

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program

Gynekologie a porodnictví

Vztah chlamydiové infekce k chronické pánevní bolesti

Impact of Chlamydia trachomatis infection on chronic pelvic pain

MUDr. Jaroslav Thierry Kříž

Školitel: Doc. MUDr. Milan Košťál, CSc.

Hradec Králové,

2012

Obhajoba dne:

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 26. 5. 2012

PODĚKOVÁNÍ

Je mou příjemnou povinností poděkovat na tomto místě spolupracovníkům, kteří se podíleli na realizaci této práce.

Na prvním místě bych rád poděkoval přednostovi Porodnicko – gynekologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové doc. MUDr. Jindřichu Tošnerovi, CSc. za poskytnutí pracovních a studijních podmínek a zejména za jeho laskavou pomoc při konečném zpracování disertační práce.

Za odborné vedení v průběhu celého postgraduálního studia děkuji svému školiteli doc. MUDr. Milanu Košťálovi, CSc.

Za pomoc při statistickém zpracování výsledků děkuji ing. Josefu Bukačovi MS, Ph.D. z Ústavu lékařské biofyziky.

Chtěl bych rovněž ocenit pomoc pracovníků Ústavu klinické mikrobiologie za laboratorní zpracování materiálu.

V neposlední řadě bych rád poděkoval všem, které jsem na tomto místě neuvedl, a kteří mi nabídli pomoc při vytvoření této práce.

Jaroslav Thierry Kříž

26.5.2012

OBSAH:

Prohlášení autora	2
Poděkování	3
Obsah	4
Seznam tabulek	7
Seznam grafů	8
Seznam obrázků	8
Seznam zkratk	9
1. Souhrn	11
2. Summary	14
3. Úvod do problematiky – chlamydiové infekce	18
3.1. Charakter chlamydiové infekce	18
3.1.1. Historie	18
3.1.2 Taxonomie	19
3.1.3 Růstový cyklus chlamydií	21
3.2. Urogenitální infekce	24
3.2.1. Cervicitis	25
3.2.2. Hluboký pánevní zánět – pelvic inflammatory disease PID	26
3.3. Imunologické aspekty	27
3.4. Možnosti diagnostiky	30
3.4.1. Metody přímého průkazu	30
3.4.2. Metody nepřímého průkazu	31
3.5. Terapie a prevence	32
4. Úvod do problematiky - chronická pánevní bolest	34
4.1. Definice a charakter chronické pánevní bolesti	34

4.2. Etiologie chronické pánevní bolesti	35
4.2.1 Endometrióza	35
4.2.2 Adheze	36
4.2.3 Zánětlivé procesy v pánvi	36
4.2.4 Syndrom pánevní kongesce	37
4.2.5 Myofasciální bolest	37
4.2.6 Děložní patologie	37
4.2.7 Cervikální stenóza	38
4.2.8. Poruchy motility střeva, dráždivý tračník	38
4.2.9 Poruchy uropeotického traktu	38
4.2.10 Psychosociální factory	38
5. Cíle disertační práce	40
6. Soubor a metodika	41
6.1 Definice chronické pánevní bolesti	41
6.2 Charakteristika souboru	41
6.3 Dotazník	41
6.4 Laparoskopie	42
6.5 Technika odběru a zpracování materiálu	42
6.6 Sledovaná a kontrolní skupina, zpracování výsledků	42
6.7 Pooperační kontrola	43
7. Výsledky	44
7.1 Prevalence Chlamydie v souboru	44
7.2 Demografické údaje	44
7.3 Gynekologické vyšetření	46
7.4 Výsledky CRP a krevního obrazu	48

7.5 Operační nálezy při laparoskopii	49
7.6 Sexuální chování	51
7.6.1 Koitarché	51
7.6.2 Počet partnerů	53
7.6.3 Frekvence pohlavního styku	54
7.6.4 Komfort při pohlavním styku	55
7.6.5 Antikoncepce	57
7.7 Výtok	59
8. Diskuse	60
8.1 Nulová a alternativní hypotéza	60
8.2 Infekce chlamydiemi	60
8.3 Chronická pánevní bolest	63
8.4 Sledovaná a kontrolní skupina	65
8.5 Výsledky gynekologického vyšetření	66
8.6 Poševní výtok	67
8.7 Laparoskopické nálezy	68
8.8 Sexuální chování	69
9. Závěry	74
10. Příloha – dotazník	76
11. Literatura	79

SEZNAM TABULEK

Tab. 1. Nová taxonomie řádu Chlamydiales (1999)	20
Tab. 2. Elementární a retikulární tělísko	23
Tab. 3. Průkaz chlamydie v jednotlivých orgánech	44
Tab. 4. Demografické údaje	45
Tab. 5. Nález při palpačním vyšetření	47
Tab. 6. Výsledky CRP a krevního obrazu	48
Tab. 7. Nález při laparoskopii	50
Tab. 8. Koitarché	52
Tab. 9. Počet sexuálních partnerů od zahájení pohlavního života	53
Tab. 10. Počet současných sexuálních partnerů	54
Tab. 11. Frekvence pohlavního styku	55
Tab. 12. Hodnocení komfortu při pohlavním styku	56
Tab. 13. Antikoncepce	58
Tab. 14. Výtok	59

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1. Průkaz chlamydie v jednotlivých orgánech	44
Graf 2. Rodinný stav v procentech	46
Graf 3. Vzdělání v procentech	46
Graf 4. Palpační nálezy v procentech	47
Graf 5. Laparoskopické nálezy v procentech	51
Graf 6. Koitarché	52
Graf 7. Počet partnerů od počátku pohlavního života	54
Graf 8. Frekvence pohlavního styku	55
Graf 9. Komfort při pohlavním styku	57
Graf 10. Antikoncepce	58

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1. První zobrazení chlamydie z r. 1907 v publikaci Über Zelleinschlüsse parasitärer Natur beim Trachom, autorů Halberstaedter a von Prowazek	19
Obr. 2. Růstový cyklus chlamydií v průběhu 72 hodin	23

SEZNAM ZKRATEK

AFS American Fertility Society

ATP Adenozintrifosfát

CPP Chronic Pelvic Pain

CRP C reaktivní protein

DNA Deoxyribonukleová kyselina

DTH Delayed Type Hypersensitivity

EB Elementar Body

ELISA Enzyme Linked Immunosorbent Assay

HPV Human Papillomavirus

HSP Heat Shock Protein

IgA Imunoglobulin A

IgG Imunoglobulin G

IL Interleukin

IUD Intrauterine Device

MBL Mannose Binding Lectin

MHC Major Histocompatibility Complex

MOMP Major Outer Membrane Protein

NK Natural Killers

LCR Ligase Chain Reaction

LPS Liposacharid

LUNA Laparoscopic Uterosacral Nerve Ablation

PCR Polymerase Chain Reaction

PID Pelvic Inflammatory Disease

RB Reticular Body

RNA Ribonukleová kyselina

STD Sexual Transmitted Disease

TNF Tumor Necrosis Factor

1. Souhrn:

Cíl:

Cílem práce bylo zjistit, do jaké míry se chlamydiová infekce podílí jako etiologický faktor na vzniku chronické pánevní bolesti, najít a popsat anamnestické, klinické a peroperační příznaky, kterými se liší ženy s prokázanou infekcí *Chlamydia trachomatis*.

Chronická pánevní bolest představuje obecný problém, vyskytuje se u 1 ze 7 žen (1). Odhalení příčiny bývá obtížné, patologie a odchylky od normy nalezené při vyšetření bývají často spíše koincencí, než příčinou potíží (2). Chlamydiová infekce bývá považována za jeden z etiologických faktorů. Způsobuje zánět děložního hrdla a při další ascenzi infekce fibroproduktivní zánět vejcovodu spojený se vznikem adhezí. Intraabdominální adheze jsou považovány za etiologický faktor vzniku infertility a obstrukce střevních kliček. Podíl adhezí na vzniku pánevní bolesti je však méně jasný (5, 6). Prevalence *Chlamydia trachomatis* v evropské populaci se udává mezi 1,7 a 17 % (3). Nejčastější výskyt je u mladé sexuálně aktivní populace (4).

Soubor a metoda:

V období od dubna 2006 do prosince 2009 jsme sledovali skupinu 129 žen s chronickou pánevní bolestí v trvání minimálně 6 měsíců, které byly indikovány k laparoskopii. Během laparoskopie byl proveden stěr z hrdla děložního a z ampulárního ústí vejcovodů. Materiál byl vyšetřen pomocí imunofluorescence na přítomnost antigenu *Chlamydia trachomatis*. Na základě tohoto vyšetření byly pacientky rozděleny na *Chlamydia* pozitivní a *Chlamydia* negativní. Všechny pacientky vyplnily anonymní dotazník týkající se osobní a sexuální anamnézy. Operační nálezy a výsledky dotazníků byly analyzovány pomocí Fisherova přesného testu.

Výsledky:

U 30,2% pacientek (n=39) byla prokázána přítomnost antigenu Chlamydia trachomatis, 69,8% (n=90) pacientek byla Chlamydia negativních. Průměrný věk žen s prokázanou infekcí Chlamydia trachomatis byl 30,5 let, ve skupině žen Chlamydia negativních 32,7 let.

Pacientky s pozitivní Chlamydií měly dřívější koitarché, mezi 15 a 16 lety, ženy s negativní Chlamydií zahájily pohlavní život nejčastěji mezi 17 a 18. Rozdíl byl statisticky významný ($p=0,029$).

V počtu partnerů, frekvenci pohlavního styku, hodnocení komfortu při pohlavním styku ani v metodě kontracepce nebyl zjištěn mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl. Přibližně polovina pacientek (46%, resp. 52%) používala kombinovanou hormonální kontracepci, v souboru nebyla žádná pacientka s nitroděložním tělískem.

Ve skupině Chlamydia pozitivní (n=39) byl při laparoskopii popsán normální nález bez viditelné patologie u 12 pacientek (31%), tekutina v Douglasově prostoru u 12 (31%), adheze u 12 (31%), endometrióza u 3 (8%), ovariální cisty u 6 (15%). Varikózní komplex v malé pánvi, myomy a chronický zánět slepého střeva byly dokumentovány u jedné pacientky (3%).

Ve skupině Chlamydia negativní (n=90) byly při laparoskopii popsány tyto nálezy: adheze u 39 pacientek (43%), tekutina v Douglasově prostoru u 30 pacientek (33%), normální nález bez viditelné patologie u 21 pacientek (23%), endometrióza u 12 pacientek (13%) a myomy u 11 pacientek (12%). Chronický zánět slepého střeva a varikózní komplex byl nalezen u 3 (3%), resp. 2 (2%) pacientek.

Diskuze:

Infekce Chlamydia trachomatis je jedním z nejčastějších sexuálně přenosných onemocnění. V souboru 129 žen s chronickou pánevní bolestí jsme tuto infekci prokázali u 39 žen (30%). Rozdíl proti prevalenci v evropské populaci je statisticky významný ($p=0,002$), což potvrzuje

předpoklad, že Chlamydie trachomatis představuje důležitý etiologický faktor chronické pánevní bolesti.

Přesto, že infekce Chlamydií trachomatis je závislá na sexuální aktivitě, nenalezli jsme statisticky významné rozdíly v sexuálním chování žen v obou skupinách, s výjimkou časnější koitarché ve skupině Chlamydia pozitivní.

Výskyt chlamydiové infekce je ovlivněn zejména tzv. rizikovým sexuálním chováním (velké množství současných partnerů, metoda kontracepce). Obě sledované skupiny se v tomto ohledu nelišily.

Rozdíly v operačních nálezech při laparoskopii nebyly statisticky významné. Zcela normální nález v peritoneální dutině byl častější u pacientek s pozitivní Chlamydií (31% proti 23% ve skupině Chlamydia negativní) Naopak výskyt adhezí byl u žen s pozitivní chlamydií nižší (31% proti 43%), ani tento rozdíl však nebyl statisticky významný.

Výsledky práce potvrzují předpoklad, že infekce Chlamydia trachomatis přispívá ke vzniku chronické pánevní bolesti, na druhé straně však neovlivňuje negativně sexuální chování těchto žen. U žen s prokázanou infekcí Chlamydia trachomatis nebyl nalezen vyšší výskyt adhezí.

Klíčová slova:

Chlamydia trachomatis, chronická pánevní bolest, laparoskopie, adheze, sexuální chování

2. Summary:

Impact of Chlamydia trachomatis infection on chronic pelvic pain.

The aim of the study was to determine whether women with chronic pelvic pain and Chlamydia infection differ from women with chronic pelvic pain without Chlamydia infection in respect of findings on laparoscopy and sexual behaviour.

Chronic pelvic pain is a common problem. It affects approximately 1 in 7 women (1). It is usually difficult to diagnose the causes of pelvic pain; the pathologies or abnormalities often tend to be a coincidence rather than the cause (2). Chlamydia infection is considered one of the etiologic factors. It can cause cervicitis and with further ascension of the infection fibroproductive salpingitis producing adhesions. Intraabdominal adhesions are accepted as etiologic factors for infertility and small bowel obstruction; however, the contribution of adhesions to pelvic pain is less clear (5, 6).

Chlamydia infection prevalence in the European population is 1.7 to 17% (3). It occurs most frequently in sexually active young population (4).

Materials and Methods:

In a study conducted from April 2006 to December 2009, we monitored a group of 129 female patients suffering from chronic pelvic pain of more than 6 months duration. Due to their indication, these patients had undergone diagnostic laparoscopy. Informed consent was obtained from all study participants; participation was completely voluntary and confidential.

Chronic pelvic pain was defined as continuous or intermittent pain in the lower abdomen lasting for at least 6 months and not exclusively related to menstrual period or sexual intercourse.

All monitored patients underwent laparoscopy, and during the procedure, swabs were taken from their Fallopian tubes and cervix, which were immunofluorescenced for the presence of Chlamydia trachomatis antigen. The patients were divided into two groups (Chlamydia positive and Chlamydia negative) according to the presence of Chlamydia antigen. The patients completed questionnaires covering the age at first sexual intercourse, number of lifetime and current sexual partners, frequency of sexual intercourse and the method of contraception.

The differences in findings on laparoscopy and questionnaire results of women with positive and negative proof of Chlamydia infection were studied. Fisher's exact test was used for data description and group differences analysis.

Results:

30,2% of the patients (n=39) was proven to have Chlamydia infection, 69,8% (n=90) were Chlamydia negative. The average age of women with Chlamydia infection was 30.5 years; the average age of negative women was 32.7 years.

Women with Chlamydia infection mostly experienced coitarche between 15 and 16 years of age; women without Chlamydia infection had the same experience between 17 and 18 years of age. The difference was statistically significant ($p=0.029$).

No significant differences were found in: the number of lifetime sexual partners; the number of current partners; the frequency of sexual intercourse; and in the methods of contraception. One half of the patients were using a combined hormonal contraception; 46% (n=18) in the positive Chlamydia infection group, and 52% (n=47) in the negative group. There was not a single patient using the IUD in the entire group.

Laparoscopic findings in the Chlamydia positive group (n=39) included no visible pathology in 12 patients (31%), fluid in Douglas pouch in 12 (31%), adhesions in 12 (31%), endometriosis

in 3 (8%), ovarian cysts in 6 (15%). Varicose veins (Pelvic congestion syndrome), uterine fibroids and chronic appendicitis were documented in one patient (3%).

In the Chlamydia negative group (n=90) the most common findings on laparoscopy were: adhesions in 39 patients (43%), fluid in Douglas pouch in 30 patients (33%), no visible pathology in 21 (23%) endometriosis in 12 (13%), ovarian cysts and uterine fibroids in 11 (12%). Chronic appendicitis and pelvic congestion syndrome were recorded in 3 patients (3%), 2 (2%) respectively.

No significant differences were noted between Chlamydia positive and Chlamydia negative group for any of the findings on laparoscopy.

Discussion:

Chlamydia infection as one of the most common pathogens of sexually transmitted diseases is considered one of the etiologic factors of chronic pelvic pain. Its prevalence in European population is 1,7 to 17% (3). We observed that 30,2% (n=39) of a cohort of 129 women with chronic pelvic pain were positive for Chlamydia infection. The difference is statistically significant ($p=0,002$). This suggests that Chlamydia infection is an important factor in ethiology of chronic pelvic pain.

Despite the fact that the occurrence of Chlamydia infections depends on sexual activity, no statistically significant differences were discovered in the sexual behaviour of patients with chronic pelvic pain with either proven Chlamydia infection or without it. The only difference was the age at first sexual intercourse, which was lower in women with positive Chlamydia infection.

The prevalence of Chlamydia infection is influenced by risk sexual behaviour (large number of current sexual partners, contraception method). Both groups in our study did not differ in this respect.

Laparoscopic findings in Chlamydia positive women did not statistically differ from those of Chlamydia negative women. The occurrence of no visible pathology in pelvis was higher in

the Chlamydia positive group, 31% vs. 23%. On the other hand the frequency of adhesions in Chlamydia positive women was lower, 31% vs. 43%.

