

Intrauterini uložak kao mogući čimbenik promjene mikrobiološke flore spolnoga sustava žena generativne dobi

Kaliterna, Vanja

Scientific master's theses / Magistarski rad

2006

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:580785>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-17**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



Sveučilište u Splitu

Medicinski fakultet

Vanja Kaliterna

**INTRAUTERINI ULOŽAK KAO MOGUĆI ČIMBENIK
PROMJENE MIKROBIOLOŠKE FLORE SPOLNOGA
SUSTAVA ŽENA GENERATIVNE DOBI**



MAGISTARSKI RAD

Split 2006.

Rad je izrađen u Zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Nastavnom zavodu Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Voditeljica rada: prim. dr. sc. Nastja Kučišec Tepoš

1. UVOD	1
2. CILJ IZRADE RADA	2
3. METODOLOGIJA IZRADE RADA	3
4. KLINIČKA PREGLEDANJA	4
5. STATISTIČKI PREGLEDANJA	5
6. REZULTATI	6
7. RAZRADA	7
8. ZAKLJUČCI	8
9. SAŽETAK	9
10. SUDJELOVNICI	10
11. POPIS LITERATURE	11
12. ZAVRŠNE	12

Zahvaljujem svojoj mentorici gospođi prim. dr. sc. Nastji Kučičec Tepeš na velikoj stručnoj pomoći i prijateljskim savjetima tijekom izrade ovoga rada.

Gospođi Zori Jonić, ing. med. lab. dijagnostike zahvaljujem na nesebičnoj pomoći pri izradbi praktičnoga dijela ovoga rada.

Zahvaljujem kolegama ginekolozima koji su mi pomogli u odabiru ispitanica za ovaj rad.

Vanja Kaliterna

SADRŽAJ

1. UVOD	5
1.1. Fiziološka flora ženskoga mokraćno - spolnoga sustava	5
1.2. Patogeneza bakterijskih infekcija	7
1.3. Intrauterini uložak	8
1.4. Patogeneza infektivnih komplikacija zbog uporabe intrauterinoga uložka	16
2. PROBLEMATIKA ISTRAŽIVANJA	20
3. HIPOTEZA	21
4. SADRŽAJ ISTRAŽIVANJA	21
5. ISPITANICE I POSTUPCI	22
6. REZULTATI	26
7. RASPRAVA	43
8. ZAKLJUČCI	50
9. SAŽETAK	52
10. SUMMARY	54
11. POPIS LITERATURE	56
12. ŽIVOTOPIS	61

1. UVOD

1.1. Fiziološka flora ženskoga mokraćno - spolnoga sustava

Čovjek je okružen mnogobrojnim mikroorganizmima, ali samo vrlo mali broj od njih u čovjeka izaziva bolest. Mikroorganizmi koji koloniziraju sluznice i kožu zdravoga čovjeka, a pri tome mu ne štete, predstavljaju fiziološku floru.

Kolonizacija je umnažanje mikroorganizama na raznim dijelovima tijela čovjeka bez znakova infekcije. Ona može ali ne mora biti prethodnik infekcije. Kolonizacija predstavlja oblik nosilaštva i potencijalni izvor prenošenja mikroorganizama.

U odnosu na trajanje zadržavanja mikroorganizama na koži i sluznicama čovjeka fiziološku floru dijelimo na:

- stalna (rezidentna) flora je ona koja se nalazi na koži i sluznicama čovjeka, a vezana je za određenu dob, spol i lokalizaciju. Ako se poremeti brojem ili vrstom mikroorganizama, zbog vanjskih ili unutrašnjih činitelja, brzo se ponovo obnavlja;
- prolazna (tranzitorna) flora je ona koju čovjek stječe iz vanjske sredine (dodirom, zrakom, hranom, vodom), zadržava se privremeno na koži i sluznicama čovjeka (nekoliko sati, dana ili tjedana), a zatim nestane.

Fiziološka flora štiti domaćina od djelovanja patogenih mikroorganizama kompetitivnom kolonizacijom, izlučivanjem različitih enzima i sluzi. Fiziološka flora može izazvati infekciju kada se poremeti ravnoteža između makro i mikroorganizma u korist mikroorganizma (1-3).

Prednji dio mokraćne cijevi i rodica jedini su dijelovi ženskoga mokraćno-spolnoga sustava koji su trajno kolonizirani bakterijama i gljivama u malom broju od $10^{2/3}$ CFU (engl. Colony Forming Units).

Prednji dio mokraćne cijevi koloniziraju različite vrste bakterija, kao što su laktobacili, streptokoki, koagulaza negativni stafilokoki ili mikroorganizmi iz crijeva: enterokoki, enterobakterije ili gljive. To su uvjetno patogeni mikroorganizmi koji mogu prouzročiti infekciju, kada se poremeti ravnoteža između domaćina i mikroorganizma u korist mikroorganizma. Primarno patogeni mikroorganizmi toga područja su *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*, te ih treba uvijek smatrati značajnim izolatima, bez obzira uzrokuju li kliničke simptome infekcije ili ne (1).

Flora rodnice mnogo je raznovrsnija od flore prednjega dijela mokraćne cijevi, a mijenja se pod utjecajem hormonalnih promjena u različitoj životnoj dobi (1). Pod utjecajem estrogena normalan vaginalni epitel razmjerno je otporan na infekciju uzrokovanu različitim primarno i

uvjetno patogenim mikroorganizmima (4,5). Rodnica novorođenčeta je u trenutku poroda sterilna. U prva 24 sata života biva kolonizirana difteroidima, mikrokokima i nehemolitičkim streptokokima. Dva do tri dana po rođenju, estrogen iz majčine cirkulacije potiče odlaganje glikogena u vaginalni epitel, što omogućava rast laktobacila. Oni su prisutni nekoliko tjedana, proizvode kiselinu iz glikogena i tako snižavaju pH rodnice. Nakon približno 6 tjedana, količina majčinoga estrogena se smanjuje, glikogen nestaje, što rezultira nestankom laktobacila s posljedičnim povišenjem pH rodnice koji postaje neutralan, a flora rodnice mijenja sastav i sadrži stafilokoke, streptokoke i enterobakterije. S početkom stvaranja estrogena u pubertetu ponovo se stvara glikogen u vaginalnom epitelu i mijenja se fiziološka flora rodnice. Prevladavaju laktobacili, to rezultira padom vrijednosti pH zbog razgradnje ugljikohidrata, uglavnom glikogena i stvaranja kiseline. To je značajan mehanizam kojim se sprječava kolonizacija rodnice uvjetno i primarno patogenim mikroorganizmima. U fiziološku floru rodnice odrasle žene spadaju: koagulaza negativni stafilokoki, streptokoki, enterokoki, gardnerela, mikoplazme, ureaplazma, mobilunkus, te anaerobne bakterije (1,4,6). Ako dođe do poremećaja u ravnoteži flore rodnice, npr. zbog primjene antibiotika, smanjuje se broj laktobacila, a povećava se broj različitih bakterija i gljiva, koje tada mogu uzrokovati infekciju (1,6).

Većina mikroorganizama fiziološke flore su bakterije i gljive, dok virusi nisu. Ako se virusi dokažu na sluznicama, a bez kliničkih znakova infekcije, tu se nalaze ili tijekom asimptomatske infekcije, ili pak u reaktivacijskoj fazi infekcije (npr. Herpes simpleks virus) (2). Herpes simpleks i humani papiloma virusi ne smatraju se fiziološkom florom ženskoga spolnoga sustava, primarno su patogeni i uzrokuju perzistentne infekcije (1,6).

Mokraćni mjehur je sterilan, no može privremeno biti koloniziran bakterijama iz mokraćne cijevi, koje bivaju brzo uklonjene baktericidnom aktivnošću uroepitelnih stanica i mehanički protokom mokraće (1).

Maternica je trajno sterilan organ (1). Vrat maternice predstavlja fizičku i kemijsku barijeru za bakterije (zatvoreni sustav obložen otpornim epitelom i sluzi vrata maternice koja sadrži lizozime i ima antibakterijsko djelovanje) (6,7). Ako se naruši ta fizičko-kemijska barijera, nakon porođaja, pobačaja, menstruacije; nakon postavljanja intrauterinoga uloška s končićem u rodnici ili kao posljedica zdjelice upalne bolesti, može doći do razvoja infekcije (7).

1.2. Patogeneza bakterijskih infekcija

Patogenost je sposobnost mikroorganizma da izazove infekciju u osjetljivoga domaćina (onoga kojemu su narušeni mehanizmi obrane). Stupanj patogenosti neke bakterijske vrste zove se *virulencija*, a mjeri se količinom mikroorganizama ili njihovih toksina potrebnima da izazovu infekciju. Razvoj infekcije rezultat je narušene ravnoteže uzajamnoga djelovanja mikroorganizma i domaćina. Potrebno je svladati obrambene mehanizme domaćina da bi došlo do razvoja infekcije.

Primarno patogeni mikroorganizmi uvijek dovode do razvoja infekcije, bez obzira na domaćinove obrambene sposobnosti. Oni koji dovode do razvoja infekcije samo u čovjeka s oslabljenom obranom zovu se *uvjetno ili oportunistički patogeni mikroorganizmi*.

Interakcija uzročnika i domaćina započinje adherencijom uzročnika na kožu ili sluznicu domaćina. Nakon toga, mikroorganizam može privremeno ili trajno kolonizirati domaćina ili dovesti do razvoja infekcije. Mikroorganizmi koji *koloniziraju* čovjeka nalaze se u ravnoteži s domaćinom, ne oštećujući pri tome normalne funkcije domaćina. Nasuprot tomu, patogeni mikroorganizmi prodiru u domaćinove stanice i tkiva, šire se po organizmu i dovode do razvoja lokalne ili sistemske *infekcije*. Infekcija nastaje nakon uspješnoga prijenosa uzročnika u domaćina, posljedičnoga umnažanja, kolonizacije i invazije. Infekcija je najčešće praćena imunim odgovorom domaćina (stvaranje specifičnih protutijela ili stanično posredovani odgovor). Pri tomu dolazi do oštećenja tkiva i bioloških funkcija domaćina, koja mogu biti rezultat djelovanja samoga uzročnika [npr. umnažanjem uzročnika, proizvodnjom toksina, citotoksičnih enzima, te popratnih produkata rasta (plin, kiselina)] ili djelovanja obrambenih mehanizama domaćina. Poremećaj obrane domaćina može nastati kao posljedica oslabljenoga imunoga odgovora na uzročnika (nedostatak specifičnih protutijela ili stanično posredovanoga imunoga odgovora) ili prejakoga odgovora domaćina na antigene uzročnika (neke bakterije luče superantigene - posebna skupina toksina koji dovode do nespecifične aktivacije T limfocita, a to potiče oslobađanje velike količine citokina što može dovesti do smrti aktiviranih T limfocita; što ima za posljedicu gubitak imunoga odgovora i teška oštećenja tkiva). Posljedica metaboličkoga ili toksičkoga djelovanja bakterija ili jako izraženoga imunoga odgovora domaćina na bakterije je infekcija (1-4).

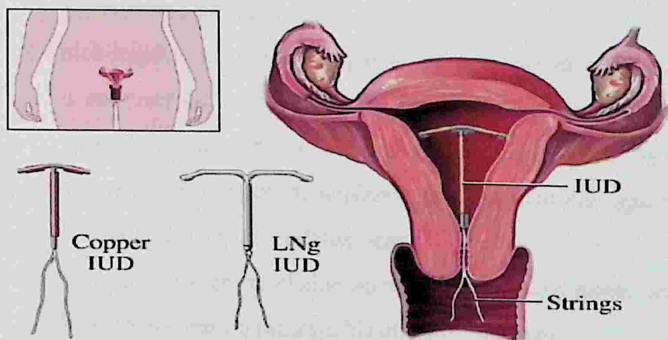
1.3. Intrauterini uložak

Intrauterini uložak - IUD (engl. Intrauterine Device) je jedna od najdjelotvornijih metoda kontracepcije (stopa zanošenja uz korištenje suvremenih IUD-a je vrlo niska). Koriste ga milijuni žena širom svijeta. Učestalost korištenja u europskim zemljama iznosi oko 20%, dok u Sjedinjenim Američkim Državama svega 1% žena koristi IUD. Niska stopa korištenja u SAD-u tumači se lošim iskustvom američkih žena s posebnom vrstom IUD-a Dalkon Shield (proizvođač A.H.Robins), koji je 1970. godine uveden na tržište. Pogreška u konstrukciji uloška, ali i neselektivni izbor kandidatkinja doveli su do pojave veće učestalosti zdjelice upalne bolesti - PID-a (engl. Pelvic Inflammatory Disease) u korisnica te vrste IUD-a. To je rezultiralo povlačenjem Dalkon Shield IUD-a s američkoga tržišta 1980. godine, ali ostalo je trajno negativno stajalište američke populacije prema bilo kojoj vrsti ovoga načina kontracepcije. Učestalost korištenja IUD-a u žena generativne dobi visoka je u Koreji (49%), Kini (33%), Rusiji (33%), Egiptu (30%), Francuskoj (21%), Turskoj (19%), a niža je u Danskoj (11%), Njemačkoj (6%) i SAD-u (1%). Smatra se da u Hrvatskoj oko 2% žena generativne dobi koristi IUD kao metodu kontracepcije (8). Različite studije upućuju na prednosti intrauterinoga uloška pri izboru metode kontracepcije. To su visoka učinkovitost, sigurnost, reverzibilnost, niska razina neželjenih učinaka (vanmaternična trudnoća, sterilitet, nema dokaza o povezanosti s razvojem karcinoma vrata maternice), prihvatljiva cijena, dugotrajan učinak (od 5-10 godina), te neometana spolna aktivnost (8-12). Negativna posljedica široke primjene intrauterinih uložaka je razvoj infekcije, pa čak i sa smrtnim ishodom. To zahtijeva veću pažnju u kontroli sastava uložaka, postupka postavljanja uloška, te bolje razumijevanje patogeneze infekcija nastalih kao posljedica primjene IUD-a. Navedena strana tijela ne koriste se za liječenje, već za izmjenu fizioloških procesa s ciljem sprječavanja trudnoće. To su oštećenje i smanjenje pokretnosti spermija, upalne promjene endometrija, pojačano lučenje cervikalne sluzi (7).

1.3.1. VRSTE INTRAUTERINIH ULOŽAKA

Tijekom proteklih 35 godina proizvedeno je i korišteno petnaestak različitih vrsta IUD-a. Ulošci prve generacije, proizvedeni 60-ih godina prošloga stoljeća, bili su građeni od plastike (polietilena) presvučeni u svrhu radiološkoga prepoznavanja barijevim sulfatom (Lippesova zamka-loop). Tijekom 70-ih godina, u svrhu smanjenja obilnih i bolnih menstruacija nastalih kao posljedica primjene IUD-a, proizvedeni su manji intrauterini ulošci druge generacije oblika slova T, koji su oblikom bili prilagođeni obliku maternične šupljine. Tada je otkriveno

da bakar (Cu) izaziva nespecifičnu upalnu reakciju sluznice maternice i dovodi do smanjene fertalne sposobnosti spermija. Na osnovi tih spoznaja stvoreni su ulošci koji su imali bakrenu žicu omotanu oko uspravnoga T kraka uloška (TCu-200 i Multiload-250, gdje 200/250 označava 200/250 mm² omotane bakrene žice). Početkom 80-ih, u svrhu produljenja roka primjene i bolje učinkovitosti, napravljeni su ulošci treće generacije koji su sadržavali više bakra. Omotanu žicu zamijenile su bakrene cijevi postavljene na postranične krakove IUD-a. Nazivi toga tipa uloška su Gyne T 380, Multiload-375 i Nova-T (slika 1.3.1). Istodobno s razvojem bakrenih uložaka proizveden je i prvi maternični uložak koji je lučio gestagene Progestasert. On je bio također oblika slova T i oslobađao je 65 µg progesterona dnevno tijekom jedne godine, a njegovom uporabom smanjila se učestalost bolova i obilnih krvarenja. Tijekom 90-ih godina, proizveden je maternični uložak koji luči gestagen Levonorgestrel (LNG-IUD; Mirena) u dozi od 20 µg dnevno (slika 1.3.1). Mirena je uložak T oblika koji na okomitom kraku ima spremnik za 52 mg levonorgestrela. Spremnik je prekriven membranom polidimetiloksana koja regulira dozu oslobađanja LNG-a u maternicu. Mirena svaku minutu oslobađa minimalnu dozu LNG-a, tijekom 24 sata 20 µg, do ukupnog trajanja od pet godina. Temeljna je zamisao učinkovitosti Mirene da trajnom i niskom dozom snažnoga gestagena utječe samo na maternicu, i to djelovanjem na cervikalne žlijezde, endometrij i motilitet spermija. Tako se postižu učinci: kontracepcijski i nekontracepcijski (smanjuje količinu menstruacijske krvi, dismenoreju, predmenstruacijski sindrom). Pri tome se primarno koristi lokalni učinak LNG-a, jer je prolaz u krvotok minimalan. Zbog toga je koncentracija u krvi 110 pg/ml, pa ona u tako niskoj dozi ne utječe na ovulaciju, niti ima značajnije sistemske učinke. Tek razina iznad 200 pg/ml LNG-a u krvi inhibira ovulaciju. U novije vrijeme proizvedeni su maternični ulošci bez okvira Flexigard (Cu-Fix ili Gyne-Fix). Oni su građeni od šest bakrenih cijevi pričvršćenih na polipropilenski kirurški konac (8).



