

# Zdjelična upalna bolest

---

Tkalec, Diana

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:105:602166>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Diana Tkalec**

**Zdjelična upalna bolest**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Vladimir Banović, dr. med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS KRATICA

CDC- eng. Centers for Disease Control and Prevention

CRP- eng. C-reactive protein

CT- eng. Computerized tomography

DNA- eng. Deoxyribonucleic acid

ECDC- eng. European Centre for Disease Prevention and Control

EIA- eng. Enzyme immunoassay

FCHS- Fitz-Hugh-Curtisov sindrom

HEDIS- eng. Healthcare Effectiveness Data and Information Set

HIV- eng. Human immunodeficiency virus

HSP- eng. Heat shock protein

IUD- eng. Intrauterine device

LCR- eng. Ligase chain reaction

MOMP- eng. Major Outer Membrane Protein

MR- magnetska rezonancija

NAAT- eng. Nucleic Acid Amplification Techniques

PCR- eng. Polymerase chain reaction

PEACH- eng. PID Evaluation and Clinical Health Study

PID- eng. Pelvic inflammatory disease, zdjelična upalna bolest

USPSTF- eng. U.S. Preventive Services Task Force

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

1.	UVOD.....	1
2.	EPIDEMIOLOGIJA PID-a.....	2
3.	EPIDEMIOLOGIJA VODEĆIH UZROČNIKA PID-a .....	3
3.1.	Chlamydia trachomatis.....	3
3.2.	Neisseria gonorrhoeae .....	4
4.	POVIJEST PID-A .....	5
5.	MIKROBIOLOŠKA ETIOLOGIJA.....	6
6.	RIZIČNI ČIMBENICI.....	8
7.	PATOGENEZA.....	10
8.	KLINIČKA SLIKA .....	12
9.	KOMPLIKACIJE PID-a.....	14
9.1.	Akutne komplikacije.....	14
9.1.1.	Tuboovarijski apsces .....	14
9.1.2.	Infektivni perihepatitis.....	15
9.2.	KRONIČNE KOMPLIKACIJE .....	16
9.2.1.	Uvod .....	16
9.2.2.	Neplodnost.....	16
9.2.3.	Kronična zdjelična bol.....	18
9.2.4.	Karcinom jajnika .....	18
10.	DIJAGNOZA .....	19
10.1.	Uvod .....	19
10.2.	Laparoskopija i biopsija endometrija.....	23
10.3.	Ultrazvučna dijagnostika .....	25
10.4.	Magnetska rezonancija i kompjutorizirana tomografija .....	26
11.	LIJEČENJE .....	26
11.1.	Uvod .....	26
11.2.	Medikamentno liječenje .....	28
11.2.1.	Ambulantno liječenje.....	30
11.2.2.	Bolničko liječenje.....	32

11.3. Intervencijsko liječenje.....	34
12. PREVENCIJA I SAVJETOVANJE.....	35
13. PROGRAMI RANOG OTKRIVANJA BOLESTI.....	36
14. ZAKLJUČAK.....	38
15. ZAHVALE.....	40
16. POPIS LITERATURE.....	41
17. ŽIVOTOPIS.....	61

## SAŽETAK

Diana Tkalec

### **Zdjelična upalna bolest**

Zdjelična upalna bolest (eng. Pelvic Inflammatory Disease, PID) entitet je koji se odnosi na upalu gornjeg dijela spolnog sustava koja obuhvaća jednu ili više anatomskih struktura uključujući endometrij, jajovode, jajnike, miometrij, serozu uterusa i parametrij te zdjelični peritoneum. Najčešće je posljedica ascendentnog mukoznog širenja uzročnika iz donjeg dijela reproduktivnog sustava. Riječ je o infekciji polimikrobne etiologije u čijoj etiopatogenezi sudjeluju vodeći uzročnici spolno prenosivih bolesti, *C. trachomatis* i *N. Gonorrhoeae*, ali i mikroorganizmi genitalne flore, crijevni mikroorganizmi te brojni drugi. Neliječena lokalizirana infekcija može dovesti do perzistentne upale s posljedičnom ascenzijom uzročnika u gornji dio genitalnog trakta što može biti uzrokom teškog akutnog morbiditeta s patohistološkim posljedicama te brojnim ozbiljnim komplikacijama od kojih su najčešće tubarna neplodnost, izvanmaternična trudnoća i kronična zdjelična bol. Obzirom da ne postoje patognomonični klinički znakovi ni simptomi PID-a, postavljanje dijagnoze zahtjeva visoku stručnost liječnika. Također, niti jedan dijagnostički test nije dovoljno osjetljiv niti dovoljno specifičan stoga se postavljanje dijagnoze prvenstveno temelji na kliničkoj procjeni. Pravovremeno postavljanje dijagnoze i započinjanje liječenja ključni su čimbenici u sprječavanju ozbiljnih posljedica za reproduktivno zdravlje. Suvremena načela liječenja uključuju empirijsko liječenje polimikrobne infekcije antibioticima širokog spektra djelovanja. Najčešće se provodi ambulantno liječenje, a kriteriji za hospitalizaciju uključuju prisutnost tuboovarijskog apscesa, trudnoću, rezistenciju na oralno liječenje, netoleriranje oralnog liječenja te izostanak odgovora na terapiju unutar tri dana od početka liječenja. Pacijenticu je potrebno pratiti te također liječiti njenog partnera partnera.

## **SUMMARY**

Diana Tkalec

### **Pelvic inflammatory disease**

Pelvic Inflammatory Disease (PID) is an infection of the female upper genital tract that includes one or more anatomical structures including the endometrium, fallopian tubes, ovaries, myometrium, uterine serosa and the pelvic peritoneum. It is most often the result of ascending mucosal spread of the pathogen from the lower part of the reproductive system. PID is commonly caused by sexually transmitted microorganisms, *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis*, as well as microorganisms comprising the endogenous vaginal and cervical flora. Untreated infection can lead to persistent infection with ascension of the microorganism in the upper genital tract which can cause severe acute morbidity with number of serious complications most commonly tubal infertility, ectopic pregnancy and chronic pelvic pain. Since there are no pathognomonic clinical signs or symptoms of PID, diagnosis requires high expertise of a physician. Also, no diagnostic test is sensitive enough or specific enough, so the diagnosis is made primarily based on clinical assessment. Modern principles of treatment regimens should provide broad spectrum coverage that is effective against most common microorganisms. Oral therapy for acute PID is currently the most commonly used approach. Hospitalization is necessary for patients with tuboovarian abscess and for those who are pregnant, severely ill and unable to follow or tolerate an outpatient oral regimen or if no clinical improvement occurs after three days. Male partners of women diagnosed with acute PID should also be examined and treated.



## 1. UVOD

Zdjelična upalna bolest jedna je od najopasnijih infekcija žena u reproduktivnoj dobi te spada među najvažnija područja ginekološke struke. Godišnje od nje oboli nekoliko milijuna žena u svijetu, a ekonomski troškovi liječenja i dijagnostike PID-a u SAD-u premašuju pet milijardi dolara. Zbog visoke učestalosti, vulnerabilnosti dobne skupine u kojoj se najčešće javlja te brojnih ozbiljnih komplikacija s kojima je povezan, PID se smatra važnim javnozdravstvenim problemom današnjice. Njegov značaj počiva i na činjenici da je vrh prevalencije obolijevanja u mladih, spolno aktivnih žena u dobi od 15. do 24. godine što može ostaviti trajne negativne posljedice za reproduktivno zdravlje. One najčešće uključuju neplodnost, izvanmaterničnu trudnoću i kroničnu zdjeličnu bol što u velikoj mjeri smanjuje kvalitetu života pacijentice. Vodeći rizični čimbenik za razvoj PID-a jest mlada dob te izloženost uzročnicima spolno prenosivih bolesti. Budući da je infekcija uzrokovana vodećim uzročnicima najčešće asimptomatska, ulažu se brojni naponi kako bi se omogućilo pravovremeno prepoznavanje lokalizirane infekcije s posljedičnim sprječavanjem njenog širenja u gornji dio reproduktivnog trakta. Razvoj tehnologije u medicini omogućio je korištenje osjetljivijih dijagnostičkih testova što je također unaprijedilo detekciju uzročnika, a zahvaljujući brojnim studijama o polimikrobnoj etiologiji PID-a promijenjena je paradigma liječenja s korištenjem antimikrobnih lijekova širokog spektra djelovanja s izvrsnim rezultatima.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA PID-a

PID je jedna od najčešćih infekcija žena u generativnoj dobi te jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice. Posljedica je to visoke učestalosti i troškova zdravstvene zaštite te činjenice da se najčešće javlja u spolno aktivnih mladih žena s mogućim razvojem kasnih komplikacija i posljedičnim lošim reproduktivnim ishodima. Epidemiološki podatci o prevalenciji PID-a dobivaju se putem izvještaja Europskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC) te Središta za kontrolu i prevenciju bolesti u Atlanti u SAD-u. Budući da se većina dostupnih podataka odnosi na visoko razvijene zemlje, čija se metodologija praćenja epidemioloških karakteristika razlikuje unutar zdravstvenog sustava, pravo znanje o epidemiologiji PID-a ostaje nedostatnim.

Prema podatcima Nacionalne ankete o zdravlju i prehrani (eng. *National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES), za razdoblje od 2013. do 2014. godine, prevalencija PID-a u SAD-u u skupini spolno aktivnih žena iznosila je 4,4%, što iznosi 2,5 milijuna slučajeva diljem zemlje (Kreisel et al. 2017). Prevalencija PID-a bila je najviša u skupini žena pod povišenim rizikom, uključujući prethodnu dijagnozu spolno prenosivih bolesti. U više od polovine slučajeva riječ je o spolno aktivnim ženama mlađima od 25 godina, dok se učestalost nakon 30. godine dvostruko smanjuje. Prema procjenama, broj godišnjih posjeta liječniku zbog PID-a premašuje 2,5 milijuna, s više od 300 000 hospitalizacija, a godišnji troškovi zdravstvene zaštite iznose preko pet milijardi dolara (Owusu-Edusei et al. 2008). Podatci Svjetske zdravstvene organizacije pokazuju da od europskih zemalja, nordijske zemlje imaju najnižu stopu hospitalizacije zbog PID-a, zahvaljujući dobroj organizaciji zdravstvene zaštite te provođenju preventivnih programa. Više stope imaju Austrija, Poljska, Slovenija, Češka. Podatci o ukupnom broju hospitalizacija u Republici Hrvatskoj upućuju na pad broja hospitalizacija u razdoblju od 1998. do 2010. godine, sa stopom od 1,1:1.000 žena generativne dobi (Hrvatski zavod za javno zdravstvo).

### 3. EPIDEMIOLOGIJA VODEĆIH UZROČNIKA PID-a

#### 3.1. CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Infekcija uzrokovana *C. trachomatis* najčešća je prijavljivana spolno prenosiva bolest na nacionalnoj razini koja dovodi do PID-a. Od 1994. godine čini najveći udio svih spolno prenosivih bolesti prijavljenih CDC-u (*Centers for Disease Control and Prevention*). O njenoj važnosti govori činjenica da će, prema procjenama, oko 10% žena s neliječenom klamidijском infekcijom razviti PID (Stamm et al. 1984). Prema podacima Europskog centra za prevenciju i kontrolu zaraznih bolesti (ECDC), klamidijaza je najčešća zabilježena bakterijska spolno prenosiva infekcija među mladima. Porast broja prijavljenih slučajeva klamidijaze uočen je u svim dobnim skupinama s najvećim dobnospecifičnim stopama u dobi od 15. do 19. te od 20. do 24. godine života (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2018). Godine 2017. zabilježeno je gotovo 409,646 slučajeva klamidijaze u 29 zemalja EU/EEA sa stopom od 146:100 000 stanovnika (*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2017). U zemljama SAD-a broj prijavljenih slučajeva klamidijaze tijekom posljednjih je godina porastao za 11,9% te je 2018. godine CDC-u prijavljeno 1,758,668 klamidijских infekcija (*Centers for Disease Prevention and Control*, 2018). Smatra se da povećanje registriranih slučajeva nije odraz stvarnih epidemioloških promjena, već boljeg odaziva na probir. No, čini se ipak da je prava incidencija klamidijaze znatno veća od broja prijavljenih slučajeva budući da u velikom broju zemalja ne postoji zakonska obveza prijavljivanja klamidijских infekcija te da je znatan broj infekcija asimptomatskog tijeka. Iako je broj prijavljenih slučajeva veći među ženskom populacijom, unazad dvije godine bilježi se dvostruko povećanje broja slučajeva u muškaraca (*Centers for Disease Prevention and Control*, 2018). Uzrok tome može biti u povećanoj transmisiji, ali i rezultat intenzivnijeg odaziva na programe probira. U Republici Hrvatskoj postoji sustav obveznog prijavljivanja bolesti, a broj oboljelih se bilježi i putem registracije posjeta primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prema podacima Epidemiološke službe Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u razdoblju od 1998. do 2015. godine prijavljeno je ukupno 10.532 oboljelih, a broj

prijavljenih slučajeva klamidijaze je u opadanju te iznosi 218 slučajeva u 2018. godini, što je dvostruko manje u odnosu na 2008. godinu (Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis, 2018). Ovdje može biti riječ o prividnom smanjenju broja oboljelih u populaciji te zbog manjkavosti sustava registracije dolazi do podregistracije.

### **3.2. NEISSERIA GONORRHOEAE**

Gonoreja je druga najčešće prijavljivana spolno prenosiva infekcija u Sjedinjenim Američkim Državama. Prevalencija gonoreje razlikuje se među zemljama diljem svijeta te je relativno česta u SAD-u, s manjim brojem slučajeva u zemljama Zapadne Europe. Uvođenje programa probira za gonoreju započinje 1970-ih godina. Nakon početnog porasta broja prijavljenih slučajeva, bilježi se pad tijekom 1980-ih i 1990-ih godina, nakon čega se u 2009. godini doseže minimum prijavljenih slučajeva sa stopom od 104,5:100 000 žena. Međutim, posljednjih godina svjedočimo ponovnom porastu stope gonokoknih infekcija. Prema epidemiološkim podacima iz 2017. godine, stopa gonoreje u SAD-u iznosila je 171,9:100.000 stanovnika (*Centers for Disease Prevention and Control*, 2017). Uzlazni trend pojavnosti zabilježen je i u zemljama Europe što prema podacima zemalja članica EU/EEA za 2017. godinu, iznosi 89,239 slučajeva (*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2017). Porast broja prijavljenih slučajeva može se pripisati povećanom rezistencijom sojeva gonokoka na dosadašnju antimikrobnu terapiju (Tapsall et al. 2005). Broj prijavljenih slučajeva i dalje je najveći među adolescentima i mladima. Uglavnom je riječ o porastu broja prijavljenih slučajeva kod muškaraca. Jednako kao i kod klamidijaze, dvostruko veći porast uočen je u muškoj populaciji u odnosu na žensku, što se pripisuje boljoj identifikaciji među homoseksualnim, biseksualnim i drugim muškarcima koji imaju spolne odnose s muškarcima (zajednički nazvani MSM) koji čine 44% od ukupnog broja inficiranih (*Centers for Disease Prevention and Control*, 2017). Broj prijavljenih slučajeva u Republici Hrvatskoj je nizak sa stabilnim trendom pojavnosti te se svake godine registrira oko 15-25 novih slučajeva (Hrvatski

zdravstveno-statistički ljetopis 2018). Obzirom na navedene podatke, Hrvatska spada među zemlje s najnižom prevalencijom gonoreje.