The results obtained in our study suggest that Chlamydia infection is an important ethiological factor of chronic pelvic pain. On the other hand it does not alter the sexual functioning of women with chronic pelvic pain. We did not found higher frequency of adhesions in Chlamydia positive women.

Key words:

Chlamydia trachomatis, Pelvic pain, Laparoscopy, Adhesion, Sexual behavior

3. Úvod do problematiky - chlamydiové infekce

3.1 Charakter chlamydiové infekce

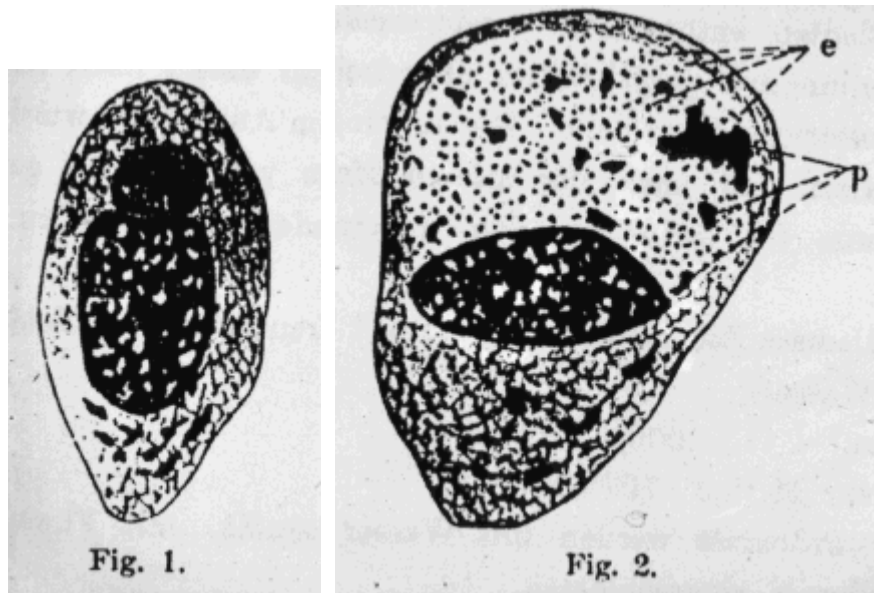
3.1.1 Historie

Popisy očních chorob podobných trachomu lze nalézt již ve starověkých čínských a řeckých rukopisech. Chlamydii trachomatis poprvé popsal Ludwig Halberstaedter a Stanislav Josef Mathias von Prowazek v roce 1907 jako inkluze v trachomatózním stěru, které byly nazývány Halberstaedter – Prowazekova tělíska (9). Autoři na své expedici na ostrově Jáva experimentovali s přenosem trachomu z člověka na orangutany. V Giemsou barvených preparátech epiteliálních buněk našli intracytoplasmatické vakuoly, které obsahovaly velké množství drobných a větších částec (elementárních a retikulárních tělísek). Drobné částičky (elementární tělíska) pozorovali rovněž vně buňky. První publikované zobrazení chlamydie, které pochází od výše zmiňovaných autorů, představuje obrázek 1.

Stanislav Josef Mathias von Prowazek se narodil v roce 1875 v Jindřichově Hradci, v posledních letech svého života se věnoval infekci tyfu, která byla za první světové války velmi rozšířená. Během této činnosti se tyfem nakazil a v roce 1915 zemřel. Podobný osud potkal Howarda Taylera Rickettse, který rovněž zkoumal původce tyfu a zemřel na následky této infekce. Na počest obou těchto vědců je pojmenována *Rickettsia prowazeki*, původce tyfu.

Název Chlamydia pochází z původního označení Chlamydozoa. Kořenem tohoto výrazu je řecké khlamus (plášť, obal).

Obr. 1. První zobrazení chlamydie z r. 1907 v publikaci *Über Zelleinschlüsse parasitärer Natur beim Trachom*, autorů Halberstaedter a von Prowazek.



3.1.2 Taxonomie

Chlamydie byly zpočátku považovány za prvoky, později za velké viry. V roce 1965 byla pomocí elektronového mikroskopu prokázána přítomnost bakteriální rRNA, ribozomů a buněčné stěny a chlamydie byly zařazeny mezi gramnegativní bakterie. Proti ostatním zástupcům této skupiny je odlišuje nepřítomnost kyseliny muramové a větší množství lipidů v buněčné stěně.

Čeleď Chlamydiae zahrnuje jediný rod *Chlamydia*, který obsahuje čtyři druhy: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* a *Chlamydia pecorum*.

Na základě nových molekulárních poznatků byla v roce 1999 zavedena nová taxonomie řádu Chlamydiales, která rozděluje čeleď Chlamydiae na dva rody, *Chlamydia* (druhy

Chlamydia trachomatis, Chlamydia suis, Chlamydia muridarum) a Chlamydophila (druhy Chlamydia abortus, Chlamydia psittaci, Chlamydia fellis, Chlamydia caviae, Chlamydia pecorum, Chlamydia pneumoniae). Kromě čeledí Chlamydiaceae obsahuje řád Chlamydiales ještě čeledi Parachlamydiae, Waddliaceae a Simkaniaceae.

Tab. 1. Nová taxonomie řádu Chlamydiales (1999)

řád	čeleď	Rod	druh	Humánní patogenita
Chlamydiales	Chlamydiaceae	Chlamydia	C. trachomatis	+
			C. suis	
			C. muridarum	
		Chlamydophila	C. abortus	
			C. psittaci	+
			C. fellis	
			C. caviae	
			C. pecorum	
			C. pneumoniae	+
		Parachlamydiae		
	Waddliaceae			
	Simkaniaceae			

Na základě molekulárně biologických metod lze jednotlivé druhy chlamydií dále dělit na biovary, sérovary a kmeny.

Pro člověka jako přirozeného hostitele má význam *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* a zejména *Chlamydia trachomatis*.

Chlamydia trachomatis způsobuje u člověka oční onemocnění trachom (sérovar A,B,C), lymphogranuloma venereum (sérovary L1, L2, L3) a genitální nebo oční infekce (sérovar D-K). V podmínkách střední Evropy se trachom ani lymphogranuloma venereum nevyskytuje, mezi genitálními infekcemi (STD – sexually transmitted diseases) je *Chlamydia trachomatis* jedním z nejčastějších infekčních agens.

3.1.3 Růstový cyklus chlamydií

Chlamydie jsou obligátním intracelulárním parazitem, svým charakteristickým dimorfním růstovým cyklem se liší od dalšího hlavního řádu intracelulárních patogenů, Rickettsií. Nejsou schopny syntézy vlastního adenzinotrifosfátu (ATP) a k vlastním metabolickým procesům využívají adenzinotrifosfát hostitelské buňky. Tento jev bývá někdy nazýván energetickým parazitismem.

Chlamydie se vyskytuje vně hostitelské buňky ve formě elementárního tělíska (EB – elementary body). Elementární tělísko je velikosti přibližně 0,3 mikrometru a představuje infekční fázi růstového cyklu chlamydie. Jeho vnější obal je rigidní, umožňuje chlamydii přežít v nepříznivých podmínkách mimo hostitelskou buňku. Buněčná stěna je tvořena komplexem vnějších membránových proteinů (MOMP – Major Outer Membrane Protein). MOMP obsahuje základní druhově specifické chlamydiové antigeny. Další důležitou součástí buněčné stěny je rodově specifický chlamydiový liposacharid (LPS). Jádro elementárního tělíska je tvořeno kondenzovanou DNA.

Elementární tělísko je metabolicky inaktivní. Po setkání s hostitelskou buňkou vniká chlamydie ve formě elementárního tělíska receptorem zprostředkovanou infekční

endocytózou do buňky a zůstává v takto vytvořeném endozomu během celého pobytu v hostitelské buňce. Zde probíhá rozmnožovací cyklus mikroorganismu, z čehož vyplývá výrazné zvětšení endozomu. Tento zvětšený endozom vyplněný množícími se chlamydiemi je patrný mikroskopicky jako tzv. inkluzní tělísko. Inkluzní tělíska obsahují glykogen a dobře se tedy barví Lugolovým roztokem. Tato skutečnost byla dříve využívána v diagnostice.

Během několika hodin po průniku do hostitelské buňky se elementární tělíska mění na mitoticky a metabolicky aktivní retikulární tělíska (RB – reticulate body). Retikulární tělísko je větší, měří přibližně 1 mikrometr, je neinfekční, osmoticky fragilní a jeho cytoplasma je bohatá na ribozomy, které jsou potřebné k syntéze proteinů. DNA je difuzně rozptýlena, což usnadňuje transkripci. Příjem živin z cytoplazmy hostitelské buňky je zprostředkován cylindrickými strukturami buněčné membrány retikulárního tělíska v místě styku s membránou endozomu.

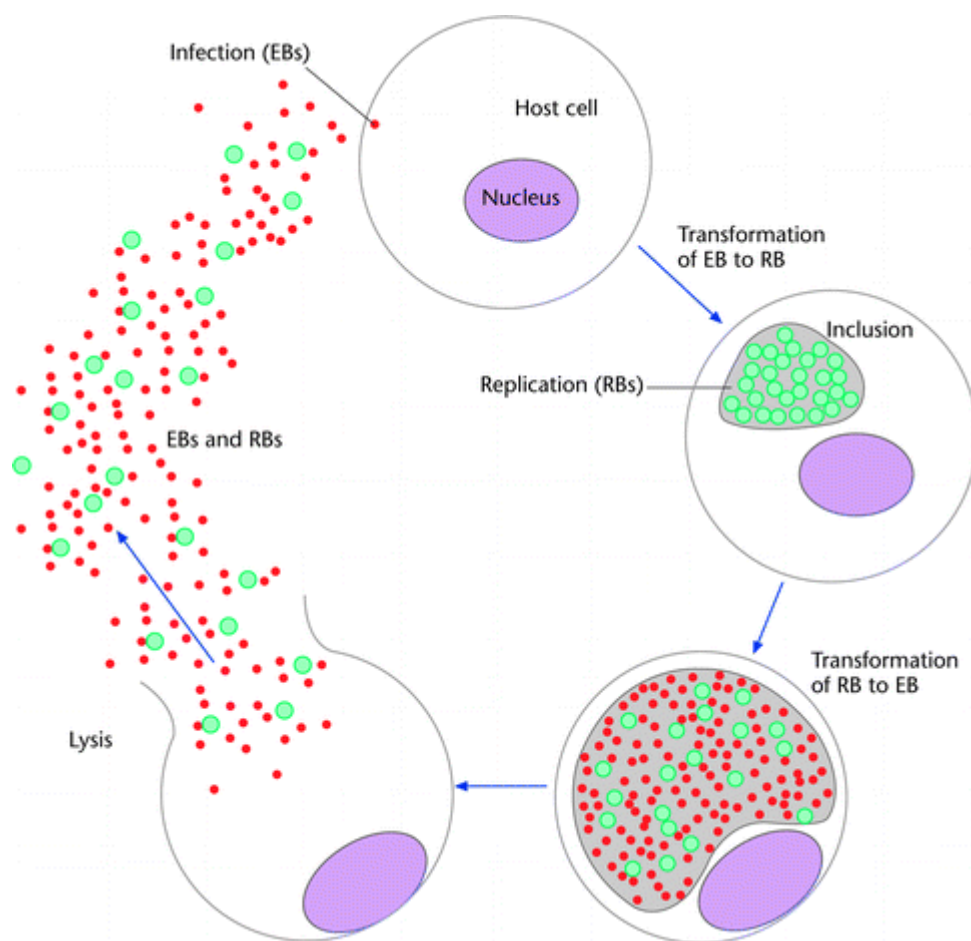
Během následujících 24-48 hodin dochází k intenzivnímu binárnímu dělení retikulárních tělísek, která posléze opět kondenzují a mění se v elementární tělíska. Celý cyklus je ukončen za 48-72 hodin rozpadem napadené buňky a do extracelulárního prostoru je uvolněno velké množství (řádově tisíce) nových infekčních elementárních tělísek. Tento proces schematicky znázorňuje obr. 2.

Vedle základních dvou forem chlamydie, elementárního a retikulárního tělíska, existuje ještě persistentní forma chlamydie. Persistentní forma představuje intracelulární, dále se nedělící, metabolicky jen omezeně aktivní agens.

Tab. 2. Elementární a retikulární tělísko

	Elementární tělísko	Retikulární tělísko
velikost	0,3 mikrometru	1 mikrometr
buněčná stěna	rigidní	fragilní
nakažlivost	infekční	neinfekční
poměr RNA/DNA	1:1	3:1
metabolismus	neaktivní	aktivní

Obr. 2. Růstový cyklus chlamydií v průběhu 72 hodin. Převzato z www.chlamydiae.com, autor K.D. Everett 11.10.2010



3.2. Urogenitální infekce

Prevalence *Chlamydia trachomatis* je vysoká, zejména u mladé sexuálně aktivní populace ve věkovém rozmezí 15 – 30 let. V evropské populaci asymptomatických žen se udává mezi 1,7 až 17 %. Toto rozmezí je relativně široké, v celkem 14 analyzovaných pracích byly v různých evropských zemích odebrány vzorky z cervixu, uretry a peritoneální dutiny a zpracovávány pomocí imunofluorescence, PCR a LCR (3).

Primární infekce postihuje epitel cervixu, přechází na endometrium, do vejcovodů, může přejít i do peritoneální dutiny a způsobit tzv. Fitz Hugh Curtisův syndrom, což je zánětlivé postižení tkání v okolí jater s tvorbou adhezí mezi povrchem jater a břišní stěnou. Tyto adheze bývají někdy popisovány jako “strunové adheze” .

Chlamydia trachomatis je nejčastější příčinou STD (Sexually Transmitted Diseases), postihuje miliony lidí na celém světě. Odhaduje se, že je původcem 50% urogenitálních nákaz. Většina (až 70%) akutních infekcí je asymptomatická a tudíž zůstává neléčena. Klinicky se manifestuje až v období těžkého zánětlivého fibroproduktivního procesu, který postihuje zejména vnitřní reprodukční orgány. Nejzávažnějšími důsledky jsou PID – hluboký pánevní zánět, infertilita, mimoděložní těhotenství a chronická pánevní bolest (10).

Přenos z matky na plod je možný při vaginálním porodu během průchodu plodu infikovanými porodními cestami. Onemocnění se nejčastěji manifestuje jako akutní konjunktivitida, může však proběhnout i pod obrazem pneumonie. Vzhledem k paušálně prováděné kredoizaci všech ústavně porozených dětí, což v České republice tvoří téměř sto procent porodů, se s oční formou chlamydiové infekce setkáme jen velmi výjimečně. U matky může infekce způsobit postpartální endomyometritis. Zde chlamydie sehrává úlohu jakési startovací infekce, neboť dutina děložní je velmi rychle kolonizována i jinými patogeny.

Hlavní charakterové znaky chlamydiové infekce lze shrnout takto:

- Celosvětově vysoká promořenost.
- Převážně asymptomatický průběh akutních infekcí s vysokým rizikem přechodu do chronicity.

- Klinická manifestace až v období těžkého zánětlivého fibroproduktivního procesu.
- Z toho plynoucí závažná a terapeuticky i prognosticky hůře zvládnutelná postižení hlavně vnitřních reprodukčních orgánů (na prvním místě infertilita obou pohlaví), ale i dalších tkání, včetně systémového onemocnění.
- Vážné zdravotní a ekonomické důsledky pro postižené osoby.
- Vysoké celospolečenské náklady na pozdní, méně efektivní léčbu.
- Možnost prevence včasným vyhledáváním a léčbou akutních infekcí, a to především u mladých žen, při pozitivním nálezů s následným dohledáním a léčbou partnera (11).

Rizikové faktory zahrnují anamnézu pohlavního vaginálního styku, věk do 25 let, více než 1 sexuální partner v posledních 90 dnech, nový partner v posledních 90 dnech, anamnéza již prodělané STD (12).

3.2.1. Cervicitis

Infekce se projeví nejdříve kolonizací dlaždicobuněčného epitelu děložního čípku. Příznaky cervicitidy mohou být vyznačeny různou intenzitou, od zcela asymptomatického průběhu, přes bolest a dysurii, výtok až k nepravidelnému krvácení. Při vyšetření v zrcadlech bývá cervix edematozní a může kontaktně krvácet. Jeho vzhled však může být zcela nenápadný. Kromě chlamydií jsou dalším nejčastějším patogenem způsobujícím zánět čípku děložního gonokoky. Nebezpečí neléčené infekce spočívá zejména v další ascenzi infekce do vyšších částí genitálního systému. Cervikální infekce chlamydií trachomatis, zejména serotyp G, může vedle HPV infekce působit jako kofaktor usnadňující vznik karcinomu čípku děložního (13, 14, 15, 16).

