

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

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Skapinyecz József

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

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
Pécs, 2003

Bevetés

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

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

folymatra. Nehézé teszi a klinikus dolgát az is, hogy a tünetmentes kismencedencei gyulladások előfordulása a tünetekkel járó formák gyakoriságához képest folyamatosan nő, ugyanakkor a legfőbb problémát jelentő késői szövődeményekkel a tünetmentesen lezajló fertőzések esetén is számolni kell.

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

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

Célikizetések

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

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

Betegek és módszerek

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

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

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

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

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

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

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

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

Epidemiológiai módszerekkel megvizsgáltam a kismencedei gyulladási régiókra jellemző prevalenciáját, a szült és még nem szült nők morbiditási és gyógyulási eredményeit. A kismencedei gyulladást elősegítő rizikó tényezők közül az IUD (méhben belüli fogamzásgátló eszköz) szerepét tanulmányoztam részletesen.

Klinikai vizsgálati módszereket használtam a kórismézéskor és a gyógyulás folyamatainak követésékor is.

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

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

A kismencedei gyulladásban szenvedő betegeink antibiotikus kezelésekor alapvető szempont volt a szóbajóváó kórokozók minél teljesebb „lefedése”, különös tekintettel az anaerob flórára. Ezt az elvet követve az intézetben kezeltek és a járóbetegek részére összeállított empirikus terápia összeállításakor egyaránt.

Az empirikus terápia tervezésekor figyelembe vettem a régióinkhoz tartozó kismencedei gyulladásban szenvedő betegeink cervixváladékából kinyerészt kórokozók előfordulási gyakoriságát és antibiotikum-érzékenységet, a betegek „együttműködési készségét”, a gyógyszeres árat és a gyulladás kezelésére vonatkozó szakirodalmi ajánlásokat.

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

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

Eredmények

Intézeti kezelés során (1990-2001) nyert eredmények

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Járóbetegek vizsgálata során (1999-2001) nyert eredmények

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Megállapítások

1. Az ellátási területinkhöz tartozó fogamzásképes korú nők körében a kórtismézett kismencedei gyulladás előfordulási gyakorisága 1,44%.
2. A *C. trachomatis* 11%-os, a *N. gonorrhoeae* 2%-os gyakorisággal fordult elő a kismencedei gyulladás enyhe stádiumában lévő betegek cervixváladékában, míg a leggyakrabban kórokozók az obligált anaerobok voltak (29,3%).
3. A cervixváladékából kitenyésztett fakultatív anaerobok többségénél elvégeztett antibiotikum-érzékenységi tesztek alapján megállapítottam, hogy a 13 vizsgált antibiokum közül mindegyiknek a hatássága - legalább két kórokozó ellen - 85% fölött volt.

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

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

9. Összehasonlító statisztikai elemzéssel megállapítottam, hogy 1997-től kezdődően a méhen kívüli terhesség gyakorisága az általunk ellátott betegek körében 21,7%-kal csökkent, míg az országos átlag gyakorisága 8,8%-kal nőtt az ezt megelőző időszakhoz képest. A két ellenértés tendencia erősen szignifikánsan különbözik egymástól (Poisson-regressziós elemzés; $P = 0,001$).

10. Ordinalis és hagyományos logisztikus regresszióval feltártam a terápia sikerét befolyásoló legfontosabb tényezők összefüggéseinek láncolatát. Megállapítottam, hogy a betegek gyógyulása két, egymástól függetlenül is ható tényezőtől – a felvételkor tapasztalt klinikai állapottól és az antibiotikus terápia minőségétől – függött. Az IUD-viselés közvetlen összefüggést mutatott a felvételkor észlelt klinikai állapottal, míg az életkor és a paritás az IUD használaton keresztül volt összefüggésben a felvételkori klinikai státusszal.

11. Sok évvel ezelőtt kitűzött céloim valósult meg, amikor 1999-től osztályunkon egy speciális, a kismencedei gyulladás és a nemi úton terjedő fertőzések kórismézésére alkalmas STD ambulancia kezdte el működését irányításom mellett olyan munkatársakkal, akik a gyógyítást és a tudományos munkát egyaránt becsülik.