Slika 1.3.1. Vrste IUD-a

Noviji intrauterini ulošci, svojom sigurnošću i trajnošću, reafirmirali su ovu kontracepcijsku metodu. Današnji IUD-i imaju 10-20 puta veću kontracepcijsku sigurnost nego oni korišteni prije 20 godina (8).

Većina uložaka ima konac koji se sastoji od plastičnih niti omotanih najlonskim omotačem, a služi za određivanje položaja IUD-a i njihovo lakše uklanjanje (7). Konac se obično odreže na oko 3 cm izvan rodničnoga dijela vrata maternice (13) (slika 1.3.1).

1.3.2. MEHANIZAM DJELOVANJA INTRAUTERINIH ULOŽAKA

Mehanizam djelovanja IUD-a nije potpuno jasan.

- IUD-i koji sadrže bakar uzrokuju biokemijske i morfološke promjene sluznice maternice, djeluju na pojačano stvaranje cervikalne sluzi i na lučenje proteina i prostaglandina u endometriju (8). Izazivaju lokalnu reakciju koja je toksična za spermije (a moguće i za jajnu stanicu) i tako sprječavaju oplodnju (14). Iako je u kontaktu s oko samo 20% površine endometrija, smatra se da uložak sprječava implantaciju blastociste i u dijelove endometrija s kojima nije u dodiru. Intrauterino strano tijelo izaziva edem i širenje krvnih žila, te endometrijsku i tubarnu upalnu reakciju; uz prisutnost makrofaga, neutrofila i multinuklearnih orijaških stanica (7,15,16). Neposredno nakon postavljanja IUD-a dolazi do bakterijske kolonizacije normalno sterilne šupljine maternice, a nakon 20 do 30 dana maternica ponovo postaje sterilna (7,15).

Novije studije upućuju da kontracepcijski učinak IUD-a nastaje rano u procesu reprodukcije, tj. onemogućava spermije da oplode jajnu stanicu. Ovaj učinak je rezultat više istodobnih događaja. To su:

1. sterilna upalna reakcija endometrija i endosalpinkska na strano tijelo (IUD) dovodi do migracije leukocita u maternicu. Zbog fagocitoze makrofagima dolazi do smanjenja broja spermija, a za vrijeme raspada leukocita otpušta se endotoksin što djeluje destruktivno na spermije;
2. biokemijska, neinfektivna upalna reakcija izaziva otpuštanje prostaglandina i citokina u endometriju, a to dovodi do promjena sluznice maternice, smanjene pokretljivosti spermija u jajovodima, te direktnoga toksičnoga učinka na spermije;
3. smanjena je mogućnost implantacije zbog kronične upale endometrija (područje oko IUD-a je zadebljano i edematozno);
4. pojačano lučenje cervikalne sluzi (debeli sloj sluzi onemogućava prolaz spermija);
5. lizosomalni enzimi razaraju blastocistu i spermije;
6. bakar iz IUD-a oštećuje spermije i čini ih nepodobnima za oplodnju;

7. leukociti, prostaglandini, citokini i bakar u maternici i jajovodima interferiraju s transportom sperme i jajne stanice, a oni koji dođu u jajovod i maternicu oštećeni su (odvaja se glava od repa spermija, jajna stanica je bez žumanjčane vrećice i okružena je makrofagima) (7,11-14,16-19).

U prilog teoriji kronične upale i otpuštanja prostaglandina u prevenciji trudnoće ide i činjenica da su prijavljeni slučajevi trudnoće u žena koje su istodobno koristile IUD i uzimale protuupalne lijekove (7). Kortikosteroidi, imunosupresivi i citostatici mogu umanjiti kontracepcijsko djelovanje IUD-a, smanjenjem reaktivne upale (13). Znanstvenici Svjetske zdravstvene organizacije smatraju da je glavni mehanizam kontracepcijskoga djelovanja IUD-a utjecaj na spermije. Žene koje koriste IUD imaju, nakon spolnoga odnosa, manju količinu spermija, a prisutni spermiji su oštećeni, slabo pokretni i smanjene sposobnosti za oplodnju. Na taj način, IUD onemogućava oplodnju, ali ne izaziva pobačaj. Pobačajem se smatra dovršenje trudnoće nakon implantacije (13,17-19). Ispitivanjem vrijednosti hormona posteljice β hCG-a (engl. human Chorionic Gonadotropin) u žena koje su koristile IUD kao metodu kontracepcije dokazano je da uložak sprječava fertilizaciju (8).

- Intrauterini ulošci koji otpuštaju hormone izazivaju promjene endometrija (atrofiju), pojačano lučenje cervikalne sluzi, te otežanu ovulaciju (zbog djelomične sustavne apsorpcije hormona) (11,12). Oni nadalje smanjuju preživljavanje, aktivaciju i pokretljivost spermija (8).

Prije postavljanja IUD-a potrebno je uzeti anamnezu, razmotriti postoje li kontraindikacije za primjenu i odlučiti se za vrstu IUD-a.

1.3.3. OBILJEŽJA I UČINKOVITOST INTRAUTERINIH ULOŽAKA

Rizik neuspješnosti svakoga kontracepcijskoga sredstva mjeri se postotkom izostanka zaštitne funkcije, odnosno nastanka trudnoće. Brojna randomizirana klinička istraživanja pokazala su da je Pearl indeks, odnosno godišnja stopa trudnoća na 100 žena uz korištenje suvremenih IUD-a, vrlo nizak (13). Činitelji koji uvećavaju vjerojatnost za intrauterinu trudnoću uz korištenje IUD-a su: mlađa životna dob (<25 god.), pomicanje IUD-a (neopažena ekspanzija), lošija vrsta IUD-a (biološki inertni, plastični ulošci), te šupljina maternice veća od 45 mm (8).

1. IUD koji sadrži bakar (Cu)

- ima dobru djelotvornost (Pearl indeks je 0,8-1,0),
- djelovanje započinje odmah nakon postavljanja i traje do uklanjanja,
- pojačava menstrualno krvarenje,
- potrebno ga je zamijeniti jedanput u 10 godina.

2. Hormon otpuštajući IUD

- otpušta u maternicu 20 mikrograma progesterona na dan tijekom 5 godina;
- djelotvornost mu je odlična (Pearl indeks je 0,1-0,2),
- smanjuje menstruacijsko krvarenje,
- nije potpuno sigurno kada nakon postavljanja započinje kontracepcijsko djelovanje,
- nakon 5 godina treba ga zamijeniti (13).

Prednosti rjeđega mijenjanja IUD-a su višestruke: rjeđa pojava simptoma poput nelagode, boli; manji rizik razvoja zdjelične upalne bolesti, infekcije ili perforacije maternice; niža cijena (11,13,19-21).

1.3.4. INDIKACIJE ZA PRIMJENU INTRAUTERINOGA ULOŠKA

Razlozi primjene IUD-a su kontracepcijsko i nekontracepcijsko - terapijsko djelovanje.

Indikacije za *nekontracepcijsko* - terapijsko djelovanje su: pojačana menstruacijska krvarenja koja uzrokuju slabokrvnost; bolne menstruacije; kao opozicija kod estrogenskoga hormonskoga nadomjesnoga liječenja (HNL) pri uporabi hormon otpuštajućega IUD-a gestageni iz IUD-a smanjuju nuspojave koje se javljaju pri korištenju estrogenskoga HNL-a, kao neuredna krvarenja, bolovi u donjem dijelu trbuha, glavobolja; pri uzimanju tamoksifena u liječenju raka dojke; te kod hiperplazije endometrija.

Korištenje IUD-a kao *kontracepcijskoga* sredstva preporučuje se ženama:

- s niskim rizikom nastanka spolno prenosivih bolesti,
- koje ne žele koristiti metode barijere (kondom),
- završile su ciklus reprodukcije,
- koje žele učiniti veću vremensku stanku između dvije trudnoće,
- u kojih postoji kontraindikacija za uporabu ostalih kontracepcijskih sredstava,
- za vrijeme laktacije (koncentracija bakra dokazano se povisuje samo u endometriju, dok njegova koncentracija u mlijeku ostaje nepromijenjena) (9,15).

1.3.5. KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMJENU INTRAUTERINOGA ULOŠKA

Relativne kontraindikacije za stavljanje IUD-a su:

- dob ispod 16 godina;
- poligamnost;
- ektopična trudnoća u anamnezi;
- liječene spolno prenosive bolesti;
- kronična zdjelična upalna bolest - PID (engl. Pelvic Inflammatory Disease);

- kongenitalne anomalije maternice;
- miomi koji deformiraju maternicu;
- hipermenoreja uz sekundarnu anemiju;
- poremećaji izlučivanja bakra (Wilsonova bolest) za IUD s bakrom;
- bolest srčanih zalistaka;
- koagulopatije;
- uzimanje antikoagulansa;
- imunokompromitiranost (HIV, leukemija) (8,14).

Apsolutne kontraindikacije za stavljanje IUD-a su:

- sumnjiva ili dokazana intrauterina ili ektopična trudnoća;
- akutne infekcije (aktivni salpingitis, endometritis, cervicitis, vaginitis);
- za IUD koji otpušta hormon (gestagen) su još i jetrene bolesti, tromboembolija i endometrioza;
- za IUD s bakrom dokazana alergija na bakar (8,12,13).

1.3.6. POSTAVLJANJE INTRAUTERINOGA ULOŠKA

Uz prijedlog ginekologa budućoj korisnici IUD-a, nakon kliničkoga, citološkoga, ultrazvučnoga pregleda i mikrobiološke obrade, slijedi objašnjenje o djelovanju IUD-a, o mogućim neželjenim nuspojavama korištenja, te o potrebi redovne kontrole, uz pismeni pristanak pacijentice. Veličinu IUD-a je potrebno odabrati prema veličini šupljine maternice. Prije postavljanja uloška potrebno je isključiti prisutnost infekcije. Ako je dokazana infekcija, potrebno je odgoditi stavljanje IUD-a do izlječenja (7,8,11-13). Postavljanje se provodi u sterilnim uvjetima. Tijekom postavljanja ili zamjene IUD-a postoji rizik da mikroorganizmi, prisutni u rodnici i kanalu vrata maternice, budu uneseni u šupljinu maternice. Zbog toga je potrebno, pri stavljanju IUD-a, odstraniti sluz i prisutne bakterije s rodničnoga dijela vrata maternice. U svrhu određivanja položaja IUD-a ostavlja se končić dužine 2-3 cm izvan rodničnoga dijela maternice (11-13,21-23).

Zamjena IUD-a (zbog isteka roka uporabe, komplikacija) je u 13% slučajeva praćena prolaznom bakterijemijom (7). Da bi izloženost flori rodnice pri zamjeni IUD-a bila što kraća, preporučljivo je u istom postupku odstraniti stari i postaviti novi uložak (13,21).

Preporuča se, nakon postavljanja uloška, kliničko nadziranje žene oko pola sata zbog rijetkih mogućnosti javljanja vagalne reakcije, sinkope, hipotenzije, slabosti i aritmije (8). Prvu kontrolu treba učiniti nakon 6 tjedana korištenja IUD-a u svrhu uzimanja anamneze o

eventualnim smetnjama i ginekološkoga pregleda (potrebno je kontrolirati končić uloška koji je dokaz da je IUD na mjestu postavljanja) (13).

Neke kliničke studije ukazuju da je stopa infekcija u korisnica IUD-a 3-5 puta veća nego u kontrolnoj skupini žena koje ne koriste IUD (7). Prema drugim autorima žene koje koriste IUD imaju 1,6-9,3 puta veći rizik za razvoj infekcije, a to ovisi o dobi, broju partnera i učestalosti spolnih odnosa. Najveći rizik je u prvih 30 dana nakon postavljanja IUD-a i pri dugotrajnom korištenju IUD-a (duže od 2 godine) (24).

Moguća objašnjenja zbog čega je uz upotrebu IUD-a veća vjerojatnost za razvoj infekcije su:

- lokalna trauma i upala zbog fizičke prisutnosti uloška;
- pojačano krvarenje;
- poremećaj cervikalne barijere
- prolaz mikroorganizama iz rodnice u maternicu uzduž konca (23,25).

Neki autori smatraju da se rizik od razvoja infekcije u korisnica IUD-a u odnosu na kontrolnu skupinu ne može pripisati samo uporabi IUD-a. Mišljenja su da se ove dvije skupine ne mogu međusobno uspoređivati, jer imaju različite spolne navike i rizik od stjecanja spolno prenosivih bolesti (26).

Zbog bakteriostatskoga djelovanja bakra na bakterijsku cervikalnu floru, uporabom IUD-a s bakrom smanjuje se mogućnost nastanka infekcije (22,23).

Infekcije se većinom javljaju tijekom prva tri tjedna nakon postavljanja IUD-a. Ne postoji jasan stav za profilaktičko davanje antibiotika pri stavljanju ili zamjeni IUD-a. Neki autori smatraju da je potrebno dati doksiciklin kako bi se smanjila mogućnost širenja infekcije na gornje dijelove spolnoga sustava (7,12,27), dok drugi preporučuju azitromicin (13). Po nekim autorima nije potrebno davati antibiotik, jer je rizik od zdjelične upalne bolesti, nakon postavljanja IUD-a, toliko mali da se on značajno ne smanjuje preventivnim davanjem antibiotika (8,22,28-30). Bilo bi idealno prije postavljanja IUD-a napraviti mikrobiološku obradu i, po potrebi, provesti odgovarajuće liječenje (7,31).

Zahvaljujući sve dužoj primjeni IUD-a, uočeno je da se infekcije razvijaju i kasnije. Iz toga proizlazi da, umjesto skupoga profilaktičkoga davanja antibiotika, treba obratiti više pažnje na probir žena za stavljanje IUD-a (one koje imaju manji rizik od spolno prenosivih bolesti: životna dob iznad 25 godina, imaju jednoga partnera), te na provođenje ispravnoga postupka prilikom postavljanja uloška kako bi se spriječila infekcija (8,12,21).

1.3.7. KOMPLIKACIJE PRI KORIŠTENJU INTRAUTERINOGA ULOŠKA

Komplikacije pri korištenju IUD-a mogu biti:

- ekspanzija (5-6% tijekom prve godine korištenja, a kasnije 1-2%);
- povećanje volumena krvarenja (oko 30%);
- gubitak idealnoga položaja u šupljini maternice (7% dokazano ultrazvukom);
- bol, grčevi (4-14%);
- perforacija (<1 na 1000 postavljanja);
- urastanje, prorastanje (0,1%);
- izvanmaternična trudnoća (1,2/1000 žena);
- septički spontani pobačaj (50-60%);
- infekcije: bakterijska vaginoza (20%), aktinomikoza (10%), infekcija maternice kandidom, povećani rizik stjecanja HIV infekcije (3 puta je veći u odnosu na žene koje ne koriste IUD), povećani rizik razvoja zdjelične upalne bolesti - PID-a (3-5 puta je veći u odnosu na žene koje ne koriste IUD);
- sterilitet (veća je vjerojatnost u nulipara 2-3 puta i u žena koje imaju više partnera 2,8 puta, u odnosu na žene koje ne koriste IUD) (7,11-13,24,32-39).

