

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mateja Vujica

**Obilježja akutne zdjelične upalne bolesti u kirurški liječenih
pacijentica tijekom desetogodišnjeg razdoblja – iskustvo jedne
ustanove**

Zagreb, 2021.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ pod vodstvom prim. doc. dr. sc. Ivanke Bekavac Vlatković, dr. med. i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2020./21.

Popis i objašnjenje kratica

AUC – površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*)

BHSB - beta-hemolitički streptokok grupe B

BV - bakterijska vaginoza

CDC - Center for Disease Control and Prevention

CoNS – koagulaza negativni stafilokok (engl. *coagulase-negative staphylococci*)

CRP – C-reaktivni protein

engl. – engleski

im. - intramuskularno

IUD - unutarmaternični uložak (engl. *intrauterine device*)

iv. - intravenski

IQR – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

KB - klinička bolnica

LAP - laparotomija

LPSC – laparoskopija

NPV – negativna prediktivna vrijednost

NSLAP - sindrom nespecifične boli u abdomenu (engl. *non-specific lower abdominal pain*)

PID - zdjelična upalna bolest (engl. *pelvic inflammatory disease*)

PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

SPP - Sustav prijema pacijenata

TOA - tuboovarijski apsces

UZV - ultrazvuk

SADRŽAJ

| | |
|--|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Zdjelična upalna bolest..... | 1 |
| 1.2. Etiologija i patogeneza | 1 |
| 1.3. Klinička prezentacija i dijagnostika | 3 |
| 1.4. Liječenje i komplikacije bolesti..... | 4 |
| 2. HIPOTEZA | 6 |
| 3. CILJEVI RADA | 6 |
| 3.1. Opći cilj | 6 |
| 3.2. Specifični ciljevi rada | 6 |
| 4. ISPITANICE I METODE | 7 |
| 5. REZULTATI | 8 |
| 5.1. Utjecaj anamnestičkih obilježja na trajanje bolničkog liječenja | 8 |
| 5.2. Dijagnostička valjanost korištenih minimalnih i dodatnih kliničkih kriterija te UZV .. | 10 |
| 5.3. Utjecaj abnormalnosti dodatnih kliničkih kriterija na trajanje liječenja..... | 11 |
| 5.4. Intraoperativna potvrda radne dijagnoze i utjecaj dobi | 12 |
| 5.5. Mikrobiološka obilježja, liječenje i utjecaj dodatnih kriterija na uspješnost izolacije mikroorganizma..... | 13 |
| 6. RASPRAVA | 16 |
| 7. ZAKLJUČAK | 20 |
| 8. ZAHVALE | 21 |
| 9. POPIS LITERATURE | 22 |
| 10. SAŽETAK | 27 |
| 11. SUMMARY | 28 |

1. UVOD

1.1. Zdjelična upalna bolest

Zdjelična upalna bolest (engl. *Pelvic inflammatory disease*, PID) definira se kao infektivna, spolno prenosiva bolest nastala uzlaznim širenjem mikroorganizama iz rodnice i vrata maternice u gornji spolni sustav i peritonealnu šupljinu žena. Posljedično tomu nastaju upale širokog spektra, od blagog endometritisa do zdjeličnog peritonitisa. Bolest je uglavnom ograničena na fertilnu dob (15-49 godina) u kojoj obolijeva svaka deveta žena (1,2). Ipak, većina žena (75%) obolijeva prije 25. godine što se objašnjava ranijim stupanjem u spolne odnose, brojnim spolnim partnerima te nekorištenjem kontracepcije (3,4). Izrazito rijetko u skupini oboljelih mogu se naći amenoroične žene, spolno neaktivne i trudnice (5). Prema statistici Svjetske zdravstvene organizacije godišnja stopa procjenjuje se na 10-20/1000 žena reproduktivne dobi odnosno godišnje obolijeva 4-12% žena diljem svijeta (6,7). S obzirom da je riječ o upalnim procesima koji mogu različito dugo perzistirati, PID se uobičajeno klinički dijeli na akutni, subklinički i kronični oblik. Većina saznanja o PID-u odnose se na njegov akutni oblik koji u pravilu traje najdulje 30 dana te se njegovim brzim prepoznavanjem i adekvatnom terapijom mogu spriječiti komplikacije i trajne posljedice na reproduktivno zdravlje žene (8). Međutim, danas se velika pozornost pridaje asimptomatskoj zdjeličnoj upali poznatoj kao subklinički ili tihi PID (8,9). Ovakve subkliničke infekcije ostavljaju teške promjene na jajovodima te se obično prepoznaju tijekom obrade neplodnosti. Većina oboljelih već u trenutku postavljanja dijagnoze subkliničkog PID-a ima 40% manju vjerojatnost trudnoće (10). Naposljetku, kada PID traje dulje od 30 dana govorimo o kroničnom tijeku bolesti (8). Uz njega se vežu *Mycobacterium tuberculosis* koji na područje zdjelice dospije sekundarnim rasapom te *Actinomyces israelii* koji se povezuje s infekcijama potaknutima umetanjem unutarmaterničnog uloška (engl. *intrauterine device*, IUD) (8,9).

1.2. Etiologija i patogeneza

Većina infekcija započinje na razini cerviksa koji predstavlja anatomsku i mikrobiološku granicu donjeg (vagina, ektocerviks) i gornjeg (endometrij, adneксе) dijela reproduktivnog sustava. Dakle, primarni način širenja infekcije je ascenzija mikroorganizama preko mukozne površine (5,11). Kada mikrobiološki patogen probije barijeru na razini

cerviksa, započinje njegova kolonizacija gornjeg spolnog sustava. Ishod navedenog bit će upalni odgovor u obliku endometritisa. Infekcija se ovdje može zaustaviti ili proširiti djelovanjem pojedinih poticajnih čimbenika (npr. retrogradno otjecanje menstrualne krvi, umetanje IUD, porod ili pobačaj, itd.) (11). Ukoliko zahvati tkivo adneksa te okolno vezivno tkivo, nastaje supurativno ili fibrinozno upalno oštećenje duž epitelne površine. Histološke promjene uključuju salpingitis, ooforitis, parametritis ili peritonitis (11). U konačnici, navedeno može rezultirati nastajanjem tuboovarijskog apscesa (TOA) ili adhezija s opstrukcijom jajovoda (8). Također, PID može nastati širenjem infekcije iz okolnih upalnih procesa u apendiksu ili crijevima te izrazito rijetko hematogeno (tuberkuloza) (11). Etiološka dijagnostika PID-a provodi se utvrđivanjem uzročnika iz vaginalnog/cervikalnog obriska, bioptata endometrija maternice te uzorka uzetog iz Douglasovog prostora ili jajovoda kuldocentezom odnosno tijekom operativnog zahvata. Spolno prenosivi mikroorganizmi (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*) navode se kao najčešći etiološki agensi infekcije (5,12). Vodeća među njima smatra se genitalna klamidijaska infekcija nakon koje rizik od razvoja PID-a iznosi 4-19% (13). Obično je tada riječ o subkliničkom tijeku bolesti s obzirom da je gotovo 70% pacijentica asimptomatsko (13). U usporedbi s klamidijom, gonokokni PID u pravilu je akutni te praćen težim simptomima koji zahtijevaju liječenje (14,15). Slično tomu, *M. genitalium* uzrokuje akutni tijek bolesti, ali s blažim simptomima. Ona je najrjeđi infektivni agens među navedenima te inficira 1-3,5% spolno aktivne europske populacije (16). Treba napomenuti kako su upale zdjeličnih organa u 30-40% slučajeva polimikrobne infekcije koje, uz navedene, čine i uzročnici koji su dio endogene vaginalne flore (7,12). U sklopu toga najčešće se spominju mikroorganizmi bakterijske vaginoze (BV). BV je stanje u kojem je normalna vaginalna mikroflora bogata laktobacilima zamijenjena mikroorganizmima poput *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella species*, *Peptostreptococci species*, itd. Navedeno stanje dovodi do porasta pH vrijednosti rodnice i lokalne proizvodnje enzima koji razgrađuju cervikalnu sluz i postojeće antimikrobne peptide (17). Kako navode pojedini autori, ovakav okoliš olakšava ascenziju patogena prema gornjem dijelu spolnog sustava (17–19).

Čimbenici koji utječu na nastanak PID-a dijele se na promjenjive (egzogene) i nepromjenjive (endogene). Prvoj skupini pripada korištenje kontracepcije, rani početak seksualne aktivnosti te učestala promjena seksualnih partnera. Drugu skupinu čine cervikalna ektopija, dob, poremećaji peristaltike maternice i druge biološke komponente (20,21). U skladu s time, smatra se kako su mlade, spolno aktivne žene, posebno adolescentice, pod najvećim rizikom

za nastanak bolesti (22). Osim sklonosti rizičnom ponašanju, vjerojatni razlozi navedenog leže u hormonalnim karakteristikama te fiziološkim promjenama koje postoje na vratu maternice tijekom adolescencije. Naime, adolescentice su sklonije anovulatornim ciklusima, a time i visokim razinama estrogena. Pod njegovim utjecajem smanjena je viskoznost cervikalne sluzi odnosno olakšan je prodor mikroorganizama (22). S druge strane, u adolescentica je zona kolumnarnog epitela sklona ektopiji, a ona je ujedno i glavno mjesto djelovanja uzročnika (22,23). U prilog tome govori i procjena da je svaka peta žena (20%) oboljela od PID-a mlađa od 19 godina (22).