#### 4. POVIJEST PID-A

Gledano kroz povijest, najveći broj novooboljelih od PID-a zabilježen je u razdoblju od 1960. do 1970. godine (Curran 1980). Vodeći uzročnik PID-a, izoliran u gotovo polovine slučajeva bila *N. gonorrhoeae* (Forslin et al. 1978). Prema podacima studija provedenih u Švedskoj, stopa PID-a uzrokovanog gonokokom iznosila je 500:100 000 stanovnika (Forslin et al. 1978). Prepoznavanje važnosti gonokoknih infekcija u etiopatogenezi PID-a, rezultiralo je padom broja slučajeva uzrokovanih gonokokom, no broj hospitalizacija nije pratio taj trend. Tek je retrospektivnim seroepidemiološkim studijama utvrđen značajan broj slučajeva uzrokovanih *C. trachomatis* što dovodi do prepoznavanja uloge dotad nepoznatog mikroorganizma u etiopatogenezi PID-a (Ripa 1982; Kamwendo 1996). U ovom razdoblju bilježi se najveći broj hospitalizacija zbog PID-a u Europi, jednako kao i u SAD-u. Podatci *National Center for Health Statistics* pokazuju da je u razdoblju od 1979. do 1988. godine, zbog PID-a godišnje hospitalizirano prosječno 181,700 žena, a gotovo 400,000 liječeno je u privatnim liječničkim ordinacijama (Rolfs et al. 1992). Čak 42% hospitaliziranih pacijentica bilo je podvrgnuto kirurškom liječenju (Rolfs et al. 1992). Brojna znanstvena istraživanja unaprijedila su razumijevanje etiologije bolesti s korištenjem antimikrobnih sredstava širokog spektra djelovanja što je rezultiralo usmjeravanjem prema ambulantnim oblicima liječenja i dovelo do značajnog pada broja hospitalizacija 1990-ih godina (Owusu-Edusei et al. 2010). Režimi antimikrobnog liječenja nisu se značajno promijenili u posljednjih nekoliko godina. U preantibiotskom razdoblju velik je broj pacijentica bio podvrgnut kirurškoj intervenciji, a stopa smrtnosti iznosila je približno 1%. Uvođenje antibiotika u kliničku praksu rezultiralo je značajnim

poboljšanjem prognoze bolesti, a smrtnost je gotovo eliminirana. Stope plodnosti porasle su sa 27,9% u preantibiotskoj eri na 73,1% (Sweet 2009).

## 5. MIKROBIOLOŠKA ETIOLOGIJA

Iako je općepoznata uloga vodećih uzročnika spolno prenosivih bolesti, *C.trachomatis* i *N.gonorrhoeae*, danas znamo da i brojni drugi mikroorganizmi sudjeluju u etiopatogenezi PID-a. Štoviše, suvremeni principi liječenja prvenstveno se temelje na razumijevanju njegove polimikrobne etiologije. Nedostatnost prijašnjih studija u evidentiranju širokog spektra uzročnika posljedica je korištenja uzoraka iz donjeg dijela genitalnog trakta (prvenstveno cerviksa), a ne iz gornjeg dijela genitalnog trakta (endometrija, jajovodi) kao glavnog sjela infekcije. Tek je 1980-ih godina nastupilo uvođenje invazivnijih dijagnostičkih metoda, uključujući laparoskopiju te biopsiju endometrija za dobivanje uzoraka iz gornjeg genitalnog trakta što je uvelike unaprijedilo dijagnostiku PID-a (Sweet 1980; Paavonen 1987, Brunham 1988). Prema nekim istraživanjima, udio slučajeva PID-a uzrokovanih *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* čini svega polovinu. Prema studiji u Ujedinjenom Kraljevstvu, 39% slučajeva PID-a bilo je uzrokovano *C. trachomatis*, dok je *N. gonorrhoeae* činila svega 14% slučajeva (Bevan et al. 1995). Ovisno o istraživanju, udio se slučajeva PID-a ne-gonokokne i ne-klamidijske etiologije javlja u rasponu od 9-23% (Heinonen 1994; Taylor-Robinson 2012; Hebb 2004). Od preostalih bakterija koje imaju važnu ulogu u etiopatogenezi spominju se anaerobne bakterije (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp.) te aerobne bakterije (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Escherichia coli* spp.) (Eschenbach 1975; Sweet 1981, Hemsell 1988). U nekih žena nađen je i citomegalovirus. Uloga anaerobnih bakterija potvrđena je brojnim kliničkim studijama. Poznato je da su anaerobne bakterije izolirane u žena s težim kliničkim oblicima bolesti s razvojem zdjeličnog apscesa i peritonitisa (Lareau et al. 2008). Također, podatci *in vitro* studija ukazuju na to da neki anaerobi

(primjerice *Bacteroides fragilis*) mogu uzrokovati oštećenje epitela jajovoda s posljedičnim povišenim rizikom za razvoj neplodnosti tubarnog faktora (Workowski et al. 2010). Novija istraživanja usmjerena su na ulogu anaerobnih bakterija u blažim oblicima bolesti. Promjena mikrobioma rodnice također se dovodi u vezu s PID-om te brojna istraživanja pokazuju povezanost između bakterijske vaginoze i endometritisa (Haggerty 2004; Wiesenfeld 2002). Bakterijska je vaginoza najčešći oblik vaginalnog poremećaja žena u reproduktivnoj dobi, a prema dostupnim podacima, ona je čest nalaz u žena s PID-om, s učestalošću od 13 do 78% (Soper 1994; Hillier 1996). Riječ je o promjeni vaginalnog ekosustava u smislu smanjenja broja zaštitnih laktobacila s predominacijom mješovite, pretežito anaerobne flore koja se prvenstveno sastoji od *Gardnerelle vaginalis*, ali i drugih bakterija (*Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp.). Laktobacili su mikroaerofilni i fakultativno anaerobni gram pozitivni bacili koji proizvodeći mliječnu kiselinu zakiseljavaju rodnicu onemogućujući rast patogenih mikroorganizama. Također proizvode i vodikov peroksid s baktericidnim učinkom. Smanjenje broja laktobacila rezultira smanjenjem obrambenih sposobnosti na lokalnoj razini što omogućuje kolonizaciju patogenima. Stoga se smatra da upravo promjena vaginalnog mikrokoliša dovodi do povećane osjetljivosti na uzročnike spolno prenosivih bolesti s povećanim rizikom od ascenzije. Uzročnici prisutni u bakterijskoj vaginozi mogu se često tijekom laparoskopskog zahvata u pacijentica s PID-om izolirati iz jajovoda (Sweet 1995). Prema rezultatima PEACH studije (eng. *PID Evaluation and Clinical Health Study*), najveće randomizirane kliničke studije u SAD-u, većina evidentiranih uzročnika bila je nalik onima koji su povezani s bakterijskom vaginozom (Ness et al. 2004). Stoga, iako je utvrđeno da mikroorganizmi prisutni u bakterijskoj vaginozi mogu predisponirati razvoj PID-a, još ostaje nejasnim u kojoj mjeri oni sudjeluju u patogenezi PID-a (Paavonen 1987; Georgijević 2000; Haggerty 2004; Ness 2004.) Od ostalih mogućih uzročnika spominju se *Ureaplasma urealyticum* te *Mycoplasma genitalium*. Riječ je o slabo virulentnim mikroorganizmima koji također mogu biti povezani s PID-om i tubarnom neplodnošću. *M. genitalium* identificirana je 1980-ih godina te ju se tada povezivalo s nastankom uretritisa u muškaraca. U tom razdoblju nije bila prepoznata njezina uloga u patogenezi

genitalnih infekcija te se tek uvođenjem lančane reakcije polimerazom (PCR) dovodi u vezu s cervicitisom (Manhart et al. 2003). Prevalencija Mycoplasme genitalium je niska. Prema istraživanjima Haggertyja i sur., M. genitalium nađena je u 15% žena (Haggerty et al. 2008). Klinička istraživanja pokazala su da su infekcije mikoplazmom često indolentne, ali da dokazana mikoplazma povisuje rizik neuspjeha liječenja, neplodnosti i kronične zdjelične boli (Short et al. 2009; Haggerty et al. 2008).

## 6. RIZIČNI ČIMBENICI

Jedan od najvažnijih čimbenika rizika za upalu gornjeg dijela reproduktivnog sustava jest mlađa životna dob. Najviša dobno-specifična stopa PID-a uočena je upravo u spolno aktivnih adolescenata te je u pozitivnoj korelaciji s učestalošću spolno prenosivih bolesti (Gray-Swain 2006). Prema procjenama, rizik obolijevanja od PID-a kod petnaestogodišnje adolescentice deset je puta veći nego kod 24-godišnje žene, zbog njene biološke osjetljivosti, ali i zbog veće izloženosti rizičnim čimbenicima (Igra 1998). Biološka predispozicija adolescentica posljedica je cervikalne ektopije pri čemu je izložena veća zona cilindričnog epitela koje je mjesto infekcije vodećih uzročnika, klamidije i gonoreje (Hewitt 2000). Najvažniji bihevioralni čimbenici u ovoj dobnoj skupini uključuju rani početak seksualne aktivnosti, višestruke seksualne partnere, kao i one starije životne dobi (veća vjerojatnost transmisije uzročnika zbog većeg iskustva). U žena koje imaju više seksualnih partnera postoji čak četiri puta veća vjerojatnost obolijevanja od PID-a (Jossens et al. 1996). Iako je PID u žena koje nisu spolno aktivne rijedak, podatci u literaturi o slučajevima laparoskopski utvrđene upale zdjeličnih organa u žena koje negiraju seksualnu aktivnost, ukazuju na važnost pomišljanja na možebitnu upalu zdjeličnih organa u diferencijalnoj dijagnozi bolova u zdjelici (Kielly et al. 2014).



Nakon 30. godine života učestalost obolijevanja dvostruko se smanjuje. Iako je u postmenopauzi izrazito rijetka, treba napomenuti da je tada češće povezana s lošijim kliničkim tijekom te većom vjerojatnošću razvoja tuboovarijskog apscesa (Terao 2014; Heaton 1976; Protopapas 2004).

Preostali čimbenici rizika uključuju stanja jače otvorenosti cervikalnog kanala (porodaj, babinje, pobačaj) kao i transcervikalne manipulacije u smislu provođenja dijagnostičkih ili kirurških postupaka (namjerni prekid trudnoće, kiretaža, histerosalpingografija, biopsija endometrija i dr.). Invazivni zahvati čine i do 15% slučajeva PID-a. Preboljela infekcija također povisuje rizik zbog postojećeg oštećenja tubarnog epitela s oslabljenim imunskim odgovorom (Eschenbach 1980). Žene s HIV-infekcijom imaju povećan rizik od razvoja PID-a te su česte komplikacije u smislu tuboovarijskih apscesa (Brunham et al. 1996). Od protektivnih čimbenika spominju se korištenje metoda barijerne kontracepcije (kondom, cervikalna kapa), budući da smanjuju vjerojatnost transmisije spolno prenosivih uzročnika. Studije pokazuju da oralni kontraceptivi također imaju protektivnu ulogu u nastanku PID-a (Wolner –Hanssen 1985; Ness 1997). Iako je prilikom upotrebe hormonskih kontraceptiva povećana izloženost klamidijskoj infekciji donjeg dijela spolnog sustava (vjerojatno proširenjem zone cervikalne ektopije), korisnice su zaštićene od prodora uzročnika u gornji dio zbog povećane viskoznosti cervikalne sluzi, smanjenja učestalosti i amplitude subendometrijskih kontrakcija miometrija te promjene trajanja menstrualnog ciklusa. Od endogenih čimbenika rizika navode se anatomske abnormalnosti vrata maternice, slabija kvaliteta cervikalne sluzi, trajanje menstruacije, poremećaj peristaltike maternice i jajovoda te poremećaj vaginalne flore u smislu bakterijske vaginoze. Unutarmaternični uložak (IUD) neznatno povećava rizik za nastanak PID-a i u prisutnosti klamidijskog ili gonokoknog cervicitisa iznosi oko 0,5% (Farley et al. 1992). Prvi puta je povezanost s PID-om uočena u Švedskoj sredinom 1970-ih godina nakon drastičnog povećanja broja slučajeva PID-a u mladim, spolno aktivnim žena nulipara koje su koristile IUD. Većina infekcija bila je povezana s autohtonom vaginalnom florom, a ne uzročnicima spolno prenosivih bolesti. Tek postizanjem nacionalnog konsenzusa o ograničavanju primjene IUD-a, došlo je do pada broja slučajeva povezanih s IUD-om (Kamwendo et al. 1998). Nije dokazano na koji

način IUD sudjeluje u nastanku PID-a, no poznato je da je rizik od zdjelične upale prvenstveno povećan u prvih 20 dana nakon insercije (Meirik 2007).

Od preostalih rizičnih čimbenika navode se konzumacija alkohola i droga te pušenje duhana (Simms 2006). Istraživanje o utjecaju duhana na razvoj PID-a pokazalo je da trenutni, kao i bivši pušači cigareta imaju povišen relativni rizik obolijevanja, u usporedbi sa ženama koje nikada nisu pušile (Marchbanks et al. 1990).

## **7. PATOGENEZA**

PID je klinički sindrom povezan s upalom gornjeg genitalnog trakta. Pritom može biti riječ o zahvaćanju jedne ili više anatomskih struktura uključujući upalu endometrija (endometritis), jajovoda (salpingitis), jajnika (ooforitis), miometrija (miometritis), seroze uterusa i parametrija (parametritis) te zdjeličnog peritoneuma. Najčešće je riječ o uzlaznom mukoznom širenju uzročnika, dok je u manje od 2% slučajeva riječ o kontinuiranom širenju upale kroz stijenku šupljeg organa (npr. perforirani apendiks ili divertikul). Limfogeno širenje upale u parametrij najčešće nastaje ili kao posljedica kirurških zahvata (kiretaža, konizacija i dr.). Najrjeđe je hematogeno širenje kada je obično riječ o tuberkuloznom rasapu iz nekog ekstragenitalnog žarišta (pluća, bubrezi, kosti).