1.3.8. UKLANJANJE INTRAUTERINOGA ULOŠKA

Uklanjanje IUD-a provodi se:

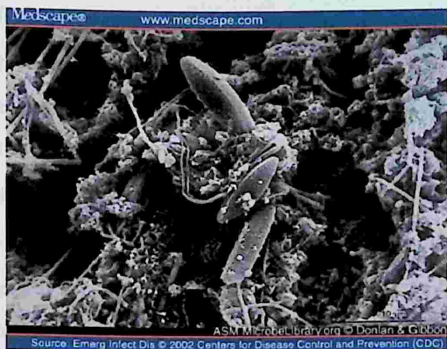
- po isteku roka sigurnoga kontracepcijskoga djelovanja;
- kad korisnica promjenom svoga spolnoga ponašanja postane nepogodna za takvo kontracepcijsko sredstvo;
- godinu nakon menopauze;
- kad zaželi trudnoću;
- pri razvoju komplikacija kao posljedice uporabe uloška;
- u žena koje više ne žele koristiti IUD (8).

Nakon uklanjanja IUD-a, sluznica maternice vrlo se brzo oporavlja, pa se već nakon 30 dana uspostavlja menstrualni ciklus. Stopa zanošenja potom je ista kao i u žena bez uporabe IUD-a kao kontracepcijske metode i iznosi oko 80-90% tijekom 12 mjeseci. To ukazuje na reverzibilnost metode (8).

1.4. Patogeneza infektivnih komplikacija zbog uporabe intrauterinoga uložka

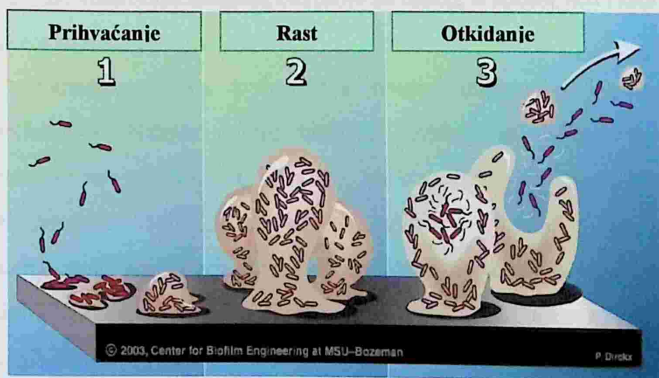
Nejasno je prodiru li bakterije u maternicu direktno za vrijeme postavljanja IUD-a ili kasnije uzduž konca koji ostaje u rodnici, ili na oba načina. Primarno patogene bakterije, kao što su *N. gonorrhoea*, i *C. trachomatis*, mogu proizvesti imunoglobulin A proteazu, koja direktno razara sluzavu barijeru u vratu maternice, te na taj način ulaze u maternicu (7). Patogenost fiziološke flore rodnice je mala, a ovisi o međusobnom odnosu mikroorganizma i makroorganizma. Ona se mijenja promjenom lokalnih obrambenih mehanizama pod utjecajem sistemskih bolesti; primjenom antibiotika, citostatika, kortikosteroida; a varira ovisno o dobi žene i prisutnosti stranoga tijela (IUD). Pokusima je dokazano da bakterije ne mogu prodrijeti kroz sluz vrata maternice, ali mogu rasti uzduž jednonitnoga ili višenitnoga konca IUD-a obavijenoga sa sluzi vrata maternice. Smatra se da je to način ulaska bakterija u inače sterilnu maternicu (7,10,40,41). Uložak vrste Dalkon Shield, čija se primjena dovodi u vezu s većom učestalošću infekcija, ima višenitni konac okružen omotačem. Konac ovoga IUD-a je strukturalno i funkcionalno različit od svih ostalih uložaka, te se smatra da je upravo on bio odgovoran za širenje bakterija u materničnu šupljinu (10,42,43). Usporednim ispitivanjima utvrđen je puno manji rizik od infekcije kod jednonitnoga konca, jer je cijela površina konca izložena cervikalnoj sluzi, za koju se smatra da ima zaštitno djelovanje protiv širenja bakterija prema maternici i razvoja infekcije (12). Bakterijska kontaminacija je više izražena na distalnom dijelu konca, koji je direktno izložen flori rodnice, nego na proksimalnom dijelu (10,43). Elektronskim mikroskopom je dokazano da se unutar niti konca nalazi mnoštvo bakterija. Smatra se da su bakterije kad jednom uđu unutar konca, zaštićene od djelovanja obrambenih mehanizama domaćina. Naime, pronađeni su leukociti na najlonskom omotaču konca, ali ne i unutar konca (43). Prema nekim autorima infekcije spolnoga sustava u žena koje koriste IUD mogle bi se umanjiti uvođenjem konca u šupljinu maternice (10,44). Incidencija PID-a je 18,8% u korisnica IUD-a s koncem u odnosu na 0,8% u onih bez konca (7). Drugi autori su mišljenja da je od postojanja ili nepostojanja konca u rodnici mnogo važniji za nastanak infekcije sam postupak pri uvođenju IUD-a (45). Prisutnost stranoga tijela (IUD-a) omogućuje adheriranje bakterija na površinu uložka i stvaranje biofilma (10). Pregledom IUD-a elektronskim mikroskopom (slika 1.4.1), utvrđeno je da se omotač koji prekriva uložak razlikuje s obzirom na dužinu nošenja. U prvih 6 mjeseci nakon postavljanja IUD-a, uložak je obavijen «spužvastom» masom koja sadržava stanice, fibrin, sluz, stanični debris, oštećene spermije i nešto bakterija. Nakon 6 mjeseci omotač na ulošku se mijenja i postaje debeli kalcificirani *biofilm*. On se sastoji od guste mreže fibrina,

polisaharidnoga glikokaliksa (slično zubnom plaku), različitih bakterija, staničnoga debrisa, a vremenom dolazi do sve većega nakupljanja kalcija. To istodobno čini uložak krutim i smanjuje mu mogućnost otpuštanja bakra ili hormona, te tako umanjuje kontracepcijsko djelovanje (7,46,47). Kolonizaciju mikroorganizama na površinu uložka povećava hrapavost, kemijski sastav i hidrofobnost materijala. Sposobnost bakterija da proizvedu glikokaliks značajan je čimbenik u patogenezi infekcija uzrokovanih korištenjem stranih tijela (33).



Slika 1.4.1. Struktura biofilma prikazana elektronskim mikroskopom (CDC, 2002.).

Razumijevanje mehanizama adhezije bakterija na IUD moglo bi dovesti do stvaranja uložka koji bi bio rezistentan na bakterijsku kolonizaciju (10,48).



Slika 1.4.2. Model nastajanja i razvijanja biofilma. 1. *Prihvatanje* - planktonske (slobodne) bakterije započinju pričvršćivanje na površinu stranoga tijela pomoću fimbrija, pila i bičeva; 2. *Rast* - stvaranje nakupine (mikrokolonije) bakterija obavijenih polimerima; 3. *Otkidanje* - odvajanje stanica i staničnih nakupina s površine biofilma (Bozeman, 2003.).

Prva faza formiranja biofilma je reverzibilna adherencija bakterija pomoću fimbrija, pila ili bičeva na površinu uloška (10,49). Isprva se smatralo da vrlo glatke površine mogu izbjeći bakterijsku kolonizaciju, ali pokazalo se da fizikalne osobine uloška ne utječu znatno na adherenciju bakterija, pa tako i glatke i hrapave površine uloška bivaju brzo kolonizirane (43). Trajno pričvršćivanje bakterija nastaje zbog izlučivanja ekstracelularne polimerne mase putem sistema eksportnih proteina koja s bakterijama stvara vodikove, ionske i kovalentne veze. Nakupine bakterija - mikrokolonije s polimerima stvaraju stožaste i gljivolike tvorbe. Unutrašnjost presijecaju tuneli koji nastaju spajanjem pojedinih gljivolikih tvorbi. Mjestimično se oni otvaraju na površini koja je izbrazdana kanalima. Ovakva organizacija omogućuje strujanje vode kroz čitav sloj čija debljina iznosi do nekoliko tisuća mikrometara. Voda donosi hranjive tvari i odnosi produkte metabolizma. Izlučeni polimeri, osim strukturne uloge, služe i kao spremište rezervne tvari. Najveći dio biofilma čini voda, a ostatak stanice, polisaharidi, proteini, DNK i RNK iz liziranih stanica. Život unutar biofilma, zahvaljujući njegovoj heterogenoj mozaičnoj strukturi, omogućuje razvoj mikroniša koje predstavljaju «raj» za bakterije (49) (slika 1.4.2).

Važna osobina bakterija u biofilmu je povećana otpornost prema antibioticima (43,49-51). Smatra se da je za djelovanje na bakterije u biofilmu potrebna minimalna inhibitorna koncentracija antibiotika (MIK) veća za 30-40% u odnosu na kontrolnu skupinu (10). Mehanizmi odgovorni za rezistenciju bakterija na antibiotike u biofilmu su:

- oslabljeno prodiranje antibiotika kroz polimere biofilma koji služe kao difuzijska barijera;
- unutar mikroniša biofilma bakterije se nalaze u sporoj fazi rasta, na koje je manja mogućnost djelovanja antibiotika.

Organizacija stanica i bakterija unutar intaktnoga biofilma onemogućava djelovanje antibiotika. Naime, unutar biofilma razlikujemo dvije vrste bakterija: *sesilne*, koje su ireverzibilno vezane za površinu uloška, zaštićene unutar polisaharidnoga glikokaliksa i *planktonske*, slobodne u okolini. Antibiotici ne djeluju na sesilne oblike, ali djeluju na planktonske koji su izbačeni izvan strukture biofilma (43,49).

Epidemiološkim istraživanjima došlo se do zaključka o mogućim mehanizmima pomoću kojih biofilm dovodi do razvoja infekcije:

- odvajanjem stanica ili staničnih nakupina (slika 1.4.2) s površine biofilma (na taj način se stanice biofilma šire s jako koloniziranih dijelova gdje su potrošene zalihe hranjivih tvari na nove dijelove uloška, a te odvojene stanice imaju karakteristike sesilnih stanica biofilma - rezistentne su na antibiotike);
- proizvodnjom endotoksina (zbog prisutnosti gram negativnih bakterija unutar biofilma);

- otpornošću na imuni odgovor domaćina (proizvodnja sluzi umanjuje djelovanje makrofaga, stanice odvojene s biofilma su otporne na fagocitnu aktivnost polimorfonukleara);
- stvaranjem bakterija rezistentnih na antibiotike unutar mikroniša biofilma (dolazi do izmjene plazmida konjugacijom unutar biofilma i na taj način se faktori rezistencije putem plazmida prenose između bakterija) (43,49).

Infekcije koje nastaju kao posljedica formiranja biofilma su kronične i teško izlječive. Razlog tomu je prisutnost stranoga tijela i kompleksna struktura biofilma koja umanjuje mehanizame obrane domaćina i djelovanje antibiotika (10).

Nakon uklanjanja IUD-a, većina ih je (95%) kolonizirana. Uzgojem uzoraka s površine uloška izoliraju se dominantno koagulaza negativni stafilokoki, enterokoki, i anaerobni laktobacili, a pri infekciji *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* i anaerobi. Nije potrebna mikrobiološka obrada IUD-a nakon njegova uklanjanja. Ako se obrada uloška ipak napravi, nije preporučeno liječiti žene koje nemaju znakova infekcije usprkos mikrobiološkom izolatu uvjetno patogenih bakterija (7,10,43,52-54).

2. PROBLEMATIKA ISTRAŽIVANJA

Iz pregleda literaturnih navoda uočljivo je da su infekcije ženskoga spolnoga sustava češće u žena generativne dobi koje se koriste intrauterinim uloškom kao metodom kontracepcije od žena koje takvu metodu ne koriste (7,55).

Kultivacijom uzročnika s površina IUD-a izolirani su u 95% slučajeva različiti aerobni i anaerobni mikroorganizmi, koji ne dovode do nastanka PID-a (54). Dokazano je da je neposredno prije postavljanja uložka 84% cervikalnih briseva sterilno, dok je nakon 3-12 mjeseci korištenja samo 54% sterilno (22). Smatra se da korištenje IUD-a ne predstavlja rizik za razvoj infekcije s *Chlamydia trachomatis* (37,56,57). Prema navodima iz literature nije uočena veća učestalost nastanka displastičnih promjena u žena koje koriste IUD (58,59). Prema drugim autorima uočena je razlika u prevalenciji cervikalnih intraepitelnih promjena između ispitivanih skupina žena s ili bez IUD-a (60-62). Intrauterini uložak vrste Dalkon Shield je pokazao pet puta veći rizik razvoja infekcije od ostalih vrsta, te je zbog toga prekinuta njegova proizvodnja (42,63).

U ovom istraživanju željeli smo utvrditi najčešće mikroorganizme koji su uzročnici lokalne infekcije vrata maternice (cervicitisa) žena koje koriste intrauterini uložak, te utječe li vrsta izoliranoga mikroorganizmi na citološke promjene cervikalnoga epitela, o čemu do sada nema objavljenih radova u literaturi.

3. HIPOTEZA

Hipoteza je bila da u ispitanica koje koriste intrauterini uložak kao metodu kontracepcije postoji veća vjerojatnost razvoja infekcije vrata maternice (cervicitisa), u odnosu na žene koje nemaju uložak. Osim toga, u ispitanica koje koriste intrauterini uložak očekuje se i promjena fiziološke flore ženskoga spolnoga sustava (vrata maternice, rodnice), s obzirom na vrstu i broj mikroorganizama. Stoga je pretpostavka da su žene koje duže vremena nose IUD podložnije razvoju infekcije, tj. cervicitisa.

4. SADRŽAJ ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je obuhvatilo dvije skupine žena generativne dobi koje se međusobno razlikuju samo prema tome koriste li intrauterini uložak kao metodu kontracepcije ili ne.

Ciljevi istraživanja su:

1. Usporediti skupinu žena s IUD-om i kontrolnu skupinu, u odnosu na učestalost infekcija vrata maternice i vrstu uzročnika.
2. Unutar obje skupine ispitanica utvrditi zastupljenost **infekcija** u odnosu na učestalost **kolonizacija**.
3. Utvrditi povezanost infekcija s vrstom i vremenom primjene IUD-a.
4. Utvrditi postoji li utjecaj vrste izoliranoga mikroorganizma na displastične promjene cervikalnoga epitela.
5. Dobivene rezultate usporediti s podacima iz literature.

5. ISPITANICE I POSTUPCI

Ulazni parametri:

U istraživanje su, tijekom jedne godine, bile uključene žene generativne dobi iz ginekoloških ordinacija s područja Splitsko-dalmatinske županije. Ispitanice su podijeljene u dvije skupine. Prva skupina (N=114) obuhvatila je žene koje koriste intrauterini uložak (IUD) kao metodu kontracepcije. Druga skupina (N=122) je bila kontrolna skupina. To su žene generativne dobi koje ne koriste intrauterini uložak, a odabrane su slučajnim odabirom (obrada pri sistematskom ginekološkom pregledu). U ispitivanje nisu bile uključene žene koje boluju od težih bolesti (npr. karcinom, imunodeficientna stanja).

Obrada ispitanica obuhvaćala je:

1. Anamnestičke podatke: dob, broj poroda, broj prekida trudnoće, komorbiditetne bolesti (npr. šećerna bolest), primjena lijekova (antibiotika), vrsta i vrijeme primjene IUD-a
2. Ginekološki pregled i obrada:
 - prisutnost kliničkih znakova infekcije vrata maternice - cervicitisa [iscjedak (žućkasti, sluzavi, gnojni), crvenilo epitela cerviksa (4,33)],
 - stupanj čistoće vaginalnoga sekreta po Schröderu [podijela na tri stupnja prema količini granulocita i bakterija: I, II i III; III stupanj upućuje na infekciju (64)],
 - citološki test bojanja stanica rodnice i vrata maternice po Papanicolaou [uređan PAPA test, patološki rezultat PAPA testa - cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) različitoga stupnja: CIN I, II i III (33)].
3. Mikrobiološka obrada obrisaka vrata maternice.

Uzorci za mikrobiološku obradu su uzeti, transportirani, obrađeni i interpretirani standardnim mikrobiološkim postupcima i metodama (65,66).

5.1. UZORKOVANJE

Obrisak vrata maternice se uzima uz uporabu spekulum. Prije uzimanja obrisaka potrebno je očistiti površinu cervikalnoga ušća od vaginalnoga sekreta i sluzi brisom, koji se odbacuje. Potom, treba uvesti sterilni bris u endocervikalni kanal oko 1 cm, te ga rotirati da se pokupi sekret. Nakon toga bris treba izvući ne dodirujući stjenku rodnice, kako bi spriječili dodatnu kontaminaciju fiziološkom florom rodnice (4,5,65).