1.3. Klinička prezentacija i dijagnostika

Pacijentice oboljele od PID-a prezentiraju se raznolikim nespecifičnim kliničkim simptomima i znakovima. Uslijed akutnog oblika bolesti pacijentice se obično žale na tupu abdominalnu ili zdjeličnu bol koja se pojačava tijekom koitusa ili pokreta (24). Drugi najčešći zastupljen simptom je neuobičajen vaginalni iscjedak kojeg ima 75% žena dok su u trećine njih zabilježeni povišena temperatura i abnormalno vaginalno krvarenje (4,24,25). U pravilu, njih 36% ima blago do umjereno izražene simptome dok 4% razvije tešku kliničku sliku (26). Obično se simptomi javljaju nakon menstruacije, pogoršavaju tijekom dva do tri dana i perzistiraju kraće od tri tjedna (4,27). Diferencijalno - dijagnostički kod ovakvih pacijentica u obzir dolaze ektopična trudnoća, torzija jajnika, apendicitis, trudnoća, endometrijoza, tumori adneksa itd. Uz raznolikost simptomatologije, dokazano je kako ni jedan laboratorijski test ili nalaz fizikalnog pregleda nije dovoljno specifičan odnosno osjetljiv za prepoznavanje ove bolesti (4). Dijagnostiku dodatno otežava visok udio asimptomatskih pacijentica (60%) (26). U skladu s time, klinička dijagnoza PID-a je neprecizna na što ukazuje podatak o pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti (PPV) koja iznosi 65-90% (4). U cilju lakšeg postavljanja dijagnoze Središte za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Center for Disease Control and Prevention*, CDC) preporuča korištenje minimalnih i dodatnih kliničkih kriterija. Prema prvima tijekom bimanualnog ginekološkog pregleda potrebno je provjeriti postoji li bolna osjetljivost uterusa tj. donjeg abdomena i adneksalna bolnost te bolnost prilikom pomicanja vrata maternice (22). Njima se mogu pridružiti dodatni kriteriji koji uključuju povišenu tjelesnu temperaturu (>38°C), porast koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP), povišenu sedimentaciju eritrocita, leukocitozu te znakove infekcije donjeg dijela genitalnog trakta (22,28). Korištenjem drugih dostupnih metoda koje preporučuje CDC (biopsija endometrija, transvaginalni ultrazvuk (UZV), magnetska rezonancija ili kompjuterizirana tomografija) povećava se specifičnost

dijagnostike. Navedenim radiološkim metodama moguće je prikazati zadebljanje i proširenje tube, prisutnost slobodne tekućine i/ili postojanje TOA te se najčešće u te svrhe koristi transvaginalni UZV (22). No, on je koristan tek u kasnijim stadijima bolesti s obzirom na osjetljivost od 30% i specifičnost od 67% (6,9). Naposljetku, u nejasnim slučajevima pristupa se endoskopskoj eksploraciji zdjelice i abdomena koja prema potrebi može postati i terapijski postupak. Vrijedno je ovdje napomenuti kako čak ni vizualni pregled zdjelišta ne otkriva sve oboljele žene, a posebice one koje imaju isključivo endometritis ili ranu upalu jajovoda (8). Prema tome, optimalno bi PID trebao biti potvrđen kombinacijom laparoskopije (LPSC) i biopsije endometrija, ali rutinski se to ne provodi (22).

1.4. Liječenje i komplikacije bolesti

Liječenje PID-a usmjereno je prema potpunom uklanjanju tegoba te eradikaciji patogena iz genitalnog trakta pacijentice. Prema tome, u liječenju se koriste, osim antibiotika, analgetici i protuupalni lijekovi (24). Antibiotička terapija provodi se empirijski uvažavajući podatke o najčešćim izolatima (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, polimikrobna flora povezana s BV) (17). Njezina pravodobna primjena može spriječiti napredovanje infekcije te nastajanje akutnih i dugoročnih komplikacija. Stoga, CDC preporuča krenuti s empirijskim liječenjem kod svake pacijentice s rizikom spolno prenosive bolesti koja, uz bol u donjem dijelu abdomena, tijekom bimanualnog pregleda ima pozitivan barem jedan minimalni kriterij (29). Većina pacijentica s PID-om ima klinički blagi do umjereni oblik bolesti koji se može liječiti ambulantno prema jednom od sljedećih protokola preporučenih od CDC-a (30):

- **Protokol A:** ofloksacin (400 mg 2x1/14 dana) ili levofloksacin (500 mg x1/14 dana) s ili bez metronidazola (500 mg 2x1/14 dana)
- **Protokol B:** doksiciklin (100 mg 2x1/14 dana) s ili bez metronidazola (500 mg 2x1/14 dana) uz ceftriakson (250 mg intramuskularno (im.) jednokratno) ili cefoksitin (2 g im. jednokratno) i probenecid (1g *per os* jednokratno) ili cefalosporin treće generacije

Unutar 72h od početka liječenja, kada se očekuje poboljšanje, potrebno je ponovno procijeniti stanje pacijentice (27). U slučaju rezistencije ili netoleriranja oralnog liječenja (povraćanje, proljev) preporuča se liječenje u bolnici. Uz navedene, kriteriji za bolničko liječenje uključuju trudnice, teško oboljele (visoka temperatura, proljev) te pacijentice kod kojih nije moguće isključiti neki drugi uzrok tegoba (npr. apendicitis) (31). Prema podacima Europskog centra

za prevenciju i kontrolu bolesti, 9-15% oboljelih od PID-a u konačnici zahtijeva liječenje u bolnici (13). Preporuke CDC-a za bolničko liječenje jesu (30):

- **Protokol A:** doksiciklin (100 mg *per os* ili intravenski (iv.) 2x1) uz cefotetan (2 g iv. 2x1) ili cefoksitin (2 g iv. 4x1)
- **Protokol B:** klindamicin (900 mg iv. 3x1) s gentamicin (3-5 mg/kg iv. 1 dnevno)
- **Alternativni protokol:** ampicilin/sulbaktam (3 g iv.4x1) s doksiciklin (100 mg *per os* ili iv.2x1)

Parenteralna primjena antibiotika preporučuje se sve dok pacijentica ima bolan bimanualni pregled (otprilike dva do pet dana) (31). Nakon prelaska na oralnu terapiju potrebno je nastaviti s liječenjem do punih 14 dana (32). Prvi kontrolni pregled trebao bi biti tijekom prvog tjedna od otpusta, a drugi nakon 30 dana (24). Unatoč brojnim preporukama, teško je odrediti kada je povoljan trenutak za prijelaz s medikamentnog na operativno liječenje. Savjetuje se kirurška intervencija kada postoji sumnja na TOA i teški peritonitis, kada ne dolazi do poboljšanja unutar 72h od primjene antibiotika te kada nije moguće isključiti druge uzroke tegoba (npr. ektopičnu trudnoću, apendicitis ili endometrioza) (33). Ovisno o potrebi, može se provoditi LPSC, laparotomija (LAP) ili kuldocenteza (transvaginalna punkcija i evakuacija gnojnog sadržaja navođena UZV). Ova posljednja metoda preferira se kod TOA, gnojne mase koja uključuje jajovod, ovarij i okolno tkivo (31). Ova akutna komplikacija PID-a, koju razvije trećina žena, izrazito dobro reagira na antibiotsku terapiju (34). U većine pacijentica koje zahtijevaju kirurško liječenje provodi se LPSC. LAP se provodi kod rezistentnih oblika TOA ili apscesa zdjelice, pelveoperitonitisa i peritonitisa te kod septičkih stanja koja ne reagiraju na medikamentno liječenje (5). Kao druga komplikacija PID-a, javlja se Fitz-Hugh-Curtisov sindrom ili perihepatitis. Očituje se kao bol u gornjem desnom abdominalnom kvadrantu što je posljedica nastanka adhezija između parijetalnog peritoneuma i jetrene kapsule. Dijagnoza se postavlja tijekom LPSC (26,35). Nakon epizode PID-a, svaka četvrta žena razvije neku od dugoročnih komplikacija: ektopičnu trudnoću, tubarnu neplodnost ili kroničnu zdjeličnu bol (22). Prema pojedinim autorima, rizik od razvoja navedenih komplikacija postaje trostruko veći ukoliko je liječenje započeto tri ili više dana od početka simptoma bolesti (12,22,36). Osim spomenutog, oboljelima od PID-a rastu šanse za karcinom ovarija (37). Zaključno, važan dio liječenja je prevencija ponovnog izlaganja infekciji. Savjetuje se apstinencija od 30 dana, a nakon toga obavezno korištenje mehaničke kontracepcije (npr. kondoma) (24). Ako su unatrag dva mjeseca imali spolni kontakt s oboljelom od PID-a, potrebno je svakako pregledati i empirijski liječiti spolne partnere (31).

