-C)
  30. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55:376–86.
  31. Gilani S. Syndromic management of pelvic inflammatory disease. *J Med Sci*. 2010;18:8–10.
  32. Sweet RL. Treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011;2011.
  33. Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peipert JF, Randall H, Sweet RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: Results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:929–37.
  34. Ness RB, Peipert JF, Nelson DB, Schubeck D, Mcneeley SG. Effectiveness of Treatment Strategies of Some Women With Pelvic Inflammatory Disease. 2005;106:573–80.
  35. Washington AE, Walker CK, Kahn JG, Peterson HB, Sweet RL, Washington AE, et al. Pelvic Inflammatory Disease: Metaanalysis of Antimicrobial Regimen Efficacy. *J Infect Dis*. 1993;168:969–78.
  36. Hemsell DL, Little BB, Faro S, Sweet RL, Ledger WJ, Berkeley AS, et al. Comparison of three regimens recommended by the centers for disease control and prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis*. 1994;19:720–7.
  37. Arredondo JL, Diaz V, Gaitan H, Maradiegue E, Oyarzún E, Paz R, et al. Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis*. 1997;24:170–8.
  38. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res*. 2003;31:45–54.
  39. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MIA, Moncada J, Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110:53–60.
  40. Heystek M, Ross JDC. A randomized double-blind comparison of moxifloxacin and doxycycline/metronidazole/ciprofloxacin in the treatment of acute, uncomplicated pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2009;20:690–5.
  41. Judlin P, Liao Q, Liu Z, Reimnitz P, Hampel B, Arvis P. Efficacy and safety of moxifloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: The MONALISA study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117:1475–84.

42. Aşicioğlu O, Gungorduk K, Ozdemir A, Ertas IE, Yildirim G, Sancı M, et al. Single daily dose of moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole as a new treatment approach to uncomplicated pelvic inflammatory disease: A multicentre prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171:116–21.
43. Latimer RL, Read TRH, Vodstrcil LA, Goller JL, Ong JJ, Fairley CK, et al. Clinical Features and Therapeutic Response in Women Meeting Criteria for Presumptive Treatment for Pelvic Inflammatory Disease Associated with *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Dis.* 2019;46:73–9.
44. Haggerty CL, Totten PA, Astete SG, Lee S, Hoferka SL, Kelsey SF, et al. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial *Mycoplasma genitalium* and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 Apr 13];84(5):338–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445635>
45. Dhasmana D, Hathorn E, McGrath R, Tariq A, Ross JDC. The effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory agents in the treatment of pelvic inflammatory disease: A systematic review. *Syst Rev.* 2014;3:1–6.
46. Walker CK, Wiesenfeld HC. Antibiotic Therapy for Acute Pelvic Inflammatory Disease: The 2006 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl 3):S111–22.
47. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018;29:108–14.
48. Judlin P. Current concepts in managing pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:83–7.
49. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 1996; 334:1362-6.
50. Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A, Atherton H, Hay S, Taylor-Robinson D, et al. Randomised controlled trial of screening for *Chlamydia trachomatis* to prevent pelvic inflammatory disease: The POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ.* 2010 24;340):903.
51. Ness RB, Randall H, Richter HE, Peipert JF, Montagno A, Soper DE, et al. Condom use and the risk of recurrent pelvic inflammatory disease, chronic pelvic pain, or infertility following an episode of pelvic inflammatory disease. *Am J Public Health.* 2004;94:1327–9.
52. Golden MR, Whittington WLH, Handsfield HH, Hughes JP, Stamm WE, Hogben M, et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *N Engl J Med.* 2005;352:676–85.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 17.2.1995. godine.

Pohađao sam Osnovnu školu bana Josipa Jelačića i zagrebačku XVIII. gimnaziju, a 2014. godine upisao sam studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Tijekom studija bio sam član stolnoteniske sekcije.

Tijekom cijelog osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja trenirao sam nogomet.

Aktivno se služim engleskim te poznajem osnove talijanskog jezika.