

MOŽE LI UVOĐENJE POSTUPNIKA ZA POSTAVLJANJE INTRAUTERINOGA ULOŠKA SMANJITI PROMJENU MIKROBIOLOŠKE FLORE SPOLNOGA SUSTAVA U ŽENA KOJE GA RABE?

CAN INTRODUCTION OF GUIDELINES FOR USE OF AN INTRAUTERINE DEVICE REDUCE CHANGES IN MICROBIAL FLORA OF FEMALE GENITAL SYSTEM IN IUD-USERS?

VANJA KALITERNA, NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ, LIDIJA PEJKOVIĆ, SLAVKO OREŠKOVIĆ*

Deskriptori: Intrauterini uložci – štetno djelovanje, mikrobiologija; Bakterijske infekcije – etiologija, prevencija; Genitalne bolesti u žena – etiologija, prevencija; Smjernice

Sažetak. Intrauterini uložak – IUD (engl. Intrauterine Device) jedna je od najdjelotvornijih metoda kontracepcije. Rabe ga milijuni žena diljem svijeta. Iako različite studije upućuju na prednosti intrauterinog uložka pri izboru metode kontracepcije, negativna posljedica primjene intrauterinih uložaka je mogući razvoj infekcije. Prisutnost stranoga tijela (IUD-a) omogućuje adheriranje bakterija na površinu uložka i stvaranje biofilma. Infekcije koje nastaju kao posljedica formiranja biofilma kronične su i teško izlječive. Stoga, prije postavljanja uložka treba isključiti prisutnost infekcije. Ako je dokazana infekcija, potrebno je odgoditi stavljanje IUD-a do izlječenja. Iz pregleda literaturnih navoda i sveobuhvatnih rezultata navedenog istraživanja u Hrvatskoj možemo zaključiti da je primjena IUD-a mogući rizični čimbenik za razvoj infekcije. Pri liječenju infekcija u našoj populaciji žena valja imati na umu da su dominantni uzročnici *Escherichia coli* i neočekivano *Ureaplasma urealyticum*. Mislimo da bi se postojanjem i provođenjem jasnih smjernica pri postavljanju uložka mogle spriječiti komplikacije primjene IUD-a, razvoj infekcije i njezinih posljedica. To je razlog što smatramo da bi se u Hrvatskoj trebao napraviti Postupnik za postavljanje intrauterinog uložka.

Descriptors: Intrauterine devices – adverse effects, microbiology; Bacterial infections – etiology, prevention and control; Genital diseases, female – etiology, prevention and control; Practice guidelines as topic

Summary. The intrauterine device (IUD), one of the most effective and most common methods of reversible contraception, is used by millions of women worldwide. Although various studies indicate the benefits of its use as a contraceptive method, the greatest concern regarding IUDs is the potential risk for infection. The presence of the IUD gives a solid surface for bacterial attachment and biofilm formation. Infections due to biofilm formation are chronic and difficult to resolve. However, women should be screened and treated for asymptomatic vaginal or cervical infections before IUD insertion. Based on the data in the literature and the data in study conducted in Croatia, it can be concluded that IUD users are at increased risk for development of infection. Treatment strategies in Croatia should take into consideration that *Escherichia coli* and *Ureaplasma urealyticum* are dominant causative agents. We conclude that guidelines for the use of IUD in Croatia are a necessity.

Liječ Vjesn 2010;132:99–101

Fiziološka flora ženskoga mokračno-spolnoga sustava

Mikroorganizmi koji koloniziraju sluznice i kožu zdrava čovjeka, a pri tome mu ne štete, čine fiziološku floru. Fiziološka flora štiti domaćina od djelovanja patogenih mikroorganizama kompetitivnom kolonizacijom, izlučivanjem različitih enzima i sluzi.¹⁻³

Prednji dio mokraćne cijevi i rodnica jedini su dijelovi ženskoga mokraćno-spolnog sustava koji su trajno kolonizirani bakterijama i gljivama. Prednji dio mokraćne cijevi koloniziraju različite vrste bakterija, kao što su laktobacili, streptokoki, koagulaza-negativni stafilokoki ili mikroorganizmi iz crijeva: enterokoki, enterobakterije ili gljive. Flora rodnice mnogo je raznovrsnija od flore prednjega dijela mokraćne cijevi, a mijenja se pod utjecajem hormonalnih promjena u različitoj životnoj dobi.¹ U fiziološku floru rodnice odrasle žene spadaju: koagulaza-negativni stafilokoki, streptokoki, enterokoki, gardnerela, mikoplazme, ureaplazma, mobilunkus, anaerobne bakterije i gljive.^{1,4,5} 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.^{1,5}