Következtetések

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

- tünetes formára több (3-6) fel nem ismert eset jut. A másodlagos profilaxis feladata ezen tünetmentes betegek mielőbbi felderítése és kezelése.
2. A kismencedencei gyulladáshatás mikrobiológiai körkötésében bekövetkezett trend-változásnak megfelelően a *C. trachomatis*-é lett a vezető szerep (gyakorisága a *N. gonorrhoeae*-énak régiókban is 5-szöröse a kismencedencei fertőzésekben), ezért a tünetmentes betegek számának további növekedése várható.
 3. Mivel az általam tesztelt 13 antibiotikum mindegyikének hatásossága 85% fölött volt, az *in vivo* hatásukra is számíthatam az empirikus kezelés során.
 4. A 30 évnél fiatalabb korcsoport azért tekinthető célcsoportnak a kismencedencei gyulladáshatás eredményes kezelése szempontjából, mert a betegek több mint 2/3-a (66,8%) közülük kerül ki.
 5. A minél több megbízható bizonyítékra alapozott, a regionális viszonyokat is figyelemmel kísértő, a kórisztémát követően azonnal bevezetett, megfelelő dózisban és ideig adott empirikus kezeléstől nemcsak biztos, rövid hatású gyógyulás, hanem a késői szövődésmények gyakoriságának csökkentése is várható.
 6. Mivel az antibiotikus kezelés önmagában a kismencedencei fertőzésnek csak a kezdeti szakában eredményez biztos gyógyulást, míg súlyos stádiumban az esetek közel 90%-ában sebészeti beavatkozással kell számolni, a reproduktív funkciók megtartásának alapvető feltétele a betegség legkorábbi kórisztémzése.
 7. Az IUD viselőket olyan célcsoportnak lehet tekinteni, akiknél - mivel nagyobb az esélyük a kismencedencei gyulladásra - a *C. trachomatis* és egyéb valószínűsíthető patogén szűrése indokolt lehet.
 8. A méhen kívüli terhesség előfordulási gyakoriságának szignifikáns csökkentése, nagy valószínűséggel az általunk ellátott betegek körében jól

- megtervezett és helyesen alkalmazott empirikus antibiotikus terápiauknak is köszönhető.
9. Sikertelen primer profilaxis esetén a célcsoportok szelektív szűrésétől és korrekciós kezeléstől várhatunk eredményt.

Publikációs jegyzék

Az értekezés témakörében megjelent dolgozatok, idézhető abstractok

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

- Congress of Chemotherapy, 1996. 05. 14-17, Glasgow, Scotland, Abstract Book
7. Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy. Our experience in PID – treatment. 11th Congress of European Association of Gynecologists and Obstetricians, 1996. 06. 19-22, Budapest, Hungary, Abstract Book
 8. Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Tarczali D. Antibiotic treatment strategy for Pelvic Inflammatory Disease. 20th International Congress of Chemotherapy, 1997. 06. 29-07 03, Sydney, Australia, Abstract Book
 9. Skapinyecz J, Smid I. Clinical Results of Antibiotic Therapy for Pelvic Inflammatory Disease. 6th Western Pacific Congress of Chemotherapy and Infectious Diseases, 1998. 11.29-12.03, Kuala Lumpur, Malaysia, Abstract Book
- A tudományos munkásságot megalapozó egyéb közlemények**
10. Károlyi G, Skapinyecz J, Somogyi B, Dancjanovich S. Effect of 60 Co - γ - Rays on the Infrared Spectra of DNA. Acta Biochim et Biophys Acad Sci Hung 1972;7:179-185.
 11. Papp Z, Dolhay B, Gardó S, Skapinyecz J. Inheritance of G/G translocation according to theoretical risks. Acta Morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae 1973;Suppl.14: 88.
 12. Papp Z, Berta I, Gardó S, Skapinyecz J. Az anencephalia korai felismerése. Magyar Nőorv L 1974;37:34-37.
 13. Papp Z, Dolhay B, Csécei K, Skapinyecz J. Chromosomavizsgálatok ismétlődő spontán vetélések esetén. Orv Hetil 1974;115:1225-1227
 14. Papp Z, Skapinyecz J, Csécei K. Down-szindrómára és vitiumra concordans egyetűjű ikerpár. Orv Hetil 1974;115:1284-1286
 15. Szeverényi P, Skapinyecz J, Papp Z. Ováriumtumrok patológiája, klinikuma és diagnosztikája. DOTE Női Klinika Kiadványai. Szerk.: Lampé L. DOTE Házinyomda Debrecen, 1974/3.
 16. Skapinyecz J, Szeverényi P, Papp Z. Az ovárium-daganatok terapiája. DOTE Női Klinika Kiadványai. Szerk.: Lampé L. DOTE Házinyomda Debrecen, 1974/3.
 17. Papp Z, Szeverényi P, Skapinyecz J. Klinikánk 15 éves ovarium – daganatos anyaga. DOTE Női Klinika Kiadványai. Szerk.: Lampé L. DOTE Házinyomda Debrecen, 1974/3.
 18. Papp Z, Csécei K, Skapinyecz J, Dolhay B. Paternal normal / trisomy 21 mosaicism as an indication for amniocentesis. Clin Genet 1974;6:192-194
 19. Papp Z, Skapinyecz J, Gardó S, Csécei K. A fenyegető vetélések gyógyszeres kezelésének értékelése. Magyar Nőorv L 1974;37:493-495
 20. Mándi L, Vezendi S, Nagy B, Skapinyecz J, Papp Z. Egyetűjű ikrek sarcoïdosisa. Tuberkulózis és Tüdőbetegségek 1974;28:308-311
 21. Pazonyi I, Czeizel E, Ludányi I, Méhes K, Nagy K, Obál F, Papp Z, Skapinyecz J, Szabó G, Vajda R. A minor rendellenességek gyakorisága és jelentősége. Orv Hetil 1975;116:3-8
 22. Papp Z, Skapinyecz J, Gardó S, Csécei K. The value of hormone therapy in the treatment of the threatened abortion. Med Gynaec Androl Sociol 1975;8:19-21
 23. Skapinyecz J, Papp Z. Genetikai tényezők diabetes mellitusban. Magyar Nőorv L 1975; 38:615-620
 24. Skapinyecz J, Mándi L, Vezendi S, Nagy B, Papp Z. Monozygotic female twins concordant for sarcoïdosis. Archiv für Genetik 1975;48:107-111