3.2.2. Hluboký pánevní zánět – pelvic inflammatory disease PID

Jako hluboký pánevní zánět (PID – pelvic inflammatory disease) je označována infekce dělohy, adnex a pánevních orgánů. PID je způsoben ascenzí infekce z dolních partií genitálního traktu. Onemocnění se může projevit různě v závislosti na míře postižení. Klinicky se setkáme s různým spektrem příznaků, od asymptomatické endometritidy po zánět vejcovodů, s rozvojem pyosalpingu, tuboovariálního abscesu se známkami peritoneálního dráždění. Typický je vzestup teploty, bolest podbříšku, vaginální výtok, vzestup laboratorních markerů zánětu. Následkem tohoto procesu je destrukce vejcovodu nebo alespoň narušení jeho vnitřní struktury a tvorba adhezí uvnitř vejcovodu i v pánvi (17). Konečným důsledkem pánevního zánětu je sterilita, ektopická tubární gravidita a chronická pánevní bolest. Některé studie uvažují o chronické persistentní chlamydiové infekci jako o rizikovém faktoru pro vznik ovariálního karcinomu (18, 19).

Na základě sérologických studií je až u 92% žen s tubárním faktorem sterility prokázána přítomnost anamnestických protilátek proti *Chlamydia trachomatis* (20). Jiné studie potvrdily vysoké hladiny protilátek proti *Chlamydia trachomatis* ve folikulární tekutině pacientek s poruchami fertility (21), přítomnost cHSP60 (chlamydial heat shock protein 60) (22) či přímý průkaz chlamydií pomocí PCR ve tkáni zánětlivě změněných vejcovodů (23).

Rovněž přítomnost chlamydií ve vejcovodech s ektopickou graviditou byla prokázána pomocí PCR (24).

3.3. Imunologické aspekty

Chlamydie napadají buňky slizničního epitelu, endotelu, hladkého svalu a monocyty - makrofágy. Schopnost adherovat na spermii umožňuje chlamydiím ve velmi krátké době po styku infikovat horní genitální trakt ženy. Laparoskopicky je možný průkaz spermií s chlamydiemi v peritoneální tekutině (25).

Hostitelský organismus reaguje na infekci chlamydiemi na několika úrovních.

Přirozená – nespecifická - imunita zahrnuje komplementový systém, lektiny (MBL Mannose Binding Lectin), NK buňky (Natural Killers), neutrofilní granulocyty a monocyty. Plazmatický lektin vážící manózu (MBL – Mannose Binding Lectin) brání vazbě infekčního EB na cílovou buňku a tedy nitrobuněčné invazi. Makrofágy pohlcují EB nebo jsou jimi aktivně infikovány. Pak předkládají degradované chlamydiové antigeny spojené s molekulou MHC (Major Histocompatibility Complex) specifickým lymfocytárním subpopulacím Th CD4+. Tento signál zahajuje antigen specifickou imunitní odpověď.

Protilátková – specifická humorální – imunita má proti nitrobuněčným patogenům menší význam. Je řízena Th2 CD4+ lymfocytární populací. Protilátky jsou namířeny především proti komplexu hlavních membránových proteinů MOMP (Major Outer Membrane Protein). Neutralizují infekční extracelulárně přítomné EB. Jsou sérově specifické a nechrání před reinfekcí jiným kmenem. U persistentních forem agens jsou v převaze exprimovány rizikové antigeny cHSP (Heat Shock Protein) a LPS (Lipopolysacharid) na úkor MOMP.

Buňkami mediovaná imunita má u nitrobuněčných parazitů klíčovou roli. Je řízena Th1 CD4+ lymfocytární subpopulací. Výkonovými buňkami jsou především aktivované makrofágy a cytotoxické lymfocyty Tc CD8+ (CTL) (26).

Komunikace mezi makrofágem a lymfocytem je potencována řadou dalších interaktivních molekul:

Interleukin 12 : Tvorba tohoto cytokinu je indukována infekcí v makrofázích. Má výrazný vliv na přeměnu naivních Th0 na Th1 lymfocyty.

Interferon gama : Regulační cytokin, který je produkován Th1 lymfocyty, aktivuje klidové infikované i intaktní makrofágy. Tyto interferonem gama aktivované makrofágy mají zvýšenou schopnost intracelulární mikrobicidie a tvoří proinflatorní cytokiny (TNF, IL-1, IL-6). Navíc interferon gama indukuje syntézu indoleamin 2,3 dioxygenázy v hostitelské buňce, která degraduje tryptofan – ten je nutný pro replikaci chlamydií (27).

Interleukin 2 : Tento produkt Th1 lymfocytů představuje autokrinní růstový a diferenciacní faktor regulačních Th (CD4+) i výkonných Tc (CD8+) lymfocytů.

Kromě výše zmíněných cytokinů se na imunitní odpovědi podílí TNF (Tumor Necrosis Factor), a interleukiny IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13.

To, zda chlamydiová infekce přejde do chronicity, závisí na mnoha faktorech (genetická výbava hostitele, profil cytokinů, předchozí infekce, nálož patogenů, typ chlamydie, přítomnost další infekce, cesta infekce a další).

Akutní infekce začíná kolonizací postiženého místa. V této fázi je humorální odpověď (sekrece IgA zacílená proti komplexu hlavních membránových proteinů - MOMP) signifikantně protektivní a rozhoduje, zda je infekce eliminována nebo pokračuje.

Pokud nejsou mikroorganismy eliminovány, stává se chlamydie intracelulárním parazitem. Tato situace může být způsobena neadekvátním či nedostatečným imunitním mechanismem nebo příliš velkou náloží patogenu. Humorální odpověď je nyní již nedostatečná a neúčinná.

Během 1-2 dnů se objeví zánět a infiltrace mukózy neutrofilů, T lymfocyty a monocyty. Neutrofilů migrují ve velkém množství do místa infekce a destrukují elementární tělíska (EB). T-lymfocyty kontrolují infekci cestou buňkami mediované destrukce infikovaných buněk. Buňkami mediovaná imunita (Th1 cesta), ovlivňovaná cytokiny interleukin 2, 12 (IL 2, IL 12) a interferonem gama, může představovat efektivní obrannou odpověď, která vede k eliminaci infekce pomocí destrukce infikovaných buněk Tc lymfocyty, fagocytózou uvolněných elementárních tělísek (EB) aktivovanými makrofágy, nebo přímou akcí interferonu gama do

metabolizmu chlamydií. (Indukce indoleamin 2,3-dioxygenázy v hostitelské buňce s následnou degradací tryptofanu, který je pro intracelulární vývoj chlamydií potřebný.)

Důležitou roli hraje také charakter produkce interferonu gama. Při dostatečně vysoké hladině je sice schopen zabránit intracelulárnímu množení chlamydií, při nízkých hladinách ale vznikají persistentní formy chlamydií s vyšší expresí rizikových antigenů (LPS – lipopolysacharid, HSP – protein tepelného šoku) na úkor MOMP. Snížené koncentrace Interferonu gama (down regulation Th1) mohou tedy vést k prolongované infekci a chronicitě.

Rovnováha mezi Th1 a Th2 cytokiny v místě infekce pravděpodobně rovněž ovlivňuje výsledek chlamydiové infekce.

Chronická infekce může v imunologicky příznivém terénu vytvořit podmínky pro indukci autoagresivních dějů. Menší efekt antibiotické terapie chronických infekcí je způsoben nejen změnou vlastností mikrobiálního agens (resistence, vznik persistentních forem), ale právě i akcentací imunopatogenetických – a tedy neinfekčních – dějů v prostředí chronického zánětu.

Míra poškození napadených tkání, zejména vejcovodů, závisí na intenzitě odpovědi buňkami mediované imunity. Při slabé odpovědi je infekce nedostatečně potlačena, dostává se do chronického stádia (vznik persistentních forem) a tuby jsou poškozeny. Naopak při velmi silné odpovědi (DTH – Delayed-type-hypersensitivity) vede k poškození vejcovodů přehnaně silná zánětlivá reakce (27).

3.4. Možnosti diagnostiky

K průkazu chlamydií je možno použít přímý průkaz infekčního agens nebo nepřímý, sérologický průkaz přítomnosti protilátek proti chlamydiím. Vzhledem k tomu, že se chlamydie nachází intracelulárně, záleží u přímého průkazu velmi na technice odběru. Odběr je nutno provést dostatečně razantně, aby ve vyšetřovaném vzorku byly přítomny slizniční buňky. V opačném případě je stěr nehodnotitelný. Při odebírání vzorku z cervixu je nutno nejprve setřít hlen a teprve poté tamponem nebo cytologickým kartáčkem provést vlastní odběr.

3.4.1. Metody přímého průkazu

Kultivace znamená mikroskopický průkaz živého agens po jeho pomnožení v tkáňové kultuře za použití klasického barvení nebo značení fluoresceinem. Tato metoda má citlivost mezi 60 a 80%, má vysoké nároky na transport a v běžné diagnostice se příliš nepoužívá.

Detekci antigenu lze provést metodou ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Spojení monoklonální protilátky, fixované na pevné bázi, s antigenem umožní v případě jeho dostatečného množství v testovaném vzorku následnou vazbu konjugátu a dále substrátu se závěrečnou tvorbou barevného produktu, který je měřitelný spektrofotometricky. Detekuje se nejčastěji rodově specifický lipopolysacharid. Citlivost bývá mezi 50 a 80%.

Další možností detekce antigenu je metoda přímé mikroimunofluorescence (MIF). Monoklonální protilátka proti hledanému antigenu je značena fluoresceinem, který v přítomnosti antigenu zeleně září pod fluorescenčním mikroskopem. Citlivost mikroimunofluorescence se udává 50 až 80%.

Detekce genomu - úseku nukleové kyseliny lze provést metodou polymerázové řetězové reakce (Polymerase Chain Reaction – PCR) a ligázové řetězové reakce (Ligase Chain Reaction – LCR).

3.4.2. Metody nepřímého průkazu

Nepřímý průkaz je založen na detekci protilátek proti různým antigenům chlamydií (liposacharid – LPS, protein tepelného šoku – Heat Shock Protein, protein vnější membrány – Major Outer Membrane Protein – MOMP). Vyšetřovaný materiál je sérum získané ze srážlivé krve. Používají se ELISA soupravy s využitím vnějších membránových proteinů MOMP, které jsou charakteristické pro konkrétní druh chlamydie.

Při sérologické nepřímé diagnostice musíme vzít v úvahu několik faktorů. Existuje tzv. „diagnostické okno“, což je časový úsek mezi nákazou a vytvořením dostatečného množství sérových protilátek, které lze detekovat. U lokálního zánětu může být humorální odpověď značně opožděná a dostatečná hladina protilátek se vůbec nemusí vytvořit. Protilátky třídy IgG jsou anamnestické, informují nás o tom, že se pacient již s infekcí dříve setkal, jejich pozitivita či negativita akutní infekci nepotvrdí ani nevyloučí. Pozitivní protilátky třídy IgM nebo sérové IgA bývají považovány za obraz primoinfekce, opakované nebo chronické infekce.

3.5. Terapie a prevence

Léčba chlamydiové infekce má svá specifika. Od pacienta vyžaduje vysokou míru spolupráce, je nutné přeléčit všechny sexuální kontakty, což nemusí být vždy snadno splnitelná podmínka. Důsledkem nedokonalé léčby sexuálních kontaktů je reinfekce a pacientky mohou mít pocit selhání terapie.

Lékem první volby jsou makrolidová antibiotika, společně s tetracykliny vykazují vůči chlamydiím nejvyšší účinnost. Mechanismus účinku je rozdílný, makrolidy blokují proteosyntézu v ribozomech chlamydií, tetracykliny zabraňují přístupu aminokyselin k ribozomům. Fluorované chinolony II. a III. generace, které lze v léčbě chlamydií rovněž použít, blokují topoizomerázu - DNA gyrázu.

Makrolidy dosahují vyšších hladin ve tkáních než v séru, navíc jsou fagocytovány makrofágy, které jsou poté chemotakticky přitahovány na místo infekce, to je na místo účinku. Azitromycin, který se z makrolidových antibiotik nejčastěji používá k léčbě chlamydiových infekcí, má eliminační poločas v séru po podání 500 mg asi 60 až 70 hodin, přičemž eliminační čas v intracelulárním prostoru bývá ještě delší. Tato doba odpovídá délce životního cyklu chlamydií. V léčbě nekomplikovaných infekcí se azitromycin podává jednorázově v dávce 1 gram, u komplikovaných infekcí se používají různá schémata podávání.

Kromě vysoké compliance (při jednorázovém podání azitromycinu je v podstatě 100%) mají makrolidy rovněž nespornou výhodu v širokém spektru účinku, které kromě chlamydií zahrnuje ještě *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, některé stafylokoky, streptokoky a *Neisserii gonorrhoeae*.

Prevence chlamydiových infekcí souvisí s obecnou prevencí přenosu STD, zásadami bezpečného sexu, používání bariérových ochranných prostředků. Vzhledem ke značným finančním částkám, které představuje léčba a další řešení důsledků neléčených a chronických infekcí, byly v některých zemích zavedeny skriningové programy na vyhledávání asymptomatických infekcí v nejvíce ohrožené populaci (28). Většina autorů doporučuje do této rizikové populace zahrnout sexuálně aktivní ženy věku 24 let a mladší, ženy

s anamnézou chlamydiové infekce nebo jiné pohlavně přenosné nemoci, ženy s novým partnerem nebo s více partnery, nedůsledné používání kondomu, promiskuitní a drogově závislé ženy. Pro těhotné ženy jsou rizika stejná jako pro netěhotné (29, 30). Testy se provádějí pomocí PCR analýzy poševních stěrů nebo z moči. Intervaly testování jsou 1 rok, u těhotných během první prenatální poradny. V případě pozitivního nálezu je infekce včetně sexuálních kontaktů přeléčena (31, 32).

4. Úvod do problematiky - chronická pánevní bolest

4.1 Definice a charakter chronické pánevní bolesti

Chronická pánevní bolest (chronic pelvic pain – CPP) je definována jako dyskomfort v oblasti pánve a podbřišku trvající déle než 6 měsíců, který působí fyzické či duševní problémy a zhoršuje kvalitu života. Chronická pánevní bolest, na rozdíl od dysmenorey a dyspareunie, není závislá na menstruačním cyklu nebo pohlavním styku (33).

Charakter chronické bolesti se liší od akutní bolesti. Ta je většinou spojena s náhlým počátkem, relativně krátkým trváním, tkáňovým poškozením a většinou můžeme vysledovat vztah mezi intenzitou a lokalizací tkáňového poškození a samotné bolesti. Odpovídá to tradiční představě o vztahu mezi tkáňovým poškozením, stimulací nociceptorů a vznikem bolesti. Vzhledem k relativně krátkému trvání a faktu, že po vyhojení poškozené tkáně bolest odeznívá, bývá akutní bolest jen zřídka provázena psychickými problémy.

Naproti tomu chronická bolest mívá pozvolný počátek, může mít souvislost s chronickými onemocněními, dysfunkcí nervového systému anebo se může vyskytnout bez jakékoli zjevné souvislosti. Často se vyvíjí neurovegetativní symptomatologie a deprese.

Chronická pánevní bolest postihuje nejčastěji mladší ženy s průměrným věkem 27-29 let. Průměrná délka trvání obtíží se udává 2,5 roku (34). Prevalence se odhaduje na 14,7% (35, 36).

Velká část takto postižených žen hledá pomoc u gynekologa. Gynekolog při vyšetření zpravidla nezjistí žádný patologický nález a většinou pacientku odešle k diagnostické laparoskopii (37). Pokud se při laparoskopii zjistí nějaká patologie a během zákroku se odstraní, potíže mohou vymizet. Problematické zůstávají pacientky, u kterých ani při laparoskopii nenalezneme zjevnou patologii (38, 39). U neurotických pacientek, trpících obavami o svůj zdravotní stav či kancerofobií může informace o normálním nálezu při laparoskopii působit uklidnění a ústup potíží, někdy bohužel pouze dočasný (40, 41).

Často vídaná frustrace z neúspěšné terapie, která se týká pacienta stejně jako lékaře, pramení ze snahy pochopit chronickou pánevní bolest tradičním medicínským modelem (tkáňové poškození – stimulace nociceptorů – bolest). Nové teorie percepce bolesti počítají s významným vlivem emočních, enviromentálních a kognitivních faktorů na vznik bolesti (42, 43, 44).

4.2 Etiologie chronické pánevní bolesti

4.2.1 Endometrióza.

Přibližně u 33% žen s chronickou pánevní bolestí nalezneme známky endometriozy (45). Endometrióza je definována jako přítomnost tkání připomínajících endometriální žlázovou a stromální komponentu mimo dutinu děložní. Spektrum nálezů při laparoskopii u endometriozy je velmi široké, od zcela diskrétních, lehce přehlédnutelných ložisek až po tzv. frozen pelvis, stav, kdy je celá pánev vyplněna konvolutem srůstů, který obsahuje střevní kličky, kolon a dělohu s adnexy. Přitom zpravidla není přímá korelace mezi intenzitou potíží a rozsahem endometriozy v pánvi či břišní dutině. Často nacházíme u žen s velkými potížemi jen diskrétní nález endometriotických ložisek a naopak není výjimečná situace, kdy při nálezu velmi rozsáhlé endometriozy pacientky udávají pouze mírné nebo vůbec žádné potíže (46).