5.2. TRANSPORT I POHRANA

- za uzgoj aerobnih, anaerobnih bakterija i gljiva koriste se transportni brisevi (Stuart ili Ames); nakon uzorkovanja mogu se čuvati do 48 h na sobnoj temperaturi;
- za uzgoj ureaplazme i mikoplazme koristi se transportni medij za genitalne mikoplazme; nakon što se bris s uzorkom ispere u tekućem mediju, medij se može čuvati do 5 h na sobnoj temperaturi ili do 48 h u hladnjaku;
- za otkrivanje antigena klamidije metodom direktne imunofluorescencije uzorak se nanese na površinu predmetnoga stakalca; fiksira se i takav se može čuvati do 7 dana u hladnjaku.

5.3. MIKROBIOLOŠKA OBRADA

Mikrobiološka obrada sastoji se od: izradbe mikroskopskoga preparata, uzgoja uzorka na obogaćenim krutim i tekućim podlogama pri aerobnim, anaerobnim i mikroaerofilnim uvjetima, biokemijske identifikacije uzročnika, te izradbe testa osjetljivosti bakterija na antibiotike (65, 66):

- preparat obojan po Gramu;
- uzgoj na krvnom agaru pri 37°C tijekom 24 h;
- uzgoj na čokoladnom agaru pri 37°C, tijekom 48 h u atmosferi od 5-7% CO₂;
- uzgoj na Columbia agaru pri 37°C tijekom 48 h u anaerobnim uvjetima;
- uzgoj na Chrom agaru za gljive pri 26°C tijekom 5 dana;
- uzgoj u Schaedler bujonu pri 37°C tijekom 48 h u anaerobnim uvjetima;
- uzgoj u transportnom mediju za genitalne mikoplazme pri 37°C tijekom 48 h;
- preparat obojan protutijelima za glavni protein vanjske ovojnice klamidije - MOMP (engl. Major Outer Membran Protein) obilježenima fluorescentnom bojom za metodu direktne imunofluorescencije s ciljem dijagnostike *C. trachomatis*.

5.3.1. Gram preparat služi kao smjernica u dijagnostici i kao kontrola kvalitete uzorka (65). Određuje se broj leukocita i bakterija po vidnom polju pri povećanju mikroskopa od 1000x, a označava se semikvantitativno, kako slijedi:

rijetki leukociti - na svakom vidnom polju 0-1 leukocita,

nešto leukocita - na svakom vidnom polju 2-5 leukocita,

umjereno leukocita - na svakom vidnom polju 6-10 leukocita,

mного leukocita - na svakom vidnom polju više od 10 leukocita.

Za **bakterije** je opisana mikromorfologija (veličina, oblik, vrsta bakterija s obzirom na bojanje po Gramu), te količina viđenih bakterija na preparatu (65).

5.3.2. Uzgoj bakterija na krutim podlogama određen je kvalitativno i semikvantitativno, a označen je kako slijedi:

oskudan porast 1-5 kolonija na ploči

1+ porast samo u jednom kvadrantu ploče

2+ porast u dva kvadranta ploče

3+ porast u tri kvadranta ploče

4+ porast u četiri kvadranta ploče (65).

5.3.3. Za biokemijsku identifikaciju bakterija i gljiva korišteni su gotovi testovi: «API 10 S», «API 20 A», «API Candida», «Slidex Strepto-Kit», «Slidex Staph Plus», «Mycoplasma IST», «Chlamydia Direct IF» (proizvođača «bioMérieux», Marcy-l'Étoile, Francuska).

5.3.4. Osjetljivost bakterija na antibiotike određivana je modificiranom disk difuzijskom metodom po Kirby-Baueru na Mueller–Hinton agaru. Odabir antibiotika, izradba testa osjetljivosti i tumačenje osjetljivosti provedeno je po NCCLS-u (engl. National Committee for Clinical Laboratory Standards) (66).

Izlazni parametri: - prisutnost upalnih stanica u preparatu izražena semikvantitativno
- izolat uvjetno patogene bakterije izražen semikvantitativno
- testiranje osjetljivosti bakterija na antibiotike

5.4. INTERPRETACIJA NALAZA

Uzorci obriska cerviksa često sadrže miješanu fiziološku floru rodnice, uz prisutnost epitelnih stanica a bez leukocita u direktnom preparatu, što predstavlja **kolonizaciju**.

Uzgoj uvjetno patogenoga mikroorganizma u čistoj kulturi ili u dominantnom broju u miješanom uzgoju, uz istodobnu prisutnost upalnih stanica (>10) u direktnom preparatu vrata maternice upućuje na **infekciju**. Taj mikroorganizam smatra se značajnim nalazom, pa je potrebno biokemijskim testovima odrediti kojoj vrsti uzročnik pripada, te ispitati osjetljivost bakterija na antibiotike (65).

Cervikalni iscjedak u fiziološkom statusu žene često sadrži nešto ili umjereni broj leukocita, ali to nužno ne upućuje na infekciju. Nalaz mnogo upalnih stanica, >10 leukocita po vidnom polju pri povećanju 1000x, uvijek upućuje na cervicitis (4).

5.5. Za STATISTIČKU OBRADU rezultata korišten je paket Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, USA). Korištene su metode obrade podataka: χ^2 test i Mann-Whitney metoda. Rezultati su interpretirani na nivou značajnosti $p < 0,05$.

6. REZULTATI

6.1. Raspodjela ispitanica bez i s IUD-om s obzirom na parametre istraživanja: životna dob, uputna klinička dijagnoza cervicitisa i stupanj čistoće vaginalnoga sekreta

Ispitivanje je obuhvatilo 236 žena generativne dobi od kojih je 114 ispitanica koristilo IUD kao metodu kontracepcije, a srednja životna dob bila im je $\pm 37,0$ godina. U skupini žena bez IUD-a, koje su predstavljale kontrolnu skupinu, obrađeno je ukupno 122 ispitanice sa srednjom životnom dobi $\pm 35,2$ godine.

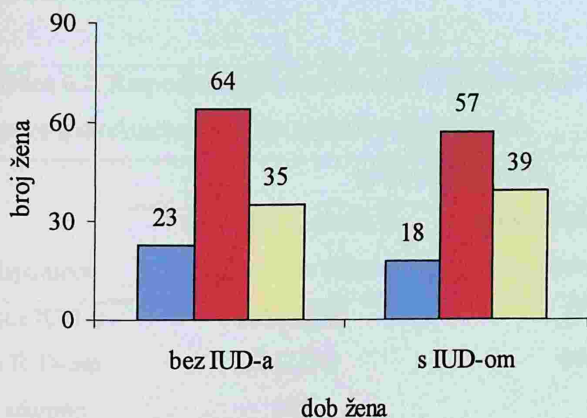
Tablica 6.1. Raspodjela ispitanica bez i s IUD-om obzirom na dob, uputnu kliničku dijagnozu cervicitisa i stupanj čistoće vaginalnoga sekreta.

		bez IUD-a (N=122)	s IUD-om (N=114)	p*
dob žena (godine)	≤ 29	23	18	0,29
	30-39	64	57	
	≥ 40	35	39	
cervicitis	da	62	66	0,28
	ne	60	48	
stupanj čistoće	uredan (I, II)	60	47	0,27
	III	62	67	

* χ^2 test

Ispitanice se nisu međusobno statistički značajno razlikovale s obzirom na ulazne parametre istraživanja: životna dob, uputna klinička dijagnoza cervicitisa i stupanj čistoće vaginalnoga sekreta.

6.1.1. Raspodjela ispitanica po životnoj dobi



Slika 6.1.1. Raspodjela ispitanica bez i s IUD-om po dobi. Plava - do 29 godina; crvena - od 30 do 39 godina; žuta - više od 40 godina.

Nije bilo statistički značajne razlike, s obzirom na raspodjelu ispitanica po dobi, između skupine žena bez i s IUD-om ($\chi^2=2,50$; $p=0,29$) (tablica 6.1).

6.1.2. Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti uputne kliničke dijagnoze cervicitisa između skupine žena bez i s IUD-om ($\chi^2=1,20$; $p=0,28$) (tablica 6.1).

6.1.3. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na stupanj čistoće vaginalnoga sekreta između skupine žena bez i s IUD-om ($\chi^2=1,20$; $p=0,27$) (tablica 6.1).

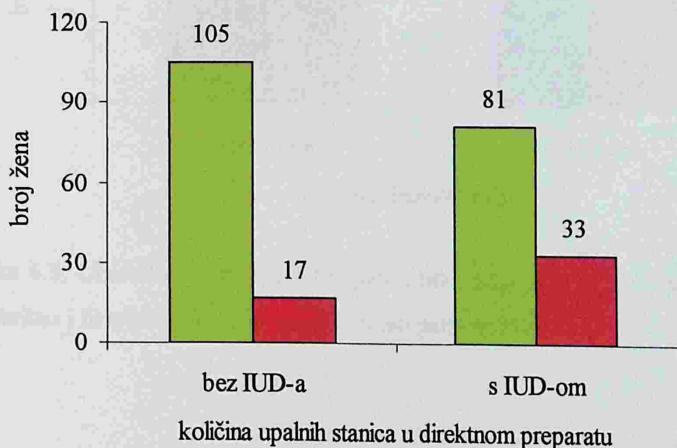
6.2. Količina upalnih stanica u direktnom preparatu obriska vrata maternice u skupini žena bez i s IUD-om

Tablica 6.2. Raspodjela ispitanica bez i s IUD-om u odnosu na količinu upalnih stanica u direktnom preparatu obriska vrata maternice.

ispitanice	preparat po Gramu		ukupno
	bez upalnih stanica ili ≤10 leukocita na vidno polje	mного leukocita i bakterija >10 leukocita na vidno polje	
bez IUD-a	105 (86%)	17 (14%)	122
s IUD-om	81 (71%)	33 (29%)	114
ukupno	186	50	236

$\chi^2=7,08$; $p<0,001$

U skupini ispitanica s IUD-om dokazan je statistički značajno veći broj ispitanica s >10 upalnih stanica u direktnom preparatu obriska vrata maternice obojanom po Gram-u (pri povećanju od 1000x) ($p<0,001$).



Slika 6.2. Raspodjela ispitanica bez i s IUD-om u odnosu na količinu upalnih stanica u direktnom preparatu obriska vrata maternice obojanom po Gramu. Zelena - bez upalnih stanica ili ≤10 leukocita na vidno polje; crvena >10 leukocita na vidno polje.

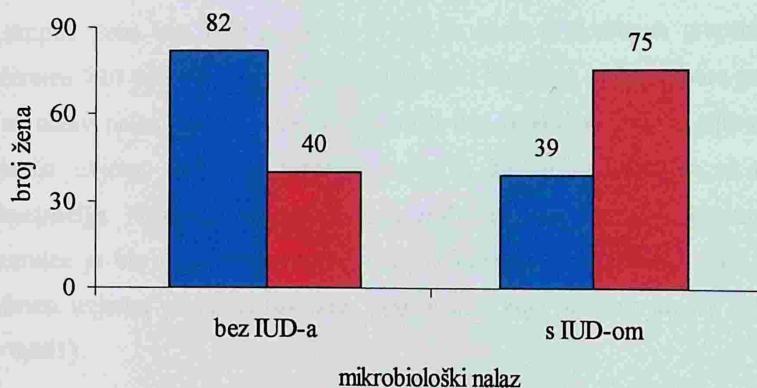
6.3. Učestalost uzgoja uvjetno patogenih bakterija u skupini žena bez i s IUD-om

Tablica 6.3. Učestalost uzgoja uvjetno patogenih bakterija i uporaba IUD-a.

ispitanice	mikrobiološki nalaz		ukupno
	sterilno i fiziol. flora	uvjetno patogene bakterije	
bez IUD-a	82 (67%)	40 (33%)	122
s IUD-om	39 (34%)	75 (66%)	114
ukupno	121	115	236

$\chi^2=25,70$; $p<0,001$

Uvjetno patogenih bakterija izolirano je statistički znatno više u skupini žena s IUD-om ($p<0,001$).



Slika 6.3. Učestalost uzgoja uvjetno patogenih bakterija u skupini žena bez i s IUD-om. Plava - sterilno i fiziološka flora; crvena - uvjetno patogene bakterije.

6.4. Povezanost nalaza direktnoga preparata obojanoga po Gram-u i mikrobiološkoga nalaza u skupini žena bez i s IUD-om

6.4.1. Skupinu 1 činile su 122 ispitanice bez IUD-a.

Tablica 6.4.1. Rezultati mikrobiološke obrade obrisaka endocerviksa u žena bez IUD-a.

preparat po Gramu	mikrobiološki nalaz		ukupno
	sterilno i fiziol. flora	uvjetno patogene bakterije	
bez upalnih stanica ili			
≤10 leukocita na vidno polje	81 (66%)	24 (20%)	105
>10 leukocita na vidno polje	1 (1%)	16 (13%)	17
ukupno	82	40	122

$$\chi^2=37,50; p<0,001$$

U skupini žena bez IUD-a njih 16 (13%) su imale u direktnom preparatu obrisaka vrata maternice >10 upalnih stanica po vidnom polju i istodobno izolat uvjetno patogene bakterije, te se takav nalaz mikrobiološki interpretirao kao **infekcija**. Uredan mikroskopski nalaz uz izolaciju uvjetno patogene bakterije imale su 24 (20%) žene, pa se to tumačilo kao **kolonizacija**. Nalaz povećanoga broja upalnih stanica u direktnom preparatu obrisaka vrata maternice je bio statistički značajno češći u ispitanica bez IUD-a u kojih je istodobno bila izolirana uvjetno patogena bakterija, nego u onih koje su imale uredan mikrobiološki nalaz ($p<0,001$).

6.4.2. Skupinu 2 činilo je 114 ispitanica s IUD-om.

Tablica 6.4.2. Rezultati mikrobiološke obrade obrisaka endocerviksa u žena s IUD-om.

preparat po Gramu	mikrobiološki nalaz		ukupno
	sterilno i fiziol. flora	uvjetno patogene bakterije	
bez upalnih stanica ili			
≤10 leukocita na vidno polje	39 (34%)	42 (37%)	81
>10 leukocita na vidno polje	0 (0%)	33 (29%)	33
ukupno	39	75	114

$$\chi^2=24,40; p<0,001$$

Od ukupno 114 ispitanica u skupini žena koje koriste IUD njih **33 (29%)** su imale dokazanu **infekciju** temeljem mikrobiološke obrade, dok su **42 (37%)** bile **kolonizirane** uvjetno patogenim bakterijama. U ovoj skupini povećan broj leukocita (>10) u direktnom preparatu bio je uvijek praćen istodobnom izolacijom uvjetno patogene bakterije. Utvrđena je statistički značajna razlika, u skupini žena s IUD-om, po broju upalnih stanica u direktnom preparatu obriska vrata maternice i nalazu uvjetno patogene bakterije (**p<0,001**).

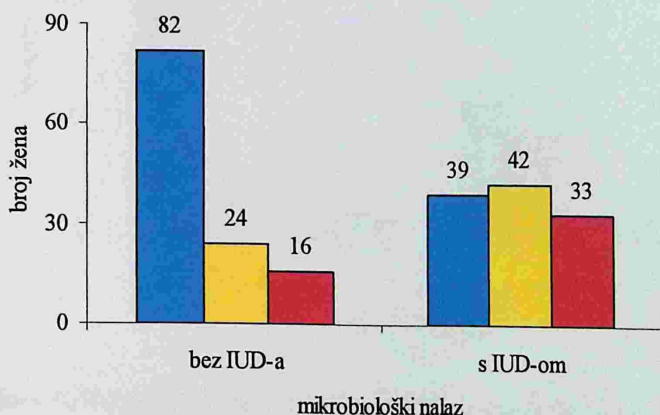
6.4.3. Prikaz rezultata s obzirom na interpretaciju mikrobiološkoga nalaza u žena bez i s IUD-om.

Tablica 6.4.3. Prikaz rezultata s obzirom na interpretaciju nalaza i uporabu IUD-a.

ispitanice	mikrobiološki nalaz			ukupno
	sterilno i fiziol. flora	kolonizacija	infekcija	
bez IUD-a	82 (67%)	24 (20%)	16 (13%)	122
s IUD-om	39 (34%)	42 (37%)	33 (29%)	114
ukupno	120	66	49	236

$$\chi^2=25,80; p<0,001$$

U skupini žena koje koriste IUD su statistički značajno češće bili zastupljeni i kolonizacija i infekcija nego u žena bez IUD-a (**p<0,001**).