2. HIPOTEZA

Anamnestički, laboratorijski i/ili klinički čimbenici utječu na duljinu trajanja bolničkog liječenja PID-a te uspješnost mikrobiološke izolacije uzročnika.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj

Opći cilj ovog rada jest prikazati značajke anamnestičkih, kliničkih, laboratorijskih i mikrobioloških čimbenika akutne zdjelične upalne bolesti kirurški liječenih pacijentica u desetogodišnjem razdoblju Kliničke bolnice (KB) „Sveti Duh“.

3.2. Specifični ciljevi rada

1. Istražiti anamnestička obilježja oboljelih pacijentica te njihov utjecaj na duljinu trajanja bolničkog liječenja
2. Istražiti dijagnostičku valjanost minimalnih i dodatnih kliničkih kriterija te UZV-a
3. Istražiti utječe li stupanj abnormalnosti promatranih dodatnih kliničkih kriterija na trajanje liječenja u bolnici
4. Istražiti odgovara li intraoperativni nalaz radnoj dijagnozi PID-a te povezanost dobi s intraoperativnim nalazom komplikacija (TOA)
5. Istražiti mikrobiološka obilježja i liječenje oboljelih pacijentica te istražiti utjecaj abnormalnosti promatranih dodatnih kriterija na uspješnost izolacije mikroorganizama

4. ISPITANICE I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“, a njegovo provođenje prethodno je odobreno od strane Etičkog povjerenstva istoimene ustanove. Za potrebe ovog istraživanja pregledana je dostupna medicinska dokumentacija iz razdoblja 1. rujna 2009. – 1. rujna 2019. te je u konačnici dobiven uzorak od 92 žene. Odabir pacijentica koje čine istraživanu skupinu proveden je u dva dijela U prvom dijelu, pregledom podataka evidentiranih u Protokolu ginekoloških operacija u navedenom desetogodišnjem razdoblju, izdvojene su pacijentice koje su kirurški liječene zbog zdjelice upalne bolesti. Navedenim postupkom u istraživanje su prvotno uključene 153 pacijentice. U drugom dijelu istraživanja pristupljeno je bolničkom informatičkom sustavu – Sustav prijema pacijenata (SPP). Prema podacima dostupnim u ovoj bazi podataka, na uzorku od 153 pacijentice, provedena je selekcija na temelju kriterija uključivanja odnosno isključivanja. Kriteriji uključivanja u istraživanje zahtijevali su da je pacijentica primljena u bolnicu pod kliničkom slikom akutnog PID-a nakon čega je provedeno kirurško liječenje. Iz istraživanja su isključene sve pacijentice s kroničnim oblikom PID-a te one čiji je prijem u bolnicu bio zbog unaprijed planiranog operativnog zahvata. Na temelju provedene selekcije dobiven je krajnji uzorak od 92 pacijentice.

Tijekom promatranog razdoblja tri su žene bile liječene dva puta dok je još jedna pacijentica liječena tri puta. Stoga, ovim istraživanjem obuhvaćeno je 97 slučajeva čiji su podaci, potrebni za izradu ovog rada, preuzeti iz SPP. Prikupljeni su anamnestički podaci (dob, simptomi), laboratorijski parametri (CRP, leukociti) te tjelesna temperatura, klinički pokazatelji (minimalni kriteriji, UZV), intraoperativni nalazi, rezultati bakterioloških kultura te podaci o antibiotskom liječenju. U svrhu njihove obrade korišten je računalni program *Microsoft Excel 2010* te programska podrška IBM SPSS Statistics odnosno MedCalc, a dobiveni rezultati prikazani su tablično i grafički. Statistički podaci analizirani su metodama deskriptivne statistike te su prikazani pomoću medijana (50. centila) i interkvartilnog raspona (IQR) (25. i 75. centila). Razlike između kvalitativnih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom, a između kvantitativnih varijabli neparametrijskim Kruskal-Wallis testom. Stupanj povezanosti određen je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Statistički značajnom smatrala se razlika s p vrijednosti manjom od 5% ($p < 0,05$). Prilikom istraživanja pojavnosti TOA u ovisnosti o dobnoj skupini najprije je korišten Fisherov egzaktni test, a

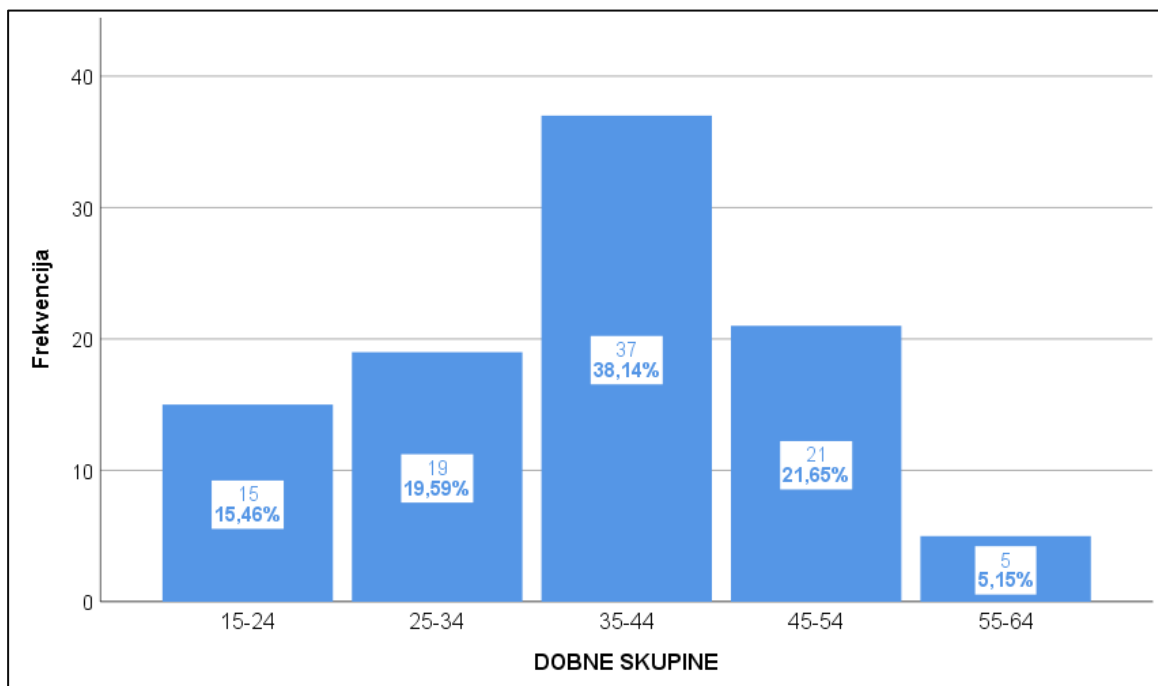
zatim je Bonferroni korekcijom ispitan utjecaj pojedine dobne skupine na pojavnost TOA (razina statističke značajnost $\alpha=0,05$).

Od samog početka posebna je pažnja posvećena zaštiti osobnih podataka pacijentica te su rezultati u ovom radu objavljeni u skladu s time.

5. REZULTATI

5.1. Utjecaj anamnestičkih obilježja na trajanje bolničkog liječenja

Na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“, u promatranom desetogodišnjem razdoblju, najviše slučajeva akutnog, kirurški liječenog PID-a zabilježeno je u žena dobne skupine 35-44 godine (38,14%). Dob pacijentica u odabranom uzorku (N=97) kretala se od najmanje 18 do najviše 63 godine (medijan 38, IQR 31-45).



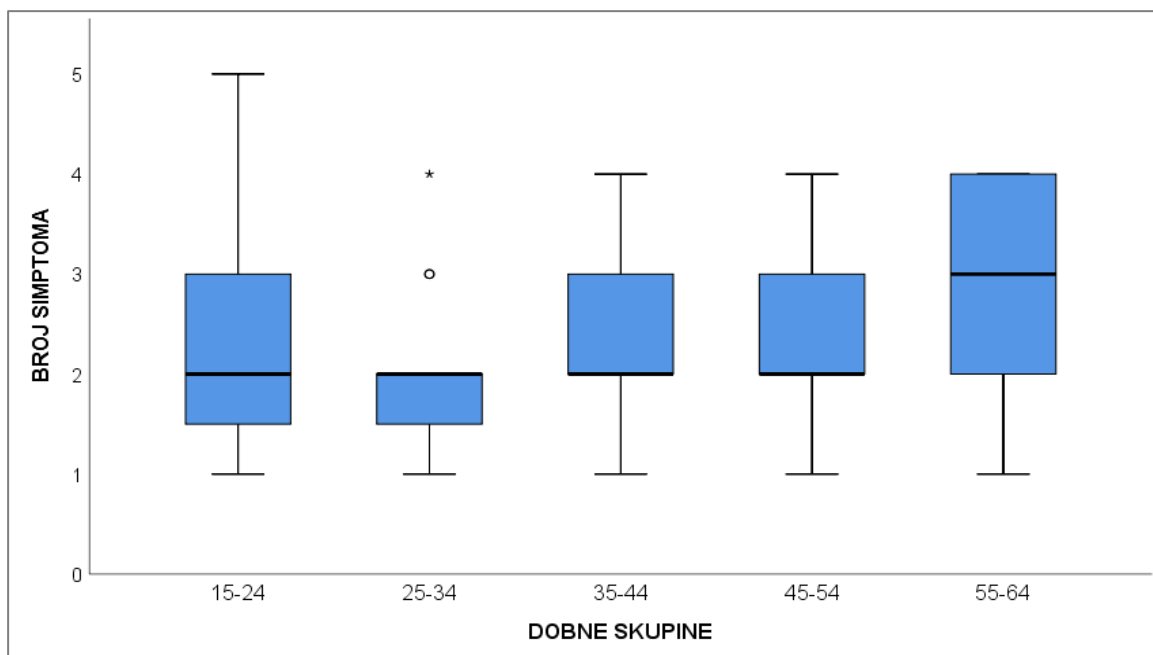
Slika 1. Histogram distribucije dobi pacijentica s akutnim PID-om koji je zahtijevao kirurško liječenje

U odabranom uzorku, PID se u 90/97 slučajeva prezentirao kao bol u donjem dijelu abdomena, čineći tako ovaj simptom najčešćom kliničkom manifestacijom bolesti. Drugi najčešći simptom bila je povišena tjelesna temperatura, a iza nje slijede probavne tegobe koje uključuju povraćanje, mučninu i proljev. U tablici 1 prikazana je učestalost svih dokumentiranih simptoma u postocima.