Nejčastější nálezy při laparoskopii indikované z důvodu chronické pánevní bolesti jsou normální gynekologický nález, endometrióza a adheze. Nascu prokázal u 63% žen s chronickou pánevní bolestí a s endoskopicky normálním nálezem v malé pánvi ložiska endometriozy v sakrouterinních vazech. Laparoskopická resekce sakrouterinních vazů měla pozitivní efekt na dysmenoreu, dyspareunii a necyklickou pánevní bolest. (47, 48) U těchto pacientek byla ovšem současně provedena laparoskopická ablace uterosakrálního nervu (LUNA), takže je otázkou, zda byl terapeutický úspěch způsoben exstirpací endometriotických ložisek či ablací uterosakrálního nervu.

4.2.2 Adheze

Etiologie vzniku adhezí není zcela jasná. Jako faktory, které přispívají ke vzniku adhezí, můžeme označit nitrobřišní infekci, hypoxii nebo ischemii tkání, vysušení tkáně, nešetrnou manipulaci s tkáněmi během operačního zákroku, přítomnost cizího tělesa a v neposlední řadě přítomnost krve v peritoneální dutině (49, 50).

Rozsah adhezivního procesu a snaha o jeho klasifikaci byla předmětem četných prací.

Nejčastěji používaný je skórovací systém AFS The American Fertility Society, upravený v roce 1994 Adhesion Scoring Group. Tento systém rozeznává 4 stupně: 0 – žádné adheze, 1 - tenké, avaskulární, průsvitné srůsty, 2 – tuhé a /nebo vaskularizované adheze a 3 – kohezivní, pevně Inoucí adheze. Další členění se zabývá velikostí plochy, která je adhezemi postižena

Rozdíl v prevalenci adhezí v pánvi u žen s chronickou pánevní bolestí a u asymptomatických žen není významný (51, 52). Peters ve své studii nepozoroval pozitivní efekt endoskopicky provedené adheziolýzy na chronickou pánevní bolest s výjimkou rozsáhlých adhezí zahrnujících střešní kličky (53). Zejména adheziolýza po předchozích operačních intervencích v malé pánvi působí zmírnění potíží jen u malého počtu pacientek (54).

4.2.3 Zánětlivé procesy v pánvi

Chronický zánět děložních přívěsků je relativně častým nálezem u žen s chronickou pánevní bolestí, zejména, je-li současně přítomna porucha plodnosti. Jedním z nejčastějších původců je *Chlamydia trachomatis*. Akutní chlamydiové infekce většinou probíhají asymptomaticky nebo jen s minimem příznaků a projeví se až následky chronického fibroproduktivního zánětu: pánevní bolest a sterilita. Další možnou příčinou je chronický zánět apendixu.

4.2.4 Syndrom pánevní kongesce (Pelvic Congestion Syndrome)

Nález varixů v pánvi je často přehlíženou příčinou pánevní bolesti. Předpokládá se, že příčinou je venózní reflux v ovariálních vénách. Větší výskyt je popisován na levé straně, vzhledem k větší absenci venózních chlopní vlevo a anatomickým rozdílům mezi pravou a levou ovariální vénou. Výsledkem jsou chronicky dilatované vény, působící tupou pánevní bolest, pocit tlaku a těžkosti. Pacientky s prokázaným syndromem pánevní kongesce udávají častěji stavy úzkosti, deprese, poruchy sexuálního života (55). Diagnóza syndromu pánevní kongesce nemusí být při laparoskopii snadná. Zvýšený nitrobřišní tlak a Trendelenburgova poloha pacientky vedou ke zvýšenému odtoku krve z varikózních komplexů, jejichž distenze se sníží a výsledný vzhled může být zcela nenápadný. K lepší vizualizaci varikózních pletení je vhodné během laparoskopie dočasné snížení intraabdominálního tlaku a změna polohy pacientky do vodorovné, případně obrácené Trendelenburgovy polohy. V léčbě varixů malé pánve se v současné době preferuje perkutánní transkatetrová embolizace ovariálních vén.

4.2.5 Myofasciální abdominální bolest

Prevalence myofasciální bolesti u žen s chronickou pánevní bolestí je v rozmezí 30-70% (56). Tento syndrom je charakterizován vývojem tzv. spouštěcích bodů (trigger points), které dosud ne úplně jasným mechanismem vyvolávají bolest v určité části těla, nejčastěji v pánvi a dolní části břicha (57). Spouštěcí body jsou dobře lokalizovatelná místa zvýšené citlivosti, často v těsné blízkosti jizev po předchozí operaci. Tyto spouštěcí body je možno blokovat lokálními anestetiky (58). Úspěšnost takového postupu může dosáhnout 89% po 3-4 aplikacích (59).

4.2.6 Děložní patologie

Děložní myomy se vyskytují u 30-40% žen ve věku mezi 30-50 lety. Jedná se tedy o velmi častý nález. Adenomyóza je charakterizována ektopickou přítomností endometria

v myometriu. Variabilita příznaků u těchto dvou nozologických jednotek je široká, od asymptomatických případů, přes poruchy cyklu po chronickou pánevní bolest.

V některých případech při splněné reprodukční funkci je z důvodu pánevní bolesti indikována hysterektomie. U 40% žen, u kterých byla provedena hysterektomie a nebyla přítom nalezena zjevná patologie v pánvi, však přetrvává pánevní bolest i po provedené operaci (60).

4.2.7 Cervikální stenóza

Hematometra způsobená cervikální stenózou může být rovněž příčinou chronické pánevní bolesti. Po potvrzení diagnózy ultrazvukem provádíme dilataci hrdla. Efekt bývá trvalý.

4.2.8 Poruchy motility střev, dráždivý tračník

Prevalence těchto poruch u žen trpících chronickou pánevní bolestí se udává 65-79% (61). Příčinou je přílišné roztažení střevní stěny střevním obsahem či plynem a následná stimulace nociceptorů.

4.2.9 Poruchy uropoetického traktu

Přibližně 5-10% žen s chronickou pánevní bolestí trpí rekurentní cystitidou, chronickou uretritidou, detrusorovou instabilitou či intersticiální cystitidou (62).

4.2.10 Psychosociální faktory

Celá řada psychologických problémů může být způsobena následkem chronických potíží, které ženě znepríjemňují život a omezují její uplatnění ve společnosti i v sexuálním životě.

Na druhé straně ovšem existuje velká skupina žen, u nichž se na vzniku chronické pánevní bolesti podílí předchozí psychosociální traumata. Četné studie prokázaly větší výskyt psychického, fyzického a sexuálního násilí v dětství u žen s chronickou pánevní bolestí než u asymptomatických žen (63, 64). Rovněž výskyt sexuální dysfunkce je u žen s chronickou pánevní bolestí větší oproti běžné populaci.

Významný vliv psychosociálních faktorů prokázal Kjerulff ve studii o úspěšnosti hysterektomie. Zjistil, že ženy s nižším příjmem (hranicí byl příjem 35 tis. dolarů) měly více negativních symptomů po provedené hysterektomii než ženy s vyšším příjmem. Naproti tomu rasa, věk a vzdělání neměly na výsledek vliv. Předpokládá, že nižší příjem je spojen s hůře placenou manuální prací, méně kvalitním místem bydliště a strachem o zdroj obživy (65).

5. Cíl disertační práce

Cílem práce bylo zjistit,

- zda je výskyt chlamydiové infekce u žen s chronickou pánevní bolestí odlišný od běžné populace
- zda u žen s chronickou pánevní bolestí existují anamnestické, klinické a peroperační rozdíly mezi skupinou žen s prokázanou chlamydiovou infekcí a skupinou žen bez průkazu chlamydiové infekce

6. Soubor a metodika

6.1 Definice chronické pánevní bolesti

Chronická pánevní bolest byla definována jako stálá nebo intermitentní bolest a dyskomfort v podbřišku s délkou trvání nejméně 6 měsíců. Potíže nebyly závislé na menstruačním cyklu nebo na pohlavním styku, nebyly tedy zastoupeny ženy s dysmenoreou a s dyspareunií.

6.2 Charakteristika souboru

Studie probíhala od dubna 2006 do prosince 2009. Sledovaný soubor tvořilo 129 pacientek, u kterých byla pro chronickou pánevní bolest indikována laparoskopie. Součástí předoperačního vyšetření byl odběr krevního obrazu a hladina CRP (C reaktivní protein). Krevní obraz standardně zahrnoval množství erytrocytů, leukocytů, trombocytů, hemoglobinu a hematokrit. Žádná pacientka neměla příznaky probíhajícího akutního zánětu. Průměrný věk byl 32 let, věkové rozmezí 17 až 55 let. Všechny ženy vyjádřily písemný souhlas s dobrovolnou účastí ve studii.

6.3 Dotazník

Všechny pacientky byly gynekologicky vyšetřeny, vyplnily anonymní dotazník, který obsahoval otázky s předdefinovanými možnostmi odpovědi. Otázky se týkaly gynekologické, sociální a sexuální anamnézy. Dotazník vyplňovaly pacientky po vysvětlujícím rozhovoru s lékařem samy, bez přítomnosti lékaře, či jiné osoby. Navráceno bylo sto procent dotazníků.

6.4 Laparoskopie

Všechny pacientky podstoupily plánovanou laparoskopii, při které se kromě detailní vizualizace anatomických poměrů a případné přítomnosti patologie v peritoneální dutině provedl stěr z hrdla děložního a z ampulárního ústí vejcovodů.

Laparoskopie byla u všech patientek provedena v celkové anestezii, kapnoperitoneum bylo navozeno pomocí Veresovy jehly, intraabdominální tlak CO₂ se pohyboval v rozmezí 10 až 12 mm Hg. Incizí v pupku byl zaveden 10 mm trokar s kamerou a další vpich pro 5 mm trokar s pracovním nástrojem byl proveden cca 3cm mediálně od spina iliaca anterior superior na jedné nebo na obou stranách. Po ukončení výkonu byl z peritoneální dutiny vypuštěn CO₂, byly extrahovány trokary a incize byly ošetřeny suturou. U žádné pacientky nedošlo během operace ani v pooperačním období ke komplikacím a všechny pacientky byly propuštěny do domácí péče během prvního a druhého pooperačního dne.

6.5 Technika odběru a zpracování materiálu

Stěr z děložního čípku a z ampuly vejcovodu byl prováděn cytologickou odběrovou štětičkou s důrazem na kvalitu odběru. Vzhledem k intracelulárnímu výskytu chlamydií bylo nutné, aby odebraný vzorek obsahoval buňky epitelu děložního čípku resp. vejcovodu. Získaný materiál byl posléze zpracován metodou mikroimunofluorescence na přítomnost antigenu Chlamydie trachomatis. Zpracování bylo realizováno v Ústavu klinické mikrobiologie Fakultní nemocnice Hradec Králové.

6.6 Sledovaná a kontrolní skupina, zpracování výsledků

Na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti antigenu Chlamydia trachomatis ve vyšetřovaných vzorcích byly pacientky rozděleny do skupiny Chlamydia pozitivní a Chlamydia negativní. Do skupiny Chlamydia pozitivní byly zařazeny pacientky s průkazem antigenu pouze v hrdle děložním, pouze ve vejcovodu nebo v obou orgánech. Sledovanou skupinu, kterou tvořily pacientky Chlamydia pozitivní, jsme srovnávali s kontrolní skupinou, kterou

představovaly pacientky Chlamydia negativní. Rozdíly v gynekologických nálezech před operací, v krevním obraze, koncentraci CRP, v operačních nálezech při laparoskopii a ve výsledcích dotazníků mezi oběma skupinami byly podrobeny analýze testem parametru v binomickém rozdělení pomocí Fisherova přesného testu.

Průměrný věk žen ve skupině Chlamydia pozitivní byl 30,5 roku, věkové rozmezí bylo mezi 18 a 45 lety. 23 z těchto žen (59%) žilo ve městě, 16 (41%) na vesnici. 15 žen (38%) bylo svobodných, 15 žen (38%) bylo vdaných a 9 (23%) rozvedených. 4 pacientky v této skupině měly ukončeno pouze základní vzdělání (10%), 22 (56%) mělo střední vzdělání bez maturitní zkoušky, 8 (21%) mělo úplné střední vzdělání s maturitou a 5 (13%) mělo vysokoškolské vzdělání.

Průměrný věk ve skupině Chlamydia negativní byl 33,6 roku, věkové rozmezí bylo mezi 17 a 55 roky. 54 (60%) pacientek v této skupině žilo ve městě, 36 (40%) na vesnici. Svobodných žen bylo 32 (36%), vdaných 48 (53%), rozvedených 9 (10%) a 1 vdova (1%). Nejvyšší ukončené vzdělání bylo u 12 žen (13%) základní, u 39 žen (43%) střední bez maturitní zkoušky, u 30 žen (33%) úplné střední s maturitou a u 9 žen (10%) vysokoškolské.

6.7 Pooperační kontrola

Všechny pacientky byly pozvány k pooperační kontrole, kdy jim byl sdělen výsledek odběru. V případě pozitivního nálezu byly přeléčeny azitromicinem v jednorázové perorální dávce 1 gram.

7. Výsledky

7.1 Prevalence Chlamydie trachomatis v souboru

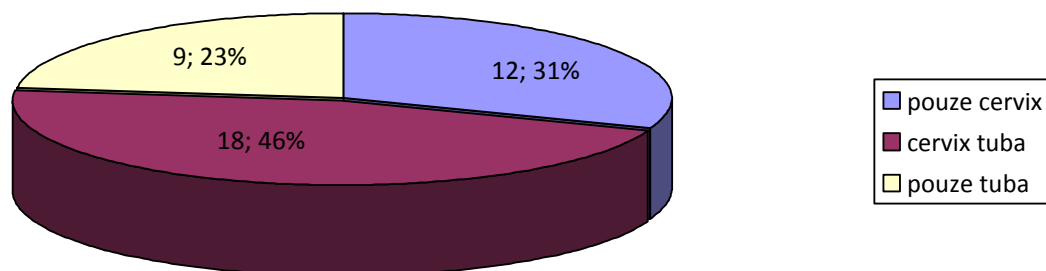
Na základě výsledků detekce antigenu Chlamydie trachomatis byl soubor rozdělen na skupinu sledovanou, tj. pacientky s prokázanou přítomností antigenu (Chlamydia pozitivní) n= 39 a na skupinu kontrolní, tj. pacientky, u nichž se neprokázala přítomnost antigenu (Chlamydia negativní) n=90.

Ve sledované skupině pacientek Chlamydia pozitivní byly ženy s průkazem Chlamydie trachomatis pouze v cervixu, (n=12), pouze ve vejcovodu, (n=9), a v obou těchto orgánech (n=18). Rozložení výsledků ukazuje tabulka 3 a graf 1.

Tab. 3. Průkaz chlamydie v jednotlivých orgánech

	pouze cervix	cervix i tuba	tuba
Chlamydia pozitivní	12 (31%)	18 (46%)	9 (23%)

Graf 1. Průkaz chlamydie v jednotlivých orgánech



7.2 Demografické údaje

Mezi sledovanou skupinou Chlamydia pozitivních žen a kontrolní skupinou žen Chlamydia negativních nebyly shledány statisticky významné rozdíly v demografických údajích.

V sledované skupině byl nižší průměrný věk; 30,5 roku proti 33,6 roku v kontrolní skupině.

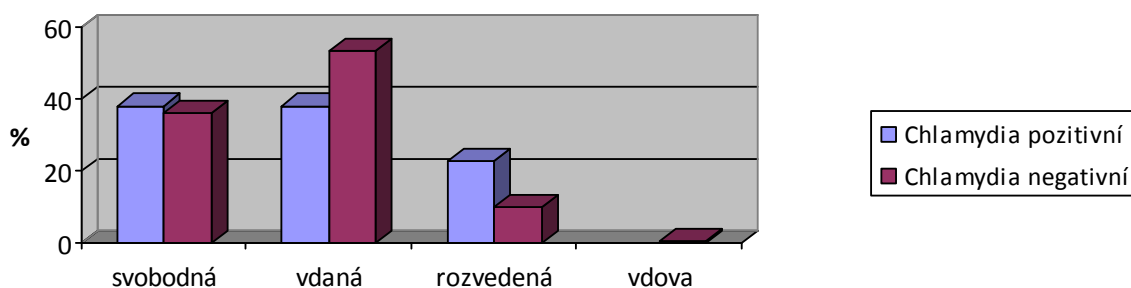
Podíl žen žijících ve městě, rodinný stav, výše dosaženého vzdělání, počet abortů, interrupcí, mimoděložních těhotenství, spontánních porodů a císařských řezů se v obou skupinách statisticky významně nelišil.