Slika 6.4.3. Raspodjela žena s obzirom na interpretaciju mikrobiološkoga nalaza i uporabu IUD-a. Plava - sterilno i fiziološka flora; žuta - kolonizacija (uvjetno patogene bakterije, epitelne stanice, bez leukocita); crvena - infekcija (uvjetno patogene bakterije uz prisutnost > leukocita u direktnom preparatu vrata maternice).

6.5. Učestalost pojedinih bakterijskih vrsta u skupini žena bez i s IUD-om

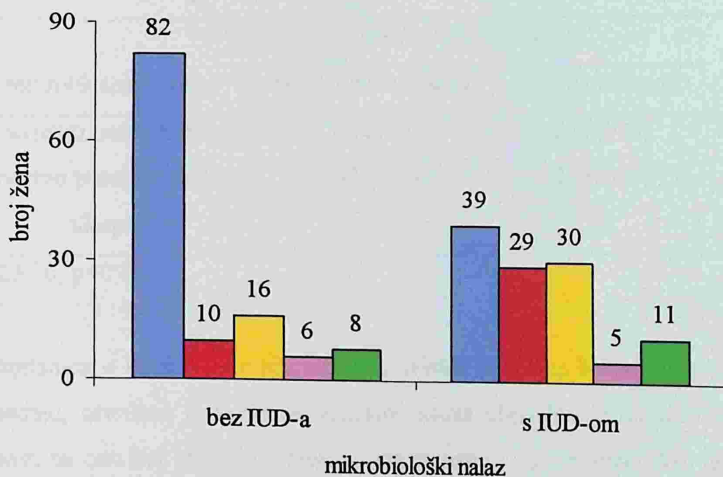
Tablica 6.5. Raspodjela žena bez i s IUD-om po vrsti mikrobiološkoga nalaza.

ispitanice	mikrobiološki nalaz					ukupno
	sterilno i fiziol. flora*	<i>Escherichia coli</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	**ostale bakt. vrste	
bez IUD-a	82 (67%)	10 (8%)	16 (13%)	6 (5%)	8 (7%)	122
s IUD-om	39 (34%)	29 (25,5%)	30 (26%)	5 (4,5%)	11 (10%)	114
ukupno	111	39	46	11	19	236

$\chi^2=28,50$; $p<0,001$

Lactobacillus species*; *Enterococcus species*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas species*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*

Učestalost pojedinih bakterijskih vrsta statistički se značajno razlikovala u ispitivanim skupinama ($p<0,001$).



Slika 6.5. Raspodjela žena u odnosu na učestalost različitih bakterijskih vrsta u skupini žena bez i s IUD-om. Plava - sterilno i fiziol. flora (*Lactobacillus species*); crvena - *Escherichia coli*; žuta - *Ureaplasma urealyticum*; roza - *Streptococcus agalactiae*; zelena - ostale bakt. vrste (*Enterococcus species*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas species*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*).

6.6. Fiziološka flora u skupini žena bez i s IUD-om

U istraživanju smo nadzirali prisutnost *Lactobacillus species*, koji je poslužio kao pokazatelj održane ravnoteže fiziološke flore ženskoga spolnoga sustava.

Tablica 6.6.1. Učestalost izolacije *Lactobacillus species* u skupini žena bez i s IUD-om.

ispitanice	mikrobiološki nalaz		ukupno
	bez <i>Lactobacillus sp.</i>	<i>Lactobacillus sp.</i>	
bez IUD-a	67 (55%)	55 (45%)	122
s IUD-om	87 (76%)	27 (24%)	114
ukupno	154	82	236

$$\chi^2=12,20; p=0,002$$

Učestalosti uzgoja fiziološke flore *Lactobacillus species* je bila statistički značajno veća u skupini žena bez IUD-a (**p=0,002**).

Tablica 6.6.2. Učestalost izolacije *Lactobacillus species* u ispitanica u kojih je istodobno izolirana uvjetno patogena bakterija, bez obzira kojoj skupini pripadaju.

mikrobiološki nalaz	mikrobiološki nalaz		ukupno
	bez <i>Lactobacillus sp.</i>	<i>Lactobacillus sp.</i>	
bez uvjetno patogenih bakt.	62 (51%)	59 (49%)	121
uvjetno patogene bakt.	92 (80%)	23 (20%)	115
ukupno	154	82	236

$$\chi^2=23,70; p<0,001$$

U ispitanica u kojih je već bila izolirana uvjetno patogena bakterija, bez obzira kojoj skupini pripadaju, utvrđena je statistički značajno manja učestalost izolacije *Lactobacillus species* u odnosu na one bez izolata u obrisku vrata maternice, što se tumači kao natjecanje bakterija za slobodne površine ("run for free area") (**p<0,001**).

6.7. Učestalost uzgoja gljiva u skupini žena bez i s IUD-om

Candida species je dio fiziološke flore rodnice ako se nalazi u ravnoteži s ostalim mikroorganizmima. Ako se ta ravnoteža poremeti u korist *Candida species*, može se razviti infekcija.

Tablica 6.7. Učestalost izolacije *Candida species* u žena bez i s IUD-om.

ispitanice	mikrobiološki nalaz		ukupno
	bez <i>Candida species</i>	<i>Candida species</i>	
bez IUD-a	99	23	122
s IUD-om	87	27	114
ukupno	186	50	236

$$\chi^2=0,82; p=0,83$$

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti izolacije *Candida species* između skupine žena bez i s IUD-om ($p=0,83$).

6.8. Učestalost *Chlamydia trachomatis* u skupini žena bez i s IUD-om

Chlamydia trachomatis je primarno patogena bakterija. Dokazana je u samo 4 ispitanice, pa se ti podatci nisu mogli statistički obraditi. Pronađena je u 2 (1,6%) ispitanice od ukupno 122 žene bez IUD-a i kod 2 (1,7%) od ukupno 114 žena s IUD-om.

6.9. Učestalost *Mycoplasma hominis* u skupini žena bez i s IUD-om

Mycoplasma hominis je uvjetno patogena bakterija. U skupini žena bez IUD-a nije bilo izolata *Mycoplasma hominis*, dok je u skupini žena s IUD-om od njih 114 samo u 2 (1,7%) žene dokazana *Mycoplasma hominis*, što nije bilo moguće statistički obraditi.

6.10. Učestalost prekida trudnoće u skupini žena bez i s IUD-om

Tablica 6.10. Učestalost prekida trudnoće i uporaba IUD-a.

ispitanice	broj prekida trudnoće			ukupno
	0	1	≥ 2	
bez IUD-a	91	21	10	122
s IUD-om	81	23	10	114
ukupno	172	44	20	236

$$\chi^2=0,42; p=0,82$$

Nije bilo statistički značajne razlike u broju prekida trudnoće između skupine žena bez i s IUD-om ($p=0,82$).

6.11. Nalaz PAPA testa u skupini žena bez i s IUD-om

Tablica 6.11.1. Prikaz žena po rezultatu PAPA testa i uporabi IUD-a.

ispitanice	citološki nalaz		ukupno
	uredan PAPA	CIN* 1 i 2	
bez IUD-a	118 (97%)	4 (3%)	122
s IUD-om	105 (92%)	9 (8%)	114
ukupno	223	13	236

$$\chi^2=2,40; p=0,12$$

*CIN-cervikalna intraepitelna neoplazija

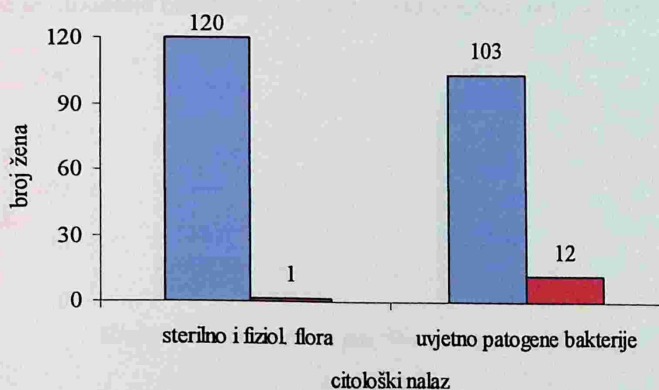
Nije bilo statistički značajne razlike u PAPA testu između promatranih skupina ($p=0,12$).

Tablica 6.11.2. Nalaz PAPA testa i izolacija uvjetno patogenih bakterija.

mikrobiološki nalaz	citološki nalaz		ukupno
	uredan PAPA	CIN 1 i 2	
bez uvjetno patogenih bakt.	120 (99,2%)	1 (0,8%)	121
uvjetno patogene bakt.	103 (89,5%)	12 (10,5%)	115
ukupno	223	13	236

$$\chi^2=10,50; p=0,001$$

Patološki PAPA test CIN 1 i 2 je bio statistički značajno češći u žena u kojih je istodobno bila izolirana uvjetno patogena bakterija, bez obzira kojoj skupini ispitanice pripadaju ($p=0,001$).



Slika 6.11.2. Raspodjela žena po rezultatu PAPA testa i izolaciji uvjetno patogenih bakterija. Plava - uredan PAPA; crvena - CIN 1 i 2.

Tablica 6.11.3. Povezanost mikrobiološkoga nalaza s rezultatom PAPA testa.

mikrobiološki nalaz	citološki nalaz		ukupno
	uredan PAPA	CIN 1 i 2	
sterilno	13	0	13
fiziološka flora*	107	1	108
<i>Escherichia coli</i>	37	2	39
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	38	8	46
<i>Streptococcus agalactiae</i>	11	0	11
ostale bakt. vrste**	17	2	19
ukupno	223	13	236

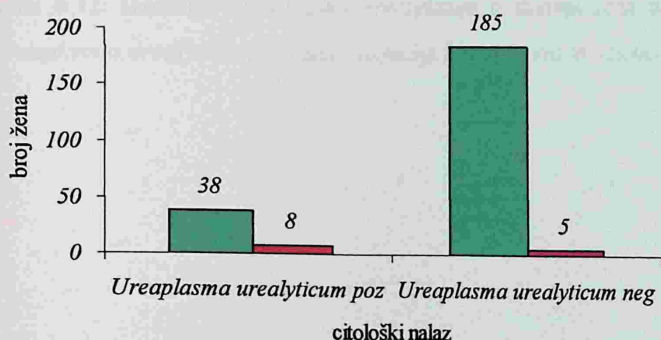
Lactobacillus species*, *Enterococcus species*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas species*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*

Tablica 6.11.4. Povezanost izolacije *Ureaplasma urealyticum* s nalazom PAPA testa.

mikrobiološki nalaz	citološki nalaz		ukupno
	uredan PAPA	CIN 1 i 2	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	38 (82,6%)	8 (17,4%)	46
bez <i>Ureaplasma urealyticum</i>	185 (97,4%)	5 (2,6%)	190
ukupno	223	13	236

$$\chi^2=15,50; p<0,001$$

Postoji statistički značajna povezanost mikrobiološkoga nalaza s obzirom na vrstu bakterija i rezultat PAPA testa. Patološki nalaz PAPA testa je bio statistički značajno češći u ispitanica u kojih je istodobno bila izolirana *Ureaplasma urealyticum* ($p<0,001$).



Slika 6.11.4. Raspodjela žena s obzirom na rezultat PAPA testa i istodobnu izolaciju *Ureaplasma urealyticum*. Zelena - uredan PAPA; crvena - CIN 1 i 2.

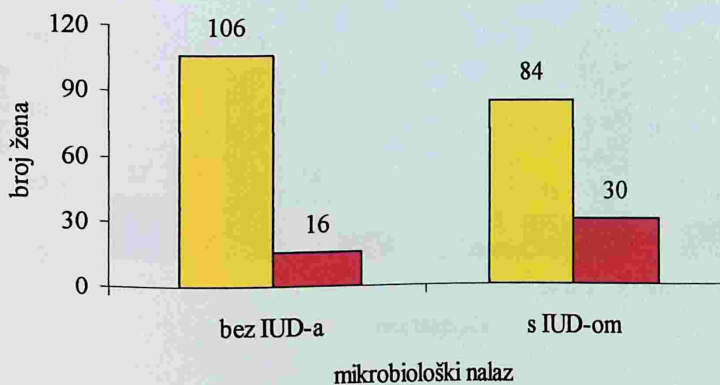
6.12. Izolacija *Ureaplasma urealyticum* u skupini žena bez i s IUD-om

Tablica 6.12. Izolacija *Ureaplasma urealyticum* u žena bez i s IUD-om.

ispitanice	mikrobiološki nalaz		ukupno
	bez <i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
bez IUD-a	106 (87%)	16 (13%)	122
s IUD-om	84 (74%)	30 (26%)	114
ukupno	190	46	236

$$\chi^2=7,30; p=0,007$$

Učestalost izolacije *Ureaplasma urealyticum* bila je statistički značajno veća u skupini žena s IUD-om ($p=0,007$).



Slika 6.12. Izolacija *Ureaplasma urealyticum* u skupini žena bez i s IUD-om. Žuta - bez *Ureaplasma urealyticum*; crvena - izolacija *Ureaplasma urealyticum*.

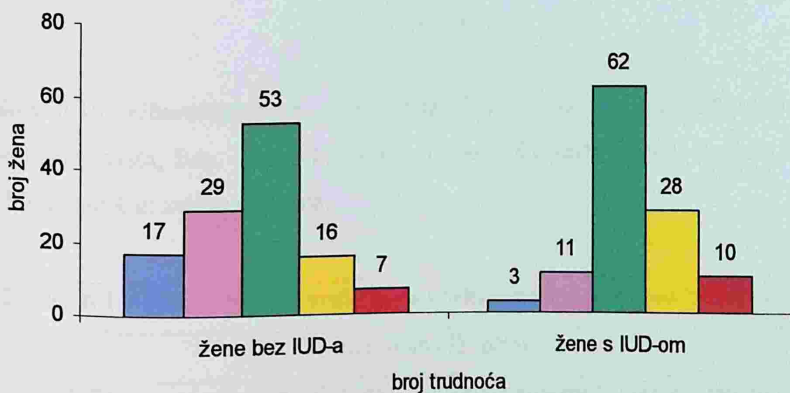
6.13. Broj prethodnih trudnoća u skupini žena bez i s IUD-om

Tablica 6.13. Raspodjela žena bez i s IUD-om po broju trudnoća.

ispitanice	broj trudnoća					ukupno
	nerotkinje	1 trudnoća	2 trudnoće	3 trudnoće	≥4 trudnoće	
bez IUD-a	17	29	53	16	7	122
s IUD-om	3	11	62	28	10	114
ukupno	20	40	115	44	17	236

$$\chi^2=22,20; p<0,001$$

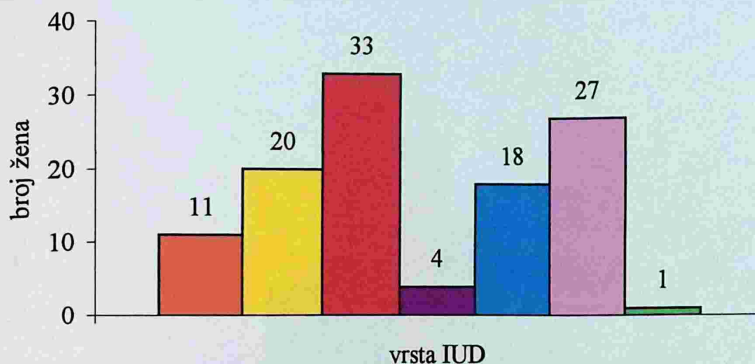
Broj trudnoća je bio statistički značajno različit u promatranim skupinama ($p<0,001$).



Slika 6.13. Prikaz žena bez i s IUD-om po broju trudnoća. Plava - nerotkinje; roza - jedna trudnoća; zelena - dvije trudnoće; žuta - tri trudnoće; crvena ≥ četiri trudnoće.

6.14. Raspodjela ispitanica u odnosu na postavljenu vrstu IUD-a

Naše ispitanice su koristile različite vrste IUD-a što je prikazano na slici 6.14. Najčešće se koristila vrsta Gyne-T i Multiload-Cu.



Slika 6.14. Učestalost postavljenih vrsta IUD-a u kontroliranih ispitanica. Narančasta - nepoznata vrsta; žuta - Nova-T; crvena - Gyne-T; ljubičasta - Loope L; plava - Coper-T; roza - Multiload-Cu; zelena - Mirena.