Tablica 1. Učestalost pojave pojedinih simptoma

| SIMPTOMI | N | % |
|--|----------|----------|
| bol u donjem dijelu abdomena | 90 | 92,78 |
| povišena tjelesna temperatura >37°C | 47 | 48,45 |
| povraćanje | 18 | 18,56 |
| mučnina | 14 | 14,43 |
| proljev | 13 | 13,40 |
| abnormalno vaginalno krvarenje | 13 | 13,40 |
| polakisurija | 9 | 9,28 |
| vaginalni iscjedak | 7 | 7,22 |
| disurija | 5 | 5,15 |
| bol u zdjelici | 3 | 3,09 |
| inkontinencija | 2 | 2,06 |
| zatvor | 2 | 2,06 |

Promatrajući broj zabilježenih simptoma prema dobnim skupinama nije pronađena statistički značajna razlika. (Slika 2) Medijan broja simptoma iznosi dva u svim skupinama, osim u skupini 55-64 godine gdje iznosi tri. Maksimalan broj simptoma u pojedine pacijentice iznosio je pet. U istraživanju povezanosti broja simptoma i trajanja bolničkog liječenja dobivena je srednje jaka pozitivna povezanost tj. veći broj simptoma u pojedine pacijentice značio je dulji boravak u bolnici ($\rho=0,316$, $p=0,002$).



Slika 2. Prikaz distribucije broja simptoma prema dobnoj skupini. Kruskal-Wallis test, $p=0,450$.

5.2. Dijagnostička valjanost korištenih minimalnih i dodatnih kliničkih kriterija te UZV

Dijagnoza PID-a postavljena je na temelju kliničkih kriterija u 25/97 slučajeva (25,77%) dok je u preostala 72 slučaja (74,23%) postavljena tek nakon ultrazvučne pretrage. Tijekom 72,16% fizikalnih pregleda, pacijentice su javljale bolnu osjetljivost abdomena dok je bolnost adneksa imalo njih 63,19% (62/97). Pozitivna cervikalna ekscitacija zabilježena je u 43 slučaja (44,33%). U usporedbi sa zlatnim standardom LPSC odnosno LAP, bolan abdomen imao je najveću osjetljivost te ujedno i najmanju specifičnost među minimalnim kriterijima. Iako je dodatni kriterij u dijagnostici PID-a, CRP ima najveću osjetljivost od promatranih metoda. (Tablica 2)

Tablica 2. Evaluacija valjanosti dijagnostičkih metoda u usporedbi s referentnim standardom LPSC/LAP

| | Osjetljivost (%) 95% CI (%) | Specifičnost (%) 95% CI (%) | AUC | PPV (%) 95% CI (%) | NPV (%) 95% CI (%) | Preciznost (%) 95% CI (%) |
|---|--|--|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| UZV | 78,05 (67,54 – 86,44) | 38,46 (13,86 – 68,42) | 0,5826 | 88,89 (83,68 – 92,58) | 21,74 (11,10 – 38,19) | 72,63 (62,52 – 81,28) |
| CRP | 88,10 (79,19 – 94,14) | 23,08 (5,04 – 53,81) | 0,5559 | 88,10 (84,47 – 90,97) | 23,08 (8,67 – 48,66) | 79,38 (69,97 – 86,93) |
| bolan abdomen | 69,05 (58,02 – 78,69) | 7,69 (0,19 – 36,03) | 0,6163 | 82,86 (79,63 – 85,67) | 3,70 (0,57 – 20,62) | 60,82 (50,39 – 70,58) |
| bolna adneksa | 65,48 (54,31-5,52) | 46,15 (19,22-74,87) | 0,5582 | 88,71 (82,27- 93,01) | 17,14 (9,69-28,52) | 62,89 (52,48-72,48) |
| pozitivna cervikalna ekscitacija | 44,05 (33,22 – 55,30) | 53,85 (25,13 – 80,78) | 0,5105 | 86,05 (76,57 – 92,08) | 12,96 (8,00 – 20,32) | 45,36 (35,22 – 55,79) |

*AUC= površina ispod krivulje; PPV=pozitivna prediktivna vrijednost; NPV= negativna prediktivna vrijednost

5.3. Utjecaj abnormalnosti dodatnih kliničkih kriterija na trajanje liječenja

Tijekom dijagnostičkog postupka korišteni su i laboratorijski parametri (CRP, leukociti) te povišena tjelesna temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Pregledom medicinske dokumentacije izdvojene su njihove prve vrijednosti izmjerene po prijemu u bolnicu te je potom analiziran njihov utjecaj na duljinu liječenja. Postoperativni oporavak obuhvaćao je razdoblje od provedenog operativnog zahvata do otpusta iz bolnice (medijan 7, IQR 5-10) dok je ukupno trajanje bolničkog liječenja obuhvatilo i razdoblje od prijema do provedbe operacije (medijan 9, IQR 7-13). Utvrđeno je kako postoji jaka pozitivna povezanost trajanja postoperativnog oporavka te bolničkog liječenja s većim vrijednostima CRP-a (medijan 95,3, IQR 27-202,9 mg/L). Vrijednosti povišene prijemne temperature i promatrane varijable pokazuju srednje jaku pozitivnu povezanost. Za razliku od toga, vrijednosti leukocita (medijan 13,41, IQR 9,97-17,91 x 10⁹/L) nisu pokazale značajnu korelaciju. (Tablica 3)

Tablica 3. Utjecaj minimalnih kriterija na trajanje postoperativnog oporavka i bolničkog liječenja

| | | CRP | Leukociti | Povišena Temperatura |
|--|------------------------------|--------|-----------|----------------------|
| Trajanje bolničkog liječenja | Korelacijski koeficijent rho | 0,620 | 0,074 | 0,386 |
| | p | <0,001 | 0,474 | <0,001 |
| | N | 97 | 97 | 86 |
| Trajanje postoperativnog oporavka | Korelacijski koeficijent rho | 0,650 | 0,182 | 0,384 |
| | p | <0,001 | 0,076 | <0,001 |
| | N | 96 | 96 | 85 |

5.4. Intraoperativna potvrda radne dijagnoze i utjecaj dobi

Sve pacijentice u istraživanom uzorku u konačnici su zahtijevale kiruršku intervenciju. U 39,18% slučajeva pristupilo se LAP dok je u 58,76% provedena LPSC. U dvije operacije izvršena je konverzija LPSC u LAP (2,06%). U 50 provedenih operativnih zahvata (51,55%) potvrđena je dijagnoza PID-a u odsutnosti apscesnih formacija. U šest slučajeva (6,18%) pronađena je neupalna ginekološka patologija (endometrioza, cista, adhezije) dok je tijekom sedam zahvata (7,22%) dijagnosticiran akutni apendicitis. Intraoperativno je u 35,05% slučajeva (34/97) pronađen TOA koji je u polovine bio lokaliziran desno. U svega četiri slučaja (11,76%) apsces je bio formiran obostrano. Kako je prikazano u tablici 4, pojavnost TOA dokazano je ovisila o pripadnosti određenoj dobnoj skupini ($p=0,003$). Na razini značajnosti od 5% , pojava TOA statistički je značajna za pacijentice u dobnoj skupini 45-54 ($p=0,017$) dok je odsutnost statistički značajna kod pacijentica u dobnim skupinama 15-24 ($p=0,012$) i 25-34 ($p=0,049$).