Rozdíly mezi oběma skupinami shrnuje tabulka č. 4 a graf 2 a 3.

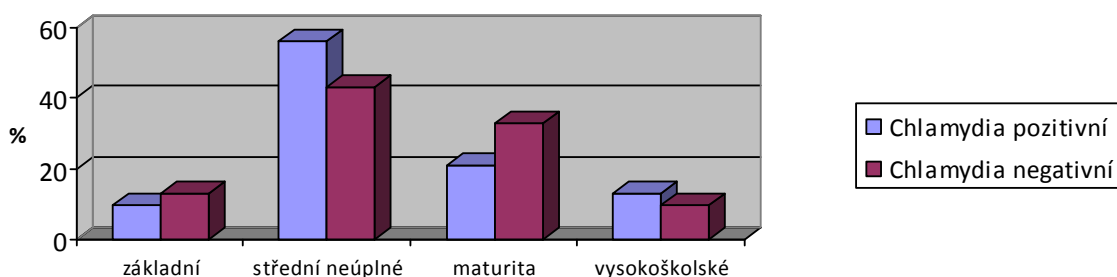
Tab. 4. Demografické údaje

		Chlamydia pozitivní n=39		Chlamydia negativní n=90	
Věk	průměr	30,5		33,6	
	max.	45		55	
	min.	18		17	
Rezident	město	23	59%	54	60%
	vesnice	16	41%	36	40%
Stav	svobodná	15	38%	32	36%
	vdaná	15	38%	48	53%
	rozvedená	9	23%	9	10%
	vdova			1	1%
Vzdělání	základní	4	10%	12	13%
	střední bez maturity	22	56%	39	43%
	střední s maturitou	8	21%	30	33%
	vysokoškolské	5	13%	9	10%
Těhotenství	aborty	8	21%	14	16%
	interupce	12	31%	21	23%
	mimoděložní	3	8%	5	6%
	spont. porody	23	59%	60	67%
	císařský řez	2	5%	7	8%

Graf 2 Rodinný stav v procentech (n=129)



Graf 3 Vzdelání v procentech (n=129)



7.3 Gynekologické vyšetření

Všechny pacientky ve sledovaném souboru byly před provedenou laparoskopií gynekologicky vyšetřeny včetně ultrazvukového vyšetření vaginální sondou s frekvencí 6 MHz. Patologický ultrazvukový nález představovaly struktury větší než 30 mm s anechogenní, anisochegenní nebo echogenní strukturou. Nálezy byly rozděleny do 3 kategorií:

skupina 1 - normální palpační nález

skupina 2 – palpační citlivost bez hmatné patologické resistance či patologického ultrazvukového nálezu

skupina 3 – hmatná patologická resistance s patologickým ultrazvukovým nálezem

Ve skupině Chlamydia pozitivní byl nejčastěji zastoupen normální gynekologický nález – u 26 žen (67%), u 9 žen (23%) byla zjištěna palpační bolestivost a nejméně často se vyskytoval nález resistance v malé pánvi – u 4 žen (10%).

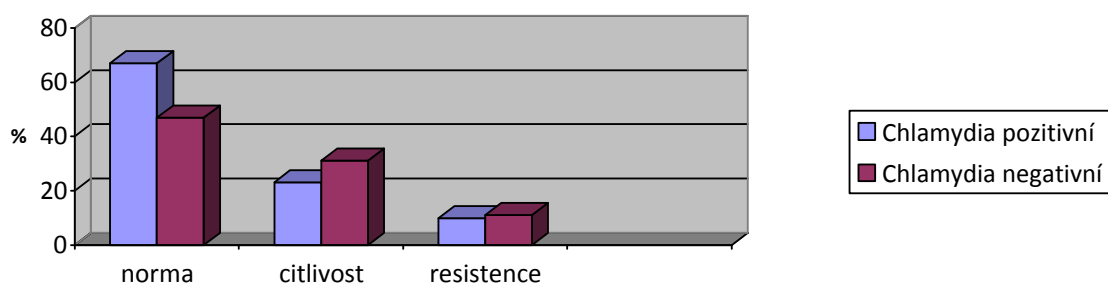
V kontrolní skupině Chlamydia negativní byl opět nejčastěji zastoupen normální gynekologický nález – u 42 (47%) žen. Palpační bolestivost se vyskytovala u 38 (42%) žen a nejméně často, u 15 žen (17%) byl zjištěn nález resistance.

Rozdíly v palpačních nálezech ve skupině Chlamydia pozitivní a negativní jsou patrné v tabulce 5 a grafu 4.

Tab. 5. Nálezy při palpačním vyšetření.

	Chlamydia pozitivní n=39		Chlamydia negativní n=90	
skupina 1	26	67%	42	47%
skupina 2	9	23%	28	31%
skupina 3	4	10%	10	11%

Graf 4. Palpační nálezy v procentech



7.4 Výsledky CRP a krevního obrazu

U všech pacientek ve sledovaném souboru byl před diagnostickou laparoskopií proveden odběr CRP a krevního obrazu, který zahrnoval množství erytrocytů, trombocytů, leukocytů, hemoglobinu a hematokrit. Získané hodnoty byly rozděleny do skupin podle referenčního rozmezí.

Výsledky u žen ve skupině Chlamydia pozitivní se nelišily od výsledků kontrolní skupiny Chlamydia negativní. Koncentrace CRP přesahující referenční mez 5 mg/l byla zaznamenána pouze u jedné pacientky ve skupině Chlamydia negativní. Leukocytóza přesahující $9,4 \times 10^9$ elementů byla pouze u 5%, resp. 6% pacientek. Výsledky jsou patrné v tabulce 6.

Tab. 6. Výsledky CRP a krevního obrazu

		Chlamydia pozitivní n=39		Chlamydia negativní n=90	
CRP	0-5 mg/l	39	100%	89	99%
	>5 mg/l			1	1%
leukocyty	$3.9-9.4 \times 10^9$	37	95%	85	94%
	$>9.4 \times 10^9$	2	5%	5	6%
hemoglobin	<120 g/l	7	18%	15	17%
	120-162 g/l	32	82%	75	83%
erytrocyty	$<3.9 \times 10^{12}$	5	13%	12	13%
	$3.9-5.1 \times 10^{12}$	34	87%	78	87%
hematokrit	<0.37	6	15%	13	14%
	0.37-0.47	33	85%	77	86%
trombocyty	$<154 \times 10^9$	1	3%	1	1%
	$154-386 \times 10^9$	38	97%	88	98%
	$>386 \times 10^9$			1	1%

7.5 Operační nálezy při laparoskopii

Všechny pacientky v sledovaném souboru podstoupily diagnostickou laparoskopii. Operační výkon byl vždy proveden v celkové anestezii standardním způsobem, instilací kapnoperitonea, zavedením optiky a případně pomocných portů. Následovalo detailní zhodnocení anatomických poměrů v peritoneální dutině. Nález byl podrobně popsán v operačním protokolu. Operační nálezy byly rozděleny do několika skupin:

- Normální nález, bez anatomických odchylek
- Tekutina v Douglasově prostoru
- Adheze v malé pánvi, případně v peritoneální dutině. Do této skupiny byly zařazeny všechny druhy adhezí od jemných blanitých po pevné vakularizované srůsty, což odpovídá stupni 1 až 3 podle skórovacího systému The American Fertility Society.
- Endometrióza
- Cystický tumor vaječníku. Tuto skupinu tvořily všechny tumory ovaria, které obsahovaly tekutou složku a jejichž průměr byl větší než 3 cm.
- Varikózní komplex v malé pánvi
- Myomy děložní
- Patologie apendixu

U některých pacientek se vyskytlo více abnormních nálezů a byly zařazeny do dvou, případně tří skupin (např. současný výskyt adhezí a endometriózy). Pokud se vyskytla patologie, byla řešena adekvátním operačním výkonem. Každá pacientka poskytla informovaný souhlas s laparoskopií i s rozsahem operačního výkonu. Během operačního výkonu byl odebrán stěr z děložního hrdla a z ampulárního ústí vejcovodů. Odběr se prováděl cytologickou štětičkou, důraz se kladl na dostatečnou celularitu odebíraného vzorku. Materiál se zpracoval pomocí mikroimunofluorescence na přítomnost antigenu Chlamydie trachomatis. V celém souboru se nevyskytla žádná peroperační ani pooperační komplikace.

Žádná laparoskopie nebyla konvertována v laparotomii. Všechny pacientky byly propuštěny během prvního až druhého pooperačního dne.

Na základě výsledků detekce antigenu byly pacientky rozděleny do dvou skupin. Ve sledované skupině Chlamydia pozitivní bylo 39 pacientek, v kontrolní skupině Chlamydia negativní 90 pacientek.

Mezi pacientkami ve skupině Chlamydia pozitivní (n=39) byly nejčastěji zastoupenými nálezy normální nález bez jakékoli patologie u 12 pacientek (31%), tekutina v Douglasově prostoru u 12 pacientek (31%), adheze u 12 pacientek (31%). Ovariální cysta byla detekována u 6 pacientek (15%), endometrióza u 3 pacientek (8%), varikózní komplex u 1 pacientky (3%), děložní myom u 1 pacientky (3%) a patologie apendixu rovněž u 1 pacientky (3%).

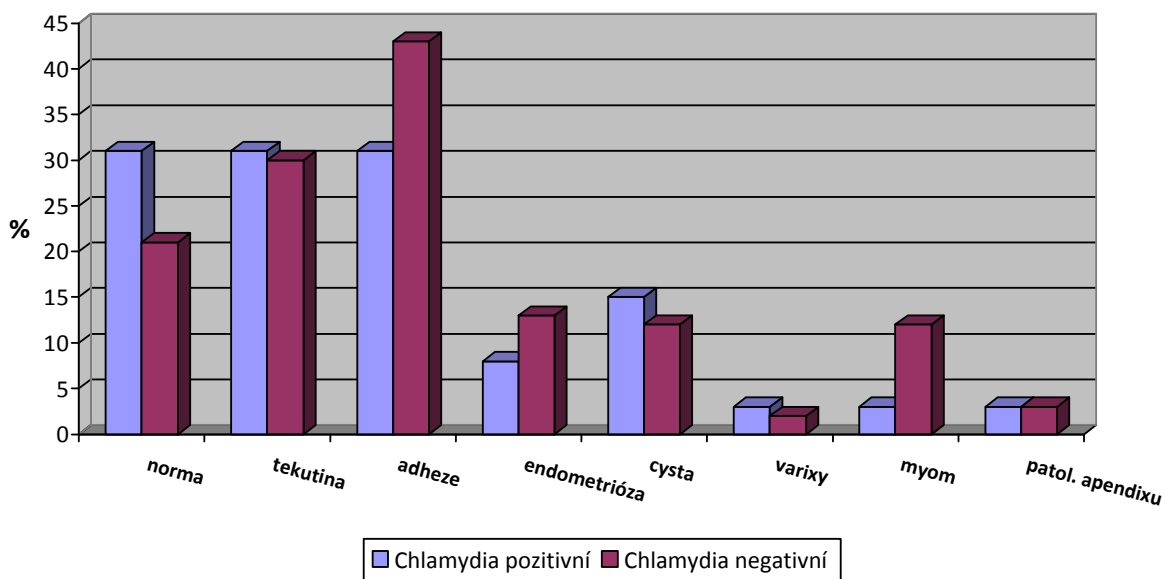
U pacientek ve skupině Chlamydia negativní (n=90) se nejčastěji vyskytoval nález adhezí, adheze byly popsány u 39 pacientek (43%). Tekutina v Douglasově prostoru byla zjištěna u 30 pacientek (33%), zcela normální nález s absencí jakékoli patologie byl popsán u 21 pacientek (23%), endometrióza u 12 pacientek (13%), ovariální cysta u 11 pacientek (12%), děložní myom rovněž u 11 pacientek (12%), patologie apendixu u 3 pacientek (3%) a varikózní komplex pouze u 2 pacientek (2%).

Rozdíly v laparoskopických nálezech u obou skupin ukazuje tabulka 7 a graf 5.

Tab. 7. Nálezy při laparoskopii.

	Chlamydia pozitivní n =39		Chlamydia negativní n=90	
normální nález	12	31%	21	23%
tekutina	12	31%	30	33%
adheze	12	31%	39	43%
endometrióza	3	8%	12	13%
cysta ovariální	6	15%	11	12%
varikózní komplex	1	3%	2	2%
myom děložní	1	3%	11	12%
patologieapendixu	1	3%	3	3%

Graf 5. Laparoskopické nálezy v procentech



7.6 Sexuální chování

7.6.1 Koitarché

Koitarché bylo v dotazníku označeno jako věk, ve kterém došlo k prvnímu pohlavnímu styku.

Věk byl rozdělen do 5 období:

- Před 15 rokem (do 15. narozenin)
- 15-16 (do 17. narozenin)
- 17-18 (do 19. narozenin)
- 19-20 (do 21. narozenin)
- 21 a více (den 21 narozenin a výše)

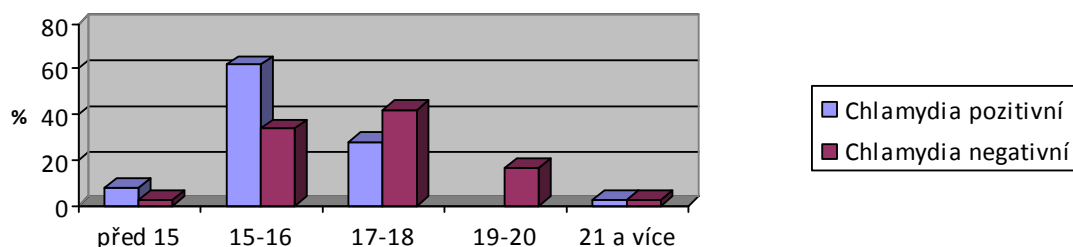
Pacientky ve sledované skupině Chlamydia pozitivní udávaly nejčastěji koitarché v období mezi 15 a 16 rokem – 24 žen (62%), mezi 17 a 18 lety 11 žen (28%), 3 ženy udaly koitarché

před dokončeným 15 rokem (8%) a pouze 1 žena měla zkušenost s prvním pohlavním stykem po ukončeném 21 roce života (3%).

Naproti tomu v kontrolní skupině Chlamydia negativní bylo koitarché nejčastěji ve skupině mezi 17 a 18 rokem – u 38 žen (42%), 31 (34%) žen mělo první zkušenost s pohlavním stykem ve věku mezi 15 a 16 lety, 15 (17%) žen ve věku mezi 19 a 20 lety, 3 ženy (3%) před ukončeným 15 rokem a 3 ženy (3%) po ukončeném 21 roce života.

Rozdíly v obou skupinách ukazuje tabulka 8 a graf 6.

Graf 6. Koitarché



Tab. 8. Koitarché

	Chlamydia pozitivní n=39		Chlamydia negativní n=90	
	absolutně	relativně (%)	absolutně	relativně (%)
Před 15 rokem	3	8%	3	3%
15-16	24	62%	31	34%
17-18	11	28%	38	42%
19-20	0	0%	15	17%
21 a více	1	3%	3	3%

7.6.2 Počet partnerů

Počtu partnerů se týkaly v dotazníku 2 samostatné otázky. První otázka zjišťovala celkový počet sexuálních partnerů od zahájení pohlavního života. Odpovědi byly rozděleny do skupin 1, 2, 3, 4, 5 a více. Druhá otázka se týkala počtu současných sexuálních partnerů. Odpovědi byly rozděleny na 1, 2, 3 a více.

Na první otázku udalo ve sledované skupině Chlamydia pozitivní nejvíce žen celkový počet partnerů 5 a více, celkem 15 žen (38%), 3 partnery od zahájení pohlavního života mělo 9 žen (23%), 4 partnery 8 žen (21%), 2 partnery 7 žen (18%). V této skupině nebyla ani jedna žena pouze s jedním sexuálním partnerem od zahájení pohlavního života.

V kontrolní skupině Chlamydia negativní byla na první otázku rovněž nejčastější odpověď 5 a více partnerů. Takto odpovědělo 25 žen (28%). 20 žen (22%) mělo 4 partnery, 16 žen (18%) pouze jednoho partnera, 15 žen (17%) 3 partnery a 14 žen (15%) 2 partnery od zahájení pohlavního života.

Na druhou otázku o počtu současných sexuálních partnerů odpovědělo ve sledované skupině Chlamydia pozitivní všech 39 (100%) žen udáním 1 partnera, v kontrolní skupině Chlamydia negativní byla 1 žena (1%), která udala 2 současné partnery, ostatních 89 (99%) žen mělo pouze jednoho současného partnera.

Výsledky ukazuje tabulka 9, 10 a graf 7.