U najvećem broju slučajeva, razvoj PID-a započinje ascendentnim širenjem uzročnika iz donjeg dijela spolnog sustava. Početno, uzročnici invadiraju vrat maternice dovodeći do mukopurulentnog cervicitisa. Klamidija, koja je obvezno unutarstanični parazit cilindričnog epitela, tipično je lokalizirana u zoni transformacije vrata maternice te u endocerviksu. Identična je i primarna lokalizacija gonokoka. Ektopija cilindričnog epitela te odsutnost zaštitnih sekretornih IgA mogu predisponirati klamidijsku infekciju cerviksa. Klamidijska infekcija je češće latentna nego manifestna i prema procjenama, 2/3 endocervikalne klamidijske infekcije ima asimptomatski tijek.

Imunosni sustav stvara zaštitna protutijela protiv klamidijskih antigena, no budući da je klamidija smještena intracelularno, ona zapravo imaju slabu zaštitnu moć. Nепрепозnavanje asimptomatskih slučajeva dovodi do intrakanalikularnog širenja u gornji dio reproduktivnog trakta, s prodorom klica u endometriju. To se češće događa u proliferativnoj fazi menstrualnog ciklusa, kada se zbog promjena kvalitete cervikalne sluzi, gubi njen zaštitni učinak (Sweet, 1986). Progresija upale rezultira zahvaćanjem jajovoda s nastankom salpingitisa. Prisutni su tipični znakovi upale uključujući edem i hiperemiju sluznice jajovoda s nakupljanjem seroznog eksudata (endosalpingitis) koji se organizira u gnoj (piosalpinks). Zahvaćanje mišićnog sloja jajovoda rezultirat će zatezanjem mišićnog prstena s terminalnim zatvaranjem jajovoda što je obrambeni mehanizam protiv eksudacije sadržaja u peritonealnu šupljinu. Ukoliko u ovoj fazi dođe do saniranja upale, gnojni se sadržaj pretvara u transudat koji perzistira u zatvorenom jajovodu (hidrosalpinks). Oštećenje jajovoda posljedično rezultira fibroziranjem endosalpinksa, distalnom okluzijom te razvojem peritubarnih adhezija, što je značajno pri čestim reinfekcijama. U akutnoj fazi, upala se iz jajovoda može širiti na jajnik (ooforitis) zbog prijanjanja abdominalnog ušća jajovoda uz jajnik. Najčešće se upala širi na mjesto vulnerabilnosti (svježe žuto tijelo). U sljedećoj fazi dolazi do razvoja tuboovarijskoga apscesa. On nastaje kao posljedica međudjelovanja anaerobnih i fakultativnih bakterija, zajedno sa uzročnicima spolno prenosivih bolesti. Prodorom eksudata kroz stijenku slijepljenog jajovoda, dolazi do priljublivanja priležećeg crijeva i omentuma te se stvara tuboovarijski kompleks, što služi kao obrambeni mehanizam sprječavanja daljnjeg širenja upalnog sadržaja u peritonealnu šupljinu. Slijevanjem gnoja u malu zdjelicu, i debelo crijevo sudjeluje u ograničavanju upale, tvoreći *abscessus cavi Douglasi*. Ukoliko obrambene snage popuste, može doći do najopasnije akutne komplikacije, a to je prsnuće apscesa s rasapom infektivnog sadržaja u slobodnu peritonealnu šupljinu te nastankom peritonitisa i sepse. Ova komplikacija spada u jedno od najhitnijih stanja ginekološke struke.

Neliječena upala ostavlja brojne patohistološke posljedice. Najvažniji čimbenik akutne upale za buduću plodnost jest salpingitis. Na staničnoj razini, mehanizam oštećenja jajovoda rezultat je ili

toksičnog oštećenja ili pokretanja imunskog odgovora domaćina. Gonokokno oštećenje prvenstveno je povezano s destrukcijom cilijarnog epitela gonokoknim endotoksinom s posljedičnom cilijarnom stazom. Gonokokni antigen također aktivira kaskadu komplementa s pokretanjem upalnog odgovora te se stvara pogodan mikrookoliš za invaziju endogenih anaeroba. *In vitro* studije su pokazale da gonokok uzrokuje teže oštećenje od klamidije. Oštećenje jajovoda u sklopu klamidijske infekcije prvenstveno je uzrokovano odgođenom hipersenzitivnom reakcijom na njen 60 kilodaltonski membranski protein, član 60-kDa obitelji proteina toplinskog šoka. U vanjskoj opni zaraznog oblika klamidije nalazi se glavni protein vanjske opne (engl. *Major Outer Membrane Protein*, MOMP) koji sadrži bitne antigene. Jedan od njih je i visoko imunogeni antigen, HSP60-antigen koji ima ključnu ulogu u nastanku imunopatoloških procesa (Punda-Polić, 2001).

Senzibilizacija HSP60 *C. trachomatis* dovodi do stvaranja protutitijela. Budući da su ljudski i klamidijski HSP visoko homologni, protutijela križno reagiraju s HSP domaćina. Rezultat je pokretanje autoimune reakcije koja rezultira progresivnim oštećenjem jajovoda. Ovaj mehanizam smatra se odgovornim za nastanak neplodnosti u sklopu klamidijske infekcije. To potvrđuju i studije u kojima nalaz protutitijela na bakterijske i humane HSP korelira s visokim stupnjem neplodnosti (Pospisil et al. 2004; Hristova 2012).

## 8. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika PID-a je nespecifična, a kliničke manifestacije mogu varirati od supkliničkih oblika pa sve do razvoja po život opasnih komplikacija. Varijabilnost kliničke slike posljedica je različite lokalizacije upalnog procesa, opsega upalnog procesa te širokog spektra različitih uzročnika koji sudjeluju u njoj patogenezi (Wolner 1983; Eckert 2002; Wiesenfeld 2005). Međutim, najčešće je riječ o blagim i nespecifičnim simptomima koji ne izazivaju zabrinutost od strane pacijentica te kao takvi ostaju neprepoznati. Čak 85% žena s vjerojatnom dijagnozom PID-a zbog nespecifičnosti

simptoma ne traži liječničku pomoć (Hillis et al. 1993). No, dokazano je da čak i žene s blagim simptomima imaju povećan rizik za razvoj neplodnosti. Štoviše, supklinički oblici i predstavljaju najveći problem za reproduktivno zdravlje. Vodeći simptom koji se javlja u preko 90% slučajeva jest bol u donjem dijelu abdomena. U nešto manje slučajeva javljaju se mukopurulentni vaginalni iscjedak, abnormalno vaginalno krvarenje, dispareunija, dismenoreja te dizurija. Povišena tjelesna temperatura javlja se u oko 30% slučajeva. U studiji adolescenata kojima je dijagnosticiran PID 87% ispitanika imalo je bol bez prisutnosti drugih simptoma, dok je samo 13% imalo izraženije simptome u smislu povišene temperature, mučnine, povraćanja (Ness et al. 2005). Varijabilnost simptoma uvelike otežava postavljanje ispravne dijagnoze, što je potvrđeno i u istraživanju u Švedskoj. Kriteriji koji su razmatrani uključivali su bol u donjem dijelu abdomena, abnormalni vaginalni iscjedak, vrućicu, povraćanje, menstrualne nepravilnosti, dizurične tegobe te palpatornu osjetljivost. Koristeći navedene kriterije samo 65% žena imalo je laparoskopski potvrđen salpingitis (Jacobson et al. 1969).

Akutna upala vrata maternice (mukopurulentni cervicitis) uzrokovana klamidijom očituje se mukopurulentnim iscjetkom, postkoitalnim krvarenjem i vaginitisom. Budući da klamidija ne invadira pločasti epitel, ne izaziva vaginitis direktno, već on kao kombinirana upala prati cervicitis. Ako je riječ o klamidijskoj infekciji, češće su prisutni diskretni simptomi koji nastupaju od 1 do 4 tjedna nakon zaraze zbog sporije replikacije klamidije. Mukopurulentni cervicitis karakteriziran je crvenilom i vulnerabilnošću porcije. Endocervikalna gonoreja nastaje nakon inkubacije od 3 do 5 dana i očituje se mukopurulentnim iscjetkom, krvarenjem i dizurijom, iako je najčešće riječ o asimptomatskoj upali. U 50% slučajeva se uz mukopurulentni cervicitis nalazi i endometritis. U studiji Paavonena i sur. u 64% žena s klamidijским cervicitisom nađeni su znakovi endometritisa (Paavonen et al. 1985). Simptomi endometritisa su nespecifični, a mogu se očitovati bolnom osjetljivošću i abnormalnim krvarenjem. Nazočnost neutrofila i limfocita u endometriju normalna je u luteinskoj fazi menstrualnog ciklusa stoga ne mora značiti endometritis. Značajan je nalaz plazma-stanica koji predstavlja imuni odgovor na bakterijske antigene te služi za dijagnostičku

potvrdu endometritisa. Dok je klamidijska infekcija je češće tiha, gonokokna infekcija može imati i burniji klinički tijek. Zbog oslobađanja endotoksina i diseminacije gonokoka često su pridruženi i sistemni simptomi zbog čega se pacijenti češće javljaju liječniku. Neliječeni endometritis može se razviti u salpingitis. U slučaju gonokokne infekcije, u 10 do 20% žena dolazi do salpingitisa. Simptomi salpingitisa također su nespecifični, a neliječeni salpingitis rezultira ožiljkavanjem endosalpinksa i stvaranjem zdjeličnih priraslica. Daljnja progresija upale rezultirat će stvaranjem tuboovarijskog apscesa. Možemo reći da se simptomatologija tuboovarijskog apscesa se ne razlikuje značajno od salpingitisa, ali su češće prisutni objektivniji znakovi upale, stoga oko 60% pacijentica ima povišenu tjelesnu temperaturu, 68% leukocitozu, 26% mučninu. Sumnja na razvoj tuboovarijskog apscesa može se postaviti na temelju palpatornog nalaza adneksalne mase, bolnosti pri palpaciji adneksa te izostanku kliničkog odgovora na antimikrobnu terapiju. Tada je uputno učiniti slikovne pretrage, kao i zbog diferencijalne dijagnoze.

## **9. KOMPLIKACIJE PID-a**

### **9.1. AKUTNE KOMPLIKACIJE**

#### **9.1.1. TUBOOVARIJSKI APSCES**

TOA je teška akutna komplikacija koja se razvija u 10 do 15% pacijentica s PID-om (Wiesenfeld et al.1993). Riječ je u nakupini upalne mase u tubi i ovariju, koja graniči sa zdjeličnim peritoneumom i crijevima s formiranjem gnojnog sadržaja. Najveća opasnost koja prijete u slučaju razvoja TOA jest mogućnost rupture apscesa s rasapom infektivnog sadržaja, što značajno pogoršava prognozu bolesti. Nalazi mikrobiološke dijagnostike upućuju na polimikrobnu etiologiju, s predominacijom anaerobnih bakterija. Najčešće izolirani mikroorganizmi koji sudjeluju u patogenezi TOA uključuju: *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.* i *Prevotella spp.* te aerobne streptokoke (Edelman et al.1980). Brojni prediktivni čimbenici razvoja tuboovarijskog apscesa olakšali su

pristup pacijenticama pod povišenim rizikom. Neki od njih su starija životna dob, insercija unutar materničnog uložka, a uočena je i povezanost s nižim socioekonomskim statusom (Demirtas et al. 2013). Uočene su povišene razine C-reaktivnog proteina i CA-125 (Lee et al. 2015).

Treba napomenuti da TOA često nastaje u postmenopauzi, no patogeneza nastanka tuboovarijskog apscesa u ovoj skupini pacijentica bitno se razlikuje od one u reproduktivnoj dobi, stoga u tim slučajevima prvenstveno treba pomišljati na udruženi malignitet ili na širenje upale iz susjednih upalnih procesa (apendicitis, divertikulitis).

### **9.1.2. INFEKTIVNI PERIHEPATITIS**

Infektivni perihepatitis ili *Fitz-Hugh-Curtisov* sindrom (FHCS) komplikacija je PID-a s infekcijom jetrene kapsule te posljedičnim stvaranjem adhezija između jetrene kapsule i prednjeg parijetalnog peritoneja, a javlja se u oko 15% pacijentica (Trent 2013). Obično je povezana s klamidijskom i/ili gonokoknom infekcijom te može pojaviti u sklopu, ali i nakon salpingitisa. Simptomi se očituju blagom do teškom boli u gornjem desnome kvadrantu abdomena koja se pojačava u inspiriju, a može iradirati u desno rame. Mogu biti i povišeni jetreni funkcionalni testovi te se često diferencijalnodijagnostički pomišlja na bolest jetre i kolelitijazu (Sweet et al. 2001). Dilema se razrješava intraoperativnom vizualizacijom adhezija između jetrene kapsule i parijetalnog peritoneuma, nakon čega se učini adhezioliza (Palade et al. 2002).

Pacijenti sa salpingitisom također su izloženi riziku za razvoj periapendicitisa. U većini slučajeva, dijagnoza periapendicitisa postavi se intraoperativno pri čemu se utvrdi abnormalnost jajovoda s odsutnošću prave upale apendiksa te se potvrdi testiranjem na spolno prenosive uzročnike.

## **9.2. KRONIČNE KOMPLIKACIJE**

### **9.2.1. UVOD**

Utjecaj PID-a na reproduktivno zdravlje žene od velikog je javnozdravstvenog značaja. Posljedice uzrokovane upalom zdjeličnih organa su brojne te uključuju neplodnost, ektopičnu trudnoću i kroničnu zdjeličnu bol, a uočena je i povezanost s određenim karcinomima jajnika (Risch 1995). Prema procjenama, oko 30% žena s preboljelim bolešću razvit će neplodnost, dok će nešto manji broj, oko 18% razviti kroničnu bol u zdjelici (Haggerty 2010; Gottlieb 2010). Brojna istraživanja potkrijepljuju navedene podatke. Istraživanje provedeno u Švedskoj u razdoblju između 1960-ih i 1980-ih godina o morbiditetu povezanim s PID-om ukazuje na to da žene s PID-om u anamnezi imaju 14 puta veći rizik od razvoja neplodnosti te 6 puta veći rizik od razvoja izvanmaternične trudnoće u odnosu na zdravu populaciju (Ripa et al. 1982). Slične rezultate pokazala je i studija provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu prema kojoj su žene s anamnezom PID-a imale do 10 puta veći rizik ektopične trudnoće i kronične zdjelične boli (Buchan et al. 1993). Broj epizoda zdjelične upale važan je čimbenik u određivanju rizika od kasnih komplikacija pa su pod najvećim rizikom za razvoj kroničnih posljedica žene s dvije ili više epizoda PID-a (Haggerty et al. 2005).