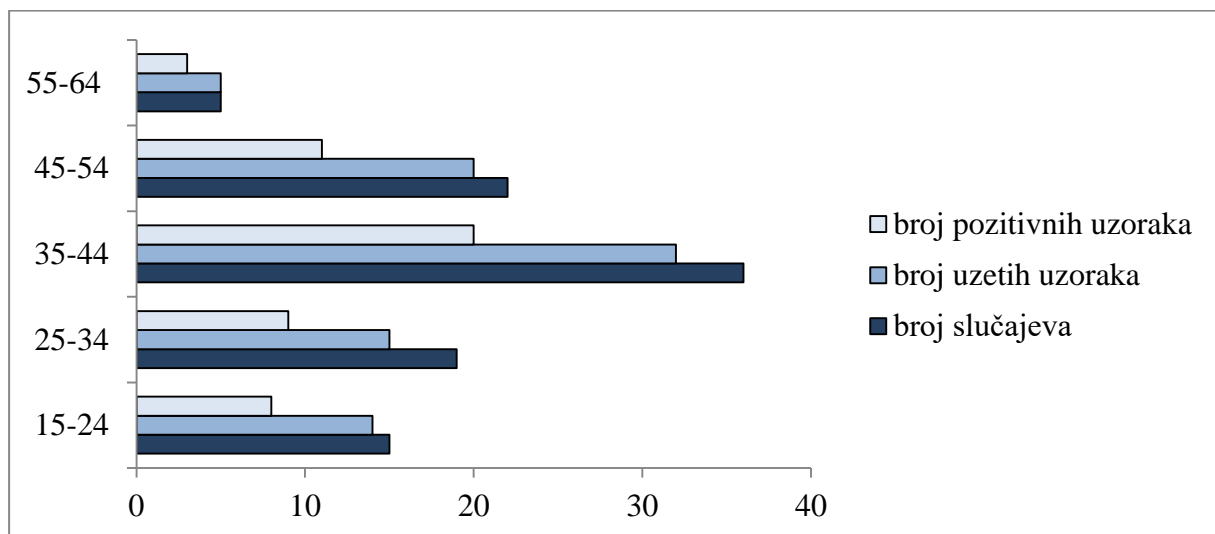
Tablica 4. Raspodjela TOA prema dobnim skupinama

| | | TOA | | | | p vrijednost* |
|----------------------|-------|------|-------|-----|-------|---------------|
| | | Nema | | Ima | | |
| | | N | % | N | % | |
| Dobne skupine | 15-24 | 14 | 22,2% | 1 | 2,9% | 0,003 |
| | 25-34 | 16 | 25,4% | 3 | 8,8% | |
| | 35-44 | 22 | 34,9% | 15 | 44,1% | |
| | 45-54 | 9 | 14,3% | 12 | 35,3% | |
| | 55-64 | 2 | 3,2% | 3 | 8,8% | |

*Fisherov egzaktini test

5.5. Mikrobiološka obilježja, liječenje i utjecaj dodatnih kriterija na uspješnost izolacije mikroorganizma

Daljnijim pregledom dokumentacije utvrđeno je kako je u 83/97 (85,57%) slučajeva intraoperativno uzet uzorak za mikrobiološku analizu. Uz to, u još tri slučaja rađen je bakteriološki bris uklonjenog IUD-a. U 35 analiziranih uzoraka (40,70%) nije detektiran niti jedan uzročnik. Od ukupno 51 pozitivne kulture (59,30%), njih 39,22% zabilježeno je u dobnoj skupini 35-44 godina. Prema grafičkom prikazu na slici 3 u navedenoj skupini uzet je najveći broj uzoraka te ih je i najviše bilo pozitivno 62,5% (20/32).



Slika 3. Grafički prikaz raspodjele mikrobioloških uzoraka prema dobnim skupinama

U pozitivnim kulturama je u 29,41% (15/51) dobiven polimikroban izolat dok je monomikrobna infekcija bila prisutna u preostalim 70,59% slučajeva. Izolirani mikroorganizmi vidljivi su u priloženom grafičkom prikazu. (Slika 4) Najčešći izolat bila je *E.coli*, prisutna u 41,18% (21/51) kultura. Drugi najčešći uzročnici bili su koagulaza negativni stafilokoki (engl.Coagulase - negative stapylococci, CoNS) s ukupno 21,57% uzoraka, a njih čine *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus haemolyticus*. Iza njih slijedi *Enterococcus faecalis* s ukupnim udjelom od 11,76%. Mjesto uzimanja uzorka najčešće je bio Douglasov prostor u 73,25% (63/86) slučajeva dok je tkivo adneksa bilo materijal za bakteriološku analizu u udjelu od 19,78% (17/86). U tri slučaja uzimao se bris uklonjenog IUD-a, a u još tri pacijentice uzet je istovremeno uzorak tkiva adneksa i aspirat Douglasovog prostora te je u oba detektiran različiti uzročnik.

Iz tablice 5 vidljivo je kako postoji statistički značajna povezanost između pozitivnog mikrobiološkog nalaza i povišene vrijednosti CRP-a izmjerene po prijemu u bolnicu. Kada je riječ o preostalim promatranim laboratorijskim parametrima, ni povišena prijemna temperatura (Fisherov egzaktni test, $p=0,102$) ni vrijednost leukocita ($\rho=0,041$, $p=0,776$) nisu imale utjecaj na uspješnost mikrobiološke izolacije.

Tablica 5. Utjecaj vrijednosti CRP-a na uspješnost mikrobiološke izolacije

| | | CRP | | | | p vrijednost* |
|---|--------------|----------|--------|---------|-------|------------------|
| | | Normalan | | Povišen | | |
| | | N | % | N | % | |
| Mikrobiološki nalaz | Negativan | 9 | 90,0% | 26 | 34,2% | 0,001 |
| | Pozitivan | 1 | 10,0% | 50 | 65,8% | |
| Mikrobiološki nalaz (broj uzročnika) | Monomikrobni | 1 | 100,0% | 35 | 70,0% | 0,706 |
| | Polimikrobni | 0 | 0,0% | 15 | 30,0% | |

*Fisherov egzaktni test

Iako su sve pacijentice u istraživanom uzorku u konačnici bile podvrgnute kirurškom zahvatu, njihovo liječenje je najprije započeto antibiotskom terapijom. Terapija je uvedena po prijemu u bolnicu i u skladu s bolničkim standardima koji su temeljeni na preporukama za liječenje PID-a. Medijan trajanja medikamentnog liječenja prije operativnog zahvata iznosio je tri dana (IQR 2-5). Podatak o tome koji su antibiotici korišteni u empirijskom liječenju evidentiran je u 58/97 slučajeva (59,79%). Najčešće korištena kombinacija bila je klindamicin/gentamicin (30 slučajeva, 51,72%) dok je u još 13 slučajeva (22,41%) uz nju primijenjen metronidazol ili doksiciklin. U preostalih 15 slučajeva provedena je monoterapija ili su korištene druge kombinacije antibiotika (ciprofloksacin, piperacilin/tazobaktam, ceftriakson/metronidazol, cefuroksim/metronidazol). Liječenje je kasnije prilagođeno rezultatima bakterioloških kultura odnosno antibiogramu.

Osjetljivost izoliranih bakterija na antibiotike korištene u empirijskom liječenju analizirana je iz pripadajućih antibiograma. Kada je riječ o anaerobnim uzročnicima, rezultati pokazuju kako su gram negativni patogeni u svim izolatima (8/8) bili osjetljivi na klindamicin dok su na metronidazol bili osjetljivi u 28,5% uzoraka (2/7). Gram pozitivni uzročnici na klindamicin bili su osjetljivi u 40% (2/5) provedenih testiranja, ali su na metronidazol pokazali rezistentnost u svim antibiogramima (4/4). S druge strane, aerobni gram negativni uzročnici bili su osjetljivi na gentamicin i ceftriakson u svim analizama (24/24). Gram pozitivni aerobi na klindamicin su bili rezistentni u 43,75% (7/16), a na gentamicin u 47,05% (8/17) promatrana antibiograma.

6. RASPRAVA

PID je važan javnozdravstveni problem koji zahtijeva brzu dijagnostiku i liječenje zbog mogućih posljedica na reproduktivno zdravlje oboljelih. Procjenjuje se kako na njega otpada 5-20% ginekoloških bolničkih prijema (38). Međutim, u brojnim zemljama ne postoji epidemiološki nadzor i kliničke smjernice te se za pomoć u otkrivanju i liječenju pacijentica usvajaju strane preporuke. One se koriste i u Republici Hrvatskoj s obzirom da je ovaj entitet vrlo slabo istražen. Stoga, ovaj rad pokušava ukazati na kritičnu potrebu boljeg poznavanja ove bolesti na našem području te je prvi takav sveobuhvatan rad koji karakterizira značajke akutnog PID-a u kirurški liječenih pacijentica.