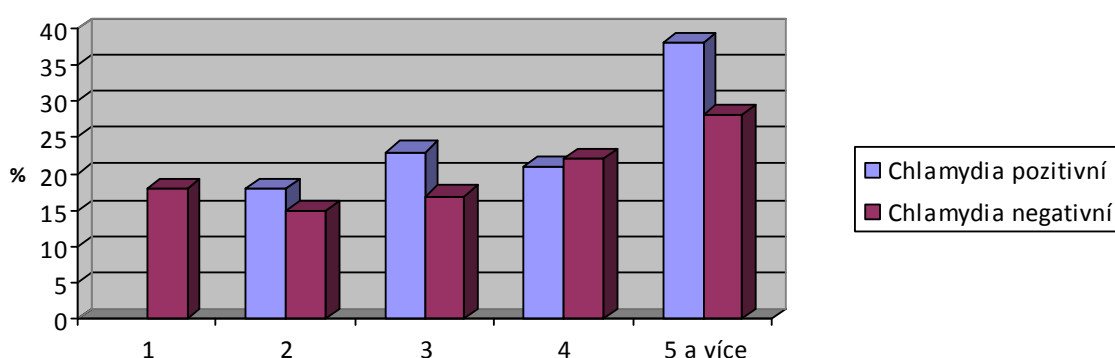
Tab. 9. Počet sexuálních partnerů od zahájení pohlavního života.

	Chlamydia pozitivní n=39		Chlamydia negativní n=90	
1			16	18%
2	7	18%	14	15%
3	9	23%	15	17%
4	8	21%	20	22%
5 a více	15	38%	25	28%

Tab. 10. Počet současných sexuálních partnerů.

	Chlamydia pozitivní n=39		Chlamydia negativní n=90	
1	39	100%	89	99%
2			1	1%
3 a více				

Graf 7. Počet partnerů od počátku pohlavního života



7.6.3 Frekvence pohlavního styku.

Odpovědi na otázku týkající se frekvence pohlavního styku byly rozděleny do 3 skupin: 1x za týden, 2x za týden a 3 a vícekrát za týden. V případě absence pohlavního styku by pacientka nevyplnila žádný údaj.

Ve sledované skupině Chlamydia pozitivní mělo 23 žen (59%) pohlavní styk 3 a více krát za týden, 9 žen (23%) udávalo pohlavní styk 2 krát týdně a 7 žen (18%) mělo pohlavní styk pouze 1x za týden.

V kontrolní skupině Chlamydia negativní byla nejčastější odpověď 2 krát týdně, odpovědělo takto 33 žen (37%), podobný počet žen – 32 (35%) udávalo pohlavní styk 3 krát týdně a 25 žen (28%) mělo pohlavní styk pouze 1 krát za týden.

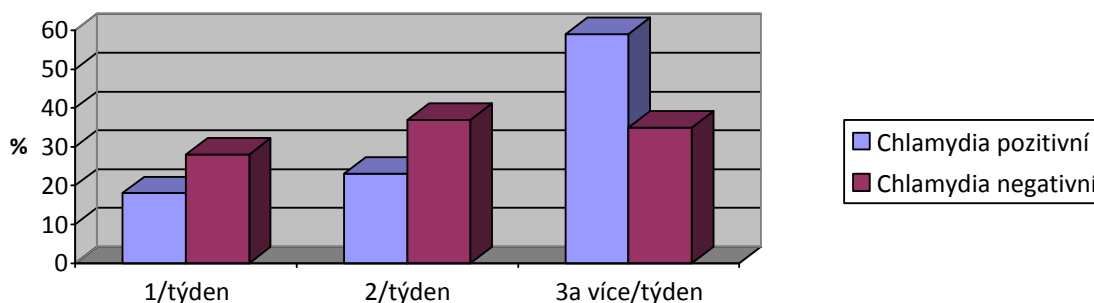
Ani v jedné skupině nebyla žena, která by neměla v současné době žádný pohlavní styk.

Rozdíl mezi oběma skupinami ukazuje tabulka 11 a graf 8.

Tab. 11. Frekvence pohlavního styku

	Chlamydia pozitivní n=39		Chlamydia negativní n=90	
1/týden	7	18%	25	28%
2/týden	9	23%	33	37%
3 a více/týden	23	59%	32	35%

Graf 8. Frekvence pohlavního styku



7.6.4 Komfort při pohlavním styku.

Komfort při pohlavním styku byl pacientkami hodnocen podle škály podobné hodnocení známek na základní škole, to znamená od 1 (výborná) po 5 (nedostatečná). Pro usnadnění hodnocení byly v dotazníku podrobně popsány charakteristiky jednotlivých stupňů:

- 1 zcela bez problémů, pozitivní prožívání sexu
- 2 bez větších problémů či bolesti
- 3 občas s problémy, pálení, bolest při styku
- 4 často s problémy, pálení, bolest při styku
- 5 vždy problémy při styku

Ve sledované skupině Chlamydia pozitivní byl komfort při pohlavním styku ohodnocen jako stupeň 1 u 14 pacientek (36%), jako stupeň 2 u 12 pacientek (31%), stupeň 3 přiřadilo 8 pacientek (21%), 4 pacientky (10%) ohodnotilo komfort při pohlavním styku stupněm 4 a pouze 1 pacientka (3%) stupněm 5.

V kontrolní skupině Chlamydia negativní ohodnotila komfort při pohlavním styku většina pacientek stupněm 2 a 3. Stupeň 2 udalo 31 žen (35%), stupeň 3 udalo 24 žen (27%). 20 pacientek (22%) přiřadilo stupeň 4, 13 pacientek (15%) stupeň 1 a 2 pacientky (2%) přiřadily nejhorší, 5 stupeň.

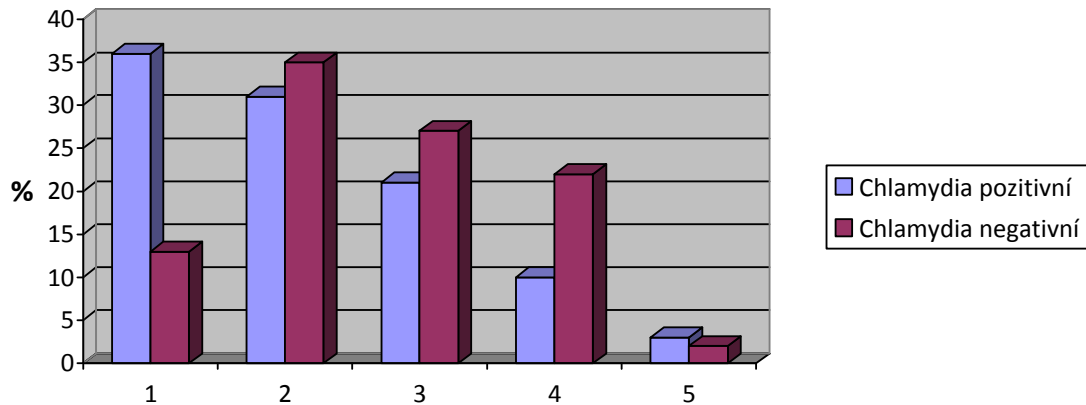
Při školní klasifikaci by vycházela průměrná známka u skupiny Chlamydia pozitivní 2,13, u skupiny Chlamydia negativní 2,63.

Rozdíly v hodnocení komfortu pohlavního styku ukazuje tabulka 12 a graf 9.

Tab. 12. Hodnocení komfortu při pohlavním styku.

	Chlamydia pozitivní n=39		Chlamydia negativní n=90	
1	14	36%	13	15%
2	12	31%	31	35%
3	8	21%	24	27%
4	4	10%	20	22%
5	1	3%	2	2%

Graf 9. Komfort při pohlavním styku



7.6.5 Antikoncepce

V případě metody antikoncepce pacientky měly na výběr mezi následujícími možnostmi:

- Bez antikoncepce
- Coitus interruptus – přerušovaná soulož
- Hormonální antikoncepce – pilulky, náplast, injekce, vaginální kroužek
- Nitroděložní tělísko (IUD), jakýkoli druh včetně IUD Mirena
- Bariérové metody (kondom)
- Jiné (sterilizace, neplodné dny)

Pokud žena používala více metod, označila všechny, které odpovídaly realitě.

Ve sledované skupině Chlamydia pozitivní užívalo 18 žen (46%) hormonální antikoncepci, 15 žen (36%) nepoužívalo žádnou metodu, 8 žen (21%) udalo používání kondomu, 1 žena (3%) používala metodu přerušované soulože. IUD nebyla v souboru zastoupena.

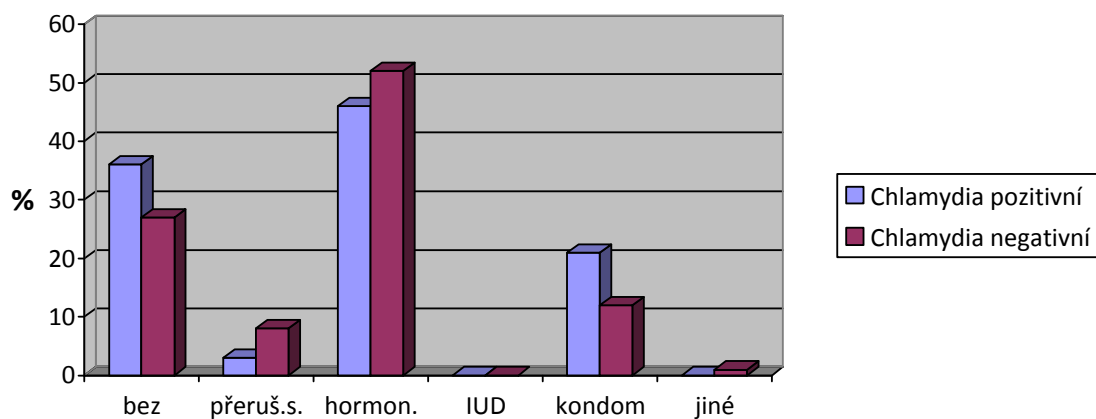
V kontrolní skupině Chlamydia negativní používala rovněž největší část žen hormonální antikoncepci, bylo to 47 pacientek (52%), 24 žen (27%) nepoužívalo žádnou metodu, 11 žen (12%) udalo používání kondomu, 7 žen (8%) přerušovanou soulož a 1 žena (1%) používala jinou metodu antikoncepce. Ani v této skupině nebyla zastoupena žádná žena s nitroděložním tělískem.

Rozdíly mezi oběma skupinami byly minimální, ukazuje je tabulka 13 a graf 10.

Tab. 13. Antikoncepce

	Chlamydia pozitivní n=39		Chlamydia negativní n=90	
bez antikoncepce	15	36%	24	27%
přerušovaná s.	1	3%	7	8%
hormonální	18	46%	47	52%
IUD				
kondom	8	21%	11	12%
jiná			1	1%

Graf 10. Antikoncepce



7.7 Výtok

Na otázku, zda-li je součástí potíží poševní výtok mohly pacientky odpovědět buď ano nebo ne.

Ve sledované skupině Chlamydia pozitivní byl výtok součástí potíží u 15 žen (38%), 24 žen (62%) výtok jako součást potíží neudalo. V kontrolní skupině Chlamydia negativní byl výtok přítomen u 42 žen (47%), u 48 žen (53%) přítomen nebyl.

Výsledek ukazuje tabulka 14.

Tab. 14. Výtok

	Chlamydia pozitivní n=39		Chlamydia negativní n=90	
výtok	15	38%	42	47%
bez výtoku	24	62%	48	53%

8. Diskuse

8.1 Nulová a alternativní hypotéza

Při řešení vztahu chlamydiové infekce k chronické pánevní bolesti jsme stanovili nulovou hypotézu a dvě alternativní hypotézy.

Nulová hypotéza představuje tvrzení, že výskyt chlamydiové infekce je u žen s chronickou pánevní bolestí stejný jako u žen v běžné populaci. Alternativní hypotéza 1 tvrdí, že výskyt chlamydiové infekce u žen s chronickou pánevní bolestí je vyšší, alternativní hypotéza 2 naopak tvrdí, že výskyt chlamydiové infekce je u žen s chronickou pánevní bolestí nižší než u běžné populace.

Potvrzení nulové hypotézy by znamenalo, že infekce chlamydiemi nemá významný vliv na vznik chronické pánevní bolesti, v případě potvrzení alternativní hypotézy 1 by chlamydiová infekce představovala jeden z etiologických faktorů chronické pánevní bolesti a v případě potvrzení alternativní hypotézy 2 by chlamydiové infekce představovala určitý protektivní efekt vůči chronické pánevní bolesti.

Prevalence chlamydiové infekce v evropské populaci je udávána mezi 1,7 a 17% (3). V souboru 129 pacientek s chronickou pánevní bolestí byla Chlamydie prokázána u 39 pacientek, což představuje 30,2 % všech pacientek v souboru. Rozdíl ve výskytu Chlamydie trachomatis u žen s chronickou pánevní bolestí proti běžné populaci je statisticky významný ($p=0,002$). Nulová hypotéza tedy není potvrzena, naopak platí alternativní hypotéza 1. Vyšší výskyt chlamydiové infekce u žen s chronickou pánevní bolestí odráží fakt, že se tato infekce významně podílí na vzniku chronické pánevní bolesti a lze ji tedy považovat za významný etiologický faktor.

8.2 Infekce chlamydiemi

Problematika chronické pánevní bolesti a chlamydiové infekce má mnoho společného. Poměrně vysoká prevalence, která je udávána u infekce Chlamydia trachomatis v evropských

zemích 1,7 až 17 % (3), je v podstatě obdobná jako prevalence chronické pánevní bolesti, ta se odhaduje na 14,7% (1).

Infekce chlamydiemi by netvořila celosvětový problém, kdyby neměla některé své charakteristické rysy. Zejména přenos pohlavním stykem v kombinaci s velmi diskrétním a většinou prakticky asymptomatickým průběhem poskytuje chlamydiím možnost rychlého nekontrolovaného šíření a velice snadnou reinfekci i po přeléčení již diagnostikované infekce. Hlavní zásada léčby pohlavně přenosných chorob je detekce všech sexuálních partnerů a jejich následná léčba. Tato zásada se snadno formuluje, její uvedení do praxe často není vůbec jednoduché. Uvedení dalších sexuálních partnerů není příjemná věc a pacienti, včetně svých partnerů mají pochopitelné zábrany být v této otázce upřímní. I v případě, že toto tabu překonají, další problém přichází s vysledováním dalšího okruhu partnerů, který je vázán na nově přiznaný sexuální kontakt.

V praxi se pak setkáváme se situací, kdy opakovaně přeléčíme oba partnery a v krátké době jsou testy na chlamydie opět pozitivní a čelíme výtkám, že léčba byla neúčinná.

Obdobná situace byla vidána při léčbě kapavčitých infekcí, způsobených *Neisserií gonorrhoe*. Zde ale ochota pacientů spolupracovat při vyhledávání a přiznávání sexuálních kontaktů byla vyšší vzhledem k nepříjemným příznakům, které pacienty motivovaly ke spolupráci.

Vzhledem ke stejnému způsobu přenosu se někdy vyskytují obě infekce, *Neisseria gonorrhoe* a *Chlamydia trachomatis* současně. V době, kdy se běžně neprováděly testy na přítomnost chlamydií, bývala odhalena pouze gonokoková infekce, ta se přeléčila, nejčastěji penicilinovými antibiotiky, a chlamydiová infekce trvala dále jako tzv. postgonokoková uretritida či cervicitida.

Akutní infekce *Chlamydií trachomatis*, která je provázena příznaky, nejčastěji výtokem, dysurií nebo kontaktním krvácením z čípku děložního, nepředstavuje velký problém. Pacientka ve snaze zbavit se potíží vyhledá lékaře a ten pomocí laboratorní diagnostiky identifikuje původce a naordinuje adekvátní terapii.

Zcela jiná situace nastává u pacientek, u kterých jsou příznaky jen naznačeny nebo zcela chybí. Pak dochází k opakovaným infekcím, přechodu infekce na vnitřní pohlavní orgány a do peritoneální dutiny, přechodu infekce do chronicity. Následuje ireverzibilní poškození vnitřních rodidel, zejména vejcovodů. Infekce zde způsobí chronický fibroproduktivní zánět, který destruuje mikroarchitekturu vejcovodů a alteruje jeho funkci. Konečným důsledkem poškození reprodukčních orgánů bývá sterilita a mimoděložní těhotenství (20, 24).

Chronický zánět ve vnitřních rodidlech usnadní superinfekci jinými, agresivnějšími patogeny, které se rozšíří nejčastěji ascendentní cestou, kolonizují sliznici dutiny děložní a posléze sliznici vejcovodů. Následkem rychlého šíření infekce ve tkáni, která je již chronickým zánětem alterována, dochází postupně ke vzniku pyosalpingu, dalším šířením infekce ke vzniku tuboovariálního abscesu, případně abscesu Douglasova prostoru nebo pelveoperitonitidy. Všechny tyto situace souhrnně nazýváme hlubokým pánevním zánětem, PID (Pelvic Inflammatory Disease) a představují závažné ohrožení zdraví, případně i života pacientky.