Maternica je trajno sterilan organ.¹ Vrat maternice čini fizičku i kemijsku barijeru za bakterije.^{5,6} Ako se naruši ta fizičko-kemijska barijera, nakon porođaja, pobačaja, menstruacije; nakon postavljanja intrauterinog uložka s koncem u rodnici ili kao posljedica zdjelične upalne bolesti, može doći do razvoja infekcije.⁶

Patogeneza bakterijskih infekcija

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

* Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Služba za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju (mr. sc. Vanja Kaliterna, dr. med.), Zavod za kliničku mikrobiologiju i hospitalne infekcije, Opća bolnica »Sveti Duh« (prim. dr. sc. Nastja Kučišec-Tepeš, dr. med.), Ginekološka ordinacija, Solin (Lidija Pejković, dr. med.), Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Slavko Orešković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. V. Kaliterna, Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Služba za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, Vukovarska 46, 21 000 Split, Hrvatska; e-mail: vanja.kaliterna@st.t-com.hr

Primljeno 24. ožujka 2009., prihvaćeno 24. veljače 2010.

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.

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*.¹⁻⁴

Intrauterini uložak

Intrauterini uložak – IUD (engl. Intrauterine Device) jedna je od najdjelotvornijih metoda kontracepcije. Rabe ga milijuni žena diljem svijeta. Učestalost uporabe u europskim zemljama iznosi oko 20%, dok u Sjedinjenim Američkim Državama svega 1% žena upotrebljava IUD. Smatra se da u Hrvatskoj oko 2% žena generativne dobi rabi IUD kao metodu kontracepcije.⁷ Brojne su prednosti intrauterinog uložka pri izboru metode kontracepcije. To su visoka učinkovitost, sigurnost, reverzibilnost, niska razina neželjenih učinaka (izvanmaternična trudnoća, sterilitet, nema dokaza o povezanosti s razvojem karcinoma vrata maternice), prihvatljiva cijena, dugotrajan učinak (od 5 do 10 godina), te neometana spolna aktivnost.⁷⁻¹¹ Negativna posljedica široke primjene intrauterinih uložaka je mogući razvoj infekcije, pa čak i sa smrtnim ishodom. To zahtijeva veću pažnju u kontroli sastava uložaka, postupka postavljanja uložka te bolje razumijevanje patogeneze infekcija nastalih kao posljedica primjene IUD-a. Ova strana tijela ne rabe se za liječenje, već za izmjenu fizioloških procesa s ciljem sprječavanja trudnoće (oštećenje i smanjenje pokretnosti spermija, upalne promjene endometrija, pojačano lučenje cervikalne sluzi).⁶

U uporabi su dvije vrste intrauterinih uložaka: ulošci koji sadržavaju bakar i ulošci koji otpuštaju hormone. Većina uložaka ima konac koji ostaje u rodničnom dijelu vrata maternice. Sastoji se od plastičnih niti omotanih najlonskim omotačem i služi za određivanje položaja IUD-a i njihovo lakše uklanjanje.^{6,7} Veličinu IUD-a treba odabrati prema veličini šupljine maternice. Prije postavljanja uložka potrebno je isključiti prisutnost infekcije. Ako je dokazana infekcija, odgađa se stavljanje IUD-a do izlječenja.^{6,7,10-12} 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.¹⁰⁻¹⁴

Dokazano je da je stopa infekcija u korisnica IUD-a veća nego u kontrolnoj skupini žena koje ne rabe IUD.⁶ Moguća objašnjenja zbog čega je uz uporabu IUD-a veća vjerojatnost za razvoj infekcije jesu: lokalna trauma i upala zbog fizičke prisutnosti uložka, pojačano krvarenje, poremećaj cervikalne barijere, prolaz mikroorganizama iz rodnice u maternicu uzduž konca.¹⁵

Infekcije se većinom javljaju tijekom prva tri tjedna nakon postavljanja IUD-a. Ne postoji jasan stav o profilaktičkom davanju 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,^{6,11,16} dok drugi preporučuju azitromicin.¹² Po nekim autorima nije potrebno davati antibiotik, jer je rizik od zdjeljene upalne bolesti, nakon postavljanja IUD-a, toliko malen da se on značajno ne smanjuje preventivnim

davanjem antibiotika.^{7,13,17-19} Bilo bi idealno prije postavljanja IUD-a napraviti mikrobiološku obradu i, po potrebi, provesti odgovarajuće liječenje.^{6,7}

