

**A kismedencei gyulladás bizonyítékokra alapozott
kórismézése, és a méhen kívüli terhesség gyakoriságát
is csökkentő empirikus terápiája**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Skapinyecz József

Programvezető: dr. Szabó István egyetemi tanár, a MTA Doktora

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Pécs, 2003

Bevezetés

A kismedencei gyulladás a nemi úton terjedő fertőzések egyik legsúlyosabb szövődménye, ami a legújabb diagnosztikus lehetőségek és nagyhatású antibiotikumok alkalmazásának ellenére is a klinikusnak kórismézési és terápiás gondot, a betegnek szenvedést és számos esetben maradandó szervkárosodást, a társadalom számára pedig jelentős anyagi terhet jelent. A fogamzásképes korban lévő nők széles rétegét érintő betegség terheit részben a szexuális partnerek is viselik. Népegészségügyi jelentőségét növeli az a tény is, hogy a fertőzés késői szövődményei (meddőség, méhen kívüli terhesség) a demográfiai helyzetet bizonyítottan rontják. A nemi úton terjedő betegségek incidenciájának világszerte észlelt emelkedése miatt a kismedencei gyulladás előfordulási gyakoriságának növekedése elkerülhetetlen. Az egyre növekvő méreteket öltő promiszkuítás olyan következményével állunk szemben, melynek megoldása sürgős globális és lokális egészségügyi programokat követel.

A női kismedence gyulladásának lényege, hogy a szexuális úton közvetített kórokozók és a hüvely endogén flórájaként számon tartott baktériumok a cervixből ascendálva endometritist, salpingitist, tubo-ovariális tályogot, pelveoperitonitist okozhatnak, miközben a kismedence egyéb szervei és szövetei is a legkülönbözőbb kombinációkban részt vehetnek a kórfolyamatban. Bonyolítja a helyzetet az akut komplikációk és krónikus szövődmények magas előfordulási aránya is. Az elmúlt két-három évtizedben számos körülmény hatása miatt (szexuális viselkedési formák változásai, antibiotikum használat, kórokozók és rezisztencia viszonyaik változásai) tipikus klinikai tünetekkel jelentkező kismedencei gyulladással egyre ritkábban találkozunk. A tünetszegény formák nem mindig kerülnek felismerésre, tünettmentes esetekben pedig csak utólag, szerológiai vizsgálatokkal igazolható a korábbi fertőzés, vagy a krónikus szövődmények valamelyike utalhat a lezajlott

folyamatra. Nehézze teszi a klinikus dolgát az is, hogy a tünetmentes kismedencei gyulladások előfordulása a tünetekkel járó formák gyakoriságához képest folyamatosan nő, ugyanakkor a legfőbb problémát jelentő késői szövődményekkel a tünetmentesen lezajló fertőzések esetén is számolni kell.

A klinikai gyógyulás, és különösen a késői szövődmények megelőzése szempontjából sorsdöntő a betegség észlelését követően azonnal bevezetett széles spektrumú antibiotikus kezelés, aminek le kell fedni a kórokozó baktériumok teljes skáláját. Az orvos örök dilemmája: ha vár a klinikai diagnózist megerősítő mikrobiológiai diagnózisra, a kórokozók irreverzibilis szervkárosodást okozhatnak, ha nem vár és azonnal antibiotikus kezelést alkalmaz, akkor nem biztos, hogy a legmegfelelőbb gyógyszert választja.

A kismedencei gyulladásnak mind elméleti, mind a klinikai gyakorlat szempontjából kihívást jelentő kérdéskörével 1986 óta foglalkozom. Jelen értekezésemben a kismedencei gyulladás epidemiológiájának, kórismezésének, gyógykezelésének és a megelőzhetőségének tanulmányozása során nyert megfigyeléseimet foglalom össze. Elsődleges célom az volt, hogy korszerű diagnosztikus módszerek (géntechnikai eljárás, megbízható anaerob technika) segítségével olyan antibiotikum-kombinációt állítsak össze, mely a tenyésztési eredmények bevárása nélkül azonnal alkalmazható és a lehető legkisebb mértékben vezet a kórokozók rezisztenciájának növekedéséhez. A kismedencei gyulladás kezelésére vonatkozó hasonló típusú felméréssel sem a hazai, sem a külföldi szakirodalomban nem találkoztam. Mint gyakorló klinikus fontos célként tűztem magam elé azt is, hogy a kismedencei gyulladás legsúlyosabb, sebészeti megoldást igénylő eseteiben olyan döntési mechanizmust alakítsak ki, ami egyaránt szolgálja a beteg javát, és a gyógyító orvos jogi védelmét. Értekezésemben a megelőzés lehetőségeit is elemzem.