Tablica 6.14. Prikaz žena po vrsti IUD-a i nalazu uvjetno patogenih bakterija.

vrsta IUD-a	mikrobiološki nalaz		ukupno
	sterilno i fiziol. flora	uvjetno patogene bakterije	
nepoznata	3	8	11
Nova-T	7	13	20
Gyne-T	11	22	33
Loope L	3	1	4
Coper-T	7	11	18
Multiload-Cu	8	19	27
Mirena	0	1	1
ukupno	39	75	114

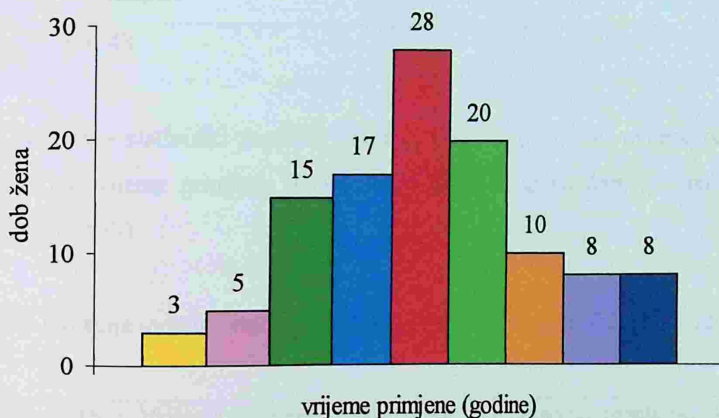
$$\chi^2=0,43; p=0,93$$

Nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija pri uporabi različitih vrsta intrauterinoga uloška ($p=0,93$).

6.15. Vrijeme primjene IUD-a

6.15.1. Vrijeme primjene IUD-a u kontroliranih ispitanica

U skupini ispitanica koje su koristile IUD vrijeme primjene kretalo se od 6 mjeseci do 12 godina. Prosječno vrijeme primjene IUD-a iznosilo je 3 godine.



Slika 15.1. Vrijeme primjene IUD-a prikazano godinama. Žuta - nepoznato vrijeme primjene; roza - kraće od 1 godine; zelena - od 1 do 2 g.; plava - od 2 do 3 g.; crvena - od 3 do 4 g.; svjetlo zelena - od 4 do 5 g.; narančasta - od 5 do 6 g.; ljubičasta - od 6 do 7 g.; tamno plava - 7 i više godina.

6.15.2. Izolacija uvjetno patogenih bakterija s obzirom na vrijeme primjene IUD-a

U skupini ispitanica bez izolacije uvjetno patogenih bakterija (N=39 (34%)) vrijeme primjene IUD-a bilo je $3,5 \pm 2,4$ godina (medijan=3), a u skupini ispitanica s izolacijom uvjetno patogenih bakterija (N=75 (66%)) bilo je $3,3 \pm 1,8$ godina (medijan=3).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija u odnosu na vrijeme primjene IUD-a ($p=0,67$).

6.15.3. Izolacija uvjetno patogenih bakterija s obzirom na vrijeme primjene IUD-a

Tablica 6.15.3. Vrijeme primjene IUD-a i izolacija uvjetno patogenih bakterija.

mikrobiološki nalaz	vrijeme primjene IUD-a		ukupno
	≤3 godine	>3 godine	
bez uvjetno patogenih bakt.	23	13	36
uvjetno patogene bakt.	42	33	75
ukupno	65	46	111

$$\chi^2=0,62; p=0,43$$

Nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija u odnosu na vrijeme primjene IUD-a, kraće ili duže od prosječnoga vremena primjene od 3 godine ($p=0,43$).

6.15.4. Izolacija uvjetno patogenih bakterija (po vrsti) s obzirom na vrijeme primjene IUD-a

Tablica 6.15.4. Vrijeme primjene IUD-a i izolacija uvjetno patogenih bakterija (po vrsti).

mikrobiološki nalaz	vrijeme primjene IUD-a		ukupno
	≤3 godine	>3 godine	
<i>Escherichia coli</i>	17	12	29
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	16	14	30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	1	5
ostale bakt. vrste*	5	6	11
ukupno	42	33	75

$$\chi^2=2,50; p=0,47$$

**Enterococcus species*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas species*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*

Nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti izolacije različitih vrsta uvjetno patogenih bakterija u odnosu na vrijeme primjene IUD-a (kraće ili duže od 3 godine) ($p=0,47$).

7. RASPRAVA

U ovo istraživanje uključeno je 236 žena generativne dobi iz ginekoloških ordinacija s područja Splitsko-dalmatinske županije. Ispitanice su bile podijeljene u dvije skupine. U skupini žena bez IUD-a, koja je predstavljala kontrolnu skupinu, obrađene su ukupno 122 ispitanice, a srednja životna dob im je bila 35,2 godine (minimum=21, maksimum=45). U skupini žena s IUD-om pregledano je ukupno 114 ispitanica, a srednja životna dob je bila 37,0 godina (minimum=21, maksimum=46). Kontrolna skupina su bile žene generativne dobi koje nisu koristile intrauterini uložak, a izabrane su slučajnim odabirom (obrada pri sistematskom ginekološkom pregledu). U ispitivanje nisu bile uključene žene koje boluju od težih bolesti (npr. karcinom, imunodeficijentna stanja).

Ispitanice se nisu međusobno statistički značajno razlikovale s obzirom na ulazne parametre istraživanja; životna dob, uputna klinička dijagnoza cervicitisa i stupanj čistoće vaginalnoga sekreta. Nije utvrđena statistički značajna razlika, s obzirom na raspodjelu ispitanica po dobi, između skupine žena bez i s IUD-om ($p=0,29$) (tablica 6.1). Uputna klinička dijagnoza cervicitisa postavljena je od strane specijaliste ginekologa, s obzirom na prisutnost kliničkih znakova infekcije [cervicitis karakterizira iscjedak (žučkast, sluzav, gnojan) i crvenilo epitela cerviksa (4,33)]. Nije utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli žena bez i s IUD-om s obzirom na uputnu kliničku dijagnozu cervicitisa ($p=0,28$) (tablica 6.1). Nalaz stupnja čistoće vaginalnoga sekreta po Schröderu dijeli se na tri stupnja prema količini granulocita i bakterija: I, II i III, a III stupanj upućuje na infekciju (64). Ispitanice se nisu statistički značajno razlikovale po stupnju čistoće vaginalnoga sekreta i uporabi IUD-a ($p=0,27$) (tablica 6.1).

Poznato je da Gram preparat služi kao smjernica u dijagnostici i kao kontrola kvalitete uzorka (65). Po nekim autorima veća je učestalost upalnih citoloških razmaza u žena koje koriste IUD, nego u kontrolnoj skupini (58,59). Rezultati ovoga rada ukazuju na signifikantnu razliku u skupini žena bez i s IUD-om po količini upalnih stanica u direktnom preparatu obriska vrata maternice obojanom po Gramu, po vidnom polju pri povećanju mikroskopa od 1000x ($p<0,001$) (tablica 6.2). Mnogo leukocita i bakterija (>10 leukocita po vidnom polju) imalo je samo 17 (14%) žena u skupini žena bez IUD-a, dok su u skupini žena s IUD-om čak 33 (29%) žene imale takav nalaz.

Haukkamaa i suradnici smatraju da nema razlike u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija prije i nakon postavljanja IUD-a (67). Nasuprot tomu, Prinz i suradnici su u svom radu ukazali na povećanu učestalost izolacije nefiziološke vaginalne flore u žena s IUD-om (58). Učestalost uzgoja uvjetno patogenih bakterija, u našem istraživanju, se statistički

značajno razlikovala u promatranim skupinama ($p < 0,001$) (tablica 6.3). U skupini žena bez IUD-a s izolacijom uvjetno patogene bakterije bilo je bilo svega 40 (33%) žena, dok je u skupini žena s IUD-om bilo čak 75 (66%) žena s takvim nalazom.

Uzorci obriska cerviksa često sadrže miješanu fiziološku floru rodnice, uz prisutnost epitelnih stanica, a bez leukocita u direktnom preparatu obriska vrata maternice, što upućuje na kolonizaciju. Značajnim nalazom, koji upućuje na infekciju, smatra se uzgoj uvjetno patogene bakterije u čistoj kulturi ili u dominantnom broju u miješanoj infekciji, uz istodobnu prisutnost upalnih stanica u direktnom preparatu (65). Kolonizacija može ali ne mora biti prethodnik infekcije (3). Cervikalni iscjedak u fiziološkom statusu žene često sadrži nešto ili umjereni broj leukocita, ali to nužno ne upućuje na infekciju. Nalaz mnogo upalnih stanica, >10 leukocita po vidnom polju pri povećanju 1000x, uvijek upućuje na cervicitis (4). Po ovim navodima iz literature, kod naših ispitanica od ukupno 114 žena s IUD-om infekcija je bila prisutna u njih 33 (29%), a kolonizacija u 42 (37%) žene. Ferraz do Lago i suradnici su u svojim istraživanjima pokazali da je prevalencija cervikovaginalne infekcije u žena koje koriste IUD 29,1% (55). U literaturi se navodi da žene koje koriste IUD imaju 3-5 puta veću vjerojatnost razvoja infekcije od onih žena koje ne koriste uložak (7). Keith i suradnici smatraju da se rizik od razvoja infekcije u korisnica IUD-a u odnosu na kontrolnu skupinu ne može pripisati samo uporabi IUD-a, jer one moguće imaju različite spolne navike i rizik od stjecanja spolno prenosivih bolesti (26). U našem istraživanju u kontrolnoj skupini od 122 žene bez IUD-a, samo njih 16 (13%) su imale infekciju, a 24 (20%) žene su bile kolonizirane. Utvrđena je statistički značajna razlika po učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija i broja upalnih stanica, s obzirom na uporabu IUD-a, odnosno i infekcija i kolonizacija su bile znatno češće u skupini žena koje koriste IUD ($p < 0,001$) (tablica 6.4.3).

Učestalost uzgoja pojedinih bakterijskih vrsta je bila signifikantno različita u ispitivanim skupinama ($p < 0,001$) (tablica 6.5). *Escherichia coli* izolirana je u 29 (25,5%) žena s IUD-om, a u skupini žena bez IUD-a dokazana je kod svega 10 (8%) žena. *Ureaplasma urealyticum* je također statistički značajno češće dokazana u skupini žena s IUD-om. Pronađena je u 30 (26%) žena s IUD-om, dok je u skupini žena bez IUD-a bilo 16 (13%) žena s takvim nalazom. *Streptococcus agalactiae* je bio podjednako zastupljen u obje skupine (4,5-5%). U skupini "ostale bakterijske vrste" bile su obuhvaćene izolacije: *Enterococcus species*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas species*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*, koje su bile dokazane kod maloga broja ispitanica i nisu se dalje statistički obrađivale. Iako nema radova o učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija po vrsti u obriscima vrata maternice u korisnica IUD-a, postoje podatci u literaturi o učestalosti izolacije

pojedinih uvjetno patogenih bakterija s uklonjenih IUD-a. U radu Tsanadisa i suradnika navodi se da je, nakon uklanjanja IUD-a, većina njih (95%) kolonizirana. Uzgojem uzoraka s površine uložka izoliraju se dominantno koagulaza negativni stafilokoki, enterokoki, i anaerobni laktobacili, a pri infekciji *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* i anaerobi (54). Pruthi i suradnici su u svom istraživanju dokazali *E. coli* na površini 27% uložaka (10). Pál i suradnici dokazali su *E. coli* na površini 19,6% uložaka. *Ureaplasma urealyticum* izolirana je s površine čak polovice (50,1%) uklonjenih uložaka (68). Tsanadis i suradnici smatraju da nije potrebna mikrobiološka obrada IUD-a nakon njegova uklanjanja. Ako se obrada uložka ipak napravi, nije preporučeno liječiti žene koje nemaju znakova infekcije, usprkos mikrobiološkom izolatu uvjetno patogenih bakterija (54).

U fiziološkoj flori rodnice prevladavaju laktobacili, što rezultira padom vrijednosti pH zbog razgradnje ugljikohidrata i stvaranja kiseline. To je značajan mehanizam kojim se sprječava kolonizacija rodnice uvjetno i primarno patogenim mikroorganizmima. U fiziološku floru rodnice, osim laktobacila, u malom broju i međusobnoj ravnoteži spadaju koagulaza negativni stafilokoki, streptokoki, enterokoki, gardnerela, mikoplazme, ureaplazma, mobilunkus, te različite anaerobne bakterije (1,6). U ovom istraživanju nadzirali smo prisutnost pripadnika fiziološke flore rodnice *Lactobacillus species*, koji je poslužio kao pokazatelj održane ravnoteže fiziološke flore ženskoga spolnoga sustava. Nadzirana je učestalost *Lactobacillus species* u obje skupine, žena bez i s IUD-om; te učestalost *Lactobacillus species* u ispitanica u kojih je istodobno bila izolirana uvjetno patogene bakterija. Dokazana je statistički značajna razlika u učestalosti izolacije *Lactobacillus species* među skupinama ($p=0,002$) (tablica 6.6.1). U skupini žena bez IUD-a njih 55 (45%) od 122 su imale *Lactobacillus species* u obrisku vrata maternice, dok je u skupini žena s IUD-om izoliran samo u 27 (24%) od 114 žena. U ispitivanju Elhaga i suradnika učestalost izolacije *Lactobacillus species* u žena koje koriste IUD bila je 10%, dok je u kontrolnoj skupini izoliran u 25% ispitanica (23).

Ne postoje radovi o učestalosti izolacije *Lactobacillus species* u žena u kojih je istodobno izolirana uvjetno patogene bakterija. U ovom istraživanju je utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti izolacije *Lactobacillus species* u ispitanica u kojih je istodobno izolirana uvjetno patogene bakterija u odnosu na one bez izolata u obrisku vrata maternice, bez obzira da li se radi o ispitanicama s IUD-om ili o kontrolnoj skupini ($p<0,001$) (tablica 6.6.2). Razlika proizlazi iz činjenice da je u žena koje su već imale izoliranu uvjetno patogenu bakteriju bila manja vjerojatnost istodobnoga uzgoja fiziološke flore *Lactobacillus species*, što se tumači kao natjecanje bakterija za slobodna područja - «run for free area» (7). Od ukupno 115 ispitanica s izolacijom uvjetno patogenih bakterija njih su 23 (20%) istodobno

imale *Lactobacillus species*, dok su od ukupno 121 ispitanice bez uvjetno patogene bakterije njih 59 (49%) imale porast *Lactobacillus species*.

Po nekim navodima iz literature ne postoji veća učestalost nastanka displastičnih promjena stanica vrata maternice u žena koje koriste IUD u odnosu na one žene koje tu metodu kontracepcije ne koriste (12,21,58,59). Po drugim autorima uočena je razlika u prevalenciji cervikalnih intraepitelnih promjena (CIN) između ove dvije skupine, pa se u žena koje koriste IUD, po različitim studijama, kreće od 1,06-4,2%, dok je u kontrolnoj skupini od 0,34-1,17% (60-62,69). U našem istraživanju nije dokazana statistički značajna razlika u rezultatima PAPA testa između skupine žena bez i s IUD-om ($p=0,12$) (tablica 6.11.1). U skupini žena bez IUD-a 4 (3%) su žene imale patološki citološki nalaz, dok su u skupini žena s IUD-om 9 (8%) žena imale takav nalaz. Iako postoji povezanost ova dva ispitivana parametra, ona nije statistički značajna. Povećanjem broja uzoraka moguće bi se smanjila p-vrijednost i pokazala statistički značajna razlika.

U ovom istraživanju je dokazana statistički značajna razlika s obzirom na izolaciju uvjetno patogenih bakterija i rezultate PAPA testa. Razlika proizlazi iz činjenice da je patološki nalaz PAPA testa utvrđen samo u 1 (0,8%) ispitanice koja je imala uredan mikrobiološki nalaz, dok ih je bilo 12 (10,4%) u ispitanica u kojih je istodobno bila izolirana uvjetno patogena bakterija ($p=0,001$) (tablica 6.11.2).

Također, dobiveni rezultati upućuju na statistički značajnu razliku u rezultatima PAPA testa s obzirom na vrstu uvjetno patogene bakterije, koja je istodobno izolirana. Uočeno je da su žene u kojih je bila izolirana *Ureaplasma urealyticum* imale statistički češće patološki nalaz PAPA testa ($p<0,001$) (tablica 6.11.4). Patološki rezultat PAPA testa utvrđen je u čak 8 (17,4%) od 46 ispitanica koje su imale istodobno izolaciju *Ureaplasma urealyticum*, dok je takav promijenjen rezultat PAPA testa bio prisutan u samo 5 (2,6%) od 190 ispitanica bez *Ureaplasma urealyticum*. U literaturi nema radova o povezanosti između rezultata PAPA testa i istodobne izolacije uvjetno patogene bakterije (niti po učestalosti izolacije patogena niti po vrsti patogena), pa je ovo vrlo zanimljivo područje budućih istraživanja i komplementarnih studija.