Zahvaljujući sve dužoj primjeni IUD-a, uočeno je da se infekcije razvijaju i kasnije. Iz toga proizlazi da, umjesto skupoga profilaktičkog davanja antibiotika i posljedičnoga razvoja rezistencije bakterija na antibiotike, 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 uložka kako bi se spriječila infekcija.^{7,8,11,13,20}

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.^{6,9} Prisutnost stranoga tijela (IUD-a) omogućuje adheriranje bakterija na površinu uložka i stvaranje biofilma.¹⁰ Pregledom IUD-a elektronskim mikroskopom 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 s 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.^{6,21} Sposobnost bakterija da proizvedu glikokaliks značajan je čimbenik u patogenezi infekcija uzrokovanih uporabom stranih tijela.²²

Infekcije koje nastaju kao posljedica formiranja biofilma kronične su i teško izlječive. Razlog tomu je prisutnost stranoga tijela i kompleksna struktura biofilma koja umanjuje mehanizme obrane domaćina i djelovanje antibiotika.^{9,23-26} 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.⁹

Nakon uklanjanja IUD-a, većina ih je (95%) kontaminirana. Uzgojem uzoraka s površine uložka izoliraju se dominantno koagulaza-negativni stafilokoki, enterokoki i laktobacili, a pri infekciji *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* i anaerobi. Nije potrebna mikrobiološka obrada uložka nakon njegova uklanjanja. Ako se obrada uložka ipak napravi, nije preporučljivo liječiti žene koje nemaju znakova infekcije usprkos mikrobiološkom izolatu uvjetno patogenih bakterija.^{6,9,26-28}

Problematika istraživanja

Iz pregleda literaturnih navoda uočljivo je da su infekcije ženskoga spolnog sustava češće u žena generativne dobi koje se koriste intrauterinim uloškom kao metodom kontracepcije od žena koje se takvom metodom ne koriste.^{6,29}

U istraživanju provedenom u Hrvatskoj³⁰ uspoređene su dvije skupine žena generativne dobi koje su se međusobno razlikovale samo po tome rabe li intrauterini uložak kao metodu kontracepcije ili ne. Ukupno je bilo uključeno 236 žena generativne dobi, od toga 122 ispitanice kontrolne skupine koje nisu rabile nijedno sredstvo kontracepcije i 114 žena koje su rabile IUD. Uvjetno patogene bakterije su statistički značajno češće bile izolirane u žena s IUD-om (u

75 (66%) žena s IUD-om i u 40 (33%) žena kontrolne skupine. 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 pronađena je u 10 (8%) žena. Neočekivano *Ureaplasma urealyticum* je također bila statistički 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. U skupini žena koje su rabile IUD znatno je češće bila prisutna i cervikalna infekcija (dokaz uvjetno patogenih mikroorganizama u čistoj kulturi ili u dominantnom broju u miješanom uzgoju, uz istodobnu prisutnost upalnih stanica (≥ 10 po vidnom polju, pri povećanju $1000\times$) u direktnom preparatu vrata maternice) i kolonizacija vrata maternice (prisutnost uvjetno patogenih mikroorganizama u čistoj kulturi ili u miješanom uzgoju, uz prisutnost epitelnih stanica, ali bez ili < 10 upalnih stanica po vidnom polju).³¹ 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%) imalo je infekciju, a 24 (20%) žene bile su kolonizirane.

Ispitanice su rabile različite vrste IUD-a, ali nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija pri uporabi različitih vrsta IUD-a, ni u odnosu na vrijeme primjene IUD-a.

Iako je u ovom istraživanju bilo razlike u rezultatima PAPA-testa između skupine žena bez IUD-a i s IUD-om, ona nije bila statistički značajna ($p=0,012$).

Zaključak

Na temelju pregleda literaturnih navoda i rezultata navedenog istraživanja provedenog u Hrvatskoj možemo zaključiti da je primjena IUD-a mogući rizični čimbenik za razvoj infekcije.