Célkitűzések

1. Alapvető célom egy olyan terület-specifikus, a kismedencei gyulladásban szenvedő nők kezelésére alkalmas antibiotikus terápia kidolgozása volt, melynek alkalmazásakor a klinikai gyógyulás jó eséllyel várható, késői szövődmények pedig ritkábban fordulnak elő.
2. Elemezni kívántam a vonzaskörzetünkhöz tartozó betegeinknél a klinikai tüneteket okozó kismedencei gyulladás gyakoriságát, és szándékomban állt a tünetmentes esetek gyakoriságának számszerű becslése is.
3. Tanulmányozni kívántam betegeink kormegoszlását, és összevetni azt a nemzetközi adatokkal.
4. Részletesen kívántam vizsgálni, hogy milyen kórokozók mutathatók ki kismedencei gyulladásban szenvedő betegek váladékmintáiból és milyen rezisztenciaviszonyokkal kell számolni az antibiotikus kezelés során.
5. Számításokkal szerettem volna igazolni azt a feltevésemet, hogy az empirikus antibiotikus kezelés sikere elsősorban a kismedencei gyulladás klinikai súlyosságának függvénye.
6. Tanulmányozni kívántam, hogy mikor, milyen típusú sebészeti beavatkozás, milyen gyakorisággal válhat szükségessé a kismedencei gyulladás eltérő klinikai stádiumában lévő betegek kezelésekor, és milyen legyen a sebészi beavatkozás mértéke, ha a fogamzóképesség megőrzése fontos cél?
7. Választ kerestem arra is, hogy van-e összefüggés a kismedencei gyulladás súlyossága és a méhen belüli fogamzásgátló eszköz viselése között.
8. Vizsgálni kívántam, hogy van-e a méhen kívüli terhesség gyakoriságát csökkentő, statisztikailag is mérhető hatása az általam bevezetett terápiának?

9. Célul tűztem ki olyan költséghatékony, gyorsan bevezethető megelőző módszerek alkalmazását, melyekkel a kismedencei gyulladás előfordulási gyakorisága csökkenthető.
10. Fontos célomnak tekintettem egy speciális, a kismedencei gyulladás és nemi úton terjedő fertőzések kórismézésére alkalmas ambulancia létrehozását, és ott egy olyan munkacsoport megalakítását, melynek tagjai a gyógyítást és a tudományos munkát egyaránt becsülik.
11. Szándékomban állt megvizsgálni, hogy milyen tényezők és milyen összefüggésben befolyásolják alapvetően a kismedencei gyulladásban szenvedő betegek terápiájának sikerét.

Betegek és módszerek

Értekezésemet két, egymástól független betegcsoport klinikai illetve mikrobiológiai adatainak elemzése alapján készítettem el.

Tanulmányoztam egyrészt annak a 704 betegnek a gyógyulási eredményeit, akik 1990. jan. 1. és 2001. dec. 31. között a Hajdú-Bihar Megyei Kenézy Gyula Kórház Nőgyógyászati Osztályán kismedencei gyulladás (PID) miatt intézeti kezelésben részesültek, másrészt elvégeztem a cervixváladékok részletes mikrobiológiai elemzését annál a 2215 nőbetegnél, akik 1999. jan. 1. és 2001. dec. 31. között a Kenézy Gyula Kórház nőgyógyászati járóbeteg rendelésein a kismedencei gyulladásra jellemző panaszok, tünetek miatt vizsgálaton vettek részt.

A kismedencei gyulladás diagnózisának megállapítása mindkét betegcsoportban előre meghatározott feltételeken alapult (minimum feltételek, kiegészítő feltételek és definitív diagnózist eredményező feltételek). Nemi úton terjedő fertőzés (STD)-re vonatkozó kérdéseinket négy szemközti beszélgetés során tettük fel.

Az intézetben kezelt betegeket állapotuk klinikai súlyossága alapján 3 csoportba, életéveik alapján pedig 5 alcsoportra osztottuk.

A nőgyógyászati vizsgálaton kívül a felvételkor elvégzett vizsgálatok közé tartozott még a testhőmérséklet mérése, a vörösvérsejt-süllyedés (We), C-reaktív protein (CRP) és fehérvérsejtszám (fvs) meghatározása, ionogram, ultrahang- és vizeletvizsgálat.

A kórismézést követően a betegség klinikai súlyosságától függően haladék nélkül - előre meghatározott összetételben és kezelési mód alapján - empirikus antibiotikus kezelést alkalmaztunk. (1996. jan. 1-től kezdve az antibiotikus terápiát a kórokozók rezisztencia-viszonyainak figyelembevételével periódikusan módosítottuk). Az IUD-t, ha volt eltávolítottuk és az endocervixből váladékmintát vettünk bakteriológiai vizsgálatra. Intézeti kezeléskor az antibiotikumot nagy dózisban, legtöbbször intravénásan kezdtük, majd 48-72 óra múlva (egyértelmű klinikai javulás esetén) tértünk át im. majd per os terápiára. Ha 48-72 óra múlva nem észleltünk javulást, a bakteriológiai vizsgálat eredményeit alapul véve más, a rezisztencia-viszonyok alapján választott antibiotikumra tértünk át. Az antibiotikus kezelést összesen 14 napig alkalmaztuk. Szükség esetén kiegészítő terápiára is sor került (láz- és fájdalomcsillapítás, folyadék- és ionpótlás, fektetés). Gyógyultnak tekintettük betegeinket, ha a felvételükkor észlelt panaszaiuk maradéktalanul megszűntek, betegségük tünetei elmúltak, a gyulladást jelző laboratóriumi értékeik (We, CRP, fvs) normalizálódtak, és baktérium tenyésztési eredményeik negatívvá váltak.