U ovom radu učestalost izolacije *Ureaplasma urealyticum* je bila signifikantno različita u promatranim skupinama ($p=0,007$) (tablica 6.12). U skupini žena s IUD-om bio je veći broj ispitanica s dokazanom *Ureaplasma urealyticum* njih 30 (26,3%), nego u kontrolnoj skupini žena bez IUD-a gdje ih je takvih bilo 16 (13%). Bakterija *Ureaplasma urealyticum* uzrokuje infekciju kao epitelularni uzročnik, koji prijanja na površinu cilijarnih i necilijarnih epitelnih stanica. Događaji koji slijede nisu potpuno jasni, ali smatra se da dolazi do direktnoga

citotoksičnoga djelovanja toksičnih produkata metabolizma (npr. hidrogen peroksida), koji se nakupljaju i oštećuju tkivo i citolize zbog upalnoga odgovora posredovanoga privlačenjem mononuklearnih stanica ili reakcijom antigena i protutijela (4,5). Ureaplazme su svrstane u poseban rod zbog njihove jedinstvene aktivnosti ureaze, razgradnjom ureje nastaje amonijak koji djeluje citotoksično. Smatra se da ureaplazme proizvodnjom imunoglobulin A (IgA) proteaze mogu dovesti do nastanka infekcije (5). Nadalje, *Ureaplasma urealyticum*, budući da prianja na površinu epitelnih stanica koje se nakupljaju na stranom tijelu (IUD), može poslužiti kao osnovica za stvaranje sluzi na površini uloška i «most» za prihvaćanje drugih bakterija, npr. *Escherichia coli*. S obzirom na mogućnost razvoja upalnoga odgovora, vjerojatno dovodi do kronične upale. Nema radova o učestalosti izolacije bakterije *Ureaplasma urealyticum* iz obrisaka vrata maternice žena koje koriste IUD.

Na temelju ovoga istraživanja može se zaključiti da je izolacija bakterije *Ureaplasma urealyticum* bila neočekivano statistički značajno češća u skupini žena koje koriste IUD, uz istodobno veću vjerojatnost razvoja patoloških promjena u stanicama vrata maternice u onih žena u kojih je bila izolirana *Ureaplasma urealyticum*. Sve gore navedeno govori u prilog da bakterija *Ureaplasma urealyticum* potiče kroničnu upalu. Postavlja se pitanje utjecaja kronične upale uzrokovane ovim uzročnikom na nastanak displastičnih promjena vrata maternice, te moguće povezanosti *Ureaplasma urealyticum* s HPV-om (Human Papillomavirus), za kojeg je sigurno poznato da dovodi do razvoja cervikalnih intraepitelnih neoplazija i posljedično raka vrata maternice. Ovo pitanje bi moglo biti osnova za neko drugo istraživanje u budućnosti.

Intrauterini uložak vrste Dalkon Shield, uveden je na tržište 1970. godine. Pogreška u konstrukciji, ali i neselektivni izbor kandidatkinja doveli su do pojave veće učestalosti zdjelične upalne bolesti. To je rezultiralo povlačenjem Dalkon Shield IUD-a s američkoga tržišta 1980. godine (8). Smatra se da su žene koje su koristile Dalkon Shield uložak imale 5 puta veći rizik od razvoja infekcije u odnosu na one žene koje su koristile drugu vrstu IUD-a (63). Konac koji ostaje u rodnici, kod ove vrste IUD-a, je bio strukturalno (višenitni) i funkcionalno različit od ostalih vrsta uložaka, te se smatra da je upravo on predstavljao put prijenosa bakterija iz rodnice u maternicu (10,42,43). Burkman i suradnici smatraju da vrsta uloška nema utjecaja na razvoj infekcije (39). Drugi autori smatraju da uporaba IUD-a s bakrom smanjuje mogućnost razvoja infekcije, zbog bakteriostatskoga djelovanja bakra na bakterijsku cervikalnu floru (22,23). U našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija pri uporabi različitih vrsta intrauterinoga uloška ($p=0,93$) (tablica 6.14).

Naše ispitanice su koristile IUD od najkraće pola godine do najduže čak 12 godina. Prosječno vrijeme primjene IUD-a iznosilo je 3 godine (slika 6.15.1). U istraživanju Pála i suradnika bilo je čak 81% ispitanica koje su koristile IUD 5 ili više godina. Oni smatraju da je to moguće rezultat nižega stupnja obrazovanja i slabe osobne higijene njihovih ispitanica (68). U našem istraživanju bilo je svega 26 (22,8%) ispitanica koje su koristile uložak 5 ili više godina. U skupini ispitanica bez izolacije uvjetno patogenih bakterija bilo je ukupno 39 (34%) ispitanica, a vrijeme primjene IUD-a bilo je prosječno $3,5 \pm 2,4$ godina (medijan=3; minimum=0,5; maksimum=12; donji kvartil=2; gornji kvartil=5). U skupini ispitanica s izolacijom uvjetno patogenih bakterija bilo je ukupno 75 (66%) ispitanica, vrijeme primjene IUD-a je prosječno bilo $3,3 \pm 1,8$ godina (medijan=3, minimum=0,5, maksimum=8, donji kvartil=2, gornji kvartil=4). Može se zaključiti da nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija u odnosu na vrijeme primjene IUD-a ($p=0,67$). Također, nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija u odnosu na vrijeme primjene IUD-a, u slučajevima kada ispitanice koriste IUD kraće (≤ 3 godine) ili duže (> 3 godine) od prosječnoga vremena primjene ($p=0,43$) (tablica 6.15.3), niti je bilo statistički značajne razlike u učestalosti izolacije različitih vrsta uvjetno patogenih bakterija u odnosu na vrijeme primjene IUD-a, kraće ili duže od prosječnoga ($p=0,47$) (tablica 6.15.4). Po nekim navodima iz literature utvrđeno je da duže vrijeme primjene IUD-a nosi rizik razvoja infekcije vrata maternice; veću vjerojatnost uzgoja uvjetno patogenih bakterija i pronalaska povećane količine upalnih stanica u obriscima cerviksa (24,58,68). Haukkamma i suradnici smatraju da nema razlike u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija prije, nakon postavljanja IUD-a ili nakon dugotrajnoga korištenja IUD-a (3-5,5 godina) (67). Naposljetku, neki autori povezuju rizik nastanka infekcije sa samim postupkom postavljanja uložka, a ne s vremenom kontinuirane primjene IUD-a (7).

Candida species je dio fiziološke flore rodnice, ako se nalazi u ravnoteži s ostalim mikroorganizmima, u oko 20% žena (7). Ako se ta ravnoteža poremeti može dovesti do razvoja infekcije. Blenkinsopp i suradnici smatraju da učestalost izolacije gljive *Candida species* nije veća u skupini žena koje koriste IUD u odnosu na kontrolnu skupinu (60). Nasuprot tomu, u istraživanjima Buckleya i suradnika utvrđena je razlika u učestalosti izolacije *Candida species*, pa je tako dokazana u 6% žena koje ne koriste kontracepciju, i u 20% žena koje koriste IUD (70). Tsanadis i suradnici navode da je u njihovom istraživanju *Candida species* izolirana u 14% žena bez IUD-a i u 37,5% žena koje koriste IUD (54). U našem istraživanju dokazana je u 23 (18,8%) žene bez IUD-a i u 27 (23,7%) žena s IUD-om,

što ukazuje da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti izolacije *Candida species* među promatranim skupinama ($p=0,83$).

Mycoplasma hominis je uvjetno patogena bakterija. U radu Tsanadisa i suradnika izolirana je u 1,5% žena bez IUD-a i u 4,5% žena koje koriste IUD. U našem istraživanju u skupini žena bez IUD-a nije bilo izolata *Mycoplasma hominis*, dok je u skupini žena s IUD-om od njih 114 samo u 2 (1,7%) žene dokazana *Mycoplasma hominis*, što nije bilo moguće statistički obraditi.

Chlamydia trachomatis primarno je patogena bakterija. Smatra se da korištenje IUD-a ne predstavlja rizik za razvoj infekcije s *Chlamydia trachomatis* (37,56,57). Bakterija *Chlamydia trachomatis* dokazana je, u našem istraživanju, u malom broju ispitanica, pa se podatci nisu mogli statistički obraditi. Dokazana je samo u 2 (1,6%) ispitanice od ukupno 122 žene bez IUD-a i u 2 (1,7%) od 114 žena s IUD-om.

8. ZAKLJUČCI

- U ispitivanoj skupini žena s IUD-om uvjetno patogene bakterije izolirane su u 75 (66%) žena, dok su u kontrolnoj skupini izolirane u 40 (33%) žena, što je predstavljalo statistički značajnu razliku ($p < 0,001$).
 - U obje skupine najčešće izolirane bakterije bile su *Escherichia coli* i *Ureaplasma urealyticum* sa statistički značajno većom zastupljenošću u skupini žena s IUD-om. *Escherichia coli* dokazana je u 29 (25%) žena s IUD-om, a u skupini žena bez IUD-a izolirana je u 10 (8%) žena. *Ureaplasma urealyticum* je bila statistički značajno više zastupljena u skupini žena s IUD-om. Izolirana je u 30 (26%) žena s IUD-om, dok je u skupini žena bez IUD-a bilo 16 (13%) žena s takvim nalazom ($p < 0,001$).
 - Od ukupno 114 žena s IUD-om infekcija je bila prisutna u njih 33 (29%), kolonizacija u 42 (37%) žene. U kontrolnoj skupini od 122 žene bez IUD-a njih 16 (13%) su imale infekciju, a 24 (20%) žene su bile kolonizirane. I kolonizacija i infekcija bile su statistički značajno češće u skupini žena koje koriste IUD ($p < 0,001$).
 - Naše ispitanice su koristile različite vrste IUD-a. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija pri uporabi različitih vrsta IUD-a ($p = 0,93$).
 - Nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija u odnosu na vrijeme primjene IUD-a ($p = 0,67$).
 - Utvrđena je statistički značajna razlika po rezultatima PAPA testa i izolaciji uvjetno patogenih bakterija. Patološki nalaz PAPA testa utvrđen je samo u 1 (0,8%) ispitanice koja je imala uredan mikrobiološki nalaz, dok ih je bilo čak 12 (10,4%) u ispitanica u kojih je istodobno bila izolirana uvjetno patogena bakterija ($p = 0,001$). Promijenjen nalaz PAPA testa pronađen je u čak 8 (17,4%) od ukupno 46 ispitanica koje su istodobno imale dokazanu *Ureaplasma urealyticum*, dok je takav nalaz bio prisutan u samo 5 (2,6%) od 190 ispitanica bez *Ureaplasma urealyticum*, što je predstavljalo statistički značajnu razliku ($p < 0,001$).
- Rezultati ovoga istraživanja upućuju da je bila statistički značajno veća učestalost *Ureaplasma urealyticum* u žena koje koriste IUD, te na veću vjerojatnost razvoja patoloških promjena u stanicama vrata maternice u onih žena u kojih je izolirana *Ureaplasma urealyticum*.

- Dobiveni rezultati ukazali su da postoji statistički značajna razlika po izolaciji uvjetno patogenih bakterija, vrsti izolirane bakterije i promjeni citološkoga nalaza, u odnosu na uporabu IUD-a.
- Iz sveobuhvatnih rezultata ovoga istraživanja možemo zaključiti da je primjena IUD-a rizični faktor za razvoj infekcije, gdje su dominantni etiološki uzročnici *Escherichia coli* i neočekivano *Ureaplasma urealyticum*, te da o tome valja misliti pri liječenju infekcija u našoj populaciji žena.

9. SAŽETAK

Intrauterini uložak - IUD (engl. Intrauterine device) je jedna od najdjelotvornijih metoda kontracepcije, a koriste ga milijuni žena širom svijeta. Različite studije upućuju na prednosti njegove uporabe pri izboru metode kontracepcije. To su visoka učinkovitost, sigurnost, prihvatljiva cijena, dugotrajan učinak, te neometana spolna aktivnost. Negativna posljedica široke primjene intrauterinih uložaka je razvoj infekcije, pa čak i sa smrtnim ishodom. To zahtijeva veću pažnju u kontroli sastava uložaka kao i pri postupku uvođenja, te što bolje razumijevanje patogeneze infekcija nastalih kao posljedica primjene IUD-a. Iz pregleda literaturnih navoda uočljivo je da su infekcije ženskoga spolnoga sustava češće u žena generativne dobi koje se koriste intrauterinim uloškom kao metodom kontracepcije nego u onih koje se takvom metodom ne koriste.

Hipoteza je bila da u ispitanica koje koriste intrauterini uložak kao metodu kontracepcije postoji veća vjerojatnost razvoja infekcije vrata maternice - cervicitisa, u odnosu na one žene koje nemaju uložak. Osim toga, u ispitanica koje koriste IUD očekuje se i izmjena fiziološke flore ženskoga spolnoga sustava (vrata maternice, rodnice). Stoga je pretpostavka da su žene koje duže vremena nose IUD podložnije razvoju infekcije, tj. cervicitisa.

Ciljevi su bili: usporediti skupinu žena s IUD-om i kontrolnu skupinu, u odnosu na učestalost infekcija vrata maternice i vrstu uzročnika; unutar svake skupine ispitanica utvrditi zastupljenost infekcija u odnosu na udio kolonizacija; utvrditi povezanost infekcija s vrstom i vremenom primjene IUD-a; utvrditi postoji li utjecaj vrste izoliranoga mikroorganizma na displastične promjene cervikalnoga epitela.

U istraživanje je bilo uključeno 236 žena generativne dobi iz ginekoloških ordinacija s područja Splitsko-dalmatinske županije. Ispitanice su bile podijeljene u dvije skupine. U skupini žena bez IUD-a, koja je predstavljala kontrolnu skupinu, obrađeno je ukupno 122 ispitanice, a srednja životna dob im je bila 35,2 godine. U skupini žena s IUD-om pregledano je ukupno 114 ispitanica, a srednja životna dob je bila 37,0 godina. Kontrolna skupina su bile žene generativne dobi koje nisu koristile intrauterini uložak, a izabrane su slučajnim odabirom (obrada pri sistematskom ginekološkom pregledu).

Uzorkovanje, transport, obrada uzorka u laboratoriju i interpretacija rezultata provedeni su standardnim mikrobiološkim postupcima i metodama.

Rezultati: U ispitivanoj skupini žena s IUD-om uvjetno patogene bakterije izolirane su u 75 (66%) žena, dok su u kontrolnoj skupini izolirane u 40 (33%) žena, što je predstavljalo statistički značajnu razliku ($p < 0,001$). Najčešće izolirane bakterije bile su *Escherichia coli* i

Ureaplasma urealyticum u obje skupine sa statistički značajno većom zastupljenošću u skupini žena s IUD-om ($p < 0,001$). *Escherichia coli* dokazana je u 29 (25%) žena s IUD-om, a u skupini žena bez IUD-a pronađena je u 10 (8%) žena. *Ureaplasma urealyticum* je također bila puno češća u skupini žena s IUD-om. Pronađena je u 30 (26%) žena s IUD-om, dok je u skupini žena bez IUD-a bilo 16 (13%) žena s takvim nalazom. Od ukupno 114 žena s IUD-om infekcija je bila prisutna u njih 33 (29%), a kolonizacija u 42 (37%) žene. U kontrolnoj skupini od 122 žene bez IUD-a, samo njih 16 (13%) su imale infekciju, a 24 (20%) žene su bile kolonizirane. I kolonizacija i infekcija bile su statistički značajno češće u skupini žena koje koriste IUD ($p < 0,001$). Patološki rezultat PAPA testa utvrđen je samo u 1 (0,8%) ispitanice koja je imala uredan mikrobiološki nalaz, dok ih je bilo 12 (10,4%) u ispitanica u kojih je istodobno bila izolirana uvjetno patogena bakterija, što je predstavljalo statistički značajnu razliku ($p = 0,001$). Promijenjen nalaz PAPA testa pronađen je u 8 (17,4%) od ukupno 46 ispitanica koje su istodobno imale dokazanu *Ureaplasma urealyticum*, dok je takav nalaz bio prisutan u 5 (2,6%) od 190 ispitanica bez *Ureaplasma urealyticum* ($p < 0,001$). Naše ispitanice su koristile različite vrste IUD-a. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija pri uporabi različitih vrsta IUD-a ($p = 0,93$), niti u odnosu na vrijeme primjene IUD-a ($p = 0,67$).