Budući da je razvoj infekcije više rezultat neispravnoga probira žena za stavljanje IUD-a (rizik od spolno prenosivih bolesti) i samog postupka postavljanja uložka (prolazna bakterijska kontaminacija šupljine maternice direktno za vrijeme postavljanja IUD-a) nego samoga intrauterinog uložka, smatramo da bi se u Hrvatskoj trebao napraviti Postupnik za postavljanje intrauterinog uložka.

Nakon ispravnoga probira žena za stavljanje IUD-a, trebao bi slijediti klinički, citološki, ultrazvučni pregled, mikrobiološka obrada i razgovor o djelovanju IUD-a, o mogućim neželjenim nuspojavama uporabe te o potrebi redovite kontrole. Uz pismeni pristanak žene, pristupilo bi se, slijedeći točno smjernice Postupnika, samom postavljanju uložka.

Smatramo da bi se postojanjem i provođenjem jasnih smjernica pri postavljanju uložka mogle spriječiti komplikacije primjene IUD-a, razvoj infekcije i njezinih posljedica.

LITERATURA

- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical Microbiology, 4. izd. St. Louis: Mosby; 2002.
- Kalenić S, Mlinarić-Missoni E. Medicinska bakteriologija i mikologija. Zagreb: Merkur A.B.D.; 2001.
- Mayhall CG. Hospital Epidemiology and Infection Control, 2. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.
- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology, 22. izd. 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.
- Chesney PJ. Infections of the Female Genital Tract. U: Waldvogel FA, Bisno AL, ur. Infections Associated with Indwelling Medical Devices, 3. izd. Washington: ASM; 2000, str. 265–86.
- Šimunić V, Pavičić Baldani D, Radaković B, Jeren L. Kontracepcija i reprodukcijsko zdravlje. Zagreb: FotoSoft; 2002.
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Intrauterine contraception. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2007.
- Pruthi V, Al-Janabi A, Pereira BJ. Characterization of biofilm formed on intrauterine devices. Indian J Med Microbiol 2003;21:161–5.
- Augustin R. Intrauterine device as method of contraception. Geneva: Foundation for Medical Education and Research; 2003.
- Canavan TP. Appropriate Use of the Intrauterine Device. Am Fam Physicians 1998;58(9):2077–88.
- Dukkers van Emden DM, Smeenk CJ, Verblact HWJ, Westerveld MC, Wiersma TJ. NHG Practice guideline »Intrauterine device«; 2004.
- The Population Information Program. Center for Communication Programs. Copper-Bearing Intrauterine devices (IUDs). Volume XXIV, Number 2. Baltimore; 1996.
- Ocak S, Cetin M, Hakverdi S, Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi AU. Effects of intrauterine device and oral contraceptive on vaginal flora and epithelium. Saudi Med J 2007;28(5):727–31.
- Erny R, Porte H. Sexually transmitted diseases (STD) and contraception. Fertil Contracept Sex 1989;17:503–8.
- Sinei SK, Schulz KF, Lamptey PR i sur. Preventing IUCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:412–9.
- Grimes DA, Schulz FK. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3. John Wiley & Sons, Ltd.; 2008.
- 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.
- Walsh T, Grimes D, Freziers R i sur. Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. Lancet 1998;351:1005–8.
- Grimes D. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. Lancet 2000;356:1013–9.
- Sheppard BL, Bonnar J. Scanning and transmission electron microscopy of material adherent to intrauterine contraceptive devices. Br J Obstet Gynaecol 1980;87:155–62.
- Beers MH, Berkow R. The Merck Manual of diagnosis and therapy, 17. izd. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories; 1999.
- Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. Emerg Infect Dis 2002;8:881–90.
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999;284:1318–22.
- Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. Annu Rev Microbiol 1995;49:711–45.
- Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev 2002;15:167–193.
- Pál Z, Urbán E, Dósa E, Pál A, Nagy E. Biofilm formation on intrauterine devices in relation to duration of use. J Med Microbiol 2005; 54:1–5.
- Tsanadis G, Kalantaridou SN, Kaponis A i sur. Bacteriological cultures of removed intrauterine devices and pelvic inflammatory disease. Contraception 2002;65:339–42.
- Ferraz do Lago R, Simoes JA, Bahamondes L, Camargo RPS, Perrotti M, Monteiro I. Follow up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections. Contraception 2003;68:105–9.
- Kaliterna V. Intrauterini uložak kao mogući čimbenik promjene mikrobiološke flore spolnoga sustava žena generativne dobi (magisterij). Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2007.
- Isenberg HD. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2. izd. Washington: ASM; 2004.