Amennyiben az antibiotikus kezelés önmagában nem eredményezett gyógyulást, vagy a beteg általános állapota romlott (peritonitis, pelveoperitonitis és/vagy ileus alakult ki), részletes felvilágosítás után „Beleegyező nyilatkozat”-ot írtattunk alá és sebészeti beavatkozást végeztünk, melynek típusát és a kiterjesztés mértékét egyénileg mérlegeltük.

A betegeket az intézetből való távozáskor szexuális életviteli tanácsokkal is elláttuk.

Epidemiológiai módszerekkel megvizsgáltam a kismedencei gyulladás régióakra jellemző prevalenciáját, a szült és még nem szült nők morbiditási és gyógyulási eredményeit. A kismedencei gyulladást elősegítő rizikótényezők közül az IUD (méhen belüli fogamzásgátló eszköz) szerepét tanulmányoztam részletesen.

Klinikai vizsgáló módszereket használtam a kórismézéskor és a gyógyulás folyamatának követésekor is.

A laboratóriumi és mikrobiológiai vizsgálatokat kórházunk Központi Laboratóriuma végezte el. A baktériumok kimutatásához Stuart transport táptalajból szilárd és folyékony, aerob és anaerob táptalajokra történt a leoltás. Az anaerob baktériumok esetében tesztelt antibiotikumok: penicillin, clindamycin, metronidazol, amoxicillin-klavulánsav, cefoxitin és imipenem voltak. A Streptococcusok, Enterococcusok, *Staphylococcus aureus* és *Escherichia coli* esetében a következő antibiotikumokat teszteltük: penicillin-G, ampicillin, amoxicillin-klavulánsav, oxacillin, imipenem, cefotaxim, clindamycin, azithromycin/erythromycin, doxycyclin, tobramycin, netilmicin, gentamycin és ciprofloxacin. Az eredmények értékelése a jelenleg érvényben lévő National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ajánlások alapján történt.

A *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* és *U. urealyticum* kimutatása a cervikális váladékmintákból polimeráz láncreakcióval (PCR) történt (H-Med Diagnosztikai Laboratórium, Budapest).

A kismedencei gyulladásban szenvedő betegek antibiotikus kezelésekor alapvető szempont volt a szóbajövő kórokozók minél teljesebb „lefedése”, különös tekintettel az anaerob flórára. Ezt az elvet követtük az intézetben kezelték és a járóbetegek részére összeállított empirikus terápia összeállításakor egyaránt.

Az empirikus terápia tervezésekor figyelembe vettem a régióinkhoz tartozó kismenedencei gyulladásban szenvedő betegek cervixváladékából kitenyészett kórokozók előfordulási gyakoriságát és antibiotikum-érzékenységet, a betegek „együttműködési készségét”, a gyógyszerek árát és a gyulladás kezelésére vonatkozó szakirodalmi ajánlásokat.

Járóbeteg esetében a bevezetett antibiotikus kezelés hatásosságának ellenőrzése céljából 72 óra elteltével kontroll vizsgálatot végeztünk, és a terápia megkezdése előtt levett cervixváladék bakteriológiai vizsgálata alapján az antibiotikus kezelést szükség esetén módosítottuk.

Az értekezés táblázataiban szereplő értékek összehasonlításakor az összefüggések valószínűségének megállapítása céljából χ^2 -próbát végeztünk. Egy rendszeren belüli egymásra ható események összevetésekor, ha a kimeneteli változó binális volt, logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk. Ha a kimeneteli változó három vagy több diszkrét sorrendbe rendelhető értéket vett fel, akkor ordinális logisztikus regressziós analízist végeztünk.

Eredmények

Intézeti kezelés során (1990-2001) nyert eredmények

Jelentősen eltérő kor megoszlást találtam az intézetben kezelt és a járóbetegként gyógyított páciensek körében. Az intézetben kezelt 704 betegnek több mint fele 385 (54,7%) 35 évnél idősebb és ezek közül 138 (35,8%) súlyos gyulladás miatt került felvételre.

A szült és nem szült nők arányát vizsgálva, a 704 intézetben kezelt beteg közül 613 (87%) szült és csak 91 (13%) volt nullipara.

Az IUD használat és a kismedencei gyulladás közötti összefüggés tanulmányozásakor megállapítottam, hogy azon 613 kismedencei gyulladásban szenvedő nő közül, akik legalább egyszer már szültek, 378 beteg (61,7%) viselt IUD-t.

Megállapítottam azt is, hogy a kismedencei gyulladás miatt 1990-2001 között intézetben kezelt páciensek közül a betegség enyhe eseteiben 98%, középsúlyos esetekben 54%, míg súlyos esetekben csak 12% gyógyult meg, ha kizárólag antibiotikus kezelést alkalmaztunk.

Logisztikus regresszióval is megvizsgálva, az enyhe fokú kismedencei gyulladáshoz viszonyítva a közepes fokú 0,025-es (95% CI 0,011-0,056; $P < 0,001$), a súlyos pedig 0,0029-es (95% CI 0,0012-0,0070; $P < 0,001$) esélyhányadossal jellemezhető a csak antibiotikus kezeléssel elért gyógyulás kilátásai szempontjából.