### **9.2.2. NEPLODNOST**

Neplodnost je jedna od najozbiljnijih posljedica PID-a. Međunarodni podatci pokazuju da ekonomski razvijenije zemlje imaju nižu stopu neplodnosti povezane s PID-om. Primjerice, stope neplodnosti povezane s PID-om u Švedskoj iznose 16% (Weström et al. 1992), dok se u subsaharskoj Africi 80% slučajeva neplodnosti povezuje s preboljelim PID-om (Wasserheit et al. 1989). Tri su vodeća čimbenika rizika od razvoja neplodnosti u sklopu upale zdjeličnih organa. Oni



uključuju trajanje simptoma prije početka terapije, ponavljajuće epizode bolesti te izoliranog uzročnika upale. Kašnjenje u postavljanju dijagnoze i započinjanju liječenja jedan je od najvažnijih čimbenika rizika. Istraživanja na animalnim modelima pokazuju kako je za razvoj PID-a nakon infekcije *C.trachomatis* potrebno pet dana (Swenson et al. 1984). Prema podatcima Hillisa i sur., rizik od neplodnosti je veći ukoliko se liječenje ne započne unutar 3 dana od početka infekcije (Hillis et al. 1993). Prema njihovoj studiji, žene čiji su simptomi trajali  $\geq 3$  dana imale su značajno višu stopu neplodnosti (19,7%) u usporedbi s onima čiji su simptomi trajali  $< 3$  dana (8,3%, [Hillis et al. 2003]). Iako i žene s blagim simptomima imaju povišen rizik od razvoja neplodnosti, pokazalo se da jačina upalnog procesa te broj epizoda povisuju rizik. Prema rezultatima studije WestrÖma i sur., rizik nakon prve infekcije iznosio je 8 % dok je nakon treće iznosio 40% (WestrÖm et al. 1985). Također je u slučajevima teške upale jajovoda rizik bio viši (21,4%), u odnosu na blagu upalu (0,6%, [(WestrÖm et al.1985)]. U žena s preboljelim PID-om uočen je povišen perinatalni mortalitet. Perinatalni mortalitet bio je osam puta veći u žena s recidivirajućom infekcijom u odnosu na žene s jednom epizodom i blažim oblikom bolesti (Lepine et al. 1998). Prema istraživanju u Švedskoj, 67% slučajeva neplodnosti pripisano je tubarnim čimbenicima (WestrÖm et al. 1992). 30-40% neplodnih žena ima pozitivnu kulturu ili serologiju na klamidiju (Šimunić 2012).

Klamidijske infekcije karakterizirane su čestim reinfekcijama, a pogoduje im izostanak učinka zaštitnih protutijela zbog intracelularnog smještaja klamidije. Pri reinfekciji dolazi do snažnog imunosnog odgovora domaćina sa stvaranjem brojnih citokina i kemokina s nastankom burne upalne reakcije koja rezultiranjem stvaranjem granulomatoznih ožiljaka s distalnom okluzijom. Iako je direktno djelovanje klamidije važno, čini se da je za razvoj neplodnosti puno važnije neizravno, imunološki posredovano oštećenje jajovoda (Patton 1989; Peeling 1997; Toye 1993). Studije sugeriraju da je ključni antigen 60 kilodaltonski klamidijski protein toplinskog šoka (Pospíšil et al. 2004). Uočena je i njegova uloga u žena s lošim ishodom trudnoće. Dokazano je da ga zametak proizvodi rano u razvoju pa bi tako imunوسي sustav koji je senzibiliziran klamidijskim HSP 60, mogao imati ulogu u spontanom abortusu (Guaschino, 2000). Nema dokaza da su viši titri povezani s lošijim reproduktivnim ishodom (Ness et al. 2008).

### **9.2.3. KRONIČNA ZDJELIČNA BOL**

Riječ je o komplikaciji koja bitno ometa kvalitetu života i uzrokom je značajnog psihičkog stresa udruženog s PID-om. PID je najčešći infektivni uzrok kronične boli u donjem dijelu abdomena. Prema jednoj retrospektivnoj studiji, 24% žena imalo je bol u zdjelici šest ili više mjeseci nakon hospitalizacije (Safrin 1992). Dokazano je da brojni demografski i bihevioralni čimbenici mogu biti implicirani u razvoj kronične zdjelice boli. Haggerty i sur. kao rizične čimbenike ističu dvije ili više prethodne epizode zdjelice upalne bolesti, pušenje te loše mentalno zdravlje (Haggerty et al. 2005).

### **9.2.4. KARCINOM JAJNIKA**

Brojne studije podupiru povezanost PID-a s graničnim tumorima jajnika, osobito u žena s više epizoda bolesti (Risch 1995; Rasmussen 2017; Zhou 2017). Također, uočene su i razlike u odnosu na histotip pa je dokazan povišen rizik od seroznih graničnih tumora, ali ne i od mucinoznih (Rasmussen 2016). Rezultati jedne metaanalize ukazuju na veću učestalost u Azijatkinja, no potrebna su daljnja istraživanja usmjerena na identifikaciju podskupine žena pod povećanim rizikom (Zhou et al. 2017).

## 10. DIJAGNOZA

### 10.1. UVOD

Obzirom da ne postoje patognomonični simptomi PID-a, pravovremeno postavljanje dijagnoze predstavlja izazov za svakog liječnika. Budući da kašnjenje u postavljanju dijagnoze odgađa početak liječenja što povećava rizik za razvoj ozbiljnih posljedica, zagovara se stav da je dijagnozu PID-a potrebno je postaviti ako postoji i najmanja sumnja.

Ne postoji laboratorijski ili radiološki nalaz te dijagnostička pretraga koja bi sa sigurnošću upućivala na PID. Stoga se postavljanje dijagnoze preventivno temelji na kliničkoj procjeni dobivenoj na osnovi a) ginekološke anamneze, b) kliničkog pregleda, c) mikrobiološke dijagnostike, d) radioloških nalaza te, prema potrebi, invazivnih kirurških metoda. Na osnovi kliničkih kriterija propisanih u smjernicama američkog Središta za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*), donosi se konačna odluka.

Svaki klinički pristup započinje temeljitim uzimanjem anamneze. Prilikom uzimanja ginekološke anamneze, treba obratiti pozornost na prisutnost vodećih simptoma te pritom imati na umu da je u velikom broju slučajeva riječ o tihim upalama s blagim simptomima. Najčešći simptomi s kojima se pacijentice javljaju liječniku uključuju bol u donjem dijelu abdomena, abnormalni vaginalni iscjedak, nepravilna menstrualna krvarenja i dr. Često je vodeći simptom bol u donjem dijelu abdomena, no budući da se brojna ginekološka i druga stanja mogu se prezentirati bolovima u abdomenu, kod uzimanja anamneze bitno je imati na umu široku diferencijalnu dijagnozu istih. Najozbiljnija stanja na koja treba misliti su ektopična trudnoća i apendicitis.

Diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir i gastroenteritis, cistitis, bubrežne kolike te komplikacije ciste jajnika, uključujući rupturu, krvarenje i torziju. Kod uzimanja anamneze bitno je i obratiti pažnju na postojanje rizičnih čimbenika za spolno prenosive bolesti što može povećati specifičnost navedenih simptoma. Nakon uzimanja anamneze, potrebno je učiniti klinički pregled koji se sastoji od bimanualnog pregleda kojim se ispituje bolnost pri pomicanju vrata maternice, bolna osjetljivost

adneksa te bolna osjetljivost donjeg abdomena te pregleda u spekulima. Potrebno je uzeti obrisak rodnice te obriske endocerviksa koji se izravno mikroskopski pregledaju. Općenito je prihvaćeno da je značajan nalaz više od 30 polimorfonuklearnih leukocita pod mikroskopskim uvećanjem od 1000 puta dok niži broj može biti prisutan tijekom menstruacije, spolne aktivnosti, IUD-a te nije značajan (Karelović 2012). Potrebno je učiniti i klasičnu bakteriološku analizu s ciljem detekcije uzročnika. Dijagnostički testovi za dokaz *C.trachomatis* mijenjali su se posljednjih godina. Izolacija *C.trachomatis* u kulturi McCoyevih stanica tretiranih monoklonskim protutijelima obilježenih fluoresceinom nekada je predstavljala zlatni standard u dijagnostici. Budući da je ta metoda zahtjevala posebno opremljene laboratorije, danas zlatni standard predstavljaju testovi amplifikacije nukleinskih kiselina (eng. *Nucleic Acid Amplification Techniques*, NAAT) kao što su lančana reakcija polimerazom (eng. *polymerase chain reaction*, PCR) ili lančana reakcija ligazom (LCR) (Karelović, 2012). Te metode omogućuju detekciju uzročnika iz uzoraka urina, obriska endocerviksa i rodnice, a zbog visoke osjetljivosti (82-100%) i specifičnosti (98-100%) omogućuju detekciju i u asimptomatskih pojedinaca (Van Dyck et al. 2001). Za dokazivanje gonokokne infekcije, također se koristi NAAT, no rezultate je potrebno potvrditi drugim metodama, primjerice izravnom mikroskopijom vlažnog preparata koji evidentira unutarstanične diplokoke, smještene unutar polimorfonuklearnih leukocita bojenih po Gramu te kultivacijom radi izrade antibiograma (Marinović, 2012). Pozitivni NAAT testovi za *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae* i *M.genitalium*, od velikog su dijagnostičkog značaja, no preporuča se i utvrđivanje prisutnosti bakterijske vaginoze i trihomonijaze, često prisutnih u PID-u, kao i serologija na ostale spolno prenosive infekcije (HIV, sifilis, hepatitis).

Zaključno, prisutnost kliničkih znakova upale uz izolaciju vodećih uzročnika upale može identificirati većinu žena s PID-om. Ukoliko ovi nalazi ne pokazuju odstupanja, može se pouzdano isključiti infekcija gornjeg genitalnog trakta. Provođenje dodatnih laboratorijskih testova u kliničkoj praksi nije rutinski indicirano. Međutim, oni mogu biti od koristi pri utvrđivanju dijagnoze ili u određivanju ozbiljnosti upale (Kahn et al. 1991). Studije o broju polimorfonuklearnih leukocita u

serumu i brzini sedimentacije eritrocita kod žena s kliničkom dijagnozom PID-a pokazuju da nijedan laboratorijski test nema visoku osjetljivost i specifičnost. Leukocitoza se nalazi u manje od polovine pacijentica, s osjetljivošću pretrage od 41 do 57% te specifičnošću od 77 do 88% (Kahn 1991; Peipert 1996). Nalaz povišenog broja vaginalnih neutrofila na vlažnom preparatu ima osjetljivost od 78 do 91%, a specifičnost od 26 do 39%. Ubrzana sedimentacija eritrocita češći je nalaz. Osjetljivost pretrage je oko 70%, a specifičnost oko 52% (Peipert, 1996). *C-reaktivni protein* nije se pokazao korisnim u dijagnostici PID-a, kao ni za praćenje upale iako je u jednoj studiji pokazao visoku osjetljivost i specifičnost (Hemila et al. 1987). Učestalost pojedinih kliničkih znakova prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1. Učestalost kliničkih znakova u PID-u

Klinički znakovi	Učestalost	Reference
Povišena tjelesna temperatura >38.5°C	33-34%	Jacobson 1969; Eckert 2002
Leukocitoza >10.000 L/mm <sup>3</sup>	36-70%	Eckert 2002; Paavonen 1985
Ubrzana sedimentacija > 15 mm/h	36-77%	Eckert 2002, Paavonen 1985
Mukopurulentni iscjedak	56%	Eckert 2002
Abnormalno vaginalno krvarenje	36-64%	Jacobson 1969; Paavonen 1985

Dodatna laboratorijska obrada koja može biti indicirana uključuje određivanje  $\beta$ -hCG kako bi se utvrdila možebitna trudnoća/izvanmaternična trudnoća koja, diferencijalnodijagnostički, može biti uzrokom simptoma, a taj podatak također može biti koristan i pri donošenju odluke o potrebi za hospitalizacijom pacijentice. Definitivna dijagnoza PID-a temelji se prvenstveno na kliničkim kriterijima. Opće prihvaćene su smjernice Središta za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Centers for*

*Disease Control and Prevention, CDC*) koje usmjeravaju liječnika u postavljanju dijagnoze.

Temeljni klinički kriteriji za dijagnozu PID-a sastoje se od minimalnih, dodatnih i definitivnih kriterija. Kombinacijom svih minimalnih kriterija i jednog dodatnog dobiva se dijagnostička točnost od otprilike 78%. Dodatkom dva dodatna točnost je oko 90%, odnosno 95% u slučaju prisutnosti svih dodatnih kriterija. S vremenom su se dijagnostički kriteriji za PID mijenjali budući da su u prošlosti bili prestrogi pa je velik dio pacijentica ostao nedijagnosticiran.

Tablica 2. Klinički kriteriji za dijagnozu PID-a

Minimalni kriteriji	Bolna osjetljivost donjeg dijela abdomena Bolnost na pomicanje vrata maternice Bolna osjetljivost adneksa
Dodatni kriteriji	Temperatura >38.3°C Pozitivan mikrobiološki nalaz cervikalnog obriska Ubrzana sedimentacija eritrocita Povišen C-reaktivni protein Leukocitoza >10 000 L/mm <sup>3</sup> Leukociti u vaginalnom sekretu
Definitivni kriteriji	U endometralnom bioptatu histopatološka dijagnoza endometritisa Ultrazvučni nalaz zadebljanih jajovoda ispunjenih tekućinom ili tuboovarijski kompleks Laparoskopijom se vizualiziraju eritem, edem i mukopurulentni eksudat tube

\*Preporuke Centers for Disease Control and Prevention, 2015.

Iako je dijagnoza postavljena na temelju kliničkih kriterija neopuzdana u odnosu na laparoskopski nalaz, svako odgađanje započinjanja liječenja predisponira ozbiljne posljedice. Stoga CDC preporučuje empirijsko liječenje kod spolno aktivnih mladih žena (25 godina ili mlađih) i drugih žena s rizikom od spolno prenosivih bolesti (višestruki spolni partneri ili povijest spolno prenosive bolesti) ako imaju bol u abdomenu ili donjem dijelu abdomena, ako se ne može utvrditi uzrok bolesti osim PID-a te ako je na bimanualnom pregledu zdjelice prisutan jedan ili više od sljedećih kriterija: bolnost pri pomicanju vrata maternice, bolna osjetljivost adneksa te bolna osjetljivost donjeg abdomena (*Centers for Disease Control and Prevention 2015*).

Navedeni pristup osigurava da se žene liječe na odgovarajući način te se smatra najjednostavnijim i najisplativijim. Dijagnozu nije potrebno potvrđivati opsežnijom dijagnostičkom obradom, no u slučaju postojanja indikacija, dodatna dijagnostička obrada može uključivati laparoskopiju, biopsiju endometrija, transvaginalni ultrazvuk te MR i CT.

## **10.1. LAPAROSKOPIJA I BIOPSIJA ENDOMETRIJA**

Endoskopska eksploracija trbušne šupljine omogućuje izravnu vizualizaciju gornjeg genitalnog trakta i precizno lociranje upale. Prve laparoskopske kriterije za dijagnozu akutnog salpingitisa postavili su Jacobson i Weström 1960-ih godina, a uključivali su izraženu hiperemiju stijenke jajovoda, edem te purulentni eksudat tube i peritubarne adhezije (Jacobson; Weström 1969).