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

Az értékezés témakörében elhangzott előadások

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

9. Smid I, Skapinyecz J, Kiss F, Kálmáneczely A. A kismedencei gyulladás antibiotikum kezelése. A Magyar Nőorvos Társaság Infektológiai Szekciójának és a Magyar Nőgyógyászok Endoszkópos Társaságának Tudományos ülése Győr. 1997. szept. 25.
10. Rajnai L, Skapinyecz J, Tarczali D, Smid I. A kismedencei gyulladás megelőzésének lehetőségei A Magyar Nőorvos Társaság Infektológiai Szekciójának és a Magyar Nőgyógyászok Endoszkópos Társaságának Tudományos ülése Győr. 1997. szept. 25.
11. Skapinyecz J: Kismedencei gyulladások aetiopathológiája. Családorvosok számára szervezett pontszerző továbbképzés, Debrecen, 1997. jún. 14. Kenézy Kórház
12. Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy. A kismedencei gyulladások kezelése kapcsán nyert tapasztalataink. A Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése Pécs, 1998. ápr. 15-18.
13. Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy. A kismedencei gyulladások empirikus antibiotikum terápiajának tervezése. Magyar Kemoterápiai Társaság XIII. Konferenciája Debrecen, 1998. jún. 2-5.
14. Skapinyecz J, Smid I, Halasi Gy. Ascendáló méhúri fertőzések ambuláns kezelésének nehézségei. Magyar Kemoterápiai Társaság XIV. Konferenciája, Hajdúszoboszló, 1999. jún. 04.
15. Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy, Székely P. Diagnosztikus lehetőségeink purulens cervicitiszben Magyar Nőorvos Társaság Észak-Kelet Magyarországi Szakszoporciójának Tudományos ülése, Berettyóújfalú, 1999. okt.15.
16. Skapinyecz J. Az IUD és a kismedencei gyulladások közötti kapcsolat. Védőnői értekezet, Berettyóújfalú, 2000. márc.1.
17. Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Halasi Gy, Székely P. Klinikai tapasztalataink az STD eredetű kismedencei gyulladások kezelésében. A Magyar STD Társaság a Nemzeti Drogmegelőzési Intézet és a MTA Demográfiai Bizottságának tudományos ülése, Budapest, MTA 2001. nov. 27-28.
18. Rajnai L, Skapinyecz J. „A csendes kór” Tudományos kongresszus Zirc, 2002.04.03.
19. Rajnai L, Skapinyecz J. A Mirena alkalmazásával szerzett tapasztalataink A Magyar Nőorvos Társaság Észak-Kelet Magyarországi Szakszoporciójának Kongresszusa Mátészalka, 2002.10.12.
20. Skapinyecz J, Rajnai L, Smid I, Székely P, Halasi Gy. Globális és lokális PID-trendek az ezredfordulón. A Magyar Nőorvos Társaság Dél-Magyarországi szekciójának XXIII. Tudományos ülése Szolnok, 2002.11.18-19.
21. Skapinyecz J, Smid I, Rajnai L, Székely P, Halasi Gy, Gáspár S. Lehetőségeink határai a kismedencei gyulladás kórtímeretében és gyógyításában. A Magyar STD Társaság Észak-Kelet Magyarországi Nagygyűlése Miskolc, 2002.11.29.