Az enyhe esetek 2%-ában, a közepesen súlyos esetek 46%-ában, súlyos gyulladások eseteiben 80%-ban volt szükség olyan műtetre, melynek kapcsán a belső női nemiszervek részleges vagy teljes eltávolítását nem tudtuk elkerülni.

Kimutattam, hogy az IUD-t használt betegek körében szignifikáns mértékben alacsonyabb ($P < 0,001$) az antibiotikus terápiára gyógyulással reagáló, és magasabb a műtéti megoldást igénylő esetek aránya.

Ordinális logisztikus regresszióval vizsgálva az IUD-t használók körében az egyre növekvő kockázattal járó terápiás megoldások között az esélyhányados 2,62 (95% CI 1,91-3,59; $P < 0,001$) volt az IUD-t nem használókhöz képest.

Igazoltam, hogy a magasabb korcsoportok felé haladva egyre csökken az antibiotikus kezelés eredményessége, nagymértékben növekszik a méheltávolítás gyakorisága, míg a punctio és az adnexectomia gyakorisága viszonylag kisebb változásokat mutat.

Intézetben kezelt betegeink gyógyulási eredményeit elemezve megállapítottam, hogy az 1996-2001 közötti időperiódusban szignifikánsan

nagyobb arányban kerültek felvételre és kezelésre súlyos kismedencei gyulladásban szenvedő betegek, mint az ezt megelőző, 1990-1996 közötti időszakban (esélyhányados = 2,11; 95% CI 1,60-2,80; $P < 0,001$).

Kimutattam azt is, hogy a kismedencei gyulladásban szenvedő betegeink 1996 előtt enyhébb, 1996 után pedig súlyosabb klinikai stádiumban kerültek intézeti felvételre és kezelésre. Ez az eltérés 1999-től kezdődően fokozódott, de a gyógyulási eredményeket még a betegösszetétel 1999-től észlelt jelentős (a kezelhetőség szempontjából előnytelen) változása sem rontotta.

Igazoltam, hogy a kismedencei gyulladás kezelésének sikere (műtéti beavatkozást nem igénylő esetek) elsősorban – az egymástól függetlenül is ható – két tényezőtől, a betegség felvételkor észlelt súlyosságától és az antibiotikus terápia minőségétől függ.

Az általam összeállított antibiotikus terápiának a méhen kívüli terhesség gyakoriságát befolyásoló hatásának vizsgálatára Poisson-féle regressziós elemzést végeztem és a következő eredményeket kaptam:

- A korábbi időszakban (1990-1996) a Kenézy Kórházban a méhen kívüli terhesség gyakorisága szignifikánsan, 19,8%-kal magasabb volt az ország többi részén észlelt átlagos értéknél ($P < 0,002$).
- 1997-től az országos gyakoriság 8,8%-kal nőtt ($P < 0,001$).
- A Kenézy Kórházban a gyakoriság 21,7%-kal csökkent ($P = 0,009$).
- a két ellentétes tendencia erősen szignifikánsan különbözik egymástól ($P = 0,001$).
- E változások eredményeként a későbbi időszakban (1997-2001) a Kenézy Kórházra jellemző átlagos gyakoriság az országos átlagnak a 86,2%-a, azaz marginálisan szignifikánsan alacsonyabb annál ($P = 0,046$).

Járóbetegek vizsgálata során (1999-2001) nyert eredmények

A kismedencei gyulladás régiókra jellemző gyakoriságát részben saját vizsgálataimra (1999-2001) és népmozgalmi mutatókra, részben pedig mérvadó tudományos közlemények adataira támaszkodva becsültem meg, mely alapján közvetlen régiókban a PID becsült prevalenciája (1,44% tünetes + 8,64% tünetmentes) 10% körüli érték.

A járóbeteg rendelésen (1999-2001 között) klinikai PID-ként diagnosztizált 2215 nőbeteg 50%-a 25 év alatti, 66,8%-uk 30 évnél fiatalabb volt, és 1098 beteg (49,6%) a vizsgálat idejéig még nem szült.

A kismedencei gyulladás miatt 1999-2001 közöttjáróbetegként vizsgált 2215 nőbeteg cervixváladékából 3 éves átlagot tekintve a nem spórás anaerobok tenyészték ki a legnagyobb (29,3%) arányban. A Peptostreptococcusok 7-8%-os előfordulási gyakorisággal emelkedtek ki a többi PID-pathogén közül ebben a csoportban, míg a *B. fragilis* csak 1%-ban fordult elő.

A fakultatív anaerobok közül a Streptococcus speciesek tenyészték ki a leggyakrabban (15-18%). Az enterococcusok csökkenő arányban (10%, 9%, 6%), míg a *S. aureus* (5%) és a *N. gonorrhoeae* (2%) változatlan arányban volt kimutatható a három éves vizsgálati periódusban. A koaguláz-negatív Staphylococcusok relatíve magas arányban (13%, 13%, 6%) tenyészték ki a betegek váladékmintáiból. Az *Ureaplasma urealyticum* átlag 22%-ban, míg a *C. trachomatis* 11%-ban volt polimeráz láncreakció (PCR)-eljárással kimutatható a váladékmintákból.