Weström je na temelju laparoskopskih nalaza utvrdio korelaciju između jačine upalnog procesa i neplodnosti (Weström 1969).

Budući da je postavljanje dijagnoze isključivo na temelju kliničkih kriterija nepouzdanost, a laparoskopski nalaz s visokom pouzdanošću može potvrditi salpingitis, laparoskopija je dugo smatrana „zlatnim standardom” u dijagnostici PID-a te je njena primjena u kliničkoj praksi bila rutinska. Laparoskopski nalazi koristili su se i u svrhu procjene pouzdanosti kliničkih kriterija za

postavljanje dijagnoze PID-a. No, dijagnostička točnost laparoskopije prema nekim je autorima upitna. Utvrđeno je da uredan laparoskopski nalaz (odsutnost salpingitisa) ne isključuje mogućnost endometritisa. Prema istraživanju Sellors i sur., biopsija endometrija korištena je kao dopunska dijagnostička metoda (Sellors et al. 1991). Osjetljivost endometrijske biopsije varira ovisno o kriterijima od 89 do 92%, a specifičnost od 63 do 87% (Paavonen 1985; Kiviat 1990; Eckert 2002). No, unatoč dobroj osjetljivosti i specifičnosti, invazivnost zahvata i dugo čekanje nalaza vodeći su ograničavajući čimbenici primjene biopsije endometrija u kliničkoj praksi. Danas je laparoskopija prvenstveno rezervirana za slučajeve nesigurne dijagnoze, u slučaju sumnje na postojanje ekstragenitalne upale, kao i drugih stanja kao što izvanmaternična trudnoća te u slučaju izostanka odgovora na antimikrobnu terapiju. Laparoskopska dijagnostika korisna je i u žena s recidivima PID-a kako bi se isključila druga zbivanja (Simms 1993). U novije vrijeme zagovara se minimalno invazivni pristup s ciljem smanjenja traumatizacije tkiva. Stoga je danas minilaparoskopija metoda izbora u dijagnostici. U studiji Njavro i sur. ispitana je dijagnostička točnost primjene minilaparoskopa u dijagnostici PID-a (Njavro et al. 2012). U studiji je sudjelovalo dvadeset pacijentica koje su podvrgnute dijagnostičkoj minilaparoskopiji, a potom i standardnoj laparoskopiji 10 mm laparoskopom. Ispravna dijagnoza korištenjem minilaparoskopa postavljena je u 18 pacijentica, a naknadnom laparoskopijom i u preostale dvije (100%). Osjetljivost minilaparoskopske dijagnostike kretala se u rasponu od 75% do 100% u skupinama žena s nerazjašnjenom kroničnom zdjeličnom boli i ostalim posljedicama preboljelog PID-a.



## 10.2. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA

Uporaba ultrazvuka jedan je od temeljnih dijagnostičkih alata ginekološke struke. Ultrazvuk omogućuje visoku pouzdanost u dijagnosticiranju ginekoloških oboljenja, a zbog svoje neinvazivnosti, prihvaćen je i od strane pacijentica. Ultrazvučni nalaz salpingitisa detaljno je opisao Timor-Tritsch, a uključivao je dilataciju jajovoda, povećanu debljinu stijenke jajovoda (>5mm) te prisutnost peritonealne tekućine u zdjelici (Timor-Tritsch et al. 1998). Treba napomenuti da na samom početku upale nalaz može biti uredan te kako upala progredira, uočava se sve više znakova. U slučaju nepostojanja patološkog procesa, jajovodi se ne mogu vizualizirati ultrazvučnim pregledom budući da su jednakog odjeka kao okolno tkivo. Stoga jasna vizualizacija jajovoda može ukazivati na postojeći upalni proces. Napredovanjem upale može se intraluminalno uočiti hipoehoga tekućina koja označava purulentni sadržaj u jajovodima. Jajnici su uvećani i mogu sadržavati cistične strukture koje označavaju inficirane folikule. Osjetljivosti i specifičnosti ultrazvuka procjenjuje se različito, ovisno o studijama. Općenito, ima visoku specifičnost (97%), ali nisku osjetljivost (37%) (Boardman et al 1997). Dodavanje kolor doplera transvaginalnoj ultrasonografiji povećalo je njenu osjetljivost. Kolor dopler kod PID-a pokazuje viši protok ukazujući na tubarnu hiperemiju dok su vrijednosti indeksa pulsatilnosti uterinih arterija niže (Tinkanen et al. 1992). U studiji u kojoj je sudjelovalo 30 pacijentica s kliničkim simptomima PID-a potvrđenih laparoskopijom, dodatkom kolor doplera, osjetljivost pretrage bila je 100% (Molander et al. 2003). Ultrazvučna dijagnostika se u kliničkoj praksi najčešće koristi kao pomoćno dijagnostičko sredstvo za otkrivanje tuboovarijskog apscesa, zdjelčnih apscesa te piosalpinksa. U slučajevima kada se ultrazvučnim prikazom struktura ne može odrediti o kojem je patološkom supstratu riječ, prednost se daje minilaparoskopiji. Od velike je koristi i kao pomoćno sredstvo pri intervencijskim zahvatima u smislu punkcije i evakuacije gnojnog sadržaja.

### **10.3. MAGNETSKA REZONANCIJA I KOMPJUTORIZIRANA TOMOGRAFIJA**

Magnetska rezonancija je neinvazivna radiološka metoda koja se pokazala korisnom u dijagnostici PID-a zahvaljujući svojoj visokoj osjetljivosti i specifičnosti (Tukeva 1999). MR pruža detaljan prikaz zbijanja u zdjelici uključujući prikaz zadebljane stijenke jajovoda, hidrosalpinksa, piosalpinksa i tuboovarijskog apscesa te je posebno je koristan u slučaju postojanja diferencijalnodijagnostičkih dilema. U istraživanjima, MR je dao točnije podatke od ultrazvuka. Prema usporedbi podataka, osjetljivost MR-a u dijagnostici PID-a iznosila je 95%, sa specifičnošću od 89% (Tukeva 1999). Međutim, rutinska primjena u dijagnostici PID-a ograničena je njegovim nedostacima kao što su skupoća i nedostupnost pri ambulantnoj procjeni dijagnoze. Nalazi kompjutorizirane tomografije puno su manje zastupljeni u literaturi. Znakovi PID-a na CT-u uključuju suptilne promjene fascija zdjeličnog dna, zadebljane uterosakralne ligamente, upalne promjene jajovoda ili jajnika te nakupljanje slobodne zdjelične tekućine. Također se može uočiti i reaktivna upala okolnih zdjeličnih organa u slučaju progresije upale (Sam 2002). Vodeći nedostatak CT-a koji ga limitira u njegovoj široj primjeni jest izloženost ionizirajućem zračenju što može predstavljati značajan problem kod žena u reproduktivnoj dobi. Stoga, ukoliko je potrebna dodatna dijagnostika, autori preporučuju MR nad CT-om zbog veće ukupne točnosti te sigurnosti.

## **11. LIJEČENJE**

### **11.1. UVOD**

Odgovarajuće liječenje PID-a je složen proces i zahtijeva sveobuhvatni pristup. Suvremena načela liječenja ne uključuju samo medikamentno liječenje, već i praćenje pacijentice te liječenje njenog spolnog partnera. Prvenstveno je potrebno dobro poznavanje ginekološke anamneze pacijentice te procjena rizika spolno prenosivih bolesti kako bi se postavila točna i pravovremena dijagnoza. Jedan od ključnih čimbenika uspješnog liječenja jest rana primjena antimikrobne terapije (unutar 72

sata) jer svako odgađanje započinjanja liječenja može rezultirati povećanjem rizika za razvoj akutnih, kao i dugoročnih posljedica za reproduktivno zdravlje. Kašnjenje u započinjanju liječenja unutar tri dana od početka boli u donjem dijelu abdomena može rezultirati trostrukim povećanjem rizika za razvoj neplodnosti (Hillis et al. 1993). Stoga je bitno napomenuti da su terapijski ciljevi usmjereni ne samo na mikrobiološko i kliničko poboljšanje, već i na prevenciju dugotrajnih negativnih reperkusija na ženino reproduktivno zdravlje. Liječenje može biti medikamentno, intervencijsko i preventivno. Pri samom započinjanju liječenja, treba donijeti odluku o tome hoće li se ono provoditi ambulantno ili je potrebna hospitalizacija pacijentice. U prošlosti je široko zagovaran stav da sve pacijentice budu hospitalizirane zbog parenteralne primjene antimikrobnih lijekova. No, od 1980-ih godina dolazi do usmjeravanja prema ambulantnim oblicima liječenja što je rezultiralo smanjenjem broja hospitaliziranih slučajeva za 68% (Sutton 2005; Rein 2000). Višestrukim kliničkim studijama nije dokazana značajna razlika u učinkovitosti peroralne i parenteralne terapije. Prema podacima najveće randomizirane kliničke studije o liječenju PID-a u Sjedinjenim Američkim Državama, PEACH, ne postoje statistički značajne razlike u učestalosti recidiva, kronične zdjelice boli, ektopične trudnoće u ambulantno i bolnički liječenih pacijentica (Ness et al. 2002). Stoga smjernice CDC-a prvenstveno zagovaraju ambulantno liječenje, dok se odluka o potrebi za hospitalizacijom treba temeljiti na odgovarajućim kriterijima navedenima u tablici 3 (Workowski et al. 2015).

Tablica 3. Kriteriji za hospitalizaciju

Hitni kirurški slučajevi ne mogu biti isključeni
Tubeovarijski apsces
Trudnoća
Teška bolest, mučnina i povraćanje ili visoka temperatura
Pacijentica ne može pratiti ili tolerirati ambulantni režim
Izostanak kliničkog odgovora na peroralnu terapiju

\*Preporuke Centers for Disease Control and Prevention, 2015.

Iako se u starim smjernicama navodi nužnost hospitalizacije adolescenata s PID-om, zbog nedostatka dokaza o boljem ishodu u slučaju hospitalizacije, revizija CDC-a iz 2010. ne navodi adolescenciju kao kriterij za hospitalizaciju i sugerira da bi se odluka o hospitalizaciji adolescenata trebala temeljiti na istim kriterijima koji se koriste za starije žene (*Centers for Disease Control and Prevention, 2010*).

Određene studije pokazale su da trudnice s PID-om imaju visoku stopu perinatalnog mortaliteta, zbog čega je nužna hospitalizacija u ove skupine pacijentica (Blanchard 1987; Yip 1993).

Pacijentice s tuboovarijskim apscesom moraju biti hospitalizirane kako bi se pratio razvoj možebitnih komplikacija u smislu ruptur apscesa i razvoja sepse te pravovremeno pristupilo intervencijskom zahvatu. Ukoliko nijedno od stanja navedenih u tablici nije prisutno, započinje se ambulantno liječenje.

## **11.2.      MEDIKAMENTNO LIJEČENJE**

Režimi antimikrobnog liječenja PID-a temelje se na najnovijim spoznajama o polimikrobnoj etiologiji PID-a te moraju osigurati djelotvornost protiv širokog spektra patogena. CDC izdaje smjernice prema kojima svi režimi koji se koriste za liječenje trebaju biti usmjereni protiv najčešće prisutnih uzročnika, *N. gonorrhoeae* i *C. trachomatis*. Liječenje navedenih uzročnika treba biti osigurano i u slučaju negativnog nalaza endocervikalnog brisa jer to ne isključuje infekciju gornjeg reproduktivnog trakta. Terapija klamidijske infekcije je jednostavna. Prema smjernicama CDC-a preporuča se jednokratno uzimanje 1 g azitromicina ili 7 dana dva puta dnevno po 100 mg doksiciklina (*Centers for Disease Control and Prevention 2017*). Terapija gonokokne infekcije promijenila se posljednjih godina s režima temeljenih na fluorokinolonu zbog pojave fluorokinolonske rezistencije (Workowski 2006). Pojava fluorokinolonske rezistencije ograničena

je na određena geografska područja s najvišim stopama (46 do 92,5 %) u Kini, Japanu, Koreji, Filipinima, Singapuru i Vijetnamu, ali i Engleskoj, Walesu, Australiji i Kaliforniji (*Centers for Disease Control and Prevention 2004*). Sukladno tome, 2007. godine dolazi do ukidanja korištenja kinolona za liječenje gonoreje te se koriste cefalosporini treće generacije (ceftriakson, cefuroksim, cefiksim). Međutim, izvješća iz 2012. godine ukazuju na povećanje učestalosti rezistentncije na cefiksim (Katz 2012). No, unatoč zabrinutosti oko rezistencije *N. gonorrhoeae* na dostupne cefalosporine, prema smjernicama CDC-a, ostaje njihova upotreba.

Potreba za liječenjem bakterijske vaginoze u žena s PID-om još nije definitivno utvrđena.

Povezanost između mikroorganizama prisutnih u bakterijskoj vaginozi i PID-a dokazana je brojnim studijama, stoga autori predlažu su da se u režime liječenja uključe i antimikrobna sredstva djelotvorna protiv anaeroba prisutnih u bakterijskoj vaginozi (Ness et al. 2004). Međutim, još uvijek nije jasno može li se liječenjem bakterijske vaginoze smanjiti učestalost PID-a. Prema Eckertu i sur., u visokorizičnih pacijentica došlo je do kliničkog poboljšanja nakon korištenja antimikrobnih lijekova s antianaerobnom aktivnošću (Eckert et al. 2004). Budući da je bakterijska vaginoza široko prisutna u pacijentica s PID-om, a nema dovoljno dokaza o uspješnosti režima koji ne uključuju antianaerobne režime, službeni je stav CDC-a da treba razmotriti mogućnosti primjene antianaerobnih režima sve dok se kliničkim istraživanjima ne dokaže uspješnost liječenja antibioticima koji ne uključuju antianaerobnu aktivnost.

### 11.2.1. AMBULANTNO LIJEČENJE

Ambulantno liječenje PID-a trenutno je najčešće korišteni pristup. Terapijski protokol ambulantnog liječenja bazira se na smjernicama CDC-a, navedenima u tablici. Ceftriakson i cefoksitin pokazali su izvrsne kliničke i mikrobiološke rezultate. No, Walker i Wiesenfeld primijetili su ograničenu djelotvornost protiv anaeroba navedenim cefalosporinima treće generacije, dok cefoksitin (druga generacija cefalosporina) pokazuje nešto bolje rezultate (Walker; Wiesenfeld 2006). Stoga, autori preporučuju dodavanje metronidazola režimima liječenja koji uključuju cefalosporine treće generacije kako bi se osigurala anaerobna pokrivenost i liječenje bakterijske vaginoze. Azitromicin je u jednoj randomiziranoj studiji pokazao bolji ishod u usporedbi sa standardnim režimima, sa stopom izlječenja od 97 do 98%, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s metronidazolom i doksiciklinom (Bevan et al 2003). Prednost korištenja azitromicina leži i u jednokratnom doziranju što osigurava visoku suradljivost bolesnika. Kliničko poboljšanje očekuje se unutar 72 sata od početka terapije. Ukoliko ono izostane, preporučuje se daljnja evaluacija, procjena antimikrobnog režima te eventualno dodatna dijagnostika u svrhu procjene postojanja komplikacija ili alternativne dijagnoze. Zbog velike mogućnosti reinfekcije, preporučuje se ponavljanje testiranja na *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* tri do dvanaest mjeseci nakon završetka liječenja, bez obzira na to jesu li njihovi spolni partneri liječeni (Hosenfeld 2009).