K průkazu chlamydiové infekce byla v této studii použita metoda detekce antigenu *Chlamydia trachomatis* pomocí mikroimunoflorescence. Tato metoda, stejně jako přímý průkaz genomu pomocí PCR, podává informaci o přítomnosti infekčního agens ve sledované tkáni. Výhodou detekce antigenu pomocí mikroimunofluorescence proti přímému stanovení DNA pomocí polymerázové řetězové reakce PCR je nižší cena při přibližně stejné citlivosti a rovněž větší frekvence využívání této metody v běžné klinické praxi. Pro obě tyto metody je zásadní kvalita odběru. Při nekvalitním, nedostatečně celulárním odběru vykazují falešně negativní výsledky. Sérologické stanovení protilátek nemusí být přesné, průkaz protilátek ve skupině IgG hovoří spíše o proběhlé infekci, někdy se hovoří o anamnestických protilátkách. Naproti tomu při probíhající infekci nemusí být tvorba protilátek přítomna, rovněž tak při lokálním postižení, kdy se na reakci organismu podílí převážně buňkami zprostředkovaná imunitní odpověď.

Vzorky byly odebírány z čípku děložního a z ampulárního ústí vejcovodů pomocí cytologické odběrové štětičky takovým způsobem, aby materiál obsahoval dostatečné množství buněk. Vzhledem k intracelulárnímu výskytu chlamydií byl tento fakt pro další zpracování vzorků velmi významný.

Pozitivní průkaz chlamydiové infekce byl dokumentován u 39 pacientek, z tohoto počtu byl antigen *Chlamydie trachomatis* prokázán v čípku děložním i ve vejcovodu u 18 pacientek, pouze v čípku děložním u 12 pacientek a pouze ve vejcovodu u 9 pacientek. To znamená, že přibližně jedna čtvrtina pacientek měla chlamydiovou infekci a vzorky odebrané z čípku děložního byly negativní. Obdobný počet pacientek, přibližně jedna čtvrtina měla při prokázané infekci negativní vzorky odebrané z vejcovodů. Přibližně polovina pacientek měla pozitivní vzorky z čípku děložního i z vejcovodů. Vzhledem k tomu, že v praxi se nejčastěji k průkazu infekce *Chlamydia trachomatis* používá stěr z čípku děložního, je nutno počítat s tím, že ani negativní výsledek tohoto stěru nemusí znamenat, že pacientka chlamydiovou infekci nemá. Výsledek pouze jednoho vyšetření je třeba brát s rezervou.

Prevalence chlamydiové infekce v evropské populaci je udávána mezi 1,7 a 17% (3). V souboru 129 pacientek s chronickou pánevní bolestí byla *Chlamydie* prokázána u 39 pacientek, což představuje 30,2 % všech pacientek v souboru. Rozdíl ve výskytu *Chlamydie trachomatis* u žen s chronickou pánevní bolestí proti běžné populaci je statisticky významný ($p=0,002$). Vyšší výskyt chlamydiové infekce u žen s chronickou pánevní bolestí odráží fakt, že se tato infekce s největší pravděpodobností významně podílí na vzniku chronické pánevní bolesti a lze ji tedy považovat za významný etiologický faktor.

8.3 Chronická pánevní bolest

Všechny ženy ve sledovaném souboru trpěly chronickou pánevní bolestí, to znamená, že udávaly stálou nebo intermitentní bolest v oblasti pánve, která trvala nejméně 6 měsíců, nebyla vázána na menstruační cyklus nebo na pohlavní styk, působila fyzické či duševní problémy a zhoršovala kvalitu života. Tato kritéria se udávají jako definice chronické pánevní bolesti (Chronic Pelvic Pain CPP) (66). V souboru se tedy nevyskytovaly ženy s dysmenoreou či dyspareunií. Prevalence chronické pánevní bolesti u žen ve fertilním věku se odhaduje na 14,7% (1).

Příčiny chronické pánevní bolesti bývají velmi obtížně zjistitelné a patologie nebo odchylky od normálního stavu, nalezené při provedených vyšetřeních, bývají často spíše koincidenčí

než příčinou (67). Blízkost orgánů uložených v malé pánvi a konvergence sensorických vjemů na různých úrovních nervového systému (zadní kořenová ganglia, mícha, mozek) ztěžuje přesnou identifikaci místa bolesti. Například pacientky s diagnózou dráždivého tračníku mají signifikantně vyšší výskyt urologických potíží včetně nykturie (68).

Určitý problém může představovat subjektivní hodnocení míry bolesti u různých pacientek. Snaha o částečnou kvantifikaci bolesti pomocí vizuální analogové škály, která pomáhá při léčbě akutní bolesti a při jejím hodnocení, v případě chronické bolesti selhává. Pacientky, které byly zařazeny do studie, trpěly chronickou pánevní bolestí, pro kterou nebylo předchozími vyšetřeními nalezeno vysvětlení a intenzita této bolesti byla taková, že pacientky byly ochotny podstoupit operační zákrok.

Obtížnost a úskalí diagnostiky a terapie chronické pánevní bolesti dobře demonstruje studie holandských autorů z roku 2007, která sledovala 72 pacientek v péči multidisciplinárního týmu centra specializovaného na chronickou pánevní bolest. Jednalo se o ambulantní pacientky, u kterých nebyla medicínskými prostředky (klinické vyšetření, ultrazvuk, laparoskopie) nalezena příčina potíží, nebo u kterých potíže přetrvávaly i po adekvátní terapii původně stanovené diagnózy. Členy týmu byl gynekolog, dietolog, fyzioterapeut, psycholog a sociální pracovník. Mean follow-up této studie byla 3,4 roku. Pouze 25 procent sledovaných pacientek udalo zlepšení ve smyslu zkrácení délky trvání obtíží na méně než 3 měsíce v roce a úplné vymizení potíží bylo dokumentováno u pouhých 11 procent pacientek. Nebyla nalezena žádná souvislost mezi množstvím podstoupených diagnostických či kurativních zákroků a úspěšností léčby. Stejně tak neměly vliv na úspěšnost léčby ani typ bolesti, trvání bolesti, psychologický distres, anamnéza sexuálního zneužívání a demografické ukazatele (69, 70).

Podobných výsledků dosáhl Lamvu et al (71).

8.4 Sledovaná a kontrolní skupina

Celkem se studie zúčastnilo 129 pacientek s chronickou pánevní bolestí. Na základě vyšetření antigenu *Chlamydia trachomatis* byl tento soubor rozdělen na sledovanou skupinu, *Chlamydia* pozitivní, do níž bylo zařazeno 39 pacientek, a na kontrolní skupinu, *Chlamydia* negativní, kterou tvořilo 90 pacientek.

Demografické údaje pacientek ve sledované a kontrolní skupině se příliš nelišily. Jednalo se v převážné většině o ženy ve fertilním věku. Průměrný věk žen ve skupině *Chlamydia* pozitivní byl 30,5 roku, ve skupině *Chlamydia* negativní 33,6 roku.

Vzhledem k výskytu chlamydiové infekce převážně u sexuálně aktivních žen jsme předpokládali nižší věkový průměr u pacientek s prokázanou chlamydiovou infekcí. Rozdíl však nebyl statisticky významný.

Předpoklad vyššího zastoupení městské populace ve skupině *Chlamydia* pozitivní se nepotvrdil. Příčinou je pravděpodobně to, že v České republice není výrazný rozdíl mezi životním stylem ve městě a na vesnici. Navíc Česká republika je zemí s relativně vysokou hustotou měst a velká část vesnického obyvatelstva ve městech pracuje nebo dojíždí do škol. Nezanedbatelná část původně městského obyvatelstva se naopak stěhuje na venkov, takže rozdíl mezi městem a vesnicí se během posledních desetiletí téměř setřel. Stereotyp, který tvrdí, že obyvatelé vesnic jsou konzervativnější a sexuální život na vesnici stále podléhá určitým tabu a omezením, není všeobecně platný.

Ve skupině *Chlamydia* pozitivní bylo menší zastoupení vdaných žen (38% proti 53%), naopak počet rozvedených žen byl v této skupině vyšší (23% proti 10%). Rovněž byla zaznamenána větší četnost abortů, ať už spontánních, interrupcí či mimoděložních těhotenství a menší počet porodů u žen ve skupině *Chlamydia* pozitivní. Žádný z těchto rozdílů ale nedosahoval statistické významnosti. Ve výši dosaženého vzdělání se obě skupiny nelišily.

Celkově nebyl mezi oběma skupinami shledán statisticky významný rozdíl v demografických ani anamnestických ukazatelích.

8.5 Výsledky gynekologického vyšetření

Všechny pacientky byly gynekologicky vyšetřeny. Toto vyšetření se skládalo z palpačního vyšetření doplněného ultrazvukovým vyšetřením za použití vaginální sondy s frekvencí 6 MHz. Podle závěru tohoto vyšetření byly pacientky rozděleny do tří skupin, na pacientky s normálním palpačním nálezem, s bolestivostí bez patologické resistance a na pacientky s patologickou resistencí. Patologická resistance byla definována jako struktura větší než 30 mm s anechogenní, anisoechogenní nebo echogenní strukturou při ultrazvukovém vyšetření.

Vzhledem k popsanému průběhu chlamydiové infekce by se u pacientek ve skupině Chlamydia pozitivní dal očekávat nejčastěji výskyt normálního palpačního nálezu. Tento předpoklad se potvrdil, normální nález se vyskytoval nejčastěji (67%), bolestivost byla u 23% žen a pouze u 10% byla hmatná resistance.

V kontrolní skupině Chlamydia negativní bylo pořadí stejné, pouze podíl pacientek s bolestivostí při vyšetření byl vyšší (31%). Rozdíly mezi oběma skupinami nebyly statisticky významné.

Nejčastějším nálezem u žen s chronickou pánevní bolestí je zcela normální gynekologický palpační a ultrazvukový nález, ať už se jedná o ženy s chlamydiovou infekcí nebo bez chlamydiové infekce.

Tento výsledek nebyl překvapením, protože pacientky zařazené do souboru byly indikovány k laparoskopii pro chronickou pánevní bolest, pro kterou nebylo klinickým vyšetřením nalezeno vysvětlení. Pacientky s výraznější resistencí v pánvi nebyly v souboru zastoupeny, protože tato patologie byla léčena ať už konzervativně nebo operačně nikoli pro pánevní bolest, ale pro samotnou patologickou resistenci.

Součástí předoperačního vyšetření byl odběr krevního obrazu a CRP. Vzhledem k tomu, že v souboru nebyla zastoupena žádná pacientka s příznaky akutní infekce a délka trvání potíží byla minimálně šest měsíců, neočekávali jsme zvýšené hladiny CRP ani leukocytů. Náš předpoklad se potvrdil. Výsledky u obou skupin pacientek byly téměř shodné, výskyt leukocytózy překračující referenční mez byl pouze u 5%, resp. 6% ve skupině Chlamydia

pozitivní, resp. Chlamydia negativní. Koncentrace CRP byla prakticky u všech pacientek v referenčním rozmezí 0 – 5 mg/l.

Laboratorní výsledky předoperačního vyšetření potvrzují fakt, že u chronických onemocnění nemůžeme očekávat výrazný přínos vyšetření běžných markerů zánětu, jako je množství leukocytů nebo koncentrace CRP. Doménou těchto vyšetření je diferenciální diagnostika akutních stavů.

8.6 Poševní výtok

Vstupní branou chlamydiové infekce je dolní část genitálního traktu a prvním orgánem, který je infikován a kolonizován je děložní čípek. Poševní výtok je často udáván jako jeden z příznaků zánětlivého infekčního postižení děložního čípku. Ve sledované skupině Chlamydia pozitivní byla četnost výskytu výtoku 38% (n=15), naopak v kontrolní skupině Chlamydia negativní byl výskyt výtoku vyšší, 47% (n=42). Rozdíl nebyl statisticky významný.

Problematika vzniku poševního výtoku je poměrně složitá. Kromě infekční etiologie hraje významnou roli poševní prostředí a jeho poruchy, faktory imunologické, psychické a hygienické návyky pacientky. U pacientek trpících poševním výtokem nacházíme nejčastěji poruchy poševního prostředí způsobené buď opakovanými, event. nedostatečně přeléčenými infekcemi nebo nevhodnou či příliš agresivní léčbou. Chlamydiová infekce genitálního traktu může ke vzniku výtoku přispět, samotný výtok ale není typickým příznakem této infekce, čemuž odpovídá výskyt výtoku u pacientek v našem souboru.

8.7 Laparoskopické nálezy

Při laparoskopii byla analyzována situace v dutině břišní a nálezy byly zařazeny do několika skupin podle přítomnosti či absence volné tekutiny, adhezí, endometriózy, ovariální cysty, děložních myomů, varikózního komplexu v malé pánvi a patologie apendixu.

Ve skupině Chlamydia pozitivní byl nejčastěji zastoupen normální nález bez jakékoli viditelné patologie u 12 pacientek (31%), tekutina v Douglasově prostoru u 12 pacientek (31%), adheze u 12 pacientek (31%).

Adheze, které jsme při laparoskopii nacházeli v peritoneální dutině, byly v rozsahu stupně 1 až po stupeň 3 podle skórovacího systému The American Fertility Society, tedy od blanitých adhezí přes vaskularizované až po pevné kohezni srůsty. Vzhledem k relativně malému počtu pacientek v naší studii jsme skupinu žen s adhezemi dále nedělili do podskupin podle rozsahu adhezivního procesu. Pacientky s adhezemi jsme posuzovali jako jednu skupinu.

Vzhledem k tomu, že při porušení integrity peritoneálního povrchu následkem zánětu lze očekávat vznik adhezí, jejichž smyslem je „opravit“ poškozené místo, obnovit krytí prostoru, který byl chráněn pobřišnicí (7), jsme předpokládali ve skupině Chlamydia pozitivních pacientek vyšší podíl výskytu adhezí v dutině břišní (8). Ve sledovaném souboru se takové očekávání nepotvrdilo. Podíl žen, u kterých byly adheze při laparoskopii popsány, byl dokonce ve skupině Chlamydia pozitivní menší než ve skupině Chlamydia negativní (31% resp. 43%). Rozdíl však nebyl statisticky významný. Absence většího podílu adhezí u žen s prokázanou chlamydiovou infekcí odpovídá představě, že cílovým orgánem šíření chlamydiové infekce je hlavně vejcovod, jeho mukóza a její alterace. Patologicko-anatomickým odrazem této alterace je chronický fibroproduktivní zánět. Postižení serózy vejcovodu a z toho vyplývající dráždění přilehlého peritonea není zřejmě natolik významné, aby podnítilo vznik adhezí. Maximum patologických změn se odehrává uvnitř vejcovodu, což je v souladu s vyšší frekvencí neplodnosti a mimoděložního těhotenství u žen s prokázanou chlamydiovou infekcí (21, 24).

Vliv adhezí na vznik chronické pánevní bolesti není zcela jasný. Adhezivní proces zcela jistě může negativně ovlivnit fertilitu, jeho význam u pacientek s chronickou pánevní bolestí je

většinou přeceňován. U většiny žen s chronickou pánevní bolestí nebyl po provedené adheziolýze pozorován žádný nebo jen nevýznamný ústup potíží (46). Chlamydiová infekce se podílí na vzniku chronické pánevní bolesti jiným mechanismem, než je tvorba adhezí.

Jako ovariální cysty byly hodnoceny všechny tumory ovaria, které obsahovaly tekutou složku a jejichž průměr byl větší než 3 cm. Výskyt ovariálních cyst byl ve sledované i kontrolní skupině přibližně stejný, vyskytovaly se u 15% v Chlamydia pozitivní skupině a ve 12 % v Chlamydia negativní skupině. Infekce Chlamydií trachomatis tedy nemá významný vliv na frekvenci výskytu cystických ovariálních tumorů.

Výskyt endometriózy byl nepatrně vyšší u žen, u kterých nebyla chlamydie prokázána, 13% proti 8%. Rovněž děložní myomy byly častěji zastoupeny ve skupině Chlamydia negativní 12% proti 3%. Zastoupení varikózního komplexu a patologie apendixu bylo v obou skupinách v podstatě identické a pohybovalo se kolem 3%.

V celkovém hodnocení operačních nálezů nebyl mezi oběma skupinami shledán statisticky významný rozdíl. Infekce Chlamydia trachomatis neměla vliv na četnost ovariálních cyst, myomatózy, varikózního komplexu v malé pánvi ani patologie apendixu. Výskyt adhezí byl proti očekávání vyšší v kontrolní skupině pacientek bez chlamydiové infekce (31% proti 43%). I když tento rozdíl nebyl statisticky významný, naznačuje pochybnosti o vlivu chlamydiové infekce na vznik adhezí v dutině břišní.