Kao što je ranije prikazano u ovom radu, istraživana skupina pacijentica najčešće je bila u dobnoj skupini 35-44 godina (38,14%) s medijanom dobi od 38 godina. Iako je još uvijek riječ o fertilnom razdoblju, navedeni podaci razlikuju se od onih u literaturi koja navodi da se PID s najvećom incidencijom javlja u dobi od 20 do 24 godine. Međutim, treba imati na umu da ovim istraživanjem nisu obuhvaćene pacijentice koje su isključivo ambulantno liječene kao niti one kod kojih nije provedena kirurška intervencija. Kardinalni simptom PID-a je bol u donjem dijelu abdomena stoga ne čudi podatak da su se njime prezentirale gotovo sve žene (92,78%). Ovi rezultati slični su podacima iz literature koja ovaj simptom navodi u 95% slučajeva (31). Povišenu tjelesnu temperaturu obično ima trećina žena dok je u ovom istraživanju zastupljena u 48,45% slučajeva (24). Značajna razlika uočena je i u podacima o probavnim tegobama koji su prema literaturi prisutni u svega 10% žena, a u ovom istraživanju u 46,39% slučajeva (27,31). Razlog ovakvih diskrepancija u dobi pacijentica i zastupljenosti simptoma vjerojatno proizlazi iz činjenice da je u ovom radu riječ o kirurški liječenim pacijenticama odnosno težoj kliničkoj slici. Ovakvom razvoju bolesti sklonije su ponajprije pacijentice starije dobi koje se tada obično prezentiraju jakim općim simptomima (mučnina, povraćanje, povišena tjelesna temperatura i jaka abdominalna bol) karakterističnima po tome što se javljaju u kasnijem kliničkom tijeku bolesti (25,27,39). Teška klinička slika vjerojatno je i objašnjenje zbog čega je veći broj simptoma u pojedine pacijentice povezan s duljim trajanjem njezinog bolničkog liječenja. Prema istraživanju Jamieson i sur. (2) upravo je dob ≥ 35 godina rizični faktor za težu kliničku sliku, operativno liječenje PID-a i dulje liječenje u bolnici. Kada je riječ o bolničkom liječenju PID-a u Hrvatskoj, a prema dostupnim podacima iz 2010. godine, najviše pacijentica bilo je u dobi od 30 do 49 godina (7). Također, još jedno

retrospektivno istraživanje provedeno nad bolnički liječenim PID-om pokazalo je kako je medijan dobi tih pacijentica 40 godina (33). Prema tome, navedeni podaci govore u prilog rezultatima ovog istraživanja. Dijagnoza PID-a obično se postavlja na temelju karakteristične anamneze, kliničkog statusa i povišenih upalnih parametara. Iako ne postoji konsenzus kako klinički postaviti dijagnozu PID-a, postoje preporuke poput ranije spomenutih CDC kriterija. Zanimljivo, u usporedbi sa zlatnim standardom, među minimalnim kriterijima najveću osjetljivost pokazao je bolan abdomen (69,05%), a najmanju pozitivna cervikalna ekscitacija (44,05%). Suprotno tome, u drugim se studijama bolan abdomen pokazao kao najmanje osjetljiv dok je bolnost adneksa najviše osjetljiva (90-93%) (40,41). S obzirom da je PID dio sindroma nespecifične boli u abdomenu (engl. *non-specific lower abdominal pain*, NSLAP), ne iznenađuje podatak da mu je specifičnost bila najmanja od dijagnostičkih metoda (7,69%) (41). Najveću specifičnost među minimalnim zahtjevima imala je bolnost pri pomicanju vrata maternice (53,85%) što je u skladu s literaturom (41). Za razliku od drugih studija koje navode visoku specifičnost (67-97%) i nisku osjetljivost UZV-a (30%), u ovom istraživanju imao je nisku specifičnost (38,46%) te visoku osjetljivost (78,05%) (4,41). Ipak, promatrajući vrijednosti AUC niti jedan spomenuti dijagnostički test nije se pokazao kao zadovoljavajući prediktor akutnog PID-a u kirurški liječenih žena. Analizirajući dijagnostičke kriterije kao vrlo važan podatak istaknuo se CRP. Njegova prijemna vrijednost pokazala se vrlo osjetljivom u detekciji oboljelih (88,10%), a uz to imala je i jaki utjecaj na duljinu trajanja liječenja ($\rho=0,620$, $p<0,001$). Visoka osjetljivost CRP-a u pacijentica s PID-om opisana je i u drugim istraživanjima koja navode kako postoji pozitivna korelacija između njegovih vrijednosti i težine LPSC dijagnosticiranog PID-a (4,32,42,43). Uz njega, na duljinu boravka u bolnici utjecala je i prijemna vrijednost tjelesne temperature ($\rho=0,386$, $p<0,001$), a isto je opisano u istraživanju Jamieson i sur. (2). U većine pacijentica (58,76%) operativni pristup bio je laparoskopski što ne iznenađuje s obzirom na brojne prednosti takvog zahvata pred otvorenim kirurškim pristupom. Unatoč tome što dijagnostičke smjernice nisu u potpunosti precizne i pouzdane, u 86,60% (84/97) slučajeva intraoperativno je potvrđena dijagnoza PID-a. Tome proturječe autori koji navode kako se vizualni dokaz PID-a tijekom LPSC pronade u otprilike 45-65% pacijentica (41,44,45). Svakako, moguće pojašnjenje ovakve razlike je da su u preostalim istraživanjima pacijentice češće imale isključivo cervicitis ili endometritis zbog čega im je postavljena klinička sumnja koja operativno nije potvrđena. Ograničenje ovog istraživanja je što ne uključuje ambulantno liječenje pacijentice kao ni one u kojih nije proveden operativni zahvat. Stoga, ne može se zaključiti je li ovakav rezultat indikator pretjeranog kirurškog liječenja pacijentica s akutnim PID-om ili pak pokazatelj da kliničari

uistinu imaju nizak prag za postavljanje dijagnoze. Zabilježeno je kako se TOA javlja u 34% pacijentica liječenih u bolnici, a slično je primijećeno i u ovom istraživanju (35,05%) (46,47). Vrijedno je napomenuti kako je u 50% (17/34) slučajeva bio lokaliziran desno. Prema Bricou i sur. (48) postoji asimetrična distribucija ginekološke patologije između lijeve i desne strane posljedično različitoj vaskulaturi i anatomiji zdjelice. Slično tome, dokazano je kako postoji razlika u mikrobioti lijevog i desnog jajovoda pa možemo pretpostaviti da će strana s virulentnijim uzročnicima prije razviti spomenutu komplikaciju PID-a (49). Uočena je statistička značajnost u pojavi TOA kod žena dobne skupine 45-54 godina ($p=0,017$, $\alpha=0,05$), a odsutnost je bila statistički značajna za sve mlađe od 35 godina. Ovo je u skladu s ranije spomenutim istraživanjem koje navodi da je upravo dob od ≥ 35 godina sklona težoj kliničkoj slici, a nju prema definiciji, osim jakih općih simptoma, prati i razvoj TOA (2,39). U 10-20% žena kod kojih postoji sumnja na PID dokaže se druga etiologija (apendicitis, endometrioza) što je bio i slučaj u ovom istraživanju (13,4% slučajeva) (8). S obzirom da su sve pacijentice u istraživanom uzorku bile kirurški liječene provedena je analiza intraoperativno uzetog materijala za mikrobiološku analizu. Prijemna vrijednost CRP-a pokazala se i ovdje dobrim prediktorom s obzirom da je dokazana značajna povezanost između pozitivnog mikrobiološkog nalaza i njegove povišene vrijednosti ($p=0,001$). Ona je u ovom istraživanju imala medijan od 95,3 mg/L s interkvartilnim rasponom između 27-202,9 mg/L. Prema Kareloviću i sur. (31) vrijednosti CRP najviše su u gram negativnim infekcijama (do 500 mg/L) dok gram pozitivni patogeni uzrokuju umjereno povišenje, obično oko 100 mg/L. Kultivacijom je dobiveno 59,30% pozitivnih uzoraka te je u većine izolata (70,59%) identificiran jedan uzročnik. Najčešće izolirani patogeni bili su *E.coli* (41,18% kultura) i CoNS (21,57% kultura). Oni se u literaturi i spominju među najčešćim aerobnim uzročnicima PID-a (27,50). Treba napomenuti kako je medijan trajanja medikamentnog liječenja iznosio tri dana (IQR 2-5) što je mogući uzrok negativnih kultura (40,70%), ali i izolacije samo jednog uzročnika. Iako ne možemo biti sigurni koliko dobro mikroorganizmi izolirani nakon antibiotske terapije zastupaju bakterije prisutne tijekom formiranja upale, nalaz nekih uzročnika ukazuje na to kako je mikrobiološka etiologija PID-a još uvijek nedovoljno istražena. Smatra se kako je ona u 30-40% polimikrobne prirode, a to je slučaj i u ovom istraživanju gdje je dokazana u 29,41% uzoraka (7). Neki autori smatraju kako je gornji spolni sustav sterilan te da polimikrobna infekcija nastaje isključivo ascenzijom patogena iz donjeg genitalnog sustava (24,27,51,52). S druge strane, postoje novija istraživanja koja su, koristeći molekularne metode, dokazala kako gornji reproduktivni sustav zdravih žena sadrži raznoliku floru mikroorganizama (18,19,53,54). U skladu s time, o interakcijama između endogenog

infektivnog uzročnika i imunološke obrane na razini gornjeg reproduktivnog sustava žene ovisi hoće li žena ostati zdrava unatoč prisutnosti patogena ili će razviti PID (24). Posljednje je moguće objašnjenje zbog čega su u ovom, ali i drugim istraživanjima izolirani nekarakteristični patogeni (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Kocuria rosea*, *Veillonella*, *Peptostreptococcus assaccharolyticus*, *Propionibacterium avidum*, *Proteus mirabilis*, BHSB) (19,49,53,55–59). Druga je mogućnost, ovisno o uzročniku, da se proširio iz okolnih mjesta (npr. crijeva, uretra, rodnica) ili da je riječ o kontaminaciji s kože. Ovi rezultati upućuju kako je teško utvrditi pravi mikrobní uzrok PID-a te da su potrebna daljnja istraživanja mikrobiote gornjeg dijela reproduktivnog sustava žena. Kada je riječ o empirijskom liječenju pacijentica, ustanovljeno je da je najčešće korištena kombinacija bila klindamicin/gentamicin (51,72%) koja čini jedan od preporučenih protokola CDC-a (30). Prema literaturi, TOA u 75% žena reagira na medikamentno liječenje dok je u preostalih potreban kirurški pristup (17). No, prema istraživanju McNeeleya i sur. (60) pacijentice s TOA slabije reagiraju na kombinaciju klindamicin/gentamicin u usporedbi s drugim protokolima. Promatrajući osjetljivost izoliranih uzročnika prema ovim antibioticima primjećeno je da gram pozitivne bakterije pokazuju rezistentnost na klindamicin, a uz to su anaerobi bili rezistentni na metronidazol. Navedeni podaci sugeriraju na vjerojatni nedostatak ovakve terapije te potrebu za reevaluacijom iste. No ipak, potrebno je napomenuti kako je veličina promatranog uzorka premalena za donošenje zaključka o učinkovitosti korištene terapije. Potrebna su stoga daljnja istraživanja o etiologiji samog PID-a odnosno najboljoj terapijskoj opciji.