A kismedencei gyulladásban szenvedő 2215 beteg és az ilyen bajtól nem szenvedő 4217 - az észak-alföldi régióban 2000-ben nőgyógyászati szűrővizsgálaton megjelent - páciens esetében összehasonlítottam néhány PCR

eljárással kimutatott STD-kórokozó gyakoriságát. Megállapítottam, hogy a vizsgált kórokozók gyakorisága szignifikáns mértékben nagyobb a PID-es betegek körében.

A járóbetegek cervixváladékából kitenyészett *Streptococcus* speciesek, *Enterococcus* speciesek, *Staphylococcus aureus* és *E. coli* esetében elvégeztük az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatokat.

A β -laktám antibiotikumokra a *Streptococcus* izolátumok és az *Enterococcus* speciesek nagy többsége érzékeny volt.

Az intracellulárisan kumulálódó clindamycin 87%-ban bizonyult hatásosnak a vizsgált *Streptococcus* speciesek és 85%-ban a *S. aureus* ellen. A makrolidek (erythromycin, azithromycin) nagyon jó aktivitást mutattak a *Streptococcus*ok, és kevésbé az egyéb Gram-pozitívok ellen.

A doxycyclin hatékonysága jelentős eltérést mutatott a négy tesztelt baktérium esetében. Az aminoglycozidok (tobramycin, netilmicin, gentamycin) kiválóan hatottak a *S. aureus*-ra és az *E. coli*-ra egyaránt.

Megállapítások

1. Az ellátási területünkhöz tartozó fogamzásképes korú nők körében a kórosított kismedencei gyulladás előfordulási gyakorisága 1,44%.
2. A *C. trachomatis* 11%-os, a *N. gonorrhoeae* 2%-os gyakorisággal fordult elő a kismedencei gyulladás enyhe stádiumában lévő betegeink cervixváladékában, míg a leggyakoribb kórokozók az obligát anaerobok voltak (29,3%).
3. A cervixváladékából kitenyészett fakultatív anaerobok többségénél elvégzett antibiotikum-érzékenységi tesztek alapján megállapítottam, hogy a 13 vizsgált antibiotikum közül mindegyiknek a hatásossága - legalább két kórokozó ellen - 85% fölött volt.

4. A kismedencei gyulladás miatt intézetben kezelt betegeink kormegoszlása jelentősen eltér azon páciensek kormegoszlásától, akiket hasonló betegség miatt, enyhe stádiumban járóbetegként kezeltünk. Az intézetben kezeltéknek több mint fele 35 évnél idősebb, a járóbetegek 2/3-a 30 évnél fiatalabb, és fele 25 év alatti volt.
5. 1996-tól kezdődően olyan empirikus terápiával gyógyítottuk a kismedencei gyulladásban szenvedő betegeinket, aminek tervezésekor a feltételezett pathogén baktériumok gyakoriságát és rezisztencia-viszonyait folyamatosan vizsgáltuk, és egyéb, a terápia kimenetelét befolyásoló körülményeket is figyelembe vettünk. Kezelési eredményeink szignifikánsan jobbak lettek 1996 után, annak ellenére, hogy az elmúlt 6 évben betegeink súlyosabb klinikai állapotban kerültek felvételre, mint 1990 és 1996 között.
6. Az 1990-2001 között intézeti kezelésre szorult 704 beteg gyógyulási eredményeinek elemzése után megállapítottam, hogy a kizárólagos antibiotikus kezelés a betegség enyhe eseteiben 98%-ban, közepesen súlyos esetekben 54%-ban, súlyos esetekben csak 12%-ban volt eredményes.
7. Kezelési eredményeink alapján azt a következtetést vontam le, hogy a kismedencei gyulladás súlyosabb esetei gyakrabban, és a fogamzóképesség megőrzése szempontjából nagyobb kockázattal járó sebészeti beavatkozást igényelnek. A közepes fokú gyulladás 36-szoros eséllyel (95% CI 16-79; $P < 0,001$), a súlyos 892-szeres eséllyel (95% CI 370-2150; $P < 0,001$) „követel” nagyobb kockázattal járó sebészeti beavatkozást, mint az enyhe fokú.
8. Vizsgálataim igazolták, hogy a méhen belüli fogamzásgátló eszközt használó betegek körében a kizárólagos antibiotikus terápia kevésbé eredményes, a műtéti beavatkozást igénylő esetek száma pedig nő azokkal

összevetve, akik nem használtak IUD-t. Ez az összefüggés igen erősen szignifikáns (χ^2 -próba: $P < 0,001$).