Zaključak: Dokazana je statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija, vrsti izolirane bakterije i promjeni citološkoga nalaza, u odnosu na uporabu IUD-a. Ovim istraživanjem utvrđena je neočekivano veća učestalost izolacije *Ureaplasma urealyticum* u žena koje koriste IUD, uz istodobno veću vjerojatnost razvoja patoloških promjena u stanicama vrata maternice u onih žena u kojih je izolirana *Ureaplasma urealyticum*.

10. SUMMARY

An Intrauterine Device - IUD is one of the most efficient methods of contraception used by millions of women worldwide. Various studies indicate benefits of its use during the selection of a contraceptive method. These are high efficiency, safety, reasonable price, long-term effect, and undisturbed sexual activity. Negative effect of wide use of Intrauterine Devices refers to infection development, or even fatal outcome. It requires particular care during control of device composition as well as during the process of insertion, and better comprehension of infection pathogenesis that occurred as a result of IUD use. On the basis of literature review, it is evident that infections of female reproductive system are more frequent in women of generative age using Intrauterine Device as a contraceptive method than in those not using such method.

It was assumed that subjects using an Intrauterine Device as a contraceptive method were more likely to develop the infection of cervical cells - cervicitis, in relation to women not using the device. Additionally, a change in physiological flora of female reproductive system was also expected in subjects using IUD. Therefore, it was suggested that women using IUD for a longer period were more likely to develop an infection.

The aims were: to compare a group of women using IUD and a control group, in relation to frequency of the cervicitis and the type of causative agent; to determine infection rate in relation to colonization proportion within every group of subjects; to determine correlation between infections with type and time of IUD use; to ascertain if there is an effect of the type of isolated microorganism on dysplastic changes of the cervical epithelium.

The survey included 236 women of generative age from gynecological offices in the area of Split and Dalmatian County. The subjects were divided into two groups. In the group of women not using IUD, which represented a control group, the overall of 122 subjects were treated, and the median age was 35.2 years. In the group of women using IUD, the overall of 114 subjects were examined, and the median age was 37.0 years. The control group included randomly selected women of generative age not using intrauterine device (workup at systematic gynecological examination).

Sampling, transportation, sample processing in the laboratory and interpretation of results were conducted using standard microbiological processes and methods.

The results: In the analyzed group of women using IUD, conditionally pathogenic bacteria were isolated in 75 (66%) women, whereas in the control group it was isolated in 40 (33%) women, which represented statistically significant difference ($p < 0.001$). The most frequently

isolated bacteria were *Escherichia coli* and *Ureaplasma urealyticum* in both groups with statistically significant higher rate in the group of women using IUD ($p < 0.001$). *Escherichia coli* was reported in 29 (25%) women using IUD, while in the group of women not using IUD *Escherichia coli* was found in 10 (8%) women. *Ureaplasma urealyticum* was also more frequent in the group of women using IUD. It was detected in 30 (26%) women using IUD, whereas in the group of women not using IUD there were 16 (13%) women with such test result. Out of total 114 women using IUD, the infection developed in 33 (29%) of them, and the colonization in 42 (37%) women. In the control group of 122 women not using IUD, only 16 (13%) developed the infection, and 24 (20%) women were colonized. Both, the colonization and the infection represented statistically significant higher rate in the group of women using IUD ($p < 0.001$). Pathological result of PAPA test was found in only 1 (0.8%) subject with normal microbiological test result, whereas there were 12 (10.4%) of them in subjects with concurrently isolated conditionally pathogenic bacteria ($p = 0.001$).

Changes in PAPA test results were found in 8 (17.4%) out of total 46 subjects with concurrently established *Ureaplasma urealyticum*, whereas such test results were found in 5 (2.6%) out of 190 subjects with no *Ureaplasma urealyticum*, which represented statistically significant difference ($p < 0.001$).

Our subjects used different types of IUD. There was no statistically significant difference neither in the frequency of conditionally pathogenic bacteria isolation on usage of different IUD types ($p = 0.93$), nor in relation to time of IUD use ($p = 0.67$).

Conclusion: Statistically significant difference in the frequency of conditionally pathogenic bacteria isolation, type of isolated bacteria and change of cytological test results in relation to IUD use was established. This survey proved unexpected higher frequency of *Ureaplasma urealyticum* isolation in women using IUD, with concurrently higher odds of developing pathological changes in cervical cells of women from whom *Ureaplasma urealyticum* was isolated.

11. POPIS LITERATURE

1. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 4th ed. St. Louis (Missouri): Mosby; 2002.
2. Kalenić S, Mlinarić-Missoni E i suradnici. *Medicinska bakteriologija i mikologija*. Zagreb: Merkur A.B.D.; 2001.
3. Mayhall CG. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd ed. Philadelphia (Pennsylvania): Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia (Pennsylvania): Churchill Livingstone; 2000.
5. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, D.C.: ASM; 2003.
6. Brooks GF, Butel JS, Morse SA, Tenover FC, Tenover FC. *Jawetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology*. 22nd ed. New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001.
7. Chesney PJ. Infections of the Female Genital Tract. In: Waldvogel FA, Bisno AL. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 3rd ed. Washington, D.C.: ASM; 2000. p. 265-86.
8. Šimunić V i suradnici. *Kontracepcija i reprodukcijsko zdravlje*. Zagreb: FotoSoft; 2002.
9. Chi I. What we have learned from recent IUD studies: researcher's perspective. *Contraception* 1993;48:81-108.
10. Pruthi V, Al-Janabi A, Pereira BJ. Characterization of biofilm formed on intrauterine devices. *Indian J Med Microbiol* 2003;21:161-5.
11. Rosca Augustin. *Intrauterine device as method of contraception*. Geneva Foundation for Medical Education and Research; 2003.
12. Timothy P Canavan. *Appropriate Use of the Intrauterine Device*. American Academy of Family Physicians; 1998.
13. Dukkers van Emden DM, Smeenk CJ, Verblact HWJ, Westerveld MC, Wiersma TJ. *NHG Practice guideline «Intrauterine device»*; 2004.
14. Nelson AL, Sulak P. IUD patient selection and practice guidelines. *Dialogues Contracept* 1998;5:7-12.

15. Mishell DR Jr, Bell JH, Good RG, Moyer DL. The intrauterine device: a bacteriologic study of the endometrial cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:119-26.
16. Israel R, Davis HJ. Effect of intrauterine contraceptive devices on the endometrium. *J Am Med Assoc* 1966;195:144-8.
17. Tredway DR, Umezaki CU, Mishell DR Jr, Settlege DS. Effect of intrauterine devices on sperm transport in the human being: preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:734-5.
18. World Health Organization (WHO) Geneva. Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. Technical Report Series 1987;753:91.
19. Ortiz ME, Croxatto H. The mode of action of IUDs. *Contraception* 1987;36:37-53.
20. Newton J, Tacchi D. Long-term use of copper intrauterine devices. *Lancet* 1990;335:1322-3.
21. The Population Information Program. Center for Communication Programs. Copper-Bearing Intrauterine devices (IUDs). Volume XXIV, Number 2. Baltimore (USA); 1996.
22. Blum M, David F. Modification of the cervical flora by IUCD. *Br J Sex Med* 1982;9:38-40.
23. Elhag KM, Bahar AM, Mubarak AA. The effect of copper intra-uterine contraceptive device on the microbial ecology of the female genital tract. *J Med Microbiol* 1988;25:245-51.
24. Calzolari R, Perrone G, Steffè M. Relationship between contraception and gynecologic infections. *Patol Clin Ostet Ginecol* 1987;15:250-4.
25. Erny R, Porte H. Sexually transmitted diseases (STD) and contraception. *Fertil Contracept Sex* 1989;17:503-8.
26. Keith L, Berger GS, Brown ER. Contraception and pelvic infection in women. *Fertil Contracept Sex* 1986;14:49-58.
27. Sinei SK, Schulz KF, Lamprey PR, Grimes DA, Mati JK, Rosenthal SM, Rosenberg MJ, Riara G, Njage PN, Bhullar VB, et al. Preventing IUCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:412-9.
28. Grimes DA, Schulz FK. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 3. John Wiley & Sons, Ltd.; 2005.

29. Ba-Thike K. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion: RHL commentary (last revised: 14 July 2002). The WHO Reproductive Health Library, No 8, Update Software Ltd. Oxford; 2005. www.rhlibrary.com
30. Lu R, Wang N, Zhao J. Investigation of intrauterine microbes after intrauterine operation. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998;33:168-9.
31. Marino L, Montoli S, Beretta P, Riccardi A, Sciarra E, Di Battista G. IUD and gynecological infections. *Minerva Ginecol* 1987;39:47-55.
32. Keith L, Berger GS, Edelman DA. Health risks of intrauterine contraception. *Fertil Contracept Sex* 1983;11:801-8.
33. Beers MH, Berkow R. *The Merck Manual of diagnosis and therapy*. 17th ed. Whitehouse Station (New Jersey): Merck Research Laboratories; 1999.
34. Roy S. Nonbarrier contraceptives and vaginitis and vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1240-4.
35. Faúndes A, Telles E, Cristofolletti ML, et al. The risk of inadvertent intrauterine device insertion in women carriers of endocervical *Chlamydia trachomatis*. *Contraception* 1998;58:105-9.
36. Joesoef MR, Karundeng A, Runtupalit C, et al. High rate of bacterial vaginosis among women with intrauterine devices in Manado, Indonesia. *Contraception* 2001;64:169-72.
37. Westrom L, Bengtsson LP, Mardh PA. The risk of pelvic inflammatory disease in women using intrauterine contraceptive devices as compared to non-users. *Lancet* 1976;2:221-4.
38. Burkman RT. Intrauterine device use and the risk of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:861-3.
39. Burkman RT. Association between intrauterine device and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1981;57:269-76.
40. Skangalis M, Mahoney CJ, O'Leary WM. Microbial presence in the uterine cavity as affected by varieties of intrauterine contraceptive devices. *Fertil Steril* 1982;37:263-9.
41. Purrier BG, Sparks RA, Watt PJ, Elstein M. In vitro study of the possible role of the intrauterine contraceptive device tail in ascending infection of the genital tract. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:374-8.
42. Tatum HJ, Schmidt FH, Phillips D, McCarty M, O'Leary WM. The Dalkon Shield controversy. Structural and bacteriological studies of IUD tails. *JAMA* 1975;231:711-7.

43. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews* 2002;15:167-193.
44. Pap-Akeson M, Solheim F, Thorbert G, Akerlund M. Genital tract infections associated with the intrauterine contraceptive device can be reduced by inserting the threads into the uterine cavity. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:676-9.
45. Jacques M, Olson ME, Costerton JW. Microbial colonization of tailed and tailless intrauterine contraceptive devices: influence of the mode of insertion in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:648-55.
46. Gosden C, Ross A, Loudon NB. Intrauterine deposition of calcium on copper-bearing intrauterine contraceptive devices. *Br Med J* 1977;1:202-6.
47. Sheppard BL, Bonnar J. Scanning and transmission electron microscopy of material adherent to intrauterine contraceptive devices. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:155-62.
48. Marrie TJ, Costerton JW. A scanning and transmission electron microscopic study of the surfaces of intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:384-94.
49. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002;8:881-90.
50. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-22.
51. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 1995;49:711-45.
52. Wolf AS, Krieger D. Bacterial colonization of intrauterine devices (IUDs). *Arch Gynecol* 1986;239:31-7.
53. Lewis R. A review of bacteriological culture of removed intrauterine contraceptive devices. *Br J Fam Plann* 1998;24:95-7.
54. Tsanadis G, Kalantaridou SN, et al. Bacteriological cultures of removed intrauterine devices and pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2002;65:339-42.
55. Ferraz do Lago R, Simoes JA, et al. Follow up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections. *Contraception* 2003;68:105-9.
56. Edelman DA. The use of intrauterine contraceptive devices, pelvic inflammatory disease, and *Chlamydia trachomatis* infection. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:956-9.
57. Avonts D, Sercu M, et al. Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral contraception or an intrauterine device: a prospective study. *Sex Transm Dis* 1990;17:23-9.

58. Prinz W, Noack J, Kraus H, Schuhmann RA. Cytologic studies after insertion of intrauterine contraceptive devices (IUD). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1981;41:194-8.
59. Ortner A, Huber A, Pertoll J, Tabarelli M, Mikuz G. Morphologic changes in cervix smears by intrauterine pessary. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1985;45:244-6.
60. Blenkinsopp WK, Chapman P. Prevalence of cervical neoplasia and infection in women using contraceptive devices. *J Reprod Med* 1982;27:709-13.
61. Cipolla L, Manzi P, Giannetta G, Ferrante B, Zagni R. The effect of two contraceptive methods (EP vs. IUD) in relation to inflammatory changes and CIN. *Minerva Ginecol* 1993;45:315-20.
62. Bulgaresi P, Confortini M, Galanti L, Gargano D. Inflammatory changes and cervical intraepithelial neoplasia in IUD users. *Cervix Low Female Genital Tract* 1989;7:207-12.
63. Lee NC, Rubin GL, Ory HW, Burkman RT. Type of intrauterine device and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1983;62:1-6.
64. Grgurević M, Pavlić Z, Grizelj V. *Ginekologija*. 3. izdanje. Zagreb: JUMENA; 1987.
65. Henry D. Isenberg. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 2nd ed. Washington, D.C.: ASM; 2004.
66. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 14th Informational Supplement*. NCCLS document M100-S14 (ISBN 1-56238-516-X). NCCLS, Wayne (Pennsylvania); 2004.
67. Haukkamaa M, Strandén P, Jousimies-Somer H, Siitonen A. Bacterial flora of the cervix in women using an intrauterine device. *Contraception* 1987;36:527-34.
68. Pál Z, Urbán E, Dósa E, Pál A, Nagy E. Biofilm formation on intrauterine devices in relation to duration of use. *Journal of Medical Microbiology* 2005;54:1-5.
69. Pillay B, Gregory AR, Subbiah M. Cytopathologic changes associated with intrauterine contraceptive devices. A review of cervico-vaginal smears in 350 women. *Med J Malaysia* 1994;49:74-7.
70. Buckley CH. The pathology of intra-uterine contraceptive devices. *Curr Top Pathol*. 1994;86:307-30.

12. ŽIVOTOPIS

IME I PREZIME:

Vanja Kaliterna

DOSADAŠNJA NAOBRAZBA:

- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (1993.)
- Specijalizacija iz medicinske mikrobiologije s parazitologijom (2002.)
- Poslijediplomski studij iz medicinske mikrobiologije, Sveučilište u Zagrebu (2000./2001.)
- Znanstveni poslijediplomski studij «Temeljne i kliničke medicinske znanosti» smjer Klinička medicina, Sveučilište u Splitu (2003./2004.)

STRUČNA USAVRŠAVANJA:

- University Postdoctoral Fellow in the Department of Pediatrics, University of Connecticut Health Center, USA (1998.)
- 8th ESCMID Postgraduate Education Course: Optimal Use of Antibiotics, France (1999.)
- 10th ESCMID Postgraduate Education Course: Lower Respiratory Tract Infections, Croatia (2000.)
- 3rd Workshop: Mechanisms of Antimicrobial Resistance. A Practical Approach, Spain (2000.)
- 3rd European-American Course in Advanced and Cellular Medicine, Croatia (2003.)

SADAŠNJE ZAPOSLENJE:

Zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Split

Služba za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju,

Odjel za bakteriološku i molekularnu dijagnostiku infekcija spolnoga sustava

STRANI JEZICI:

Engleski (aktivno), njemački i talijanski (pasivno)

DOSADAŠNJE RADNO ISKUSTVO:

Završila je srednju medicinsku školu sanitarno-laboratorijskoga smjera 1987., a na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 1993. godine.

Nakon odrađenoga pripravničkoga staža u Kliničkoj bolnici Split, radila je kao liječnik opće medicine u Domu zdravlja Split. Boravila je 4 mjeseca 1998. godine na stručnom usavršavanju iz područja molekularne biologije u University of Connecticut Health Center, USA. Godine 2002. položila je specijalistički ispit iz medicinske mikrobiologije s parazitologijom. Od tada radi u Zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije kao voditelj Odjela za dijagnostiku infekcija spolnoga sustava.

Aktivno je sudjelovala na više hrvatskih i međunarodnih kongresa.

Napisala je poglavlje u knjizi Priručnik za suradnju mikrobiološkoga laboratorija i primarne zdravstvene zaštite: Dijagnosticiranje infekcija spolnoga sustava, Zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije (2004.).