Tablica 4. Ambulantno liječenje PID-a

Protokol A	Protokol B
levofloksacin 500 mg x 1 / 14 dana ILI ofloksacin 400 mg 2x1 / 14 dana +/- metronidazol 500 mg 2x1 / 14 dana	ceftriakson 250 mg im. jednokratno+doksiciklin 100 mg 2x1 / 14 dana ILI cefoksitin 2 g im. jednokratno i probenecid 1 g per os jednokratno + doksiciklin 100 mg 2x1 / 14 dana +/- metronidazol 500 mg 2x1 / 14 dana ILI cefalosporin 3. generacije (npr. ceftizoksim ili cefotaksim) + doksiciklin 100 mg 2x1 / 14 dana +/- metronidazol 500 mg 2x1 / 14 dana

\*Preporuke Centers for Disease Control and Prevention: "Sexually transmitted diseases

treatment guidelines 2015."

## 11.2.2. BOLNIČKO LIJEČENJE

Prema preporukama CDC-a u bolničkim uvjetima liječenje treba započeti intravenskom aplikacijom cefoksitina do kliničkog oporavka pacijentice, nakon čega treba nastaviti peroralnu terapiju doksiciklinom (2x 100 mg dnevno) do ukupnog trajanja antibiotske terapije od 14 dana. Također, kad god je to moguće, potrebno je primjeniti doksiciklin peroralno budući da intravenska primjena može uzrokovati bol na mjestu aplikacije, a nema razlike bioraspoloživosti u odnosu na put primjene. Režim koji uključuje klindamicin/gentamicin daje se tijekom barem 24 sata nakon što bolesnica pokaže značajno kliničko poboljšanje. Nakon toga se nastavlja s primjenom doksiciklina 100 mg *per os* svakih 12 h ili klindamicina 450 mg *per os* četiri puta dnevno tijekom sveukupno 14 dana liječenja. U slučajevima tuboovarijskoga apscesa, za kontinuiranu terapiju treba koristiti klindamicin (450 mg *per os* svakih 6 sati) ili metronidazol (500 mg *per os* svakih 6 sati) kako bi se osigurala učinkovitija zaštita od anaerobnih bakterija. Iako postoji zabrinutost zbog povećane rezistencije anaerobnih bakterija na klindamicin (posebice *Bacetroides fragilis*), višestruke kliničke studije pokazale su uspješne rezultate s režimima koji sadrže klindamicin, stoga on ostaje komponenta u jednom od preporučenih režima parenteralnog liječenja prema CDC-u (Aldridge 2001; Beigi 2004). Nekoliko je kliničkih studija ispitivalo alternativne režime liječenja. Primjena ampicillin-sublaktama (3 g i.v. svakih 6 sati) pokazala se djelotvornom protiv anaeroba te nije uočena pojava rezistencije (Walker; Wiesenfeld 2007). Djelotvorna je također i protiv *N. gonorrhoeae*. Primjenu ampicilina treba kombinirati s istodobnom primjenom doksiciklina (100 mg *per os* ili i.v. svakih 12 sati), kako bi se osigurala djelotvornost protiv *C. trachomatis*. Smjernice CDC-a za bolničko liječenje prikazane su u Tablici 6.



Tablica 5. Bolničko liječenje PID-a

Protokol A	Protokol B	Alternativni protokoli
cefotetan 2 g iv. 2x1 ILI cefoksitin 2 g iv. 4x1 + doksiciklin 100 mg per os ili iv. 2x1	klindamicin 900 mg iv. 3x1 + gentamicin 2 mg/kg, nastaviti 1,5 mg/kg 4x iv. ili im.	levofloksacin 500 mg iv. 1x1 +/- metronidazol 500 mg iv. 3x1 ILI ofloksacin 400 mg iv. 2x1 +/- metronidazol 500 mg iv. 3x1 ILI ampicilin / sulbaktam 3 g iv. 4x1 + doksiciklin 100 mg per os ili iv. 2x1

\*Preporuke Centers for Disease Control and Prevention: “Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015.”

### 11.3. INTERVENCIJSKO LIJEČENJE

Iako nije učestalo u kliničkoj praksi, intervencijsko liječenje može biti indicirano u određenim slučajevima. Pritom je važno da se na temelju procjene kliničkog stanja te reproduktivske anamneze pacijentice donese odluka o opsežnosti zahvata. Izbor intervencijskog pristupa ovisit će prvenstveno o reproduktivskoj anamnezi pacijentice pa se u mlađe pacijentice prvenstveno zagovara minimalno invazivni zahvat, dok se u starije pacijentice koja više neće rađati može pristupiti radikalnijim metodama (histerektomija s obostranom adnektomijom). Laparoskopija omogućuje razrješavanje adhezija, evakuaciju gnojnog sadržaja, postavljanje drenaže i dr. U slučaju postojanja piosalpinksia, tuboovarijskog apscesa ili zdjeličnih apscesa može se, pod nadzorom ultrazvuka, učiniti punkcija i evakuacija gnojnog sadržaja, što se po potrebi može i ponavljati. Uputno je i mikrobiološki analizirati sadržaj. U slučaju postojanja znakova akutnog abdomena, hemodinamske nestabilnosti te suspektne rupture tuboovarijskog apscesa indiciran je hitan kirurški zahvat. U slučaju da se radi o tuboovarijskom apscesu, u hemodinamski stabilnih pacijentica, preporučuje se bolničko promatranje najmanje 24 sata u svrhu praćenja ranih znakova sepse ili pri postojanju sumnje na rupturu apscesa. Primjena antimikrobne terapije djelotvorna je u 80 do 84% pacijentica (Landers 1983; Reed 1991). U slučaju da unutar 72 sata od početka primjene antimikrobne terapije ne nastupi kliničko poboljšanje, pristupa se minimalno invazivnoj drenaži apscesa ili kirurškom liječenju. Uvijek se preferira pošteđni zahvat, dok kirurška intervencija ostaje rezervirana za slučajeve suspektne rupture te kod izostanka odgovora na terapiju. Potreba za kirurškom intervencijom rjeđa je u manjih apscesa te je prema jednoj studiji ona bila potrebna u 20% žena s apscesom veličine 4-6 cm te u 60% onih s apscesom većim od 10 cm (Reed et al. 1991). Prema jednoj studiji, pravovremena transvaginalna ultrazvučna aspiracija u kombinaciji s antimikrobnom terapijom, spriječila je potrebu za kirurškom intervencijom u 93% slučajeva (Gjelland et al. 2005). Nakon postizanja kliničkog i mikrobiološkog poboljšanja, od iznimne je važnosti daljnje praćenje pacijentice, ali i adekvatno liječenje njenog spolnog partnera. Kako bi se transmisija uzročnika

svela na najmanju moguću mjeru, važno je uputiti pacijenticu na suzdržavanje od spolnog odnosa sve do prestanka uzimanja terapije. Prema preporukama CDC-a, muške spolne partnere žena kojima je dijagnosticiran PID, treba pregledati i liječiti ako su imali seksualni kontakt s pacijenticom tijekom prethodnih 60 dana. Ako je posljednji seksualni odnos bio > 60 dana prije pojave simptoma, treba liječiti posljednjeg spolnog partnera. Treba naglasiti da su muški partneri žena koje imaju PID uzrokovan klamidijom ili gonokokom često asimptomatski, no unatoč tome potrebno ih je liječiti empirijski odgovarajućim režimima koji su učinkoviti protiv *N. gonorrhoeae* i *C. trachomatis*, bez obzira na etiologiju PID-a.

## **12. PREVENCIJA I SAVJETOVANJE**

Pravovremeno započinjanje liječenja jedan je od ključnih čimbenika koji mogu doprinijeti smanjenju opasnih posljedica PID-a. No, sve se više ističe važnost primarne prevencije u svrhu zaštite reproduktivnog zdravlja. Zbog povezanosti s uzročnicima spolno prenosivih bolesti, jedna od najvažnijih zaštitnih mjera prevencije uključuje zaštitu od transmisije uzročnika korištenjem metoda barijerne kontracepcije. Dokazano je da savjetovanje o korištenju prezervativa može značajno doprinijeti smanjenju rizika obolijevanja od PID-a (Ness et al. 2004). Međutim, analize su pokazale da adolescenti najčešće nisu adekvatno educirani o toj metodi zaštite. U Sjedinjenim Američkim Državama tek 35% srednjoškolaca prošlo je edukaciju o korištenju kontracepcije (Guttmacher Institute American Teens' Sources of Sexual Health Education, 2016). Nedostatna edukacija posljedično dovodi i do neprepoznavanja simptoma PID-a od strane pojedinca. Prema analizi Nacionalnog istraživanja mladih u dobi od 15. do 25. godine, 41,8% mladih smatralo je da nisu izloženi riziku od spolno prenosivih bolesti (Cuffe et al. 2016). Istraživanje o adolescentima u SAD-u pokazalo je liječnici obično ne razgovaraju s adolescentima o spolnom odgoju te da 55% učenika

pretražuje informacije putem interneta koje često pokazuju netočne podatke (Guttmacher Institute American Teens' Sources of Sexual Health Education 2016). Drugi problem koji je često zanemaren uključuje stigmatiziranost pacijenata i zabrinutost oko povjerljivosti podataka. Prema jednom istraživanju, 60,1% muškaraca i 39,9% žena nije sudjelovalo u programima probira na spolno prenosive infekcije zbog zabrinutosti oko povjerljivosti podataka (Cuffe et al. 2016). To je posebno važno za skupinu adolescenata jer može biti ograničavajući čimbenik u traženju odgovarajuće liječničke skrbi (Guttmacher Institute American Teens' Sources of Sexual Health Education, 2016).

### **13. PROGRAMI RANOG OTKRIVANJA BOLESTI**

PID je vodeći uzročnik neplodnosti tubarnog faktora. Budući da je većina infekcija asimptomatska te bi mogla proći nedijagnosticirano, uvođenjem programa probira, kao važne javnozdravstvene mjere, nastoji se detektirati vodeće patogene odgovorne za nastanak kliničkog sindroma kako bi se pravovremenim liječenjem spriječila ascenzija uzročnika i posljedične komplikacije (Stamm 2008). Vodeći uzročnik PID-a, kao i glavni čimbenik rizika za razvoj neplodnosti u sklopu PID-a je klamidijska infekcija. Ona predstavlja globalni javnozdravstveni problem zbog a) visoke učestalosti, b) veće pojavnosti u mladim adolescentica, c) otežanog prepoznavanja infekcije zbog čestog asimptomatskog tijeka, d) visoke sklonosti oštećenju jajovoda i posljedične tubarne neplodnosti, e) visokih troškova liječenja komplikacija. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije, godišnje u svijetu od klamidijaze oboli 90 milijuna ljudi. Infekciji su najviše izložene žene mlađe od 25 godina života, zbog bihevioralnih čimbenika, ali i bioloških predispozicija. Istraživanja pokazuju da u 8 do 10% žena s klamidijskom infekcijom postoji rizik od razvoja PID-a ukoliko se ne liječe (Herzog et al. 2012). CDC procjenjuje da troškovi dijagnostike i terapije klamidijske infekcije te liječenja posljedica neplodnosti uzrokovanih klamidijom iznose oko 701 milijun američkih dolara (*Centers for Disease Control and Prevention, 2010*). Zbog evidentnih

dokaza da postoji potreba za uvođenjem preventivnih mjera, sve se više raspravlja o isplativosti uvođenja programa probira (eng. *screening*) na klamidijsku infekciju. CDC preporučuje provođenje probira od 1993. godine (*Centers for Disease Control and Prevention, 1993*). Price i sur. procijenili su da se 61% zdjelčnih upalnih bolesti povezanih s klamidijom može spriječiti zahvaljujući godišnjem probiru i liječenju (Price et al. 2016). Analize troškova i efikasnosti generalnog probira na klamidijsku infekciju, pokazale su da ne postoji potreba za širokom obradom u populaciji te se prema preporukama Udruženja ginekologa i opstetričara SAD-a, provodi ciljani probir visokorizične populacije. Ulaganje u ove preventivne mjere pokazalo se financijski isplativijim za zdravstveni sustav od liječenja posljedica klamidijske infekcije. U Republici Hrvatskoj je u sklopu Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije (NZJZ) provedena studija s ciljem utvrđivanja potrebe za provođenjem probira na klamidiju u žena mlađih od 25 godina života (Kaliterna,2012). U studiji je sudjelovalo 500 žena kojima su uzeti uzorci obriska endocerviksa za direktno kvalitativno otkrivanje plazmidne DNK C. Trachomatis PCR metodom. Od ukupnog broja testiranih uzoraka obrisaka cerviksa, njih 7 bilo je pozitivno na C.trachomatis (1,4%). U skupini žena mlađih od 25 godina, njih 10,3% je bilo pozitivno na C.trachomatis, dok je u skupini žena starijih od 25 godina 0,7% pozitivno na C.trachomatis. Zaključak autora je da je infekcija klamidijom statistički značajno češća u skupini mlađih od 25 godina. Ukazuju i na činjenicu da je većina ispitanika bila starija od 25 godina što upućuje na to da žene mlađe od 25 godina rjeđe odlaze na redovite ginekološke preglede, što je zabrinjavajuće budući da su one pod najvećim rizikom od infekcije klamidijom. Stoga provođenje probira omogućuje i obavljanje sistematskih pregleda u najrizičnijoj skupini. Obzirom na dokazanu potrebu identificiranja asimptomatskih žena, uz dostupnost neinvazivnih molekularnih pretraga na DNK klamidije iz uzorka urina, što dodatno olakšava provođenje probira adolescentne populacije, službene smjernice CDC-a preporučuju godišnji probir na klamidiju za sve spolno aktivne žene mlađe od 25 godina i žene  $\geq 25$  godina s povišenim rizikom od infekcije, a USPSTF (*U.S. Preventive Services Task Force*) također preporučuje probir na gonoreju u žena visokog rizika za infekciju. Probir žena mlađih od 25 godina na C. trachomatis svrstan je među najisplativije preventivne mjere. Prema podacima o učinkovitosti

zdravstvene zaštite (eng. *Healthcare Effectiveness Data and Information Set, HEDIS*), probir na klamidijsku infekciju među spolno aktivnim ženama u dobi od 16. do 24. godine, povećao se s 23,1% u 2001. godini na 47% u 2014. godini (*Healthcare Effectiveness Data and Information Set, 2015*). Herzog i sur. sugeriraju da bi pad prevalencije klamidijske infekcije u populaciji kao rezultat antimikrobnog liječenja, mogao posredno utjecati na učestalost PID-a (Herzog et al.2013). Gottlieb i sur. sugeriraju da bi pravovremeno liječenje dovelo do kraćeg prosječnog trajanja infekcije što bi moglo rezultirati padom prevalencije PID-a neovisno o prevalenciji klamidije (Gottlieb et al. 2013). Iako podaci studija ukazuju da probir na klamidijsku infekciju može smanjiti rizik od PID-a, zbog zabrinjavajuće kvalitete dokaza u nekim studijama, ovo pitanje ostaje otvorenim za buduća istraživanja.