9. Összehasonlító statisztikai elemzéssel megállapítottam, hogy 1997-től kezdődően a méhen kívüli terhesség gyakorisága az általunk ellátott betegek körében 21,7%-kal csökkent, míg az országos átlag gyakorisága 8,8%-kal nőtt az ezt megelőző időszakhoz képest. A két ellentétes tendencia erősen szignifikánsan különbözik egymástól (Poisson-regressziós elemzés; $P = 0,001$).
10. Ordinális és hagyományos logisztikus regresszióval feltártam a terápia sikerét befolyásoló legfontosabb tényezők összefüggéseinek láncolatát. Megállapítottam, hogy a betegek gyógyulása két, egymástól függetlenül is ható tényezőtől – a felvételkor tapasztalt klinikai állapottól és az antibiotikus terápia minőségétől – függött. Az IUD-viselés közvetlen összefüggést mutatott a felvételkor észlelt klinikai állapottal, míg az életkor és a paritás az IUD használaton keresztül volt összefüggésben a felvételi klinikai státusszal.
11. Sok évvel ezelőtt kitűzött céloom valósult meg, amikor 1999-től osztályunkon egy speciális, a kismedencei gyulladás és a nemi úton terjedő fertőzések kórismézésére alkalmas STD ambulancia kezdte el működését irányításom mellett olyan munkatársakkal, akik a gyógyítást és a tudományos munkát egyaránt becsülik.

Következtetések

1. A kismedencei gyulladás gyakoriságának elemzésekor fontos szempont, hogy régióinkban a betegség 1,44%-os kórismézett gyakorisága csak a jéghegy csúcsa, mert mérvadó irodalmi megfigyelések alapján minden

tünetes formára több (3-6) fel nem ismert eset jut. A másodlagos profilaxis feladata ezen tünetmentes betegek mielőbbi felderítése és kezelése.

2. A kismedencei gyulladás mikrobiológiai kóroktanában bekövetkezett trend-változásnak megfelelően a *C. trachomatis*-é lett a vezető szerep (gyakorisága a *N. gonorrhoeae*-énak régióinkban is 5-szöröse a kismedencei fertőzésekben), ezért a tünetmentes betegek számának további növekedése várható.
3. Mivel az általam tesztelt 13 antibiotikum mindegyikének hatásossága 85% fölött volt, az in vivo hatásukra is számíthattam az empirikus kezelés során.
4. A 30 évnél fiatalabb korcsoport azért tekinthető célcsoportnak a kismedencei gyulladás eredményes kezelése szempontjából, mert a betegek több mint 2/3-a (66,8%) közülük kerül ki.
5. A minél több megbízható bizonyítékra alapozott, a regionális viszonyokat is figyelemmel kísérő, a kórismézést követően azonnal bevezetett, megfelelő dózisban és ideig adott empirikus kezeléstől nemcsak biztos, rövid hatású gyógyulás, hanem a késői szövődmények gyakoriságának csökkenése is várható.
6. Mivel az antibiotikus kezelés önmagában a kismedencei fertőzésnek csak a kezdeti szakában eredményez biztos gyógyulást, míg súlyos stádiumban az esetek közel 90%-ában sebészeti beavatkozással kell számolni, a reprodukzív funkciók megtartásának alapvető feltétele a betegség legkorábbi kórismézése.
7. Az IUD viselőket olyan célcsoportnak lehet tekinteni, akiknél - mivel nagyobb az esélyük a kismedencei gyulladásra – a *C. trachomatis* és egyéb valószínűsíthető pathogén szűrése indokolt lehet.
8. A méhen kívüli terhesség előfordulási gyakoriságának szignifikáns csökkenése, nagy valószínűséggel az általunk ellátott betegek körében jól

megtervezett és helyesen alkalmazott empirikus antibiotikus terápiáinknak is köszönhető.

9. Sikertelen primer profilaxis esetén a célcsoportok szelektív szűrésétől és korrekt kezelésétől várhatunk eredményt.

Publikációs jegyzék

Az értekezés témakörében megjelent dolgozatok, idézhető abstractok

1. **Skapinyecz J, Smid I.** Kismencedei gyulladások kezelése /empirikus antibiotikum terápiánk tervezése. Magyar Vener Arch 1999;2:119-122.
2. **Skapinyecz J, Smid I, Juhász Á, Jenei Cs, Rozgonyi F, Kovács P.** Planning of empirical antibiotic therapy for women with pelvic inflammatory diseases: a geographical area-specific study. Eur J Obst Gynecol (in press)
3. **Skapinyecz J, Smid I, Horváth A, Jenei Cs, Kardos L, Kovács P.** Pelvic inflammatory disease is a risk factor for cervical cancer. Eur J Obstet Gyn Oncol (in press)
4. **Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy.** Therapeutic problems and economical difficulties in case of Pelvic Inflammatory Disease. XV. FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Aug. 3-8, 1997, Copenhagen, Denmark. Acta Obstet Gyn Scan Vol 76, Suppl No. 167:3
5. **Skapinyecz, Smid I.** Clinical Results in the treatment of Pelvic Inflammatory Disease. XVI. FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Sept. 3-8, 2000 Washington, D.C. Int J Gynecol Obstet Vol 70, Suppl No.1.
6. **Skapinyecz J, Smid I, Gardó S.** Pelvic Inflammatory Disease as a clinical manifestation of STDs in a county hospital in Hungary. First European

- Congress of Chemotherapy, 1996. 05. 14-17, Glasgow, Scotland, Abstract Book
7. **Skapinyecz J**, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy. Our experience in PID – treatment. 11th Congress of European Association of Gynaecologists and Obstetricians, 1996. 06. 19-22, Budapest, Hungary, Abstract Book
 8. **Skapinyecz J**, Smid I, Rajnai L, Tarczali D. Antibiotic treatment strategy for Pelvic Inflammatory Disease. 20th International Congress of Chemotherapy, 1997. 06. 29- 07 03, Sydney, Australia, Abstract Book
 9. **Skapinyecz J**, Smid I. Clinical Results of Antibiotic Therapy for Pelvic Inflammatory Disease. 6th Western Pacific Congress of Chemotherapy and Infectious Diseases, 1998. 11.29-12.03, Kuala Lumpur, Malaysia, Abstract Book