Ograničenje ovog istraživanja je što su svi intraoperativni uzorci isključivo kultivirani čime je otežana detektabilnost najčešćih uzročnika PID-a (*C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*) koji ipak zahtijevaju naprednije dijagnostičke metode poput amplifikacije nukleinskih kiselina (61). Stoga se njihova prisutnost/odustnost ne može u potpunosti isključiti. Također, kao što je ranije napomenuto, ovim istraživanjem nisu obuhvaćene ambulantno liječene pacijentice kao ni one u kojih nije proveden operativni zahvat. Naposljetku, ograničenje ovog rada predstavlja i malen uzorak žena.

7. ZAKLJUČAK

Zdjelična upalna bolest važan je dio ginekološke patologije koji je, unatoč brojnim spoznajama, još uvijek dobrim dijelom klinička nepoznanica. Bolje poznavanje složenih čimbenika koji djeluju na nastanak ove bolesti omogućava poboljšanje strategija za probir, dijagnozu i liječenje oboljelih žena. Značajke pojedinih čimbenika u kirurški liječenih pacijentica s akutnim PID-om prikazane su u ovom radu. One pokazuju kako se teža klinička slika koja će zahtijevati operativni pristup može očekivati u starijih od ≥ 35 godina. Uz to, u mlađih od te dobi ne treba se očekivati akutna komplikacija PID-a, tj. TOA, no njezina pojavnost značajna je za žene u dobnoj skupini 45-54. Veći broj simptoma, više vrijednosti CRP-a odnosno povišene tjelesne temperature izmjerene kod pacijentica pri prijemu značit će dulje trajanje bolničkog liječenja. Također, kod većih prijemnih vrijednosti CRP-a može se očekivati i pozitivna mikrobiološka izolacija uzročnika. On se ujedno pokazao kao najosjetljiviji dijagnostički test. Minimalni kriteriji, CRP ni UZV promatrani pojedinačno nisu se pokazali zadovoljavajućim prediktorima akutnog PID-a u kirurški liječenih žena te je stoga potrebno imati nizak prag za postavljanje dijagnoze. Uz najčešće uzročnike PID-a prilikom određivanja antibiotske terapije potrebno je u obzir uzimati kompleksnost infekcije i razmišljati o preostalim aerobnim (*E.coli*, CoNS) te anaerobnim uzročnicima koje je također potrebno pokriti. Provedeno istraživanje prvi je korak boljem poznavanju obilježja PID-a na našim prostorima. Zaključno, ovi rezultati trebali bi poslužiti kao osnova za buduće radove koji će dodatno istražiti predisponirajuće čimbenike za razvoj teže kliničke slike oboljelih od PID-a.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prim. doc. dr. sc. Ivanki Bekavac Vlatković, dr. med na pomoći, razumijevanju, svim savjetima i velikom strpljenju tijekom usmjeravanja ovog istraživanja.

Veliku zahvalnost dugujem doc. dr. sc. Oliveru Vasilju, dr. med. na pruženoj prilici i ukazanom povjerenju, a posebno na podršci kojom me pratio od oblikovanja same ideje rada pa sve do njegove realizacije.

Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Milanu Miloševiću, dr. med. na ljubaznosti i pomoći oko statističke obrade podataka i izrade rezultata.

I na kraju, hvala sestri Ani na susretljivosti te hvala svim ostalim medicinskim sestrama na svakoj pripremljenoj kavi i društvu tijekom prikupljanja podataka.

9. POPIS LITERATURE

1. Pandey, B. Epidemiology and Risk Factors of Pelvic Inflammatory Disease. *Med J Shree Birendra Hosp.* 2015;13(1):4-8. doi: 10.3126/mjsbh.v13i1.12992
2. Jamieson DJ, Duerr A, Macasaet MA, Peterson HB, Hillis SD. Risk factors for a complicated clinical course among women hospitalized with pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2000;8(2):88-93.
3. Njavro B, Njavro L, Grbavac M. Dijagnostika upalne zdjelične bolesti (PID) minilaparoskopom. *Medica Jadertina [Internet].* 2012 [pristupljeno 20.06.2021.];42(1-2):65-71. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/83981>
4. Lareau SM, Beigi RH. Pelvic Inflammatory Disease and Tubo-ovarian Abscess. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(4):693-708.
5. Šimunić V i sur. *Ginekologija. U: Upale gornjeg dijela spolnog sustava žene.* Zagreb, Naklada Ljevak; 2001.
6. Cueva F, Caicedo A, Hidalgo P. A Need for Standardization of the Diagnosis and Treatment of Pelvic Inflammatory Disease: Pilot Study in an Outpatient Clinic in Quito, Ecuador. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2020;2020:5423080. doi: 10.1155/2020/5423080
7. Kuzman M, Znaor A. Javnozdravstvena važnost urogenitalnih i spolno prenosivih infekcija.. *Medicus.* 2012;21(1):5-14
8. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2039-48.
9. Vrčić H. Zdjelična upalna bolest. *Medicus.* 2000;9(2):229-32.
10. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):251–7.
11. Duff M. Pelvic Inflammatory Disease. U: Enna SJ, Bylund DB. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1. izd., Amsterdam, Boston: Elsevier; 2008. str. 1-6.
12. Bartlett EC, Levison WB, Munday PE. Pelvic inflammatory disease. *BMJ.* 2013;346:f3189.
13. Sabbatucci M, Salfa MC, Regine V, Pezzotti P, Suligoj B. Estimated burden of Chlamydia trachomatis female infection and consequent severe pelvic inflammatory disease, Italy, 2005-2016. *Ann Ist Super Sanita.* 2019;55(3):217-223.
14. 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.

15. Haggerty CL, Taylor BD. *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011;2011:959816. doi: 10.1155/2011/959816.
16. Braam JF, van Dommelen L, Henquet CJM, van de Bovenkamp JHB, Kusters JG. Multidrug-resistant *Mycoplasma genitalium* infections in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(9):1565–7.
17. Soper DE. Pelvic Inflammatory Disease. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2):419–28.
18. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0
19. Lenz JD, Dillard JP. Pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae* and the Host Defense in Ascending Infections of Human Fallopian Tube. *Front Immunol*. 2018;9:2710. doi: 10.3389/fimmu.2018.02710.
20. Gradison M. Pelvic Inflammatory Disease. *Am Fam Physician*. 2012;85(8):791–6.
21. Pavletic AJ, Wölner-Hanssen P, Paavonen J, Hawes SE, Eschenbach DA. Infertility following pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999;7(3):145-152
22. Gray-Swain MR, Peipert JF. Pelvic inflammatory disease in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18(5):503-10.
23. Jackson SL, Soper DE. Pelvic inflammatory disease in the postmenopausal woman. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999;7(5):248–52.
24. Menezes MLB, Giraldo PC, Linhares IM, Boldrini NAT, Aragón MG. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: doença inflamatória pélvica. *Epidemiol Serv Saude*. 2021;30(spe1):e2020602.
25. DeSapri KAT, Christmas MM. Pelvic Inflammatory Disease Clinical Presentation: History, Physical Examination [Internet]. 2019 [pristupljeno 05.01.2021.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/256448-clinical#b1>
26. Karelović D, Pejković L. Zdjelična upalna bolest. *Medicus* [Internet]. 2006 [pristupljeno 20.06.2021.];15(2):291-298. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/18153>
27. Lobo RA, Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA. *Comprehensive Gynecology*, 7. izd., Philadelphia, Elsevier; 2017.
28. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(4):793–809.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Detailed STD Facts - Pelvic Inflammatory Disease - CDC Fact Sheet [Internet]. 2020 [pristupljeno 05.01.2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/std/pid/stdfact-pid-detailed.htm>

30. Centers for Disease Control and Prevention. Pelvic Inflammatory Disease (PID) - 2015 STD Treatment Guidelines [Internet]. 2019 [pristupljeno 17.01.2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/pid.htm>
31. Karelović D i sur. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. U: Zdjelična upalna bolest. Zagreb, Medicinska naklada; 2012.
32. Jaiyeoba O, Lazenby G, Soper DE. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(1):61–70.
33. Schindlbeck C, Dziura D, Mylonas I. Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intra-operative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(6):1263–9.
34. Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology.* 16. izd., Philadelphia, LWW; 2020.
35. Shikino K, Ikusaka M. Fitz-Hugh-Curtis syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12(2):e229326. doi: 10.1136/bcr-2019-229326
36. Simms I. Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? *Sex Transm Infect.* 2000;76(2):80–7.
37. Falconer H, Yin L, Salehi S, Altman D. Association between pelvic inflammatory disease and subsequent salpingectomy on the risk for ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2021;145:38-43.
38. Burnakis TG, Hildebrandt NB. Pelvic Inflammatory Disease: A Review with Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis.* 1986;8(1):86–116.
39. Ross JD. Pelvic inflammatory disease. *BMJ Clin Evid.* 2013;2013:1606.
40. Morcos R, Frost N, Hnat M, Petrunak A, Caldito G. Laparoscopic versus clinical diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *J Reprod Med.* 1993;38(1):53–6.
41. 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):171–80.
42. Lehtinen M, Laine S, Heinonen PK, Teisala K, Miettinen A, Aine R, et al. Serum C-reactive protein determination in acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(1):158–9.
43. Hemilä M, Henriksson L, Ylikorkala O. Serum CRP in the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Arch Gynecol Obstet.* 1987;241(3):177-82.
44. Chaparro MV, Ghosh S, Nashed A, Poliak A. Laparoscopy for the Confirmation and Prognostic Evaluation of Pelvic Inflammatory Disease. *Int J Gynecol Obstet.* 1978;15(4):307–9.
45. Jacobson L, Weström L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;105(7):1088–98.