#### **14. ZAKLJUČAK**

U proteklih trideset godina došlo je do značajnog napretka u razumijevanju mikrobiološke etiologije i patogeneze PID-a što je rezultiralo korištenjem antimikrobnih lijekova širokog spektra djelovanja, a napredak medicinske tehnologije omogućio je korištenje osjetljivijih dijagnostičkih testova u svrhu detekcije vodećih patogena. Sve to rezultiralo je značajnim smanjenjem hospitalizacija (uz smanjenje troškova bolničkog liječenja) te potreba kirurškog liječenja, a mortalitet je gotovo eliminiran. Razumijevanje važnosti ranog prepoznavanja infekcije dovelo je do uvođenja programa probira na vodeće uzročnike spolno prenosivih bolesti. Ova mjera omogućila je detekciju uzročnika u ranoj fazi s pravovremenim započinjanjem liječenja. Unatoč napretku u borbi protiv PID-a, on je i dalje vrlo važan javnozdravstveni problem. Sve više se uočava značaj mjera primarne i sekundarne prevencije s ciljem smanjenja prevalencije PID-a i njegovih posljedica. Javlja se sve veća potreba za provođenjem obrazovnih kampanja koje mogu rezultirati povećanjem senzibiliteta pojedinca na odgovorno spolno ponašanje, pravovremeno traženje skrbi i donošenje odluka. Stoga prioritetni ciljevi smanjenja prevalencije PID-a u populaciji uključuju unaprijeđenje zdravstvene pismenosti

društva u cjelini, ali i osnaživanja pojedinca u brizi za vlastito zdravlje, podizanjem svijesti o važnosti prevencije, ranog prepoznavanja simptoma te pravovremenog traženja medicinske skrbi.

## **15. ZAHVALE**

Prvenstveno zahvaljujem svojoj obitelji na pruženoj podršci i razumijevanju te također svojim prijateljima i kolegama, kao i svima koji su mi bili oslonac tijekom studiranja. Posebno zahvaljujem svom mentoru, doc.dr.sc. Vladimiru Banoviću, na pristupačnosti i uputstvima tijekom pisanja rada.



## 16. POPIS LITERATURE

- Kreisel K, Torrone E, Bernstein K, Hong J, Gorwitz R. Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age United States, 2013–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:80–83.
- Owusu-Edusei K, Chesson HW, Gift TL, et al. The estimated direct medical cost of selected sexually transmitted infections in the United States, 2008. *Sex Transm Dis* 2013;40:197–201.
- Forslin L, Falk V, Danielsson Changes in the incidence of acute gonococcal and nongonococcal salpingitis: a five-year study from an urban area of central Sweden. *Br J Vener Dis.* 1978; 54: 247-250
- Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D Decreasing incidences of gonorrhoea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease in: A 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex Transm Dis.* 23. ; 1996: 384-391
- Ripa T, Forslin L, Danielsson D, Falk V Frequency of gonococcal and chlamydial infections in patients with laparoscopically verified acute salpingitis in 1970 and 1980; epidemiological considerations in: Mardh PA Holmes KK Oriel JD Piot P Schachter J *Chlamydial Infections.* Elsevier Biomedical Press, Amsterdam; 1982: 179-182
- SWEET RL. Role of Bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20(Suppl 2): 271-5.
- Rolfs RT, Galaid EI, Zaidi AA. Pelvic inflammatory disease: Trends in hospitalizations and office visits, 1979 through 1988 *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Mar;166(3):983-90.
- Owusu-Edusei K, Jr, Bohm MK, Chesson HW, Kent CK. Chlamydia screening and pelvic inflammatory disease: Insights from exploratory time-series analyses. *Am J Prev Med.* 2010;38(6):652–7.

- French CE, Hughes G, Nicholson A, Yung M, Ross JD, Williams T, Soldan K. Estimation of the rate of pelvic inflammatory disease diagnoses: trends in England, 2000-2008. *Sex Transm Dis.* 2011 Mar;38(3):158-62.
- Stamm W, Guinan M, Johnson C et al. Effect of treatment regimens for *Neisseria gonorrhoeae* on simultaneous infection with *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* 1984;310:545-9
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2018-tablicni-podaci/>
- European Centre for Disease Prevention and Control, 2017. Dostupno na adresi: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/presentation-annual-epidemiological-report-2017-sexually-transmitted-diseases>
- Eschenbach DA, Buchanan TM, Pollock HM. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. *New England Journal of Medicine.* 1975;293(4):166–171.
- Sweet RL, Draper DL, Schachter J. Microbiology and pathogenesis of acute salpingitis as determined by laparoscopy: what is the appropriate site to sample? *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1980;138(7):985–989.
- Paavonen J, Teisala K, Heinonen PK. Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1987;94(5):454–460
- Brunham RC, Binns B, Guijon F, et al. Etiology and outcome of acute pelvic inflammatory disease. *Journal of Infectious Diseases.* 1988;158(3):510–517
- Šimunić V. Izvanmaternična trudnoća. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost; Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 657-70.

- Bevan C, Johal B, Mumtaz G, et al. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort *Obstet Gynaecol* 1995;102:407-14.
- Heinonen PK, Miettinen A. Laparoscopic study on the microbiology and severity of acute pelvic inflammatory disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;57(2):85–9.
- Taylor-Robinson D, Jensen JS, Svenstrup H, Stacey CM. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2012;23(1):18–24.
- Eschenbach DA , Buchanan TM , Pollock HM et al. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1975; 293: 166-171
- Sweet RL, Draper DL, Hadley WK Etiology of acute salpingitis: influence of episode, number and duration of symptoms. *Obstet Gynecol.* 1981; 58: 62-68
- Hemsell DL, Nobles BJ, Heard MC, Hemsell PG Upper and lower reproductive tract bacteria in 126 women with acute pelvic inflammatory disease in: Microbial susceptibility and clinical response to four therapeutic regimens. *J Reprod Med.* 33. ; 1988: 799-805
- Hebb JK, Cohen CR, Astete SG, Bukusi EA, Totten PA. Detection of novel organisms associated with salpingitis, by use of 16s rDNA polymerase chain reaction. *J Infect Dis.* 2004;190(12):2109–20
- Georgijević A, Cjukić-Ivancević S, Bujko M. Bacterial vaginosis. Epidemiology and risk factors. *Srp Arh Celok Lek.* 2000 Jan-Feb;128(1-2):29-33.
- Paavonen J, Teisala K, Heinonen PK. Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1987;94(5):454–460.
- Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;39(7):990–995.

- Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstetrics and Gynecology*. 2004;104(4):761–769
- Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP, Johnson D. Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994;170(4):1008–1017.
- Eschenbach D. Treatment of pelvic inflammatory disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(7):961–963
- Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010;59(12 RR):63–67.
- Hillier SL, Kiviat NB, Hawes SE, et al. Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996;175(2):435–441.
- 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(4):761–9.
- Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peipert J, 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(5):929–37
- Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):990–5.
- Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *Journal of Infectious Diseases*. 2003;187(4):650–657.
- Haggerty CL, Totten PA, Astete SG, et al. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial *Mycoplasma genitalium* and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease. *Sexually Transmitted Infections*. 2008;84(5):338–342.

- Moller BR, Taylor-Robinson D, Furr PM, Freundt EA. Acute upper genital-tract disease in female monkeys provoked experimentally by *Mycoplasma genitalium* . *British Journal of Experimental Pathology*. 1985;66(4):417–426.
- 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(1):41–47.
- Haggerty CL, Totten PA, Astete SG, et al. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial *Mycoplasma genitalium* and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease. *Sexually Transmitted Infections*. 2008;84(5):338–342.
- Sweet RL. Pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis*. 1986;13(3 Suppl):192–8.
- Grigore M, Indrei A. The role of heat shock proteins in reproduction. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2001 Oct-Dec;105(4):674-6
- Risch H, Howe G. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:447-51.
- Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis*. 2010;201(suppl 2): S134–S155.
- GUASCHINO S, DE SETA F. Update on Chlamydia trachomatis. *Annals New York Academy of Sciences* 2000; 900: 293-300.
- Gottlieb SL, Berman SM, Low N. Screening and treatment to prevent sequelae in women with Chlamydia trachomatis genital infection: how much do we know? *J Infect Dis*. 2010;201(suppl 2): S156–S167.
- Buchan H, Vessey M, Goldacre M, et al. Morbidity following pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynaecol* 1993; 100:558-62

- Haggerty CL, Peipert JF, Weitzen S, Hendrix SL, Holley RL, Nelson DB, et al. Predictors of chronic pelvic pain in an urban population of women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis.* 2005;32(5):293–9
- Safrin S, Schachter J, Dahrouge D, Sweet R, Long-term sequelae of acute pelvic inflammatory disease A retrospective cohort study April 1992 Volume 166, Issue 4, Pages 1300–1305
- Haggerty CL, Peipert JF, Weitzen S, Hendrix SL, Holley RL, Nelson DB, Randall H, Soper DE, Wiesenfeld HC, Ness RB; PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) Study Investigators. Predictors of chronic pelvic pain in an urban population of women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis.* 2005 May;32(5):293-9.
- Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V, Bandera EV, Doherty JA, Høgdall E, Webb PM, Jordan SJ, Rossing MA, Wicklund KG, Goodman MT, Modugno F, Moysich KB, Ness RB, Edwards RP, Schildkraut JM, Berchuck A, Olson SH, Kiemeny LA, Massuger LF, Narod SA, Phelan CM, Anton-Culver H, Ziogas A, Wu AH, Pearce CL, Risch HA, Jensen A; , on behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies. *Am J Epidemiol.* 2017 Jan 1;185(1):8-20.
- Zhou Z, Zeng F, Yuan J, Tang J, Colditz GA, Tworoger SS, Trabert B, Su X. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2017 May;28(5):415-428.
- Rasmussen CB, Jensen A, Albieri V, Andersen KK, Kjaer SK. Increased risk of borderline ovarian tumors in women with a history of pelvic inflammatory disease: A nationwide population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2016 Nov;143(2):346-351.
- Wasserheit JN. The significance and scope of reproductive tract infections among Third World women. *Suppl Int J Gynecol Obstet.* 1989; 3:145–168

- Sweet RL. Microbiology. In: Sweet RL, Wiesenfeld HC, editors. *Pelvic Inflammatory Disease*. London, UK: Taylor & Francis; 2006. pp. 19–48.
- Patton DL, Kuo CC. Histopathology of chlamydia trachomatis salpingitis after primary and repeated reinfections in the monkey subcutaneous pocket model. *J Reprod Fertil*. 1989;85(2):647–56.
- Peeling RW, Kimani J, Plummer F, Maclean I, Cheang M, Bwayo J, et al. Antibody to chlamydial hsp60 predicts an increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis*. 1997;175(5):1153–8.
- Ness RB, Soper DE, Richter HE, Randall H, Peipert JF, Nelson DB, et al. Chlamydia antibodies, chlamydia heat shock protein, and adverse sequelae after pelvic inflammatory disease: The pid evaluation and clinical health (peach) study. *Sex Transm Dis*. 2008;35(2):129–35
- Pospíšil L, Canderle J, Stroblová H, Unzeitig V, Huser M. Evidence of antibodies against the chlamydial heat shock protein (cHSP60) in women from "in vitro" fertilization program]. *Ceska Gynekol*. 2004 Jul;69(4):253-7.
- Hillis SD, Joesoef R, Marchbanks PA, Wasserheit JN, Cates W, Westrom L. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993;168(5):1503–1509.
- Westrom 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*. 1992;19(4):185–92.
- Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1975;121(5):707–713

- Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Joesoef MR, Peterson HB, Westrom L. Severity of pelvic inflammatory disease as a predictor of the probability of live birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 May;178(5):977-81.
- Igra V. Pelvic inflammatory disease in adolescents. *AIDS Patient Care STDS.* 1998 Feb;12(2):109-24.
- Gray-Swain MR, Peipert JF. Pelvic inflammatory disease in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006 Oct;18(5):503-10.
- Simms I, Stephenson JM, Mallinson H, Peeling RW, Thomas K, Gokhale R, et al. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect.* 2006;82(6):452–7.
- Marchbanks PA, Lee NC, Peterson HB. Cigarette smoking as a risk factor for pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Mar;162(3):639-44.
- Cuffe KM, Newton-Levinson A, Gift TL, McFarlane M, Leichter JS. Sexually transmitted infection testing among adolescents and young adults in the United States. *J Adolesc Health.* 2016;58(5):512–519.
- Terao M, Koga K, Fujimoto A, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Yano T, Kozuma S. Factors that predict poor clinical course among patients hospitalized with pelvic inflammatory disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Feb;40(2):495-500.
- Heaton FC, Ledger WJ. Postmenopausal tuboovarian abscess. *Obstet Gynecol.* 1976;47(1):90–4.
- Protopapas AG, Diakomanolis ES, Milingos SD, Rodolakis AJ, Markaki SN, Vlachos GD, et al. Tubo-ovarian abscesses in postmenopausal women: Gynecological malignancy until proven otherwise? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114(2):203–9.



- Ness RB, Keder LM, Soper DE, Amortegui AJ, Gluck J, Wiesenfeld H, et al. Oral contraception and the recognition of endometritis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(3):580–5.
- Wolner-Hanssen P, Svensson L, Mardh PA, Westrom L. Laparoscopic findings and contraceptive use in women with signs and symptoms suggestive of acute salpingitis. *Obstet Gynecol.* 1985;66(2):233–8.
- Meirik O. Intrauterine devices—upper and lower genital tract infections. *Contraception.* 2007;75(suppl 6): S41–S47.
- Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al., editors. *Sexually Transmitted Diseases.* 4th ed. New York: McGraw Hill; 2008. pp. 575–594.
- Price MJ, Ades AE, Soldan K, et al. The natural history of *Chlamydia trachomatis* infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. *Health Technol Assess.* 2016;20(22):1–250.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: recommendations and rationale. *Am J Prev Med.* 2001;20(3 suppl):90–4.
- Gottlieb SL, Xu F, Brunham RC. Screening and treating *Chlamydia trachomatis* genital infection to prevent pelvic inflammatory disease: interpretation of findings from randomized controlled trials. *Sex Transm Dis.* 2013;40(2):97–102.
- Zaher B, Cantor AG, Pappas M, Daeges BA, Nelson HD. Screening for gonorrhea and chlamydia: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014;161(12):884–893.
- Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 1996; 334(21): 1362–1366.

- Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A, et al. Randomised controlled trial of screening for *Chlamydia trachomatis* to prevent pelvic inflammatory disease: The POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ* 2010; 340: c1642.
- Owusu-Edusei K Jr, Bohm MK, Chesson HW, Kent CK. Chlamydia screening and pelvic inflammatory disease: Insights from exploratory time-series analyses. *Am J Prev Med.* 2010 Jun;38(6):652-7.
- Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Programmes to reduce pelvic inflammatory disease--the Swedish experience. *Lancet.* 1998;351 Suppl 3:25-8.
- Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 pt 1):419-428.
- Kahn JG, Walker CK, Washington AE, Landers DV, Sweet RL. Diagnosing pelvic inflammatory disease. A comprehensive analysis and considerations for developing a new model. *JAMA.* 1991;266(18):2594-604.
- Peipert JF, Boardman L, Hogan JW, Sung J, Mayer KH. Laboratory evaluation of acute upper genital tract infection. *Obstet Gynecol.* 1996;87(5 pt 1):730-6.
- Hemila M, Henriksson L, Ylikorkala O. Serum CRP in the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 1987;241(3):177-182.
- Peipert JF, Ness RB, Blume J, Soper DE, Holley R, Randall H, et al. Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health Study Investigators Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:856-63.
- 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(4):171-180.

- Jacobson L, Weström L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1969;105(7):1088–1098
- Morcos R, Frost N, Hnat M, Petrunak A, Caldito G. Laparoscopic versus clinical diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Journal of Reproductive Medicine*. 1993;38(1):53–56.
- Cohen CR, Mugo NR, Astete SG, et al. Detection of mycoplasma genitalium in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Sexually Transmitted Infections*. 2005;81(6):463–466.
- Simms I, Warburton F, Weström L. Diagnosis of pelvic inflammatory disease: time for a rethink. *Sexually Transmitted Infections*. 2003;79(6):491–494.
- Tapsall JW. Antibiotic Resistance in Neisseria Gonorrhoeae. *J Glob Infect Dis*. 2005;(41)Suppl4:263-8.
- Sellors JW, Mahony J, Goldsmith C, et al. The accuracy of clinical findings and laparoscopy in pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991;164(1 I):113–120.
- Eckert LO, Hawes SE, Wolner-Hanssen PK, Kiviat NB, Wasserheit JN, Paavonen JA, et al. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(4):690–5.
- Paavonen J, Kiviat N, Brunham RC, Stevens CE, Kuo CC, Stamm WE, et al. Prevalence and manifestations of endometritis among women with cervicitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(3):280–6.
- Timor-Tritsch IE, Lerner JP, Monteagudo A, Murphy KE, Heller DS. Transvaginal sonographic markers of tubal inflammatory disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;12(1):56–66.

- Cacciatore B, Leminen A, Ingman-Friberg S, Ylostalo P, Paavonen J. Transvaginal sonographic findings in ambulatory patients with suspected pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* 1992;80(6):912–6.
- Molander P, Finne P, Sjoberg J, Sellors J, Paavonen J. Observer agreement with laparoscopic diagnosis of pelvic inflammatory disease using photographs. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):875–80.
- Molander P, Sjoberg J, Paavonen J, Cacciatore B. Transvaginal power Doppler findings in laparoscopically proven acute pelvic inflammatory disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 17:233
- 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
- Sam JW, Jacobs JE, Birnbaum BA. Spectrum of CT findings in acute pyogenic pelvic inflammatory disease. *Radiographics.* 2002;22(6):1327–1334.
- Van Dyck E, Ieven M, Pattyn S, Van Damme L, Laga M. Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by enzyme immunoassay, culture, and three nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* 2001;39(5):1751–1756.
- Hillis S, Joesoef R, Marchbanks P; et al. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *Am Obstet Gynecol* 1993; 168:1503-9
- Sweet RL, Gibbs RS. *Infectious Diseases of the Female Genital Tract.* Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Pelvic inflammatory disease; pp. 220–244.
- Sutton MY, Sternberg M, Zaidi A, St Louis ME, Markowitz LE. Trends in pelvic inflammatory disease hospital discharges and ambulatory visits, united states, 1985–2001. *Sex Transm Dis.* 2005;32(12):778–84.

- Rein DB, Kassler WJ, Irwin KL, Rabiee L. Direct medical cost of pelvic inflammatory disease and its sequelae: decreasing, but still substantial. *Obstetrics and Gynecology*. 2000;95(3):397–402.
- Ness RB, Soper DE, Holley 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002;186(5):929–937
- Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010;59(12 RR):63–67.
- Ness RB, Trautmann G, Richter HE, et al. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;106(3):573–580
- Yip L, Sweeny PJ, Bock BF. Acute suppurative salpingitis with concomitant intrauterine pregnancy. *American Journal of Emergency Medicine*. 1993;11(5):476–47
- HEWITT GD BR. Acute and chronic pelvic pain in female adolescents. *Med Clin North Am* 2000;84(4):1009-25
- JOSSENS MO, ESKENAZI B, SCHACHTER J, SWEET RL. Risk factors for pelvic inflammatory disease. A case control study. *Sex Transm Dis* 1996;23(3):239-47
- Barišić D, van der Ven H, Strelec M. Diagnostic accuracy of a 2-mm minilaparoscope. *Gynaecologia et Perinatologia* 1997;6:143-145.
- Njavro B, Njavro L, Grbavac M. Dijagnostika upalne zdjelične bolesti (PID) minilaparoskopom. *Med Jad* 2012;42(1-2):65-71
- ESCHENBACH DA. Epidemiology and diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1980;55 (Suppl 5):142S-532

- Blanchard AC, Pastorek JG, Weeks T. Pelvic inflammatory disease during pregnancy. *Southern Medical Journal*. 1987;80(11):1363–1365.
- Aldridge KE, Ashcraft D, Cambre K, Pierson CL, Jenkins SG, Rosenblatt JE. Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45(4):1238–1243
- Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191(4):1124–1129.
- PUNDA-POLIĆ V. Klamidije. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2. izd., Zagreb: Merkur A.B.D., 2001;343-59.
- Walker CK, Wiesenfeld HC. Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(3): S111–S122.
- Hosenfeld CB, Workowski KA, Berman S, et al. Repeat infection with chlamydia and gonorrhea among females: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis*. 2009;36(8):478–489.
- Guttmacher Institute American Teens’ Sources of Sexual Health Education. Apr, 2016. [Accessed December 14, 2016]. Available from: <https://www.guttmacher.org/factsheet/facts-american-teens-sources-information-about-sex>.

- Lin JS, Whitlock E, O'Connor E, Bauer V. Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):497–508.
- Cuffe KM, Newton-Levinson A, Gift TL, McFarlane M, Leichliter JS. Sexually transmitted infection testing among adolescents and young adults in the United States. *J Adolesc Health.* 2016;58(5):512–519.
- Bortot AT, Risser WL, Cromwell PF. Condom use in incarcerated adolescent males: knowledge and practice. *Sex Trans Dis.* 2006;33(1):2–4.
- Ness RB, Randall H, Richter HE, et al.; Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health Study Investigators. 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(8):1327–1329
- Toye B, Laferriere C, Claman P, Jessamine P, Peeling R. Association between antibody to the chlamydial heat-shock protein and tubal infertility. *J Infect Dis.* 1993;168(5):1236–40.
- Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: An international perspective. *Lancet.* 1992;339 (8796):785–8.
- Kielly M, Jamieson MA. Pelvic inflammatory disease in virginal adolescent females without tubo-ovarian abscess. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014 Feb;27(1):e5-7.
- Swenson C, Schacher J. Infertility as a consequence of chlamydial infection of the upper genital tract in female mice. *Sex Transm Disease* 1984; 11:64-7.
- Hillis S, Joesoef R, Marchbanks P et al. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *Am Obstet Gynecol* 1993; 168:1503-9.

- Kahn JG, Walker CK, Washington AE, Landers DV, Sweet RL. Diagnosing pelvic inflammatory disease. A comprehensive analysis and considerations for developing a new model. *JAMA*. 1991;266(18):2594–604
- Peipert JF, Boardman LA, Sung CJ. Performance of clinical and laparoscopic criteria for the diagnosis of upper genital tract infection. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 1997;5(4):291–296.
- Hristova I. [Role of heat shock proteins (Hsp) in human and mammalian fertilization and pregnancy. Part II]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2012;51(6):37-40.
- Herzog SA, Althaus CL, Heijne JC, Oakeshott P, Kerry S, Hay P, et al. Timing of progression from chlamydia trachomatis infection to pelvic inflammatory disease: A mathematical modelling study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:187.
- Eckert LO, Hawes SE, Wölner-Hanssen PK, et al. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002;186(4):690–695.



- Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, Krohn MA, Amortegui AJ, Hillier SL. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sexually Transmitted Diseases*. 2005;32(7):400–405. Wolner Hanssen P, Mardh PA, Svensson L, Westrom L. Laparoscopy in women with chlamydial infection and pelvic pain: a comparison of patients with and without salpingitis. *Obstetrics and Gynecology*. 1983;61(3):299–303.
- Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Amortegui AJ, Heine RP, Landers DV, Sweet RL. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2002 Sep;100(3):456-63.
- Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul;120(1):37-43.
- Lee SW, Rhim CC, Kim JH, Lee SJ, Yoo SH, Kim SY, Hwang YB, Shin SY, Yoon JH. Predictive Markers of Tubo-Ovarian Abscess in Pelvic Inflammatory Disease. *Gynecol Obstet Invest*. 2015 Apr 23.
- Demirtas O, Akman L, Demirtas GS, Hursitoglu BS, Yilmaz H. The role of the serum inflammatory markers for predicting the tubo-ovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease: a single-center 5-year experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Mar;287(3):519-23.
- Landers DV, Sweet RL. Tubo-ovarian abscess: Contemporary approach to management. *Rev Infect Dis*. 1983;5(5):876–84.
- Reed SD, Landers DV, Sweet RL. Antibiotic treatment of tuboovarian abscess: Comparison of broad-spectrum beta-lactam agents versus clindamycin-containing regimens. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(6 Pt 1):1556–61. discussion 61–2.
- Gjelland K, Ekerhovd E, Granberg S. Transvaginal ultrasound-guided aspiration for treatment of tubo-ovarian abscess: A study of 302 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(4):1323–30.
- Trent M. Pelvic Inflammatory Disease. *Pediatr Rev*. 2013 Apr; 34(4): 163–172.

- TINKANEN H, KUJANSUU E. Doppler ultrasound studies in pelvic inflammatory disease. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34(4):240-2.
- Jacobson L, Westrom L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;105(7):1088–98
- Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-11):1–94.
- Centers for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men—United States, 2003, and revised recommendations for gonorrhea treatment, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53: 335–8.
- Katz AR, Lee MV, Wasserman GM. Sexually transmitted disease (std) update: A review of the cdc 2010 std treatment guidelines and epidemiologic trends of common stds in hawaii. *Hawaii J Med Public Health.* 2012;71(3):68–73
- Eckert LO, Hawes SE, Wolner-Hanssen PK, Kiviat NB, Wasserheit JN, Paavonen JA, et al. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):690–5.
- Paavonen J, Kiviat N, Brunham RC, Stevens CE, Kuo CC, Stamm WE, et al. Prevalence and manifestations of endometritis among women with cervicitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(3):280–6
- Karelović D, Pavao P. Chlamydia trachomatis serotipa D do K u žena. In: Karelović D, ur. *Infekcije u ginekologiji i perinatologiji.* Zagreb: Medicinska naklada; 2012. p. 420–34.
- Marinović B. Gonoreja. In: Karelović D, ur. *Infekcije u ginekologiji i perinatologiji.* Zagreb: Medicinska naklada; 2012. p. 394–413.

- Curran J. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 138: 880-892
- Centers for Disease Control and Prevention: “Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015.” [www.cdc.gov/std/treatment](http://www.cdc.gov/std/treatment)
- 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. *Journal of International Medical Research.* 2003;31(1):45–54.
- Ness RB, Kip KE, Hillier SL, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol.* 2005;162(6):585–590.
- Healthcare Effectiveness Data and Information Set, 2015. Dostupno na <https://www.cdc.gov/std/chlamydia/hedis.htm>
- Lareau SM, Beigi RH. Pelvic inflammatory disease and tubo-ovarian abscess. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2008;22(4):693–708
- PALADE R, VASILE D, GRIGORIU M, VOICULESCU D. The Fitz-Hugh-Curtis syndrome in laparoscopic surgery. *Chirurgia (Bucur)* 2002;97(6).
- EDELMAN DA, BERGER GS. Contraceptive practice and tuboovarian abscess. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138(5):541-4.
- Eckert LO, Thwin SS, Millier SL, Kiviat NB, Eschenbach DA. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004;190(2):305–313.
- Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, et al.. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 990–995.
- BOARDMAN LA, PEIPERT JF, BRODY JM, COOPER AS, SUNG J. Endovaginal sonography for the diagnosis of upper genital tract infection. *Obstet Gynecol* 1997;90(1):54-7.

- Kaliterna, V ; Kaliterna, M ; Pejković L ; Barišić, Z; Karin, Ž. Postoji li potreba za uvođenjem probira na *Chlamydia trachomatis* u žena mlađih od 25 godina? // *Gynaecologia et perinatologia : journal for gynaecology, perinatology, reproductive medicine and ultrasonic diagnostics*, **21** (2012), 3; 96-99
- Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al.. Lower genital tract infection and endometritis: Insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 456–463
- Bohm MK, Newman L, Satterwhite CL, et al. Pelvic inflammatory disease among privately insured women, United States, 2001–2005. *Sex Transm Dis*. 2010;37(3):131–136.
- Gottlieb SL, Xu F, Brunham RC. Screening and treating *Chlamydia trachomatis* genital infection to prevent pelvic inflammatory disease: interpretation of findings from randomized controlled trials. *Sexually Transmitted Diseases* 2013;40(2):97-102.
- Herzog SA, Heijne JCM, Scott P, Althaus CL, Low N. Direct and indirect effects of screening for *Chlamydia trachomatis* on the prevention of pelvic inflammatory disease: a mathematical modelling study. *Epidemiology* 2013;24(6):854-62

## 17. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20. kolovoza 1990. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Silvije Strahimira Kranjčevića u Zagrebu, nakon koje upisujem Opću gimnaziju. 2009. godine upisujem Medicinski fakultet. Tijekom studiranja kao edukator sam sudjelovala u programima borbe protiv spolno prenosivih bolesti u sklopu Međunarodne udruge studenata medicine, što me i potaknulo na pisanje rada na temu iz ovog područja. U slobodno vrijeme volontirala sam u radu s djecom s poremećajima iz autističnog spektra.