A tudományos munkásságot megalapozó egyéb közlemények

10. Károlyi G, **Skapinyecz J**, Somogyi B, Damjanovich S. Effect of 60 Co - γ - Rays on the Infrared Spectra of DNA. Acta Biochim et Biophys Acad Sci Hung 1972;7:179-185.
11. Papp Z, Dolhay B, Gardó S, **Skapinyecz J**. Inheritance of G/G translocation according to theoretical risks. Acta Morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae 1973;Suppl.14: 88.
12. Papp Z, Berta I, Gardó S, **Skapinyecz J**. Az anencephalia korai felismerése. Magyar Nőorv L 1974;37:34-37.
13. Papp Z, Dolhay B, Csécesei K, **Skapinyecz J**. Chromosomavizsgálatok ismétlődő spontán vetélések esetén. Orv Hetil 1974;115:1225-1227
14. Papp Z, **Skapinyecz J**, Csécesei K. Down-szindrómára és vitiumra concordans egypetéjű ikerpár. Orv Hetil 1974;115:1284-1286

15. Szeverényi P, **Skapinyecz J**, Papp Z. Ováriumtumrok pathológiája, klinikuma és diagnosztikája. DOTE Női Klinika Kiadványai. Szerk.: Lampé L. DOTE Házinyomda Debrecen, 1974/3.
16. **Skapinyecz J**, Szeverényi P, Papp Z. Az ovárium-daganatok therapiája. DOTE Női Klinika Kiadványai. Szerk.: Lampé L. DOTE Házinyomda Debrecen, 1974/3.
17. Papp Z, Szeverényi P, **Skapinyecz J**. Klinikánk 15 éves ovarium – daganatos anyaga. DOTE Női Klinika Kiadványai. Szerk.: Lampé L. DOTE Házinyomda Debrecen, 1974/3.
18. Papp Z, Csécsei K, **Skapinyecz J**, Dolhay B. Paternal normal / trisomy 21 mosaicism as an indication for amniocentesis. Clin Genet 1974;6:192-194
19. Papp Z, **Skapinyecz J**, Gardó S, Csécsei K. A fenyegető vetélések gyógyszeres kezelésének értékelése. Magy Nőorv L 1974;37:493-495
20. Mándi L, Vezendi S, Nagy B, **Skapinyecz J**, Papp Z. Egypetűjű ikrek sarcoidosisa. Tuberkulózis és Tüdőbetegségek 1974;28:308-311
21. Pazonyi I, Czeizel E, Ludányi I, Méhes K, Nagy K, Obál F, Papp Z, **Skapinyecz J**, Szabó G, Vajda R. A minor rendellenességek gyakorisága és jelentősége. Orv Hetil 1975;116:3-8
22. Papp Z, **Skapinyecz J**, Gardó S, Csécsei K. The value of hormone therapy in the treatment of the threatened abortion. Med Gynaec Androl Sociol 1975;8:19-21
23. **Skapinyecz J**, Papp Z. Genetikai tényezők diabetes mellitusban. Magy Nőorv L 1975; 38:615-620
24. **Skapinyecz J**, Mándi L, Vezendi S, Nagy B, Papp Z. Monozygotic female twins concordant for sarcoidosis. Archiv für Genetik 1975;48:107-111

25. **Skapinyecz J.** Korszerűtlen módszerek a fogamzásgátlásban. DOTE Női Klinika Kiadványai. Szerk.: Lampé L. DOTE Házinyomda Debrecen, 1976/4.
26. **Skapinyecz J, Papp Z.** Genetikai tényezők a karcinogenezisben. *Magy Nőorv L* 1978;41:429-438
27. **Skapinyecz J, Bene B, Papp Z.** Örökletes tényezők a nőgyógyászati rosszindulatú daganatok kialakulásában. I. Családi tanulmány. *Magy Nőorv L* 1978;41:505-508
28. **Skapinyecz J, Bene B, Papp Z.** Örökletes tényezők a nőgyógyászati rosszindulatú daganatok kialakulásában. II. Az utód kockázata. *Magy Nőorv L* 1978;41:509-512
29. **Skapinyecz J, Ember I.** In vitro diagnosztikus próbálkozások citosztatikumok tesztelésére. DOTE Női Klinika Kiadványai. Szerk.: Lampé L. DOTE Házinyomda Debrecen, 1980/4.
30. **Skapinyecz J.** Trophoblast tumoros nők citosztatikus kezelését követően fogant terhességek prognózisa. *Magy Nőorv L* 1982;45:184-187
31. **Skapinyecz J, Smid I.** Our five years experience in case of breech presentation. *Monduzzi Editore S.p.A., International Preceeding Division Bologna, Itali*, 1995:315-318
32. **Németh Á, Gyöngyi Z, Nádasi E, Ember Á, Olasz L, Nyárádi Z, Skapinyecz J, Ember I.** Effect of Cisplatin treatment on early activation of oncogenes in vivo. *In Vivo* 2002;16:307-310.