46. Landers DV, Sweet RL. *Pelvic Inflammatory Disease*. 1. izd., Springer-Verlag New York; 1997.
47. Chan Y, Parchment W, Skurnick JH, Goldsmith L, Apuzzio JJ. Epidemiology and Clinical Outcome of Patients Hospitalized With Pelvic Inflammatory Disease Complicated by Tubo-Ovarian Abscess. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1995;3(4):135–9.
48. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(2):127–34.
49. Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Hafner LM, Theodoropoulos C, Huygens F. The fallopian tube microbiome: implications for reproductive health. *Oncotarget*. 2018;9(30):21541–51.
50. McKinnon A, Black AY, Lortie K, Fleming NA. A Case of Adolescent Pelvic Inflammatory Disease Caused by a Rare Bacterium: *Fusobacterium nucleatum*. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(6):e113–5. doi: 10.1016/j.jpag.2013.02.008.
51. Wang Y, Zhang Y, Zhang Q, Chen H, Feng Y. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. *J Med Microbiol*. 2018;67(10):1519–26.
52. Teisala K. Endometrial microbial flora of hysterectomy specimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987;26(2):151–5.
53. Sharma H, Tal R, Clark NA, Segars JH. Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease. *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):43–9.
54. Pelzer ES, Allan JA. The Isolation and Identification of Microorganisms in the Reproductive Environment: The Potential Impact on the Ivf Culture System and on IVF Outcomes. 2012;15(3):44-53
55. Saini S, Gupta N; Aparna, Batra G, Arora DR. Role of anaerobes in acute pelvic inflammatory disease. *Indian J Med Microbiol*. 2003;21(3):189-92.
56. Spencer THI, Umeh PO, Irokanulo E, Baba MM, Spencer BB, Umar AI, et al. Bacterial Isolates Associated With Pelvic Inflammatory Disease Among Female Patients Attending Some Hospitals in Abuja, Nigeria. *Afr J Infect Dis*. 2014;8(1):9–13.
57. Cohen CR, Gravelle L, Symekher S, Waiyaki P, Stamm WE, Kiehlbauch JA. Etiology of Persistent Tubo-Ovarian Abscess in Nairobi, Kenya. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2003;11(1):45–51.
58. Verma R, Morrad S, Wirtz JJ. *Peptoniphilus asaccharolyticus*-associated septic arthritis and osteomyelitis in a woman with osteoarthritis and diabetes mellitus. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017219969. doi: 10.1136/bcr-2017-219969.
59. Møller BR, Kristiansen FV, Thorsen P, Frost L, Mogensen SC. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(3):216-9.

60. McNeeley SG, Hendrix SL, Mazzoni MM, Kmak DC, Ransom SB. Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(6):1272–8.
61. Žele-Starčević L, Plečko V, Skerlev M. Mikrobiološka dijagnostika spolno prenosivih infekcija. *Medicus.* 2009;18(1):17-23.

10. SAŽETAK

Obilježja akutne zdjelične upalne bolesti u kirurški liječenih pacijentica tijekom desetogodišnjeg razdoblja – iskustvo jedne ustanove

Mateja Vujica

Uvod: Zdjelična upalna bolest ozbiljan je medicinski problem spolno aktivnih žena fertile dobi. U Republici Hrvatskoj ovaj kompleksan entitet nije detaljno istražen. Namjera ovog rada je doprinijeti poznavanju ove bolesti na našem području prikazujući značajke težih slučajeva akutne bolesti liječene u jednoj ustanovi.

Ispitanice i metode: Retrospektivnim istraživanjem obuhvaćeno je 97 slučajeva (1. rujna 2009. - 1. rujna 2019). Podaci prikupljeni iz bolničkog informatičkog sustava obrađeni su deskriptivnim statističkim metodama, neparametrijskim testovima (Kruskal-Wallis test, Spearmanov koeficijent korelacije), Fisherovim egzaktnim testom te Bonferroni korekcijom.

Rezultati: Medijan dobi iznosio je 38 godina (IQR 31-45), a najviše pacijentica bilo je u dobnoj skupini 35-44 (38,14%). Najčešći simptom bila je bol u donjem dijelu abdomena (92,78%). U usporedbi sa zlatnim standardom (LPSC/LAP) najveću osjetljivost imao je CRP (88,10%) dok je pozitivna cervikalna ekscitacija bila najviše specifična (53,85%). Intraoperativno je u 35,05% slučajeva (34/97) pronađen TOA, a njegova pojava bila je statistički značajna za dobnu skupinu 45-54 ($p=0,017$, $\alpha=0,05$). Na duljinu trajanja bolničkog liječenja utjecao je broj simptoma ($\rho=0,316$, $p=0,002$) te vrijednosti CRP-a ($\rho=0,620$, $p<0,001$) i tjelesne temperature ($\rho=0,386$, $p<0,001$) izmjerenih po prijemu. Od 59,30% (51/86) pozitivnih kultura, u 70,59% (36/51) izoliran je jedan uzročnik i to najčešće *E. coli* (41,18%). Na uspješnost mikrobiološke izolacije statistički značajno je utjecala prijemna vrijednost CRP-a ($p=0,001$). U empirijskom liječenju najčešće korištena kombinacija bila je klindamicin/gentamicin (30 slučajeva, 51,72%).

Zaključak: Žene oboljele od akutnog PID-a koji je kirurški liječen najčešće su starije od ≥ 35 godina. Bolničko liječenje traje dulje kod pacijentica s većim brojem simptoma te višom prijemnom vrijednosti CRP-a i tjelesne temperature. Potrebno je imati nizak prag za postavljanje dijagnoze te u antibiotskom liječenju razmišljati o involviranosti drugih aerobnih te anaerobnih patogena.

Ključne riječi: akutna zdjelična upalna bolest, simptomi, laboratorijska analiza, mikrobiologija

11. SUMMARY

Characteristics of acute pelvic inflammatory disease in surgically treated females over a ten years period - a single-center experience

Mateja Vujica

Introduction: Pelvic inflammatory disease (PID) is an important public health problem associated with sexually active and fertile women. In the Republic of Croatia this complex entity is not sufficiently investigated. The purpose of this study is to improve knowledge about this disease in this region by presenting features of severe acute cases treated in a single-center.

Patients and methods: This retrospective study included 97 PID cases (September 1st, 2009 - September 1st, 2019). The data were collected from hospital information system and evaluated by using descriptive statistical analysis (Kruskal-Wallis test, Spearman's correlation coefficient), Fisher's exact test and Bonferroni correction.

Results: The median age was 38 years (IQR 31-45), whereas the majority of patients presented within the age group 35-44 (38.14%). Lower abdominal pain was the most common symptom (92.78%). In comparison to gold standard (LPSC/LAP), CRP yielded the highest sensitivity (88.10%) while cervical motion tenderness possessed the highest specificity (53.85%). TOA was detected in 35.05% (34/97) of intraoperative findings, statistically significant in the age group 45-54 ($p=0.017$, $\alpha=0,05$). The length of hospital stay was influenced by the number of symptoms ($\rho=0.316$, $p=0.002$), admission CRP levels ($\rho=0.620$, $p<0.001$) and admission body temperature ($\rho=0.386$, $p<0.001$). Out of 59.30% (51/86) of positive cultures, one causative agent was isolated in 70.59% (36/51), most frequently *E. coli* (41.18%). Admission CRP levels produced statistically significant impact on the efficacy of microbiologic isolation ($p=0.001$). The empirical treatment was mostly based on clindamycin/gentamicin combination (30 cases, 51.72%).

Conclusion: Women with acute PID that is surgically treated most often were older than ≥ 35 years. Longer hospital stay was associated with more symptoms, higher value of CRP and temperature when measured on admission. It is important to have low threshold for diagnosis and take into account involvement of other both aerobic and anaerobic pathogens when considering antibiotic treatment.

Keywords: Acute pelvic inflammatory disease, symptoms, laboratory analysis, microbiology