Az értekezés témakörében elhangzott előadások

1. **Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L.** Kezelési elveink kismedencei gyulladásokban. Magyar Kemoterápiai Társaság IX. Konferenciája, Debrecen, 1994. jún. 1-3.
2. **Skapinyecz J, Smid I, Halasi Gy, Rajnai L.** Terápiás lehetőségeink kismedencei gyulladásokban. Magyar Nőorvos Társaság „Szülészeti és nőgyógyászati infekciók” című tudományos ülése Győr, 1995. máj. 25.
3. **Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy.** Terápiás lehetőségeink kismedencei gyulladásokban. Magyar Kemoterápiai Társaság X. Konferenciája Debrecen, 1995. máj. 31 –jún.2.
4. **Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy.** Sexuális úton terjedő betegségek. EAGO Konferencia, Budapest, 1995. szept.
5. **Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy.** A PID – gyógyítás és / vagy megelőzés? Magyar Kemoterápiai Társaság XI. Konferenciája Debrecen, 1996. jún. 4-6.
6. **Skapinyecz J:** Kismedencei gyulladás. A Hajdú – Bihar megyei ÁNTSZ és a Kenézy Kórház Anya –Csecsemő és Gyermekvédelmi Fóruma Debrecen, 1996. nov. 13.
7. **Skapinyecz J:** Intraabdominális infekciók pathomechanizmusa, kórokozó spektruma és kezelése. Magyar Kemoterápiai Társaság XII Konferenciája Debrecen, 1997. jún. 3-6.
8. **Skapinyecz J, Halasi Gy, Smid I, Székely P.** Kismedencei gyulladás - klinikai kép, diagnosztika és differenciál – diagnosztika. A Magyar Nőorvos Társaság Infektológiai Szekciójának és a Magyar Nőgyógyászok Endoszkópos Társaságának Tudományos ülése Győr. 1997. szept. 25.

9. **Smid I, Skapinyecz J, Kiss F, Kálmánczhely A.** A kismedencei gyulladás antibiotikum kezelése. A Magyar Nőorvos Társaság Infektológiai Szekciójának és a Magyar Nőgyógyászok Endoszkópos Társaságának Tudományos ülése Győr. 1997. szept. 25.
10. **Rajnai L, Skapinyecz J, Tarczali D, Smid I.** A kismedencei gyulladás megelőzésének lehetőségei A Magyar Nőorvos Társaság Infektológiai Szekciójának és a Magyar Nőgyógyászok Endoszkópos Társaságának Tudományos ülése Győr. 1997. szept. 25.
11. **Skapinyecz J:** Kismedencei gyulladások aetiopathológiája. Családorvosok számára szervezett pontszerző továbbképzés, Debrecen, 1997. jún. 14. Kenézy Kórház
12. **Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy.** A kismedencei gyulladások kezelése kapcsán nyert tapasztalataink. A Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése Pécs, 1998. ápr. 15-18.
13. **Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy.** A kismedencei gyulladások empirikus antibiotikum terápiájának tervezése. Magyar Kemoterápiai Társaság XIII. Konferenciája Debrecen, 1998. jún. 2-5.
14. **Skapinyecz J, Smid I, Halasi Gy.** Ascendáló méhüri fertőzések ambuláns kezelésének nehézségei. Magyar Kemoterápiai Társaság XIV. Konferenciája, Hajdúszoboszló, 1999. jún. 04.
15. **Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy, Székely P.** Diagnosztikus lehetőségeink purulens cervicitiszben Magyar Nőorvos Társaság Észak-Kelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos ülése, Berettyóújfalu, 1999. okt.15.
16. **Skapinyecz J.** Az IUD és a kismedencei gyulladások közötti kapcsolat. Védőnői értekezés, Berettyóújfalu, 2000. márc.1.

17. **Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy, Székely P.** Klinikai tapasztalataink az STD eredetű kismencei gyulladások kezelésében. A Magyar STD Társaság a Nemzeti Drogmegelőzési Intézet és a MTA Demográfiai Bizottságának tudományos ülése, Budapest, MTA 2001. nov. 27-28.
18. **Rajnai L, Skapinyecz J.** „A csendes kór” Tudományos kongresszus Zirc, 2002.04.03.
19. **Rajnai L, Skapinyecz J.** A Mirena alkalmazásával szerzett tapasztalataink. A Magyar Nőorvos Társaság Észak-Kelet Magyarországi Szakcsoportjának Kongresszusa Mátészalka, 2002.10.12.
20. **Skapinyecz J, Rajnai L, Smid I, Székely P, Halasi Gy.** Globális és lokális PID-trendek az ezredfordulón. A Magyar Nőorvos Társaság Dél-Magyarországi szekciójának XXIII. Tudományos ülése Szolnok, 2002.11.18-19.
21. **Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Székely P, Halasi Gy, Gáspár S.** Lehetőségeink határai a kismencei gyulladás kórismereiben és gyógyításában. A Magyar STD Társaság Észak-Kelet Magyarországi Nagygyűlése Miskolc, 2002.11.29.