8.8 Sexuální chování

Informace, týkající se sexuální anamnézy, byly získány formou anonymního dotazníku, který po předchozím poučení lékařem vyplnily samy pacientky. Tyto informace zahrnovaly věk při prvním pohlavním styku (koitarché), celkový počet sexuálních partnerů, počet současných sexuálních partnerů, frekvenci pohlavního styku, komfort při pohlavním styku a metodu

antikoncepce. Návrstnost dotazníkŮ byla stoprocentní, žádný z dotazníkŮ nebyl ze zpracování vyřazen.

Pacientky ve skupině Chlamydia pozitivní udávaly nejčastěji koitarché v období mezi 15 a 16 rokem – 24 žen (62%). Naproti tomu v kontrolní skupině Chlamydia negativní bylo koitarché nejčastěji v období mezi 17 a 18 rokem – u 38 žen (42%).

Podle očekávání měly pacientky ve skupině Chlamydia pozitivní koitarché v časnějším věku proti pacientkám ve skupině Chlamydia negativní. Rozdíl byl statisticky významný ($p=0,029$). Tato skutečnost je způsobena tím, že výskyt pohlavně přenosných chorob, mezi něž infekce Chlamydia trachomatis patří, je závislá na intenzitě pohlavního života a časnější koitarché přispívá k vyšší pravděpodobnosti infekce.

S časným koitarché jsou rovněž spojeny další rizikové faktory přenosu STD, totiž větší množství krátkodobých sexuálních vztahů, nevyzrálá a méně zodpovědná osobnost a nižší frekvence užívání prostředků bariérové kontracepce.

Počtem partnerů se zabývaly dvě otázky, první na celkový počet sexuálních partnerů a druhá na počet současných sexuálních partnerů.

Pacientky ve skupině Chlamydia pozitivní měly větší počet partnerů od zahájení pohlavního života, nejčastější počet partnerů byl v obou skupinách 5 a více, procentuální podíl byl ale vyšší ve skupině Chlamydia pozitivní (38% proti 28%). Pouze jednoho partnera od počátku pohlavního života mělo 18% žen ze skupiny Chlamydia negativní, ve skupině Chlamydia pozitivní nebyla žádná žena s pouze jedním partnerem od zahájení pohlavního života. Rozdíl mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný. V počtu sexuálních partnerů od zahájení pohlavního života ani v počtu současných partnerů nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl.

Závislost přenosu chlamydiové infekce na pohlavním styku se proti očekávání neprojevila na celkovém počtu partnerů, je ale příčinou toho, že se ve skupině Chlamydia pozitivní neobjevila žádná pacientka pouze s jedním partnerem od počátku pohlavního života. Toto tvrzení je ale relativní, neboť pokud se jedná o partnera, který je promiskuitní, bude i takováto žena vystavena zvýšenému riziku chlamydiové infekce.

Frekvence pohlavního styku byla rozdělena do 3 kategorií: 1x za týden, 2x za týden a 3 a vícekrát za týden. V případě absence pohlavního styku by pacientka nevyplnila žádný údaj.

Výsledek odpovídal představě o větší sexuální aktivitě žen ve skupině Chlamydia pozitivní, tyto ženy měly nejčastěji pohlavní styk 3 a vícekrát za týden, v kontrolní skupině Chlamydia negativní byla nejčastější frekvence 2x za týden. Obdobný byl i podíl žen, které udaly frekvenci pohlavního styku 1x týdně, ve skupině Chlamydia negativní jich bylo o třetinu více (28% proti 18%). Statistické významnosti však rozdíl ve frekvenci pohlavního styku mezi skupinou Chlamydia pozitivní a kontrolní skupinou Chlamydia negativní nedosáhl. Vyšší sexuální aktivita obecně zvyšuje riziko infekce Chlamydií trachomatis, za hlavní rizikový faktor přenosu pohlavně přenosných onemocnění lze ale považovat rizikové sexuální chování, jako je větší počet partnerů, způsob kontracepce a podobně. V tomto ohledu se obě skupiny, s výjimkou časnějšího zahájení pohlavního života u žen ve skupině Chlamydia pozitivní, statisticky nelišily. Zajímavý byl fakt, že se v souboru nevyskytla ani jedna pacientka, která by v současné době nežila pohlavním životem.

Velmi zajímavé výsledky byly v odpovědích na otázku komfortu při pohlavním styku. Hodnocení bylo podle škály podobné hodnocení známek na základní škole, to znamená od 1 (výborná) po 5 (nedostatečná). Pro usnadnění hodnocení byly v dotazníku podrobně popsány charakteristiky jednotlivých stupňů:

- 1 zcela bez problémů, pozitivní prožívání sexu
- 2 bez větších problémů či bolesti
- 3 občas s problémy, pálení, bolest při styku
- 4 často s problémy, pálení, bolest při styku
- 5 vždy problémy při styku

Pacientky ve skupině Chlamydia pozitivní hodnotily komfort při pohlavním styku lépe než pacientky ve druhé skupině. Při školní klasifikaci by vycházela průměrná známka u skupiny Chlamydia pozitivní 2,13, u skupiny Chlamydia negativní 2,63.

Prožívání a hodnocení pohlavního styku je více pozitivní u žen s prokázanou chlamydiovou infekcí než ve skupině Chlamydia negativní. Rozdíl mezi oběma skupinami není statisticky významný, chlamydiová infekce ale nezpůsobuje dyskomfort ve smyslu dyspareunie a neomezuje infikované ženy v sexuální aktivitě. Stejně jako v otázce výskytu adhezí můžeme tuto situaci vysvětlit tím, že při opakovaných a chronických infekcích dochází k největšímu poškození ve vejcovodech. Chronický fibroproduktivní zánět, který zasahuje zejména sliznici vejcovodů a působí bolesti v malé pánvi, není při pohlavním styku výrazně ovlivňován a bolest není tedy na pohlavním styku závislá.

Ženy s kladnějším vztahem k sexu mají pravděpodobně bohatší a intenzivnější pohlavní život a lze tedy počítat s jejich vyšším zastoupením ve skupině Chlamydia pozitivní. Tato skutečnost může rovněž částečně vysvětlit výše uvedený výsledek.

V případě metody antikoncepce pacientky měly na výběr mezi následujícími možnostmi:

- Bez antikoncepce
- Coitus interruptus – přerušovaná soulož
- Hormonální antikoncepce – pilulky, náplast, injekce
- Nitroděložní tělísko (IUD), jakýkoli druh včetně Mireny
- Bariérové metody (kondom)
- Jiné (sterilizace, neplodné dny)

Pokud žena používala více metod, označila všechny, které odpovídaly realitě.

S výsledků vyplývá, že mezi oběma skupinami žen není v otázce antikoncepce statisticky významných rozdílů. Přibližně polovina žen (46% u Chlamydia pozitivních a 52% u Chlamydia negativních) bylo uživatelkami hormonální kontracepce. Přesto, že se jedná o ženy ve fertilním věku, je tento podíl poměrně vysoký. Hormonální kontracepce bývá někdy předepisována nejen kvůli svému antikoncepčnímu účinku, ale také jako terapie či prevence chronické pánevní bolesti. Důvodem takové indikace je představa o pozitivním vlivu

vyrovnaných hormonálních hladin na organismus ženy. Poměrně vysoký výskyt uživatelk hormonální kontracepce v souboru žen s chronickou pánevní bolestí vyjadřuje určitou skepsi k blahodárnému působení hormonální kontracepce na chronickou pánevní bolest. Pozitivní vliv hormonální kontracepce bude třeba očekávat spíše u pacientek trpících dysmenoreou, než u pacientek s chronickou pánevní bolestí.

Malý rozdíl mezi oběma skupinami byl v podílu žen používajících kondom. Ve skupině Chlamydia pozitivní byl tento podíl vyšší, 21% proti skupině Chlamydia negativní, kde činil 12%. Tato situace bude rovněž pravděpodobně souviset s větší sexuální aktivitou, s větším počtem sexuálních partnerů, vyšší úrovní znalostí o rizicích vzniku a možnostech prevence pohlavně přenosných onemocnění ve skupině žen s pozitivní chlamydiovou infekcí.

Překvapivá byla absence nitroděložního tělíska (IUD intrauterine device) v celém souboru žen s chronickou pánevní bolestí. Přesto, že by nitroděložní tělísko, jakožto cizí těleso v organismu, mohlo vyvolávat reakce, jejichž cílem by mělo být vypuzení cizorodého materiálu, a které by mohly vyvolávat pánevní bolest, ženy s anamnézou nitroděložního tělíska se v souboru nevyskytly. Nitroděložní tělísko tedy s největší pravděpodobností není faktorem, který by usnadňoval vznik chronické pánevní bolesti.

Přestože soubor sledovaných žen je poměrně malý, obsahuje 129 pacientek s chronickou pánevní bolestí, získané výsledky ukazují na jednoznačný podíl chlamydiové infekce na vzniku chronické pánevní bolesti. Stejně tak výsledky dokumentují větší sexuální aktivitu u žen s prokázanou chlamydiovou infekcí (statisticky významně časnější koitarché). Překvapivým nálezem je výskyt adhezí ve sledované skupině Chlamydia pozitivních žen, který se statisticky významně neliší od kontrolní skupiny. Problematika adhezí je velmi zajímavá a bylo by jistě vhodné sledovat pacientky s adhezemi v souvislosti s rozsahem a typem adhezí a přítomností pánevní bolesti, chlamydiové infekce, předchozích operačních zákroků, event. typu provedených operačních zákroků. Námi získané výsledky nepotvrzují často uváděný vyšší výskyt adhezí u pacientek s chlamydiovou infekcí, naopak podíl adhezí byl v této skupině nižší, i když rozdíl nedosahoval statistické významnosti.

9. Závěry

Cílem práce bylo zjistit,

- zda je výskyt chlamydiové infekce u žen s chronickou pánevní bolestí odlišný od běžné populace
- zda u žen s chronickou pánevní bolestí existují anamnestické, klinické a peroperační rozdíly mezi skupinou žen s prokázanou chlamydiovou infekcí a skupinou žen bez průkazu chlamydiové infekce

Nulovou hypotézu představovalo tvrzení, že výskyt chlamydiové infekce u žen s chronickou pánevní bolestí bude stejný jako u běžné populace žen. Na základě získaných výsledků jsme zjistili, že proti běžné populaci fertálních žen, kde se výskyt chlamydiové infekce pohybuje mezi 1,7 do 17%, ve skupině žen s chronickou pánevní bolestí se chlamydiová infekce prokázala u 30,2% pacientek. Analýza Fisherovým přesným testem potvrdila statistickou významnost tohoto rozdílu, p-value činilo 0,002.

Nulová hypotéza tedy neplatí, naopak platí alternativní hypotéza 1, která tvrdí, že výskyt chlamydiové infekce u žen s chronickou pánevní bolestí je v porovnání s běžnou populací fertálních žen statisticky významně vyšší a chlamydiová infekce je tedy etiologický faktor chronické pánevní bolesti.

Výsledky práce můžeme shrnout do několika bodů:

- 30,2% žen s chronickou pánevní bolestí mělo prokázanou infekci *Chlamydia trachomatis*. Rozdíl proti evropské populaci je statisticky významně vyšší ($p=0,002$). Infekce *Chlamydia trachomatis* je významný etiologický faktor vzniku chronické pánevní bolesti

- Zaznamenali jsme statisticky významně časnější koitarché u pacientek s chronickou pánevní bolestí a prokázanou chlamydiovou infekcí.
- Chlamydiová infekce u žen s chronickou pánevní bolestí neovlivňuje negativně sexuální aktivitu ani kvalitu sexuálního života těchto žen. U žen s prokázanou chlamydiovou infekcí jsme zaznamenali vyšší sexuální aktivitu a lepší subjektivní hodnocení kvality pohlavního života, i když rozdíl proti ženám bez průkazu chlamydiové infekce nebyl statisticky významný.
- Klinicky ani peroperačně nebyly nalezeny výrazné rozdíly mezi ženami s chronickou pánevní bolestí s průkazem a bez průkazu infekce Chlamydia trachomatis.
- Nebyl nalezen vyšší výskyt adhezí u žen s chronickou pánevní bolestí a prokázanou chlamydiovou infekcí, výskyt adhezí byl vyšší ve skupině Chlamydia negativní, rozdíl ale nebyl statisticky významný.
- U žen s chronickou pánevní bolestí nebyl ve skupině s prokázanou chlamydiovou infekcí zjištěn častější výskyt výtoku než ve skupině bez chlamydiové infekce.
- U žen s chronickou pánevní bolestí nebyly u skupiny s prokázanou chlamydiovou infekcí zjištěny vyšší hladiny CRP ani leukocytů než u skupiny bez chlamydiové infekce.

10. Příloha: Vztah chlamydiové infekce a chronické pánevní bolesti
- dotazník pro klientky

1. Věk (kolik máte let)

2. Místo trvalého pobytu

- a) město
- b) vesnice

3. Rodinný stav

- a) svobodná
- b) vdaná
- c) rozvedená
- d) vdova

4. Vzdělání

- a) základní
- b) střední
- c) střední s maturitou
- d) vysokoškolské

5. Těhotenství

	Počet		
a) samovolný potrat	1	2	více
b) interrupce	1	2	více
c) mimoděložní těhotenství	1	2	více
d) spontánní porod	1	2	více
e) císařský řez	1	2	více

6. Věk při prvním pohlavním styku

- a) před 15 rokem života (do 15. narozenin)
- b) 15-16 (do 17. narozenin)
- c) 17-18 (do 19. narozenin)
- d) 19-20 (do 21. narozenin)
- e) 20 a více (den 21 narozenin a výše)

7. Počet sexuálních partnerů od začátku pohlavního života

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4
- e) 5 a více

8. Počet současných sexuálních partnerů

- a) 1
- b) 2
- c) 3 a více

9. Frekvence pohlavních styků za týden

- a) 1
- b) 2
- c) 3 a více

10. Komfort při pohlavním styku (obdobně jako školní známka 1 až 5)

- a) 1 zcela bez problémů, pozitivní prožívání sexu
- b) 2 bez větších problémů, bolesti
- c) 3 občas s problémy, pálení, bolest při styku
- d) 4 často s problémy, pálení, bolest při styku
- e) 5 vždy problémy při styku

11. Druh užívané antikoncepce

- a) bez antikoncepce
- b) přerušovaná soulož
- c) hormonální antikoncepce
- d) nitroděložní tělísko
- e) kondom
- f) jiná antikoncepce

12. Jsou potíže vázané na menstruační cyklus

- a) ano
- b) ne

13. Je součástí potíží výtok z pochvy

- a) ano
- b) ne

Děkujeme za spolupráci.

Literatura

1. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol*, 1996; 87: 321-327
2. Farquhar C, Latthe P, Chronic pelvic pain: Aetiology and therapy. *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice*, 2006; 6; 177-184
3. Wilson JS, Honey E, Templeton A, A systematic review of the prevalence of Chlamydia trachomatis among European women. *Human Reproduction Update*, 2002; 8: 385-394
4. Adams EJ, Charlett A, Edmunds WJ, Chlamydia trachomatis in the United Kingdom: a systematic review and analysis of prevalence studies. *Sex Transm Infect*, 2004; 80: 354-362
5. Hammoud A, Gago LA, Diamond MP, Adhesions in patients with chronic pelvic pain: A role for adhesiolysis? *Fertil Steril*, 2004; 82: 1483-1491
6. Demco L, Pain mapping of adhesions. *Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2004; 11: 181-183
7. Imudia AN, Kumar S, Saed GM, Pathogenesis of intra-abdominal and pelvic adhesion development. *Semin Reprod Med*, 2008; 26: 289-297
8. Bevan CD, Johal BJ, Mumtaz G, Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995; 102: 407-414
9. Halberstaedter, v. Prowazek, Über Zelleinschlüsse parasitärer Natur beim Trachom, *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, Berlin, 1907

10. Shibahara H, Takamizawa S, Hirano Y, Relationships between Chlamydia trachomatis antibody titers and tubal pathology assessed using transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women. *Am J Reprod Immunol*, 2003; 50: 7-12
11. Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P, Chlamydiové infekce , Triton 2001, Praha 42-43
12. Gaydos CA, Howell MR, Pare B, Chlamydia trachomatis infections in female military recruits. *New England Journal of Medicine*, 1998; 339: 739 - 744
13. Anttila T, Saikku P, Koskela P, Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *Journal of the American Medical Association*, 2001; 285: 47-51
14. Schachter, Chlamydia trachomatis and cervical neoplasia. *JAMA* ,1982; 248: 2134-2138
15. Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer*, 2007; 120: 650-655
16. Simonetti AC, Melo JH, de Souza PR, Immunological's host profile for HPV and Chlamydia trachomatis, a cervical cancer cofactor. *Microbes Infect*, 2009; 11: 435-442
17. Stacey C, Munday P, Thomas B, Chlamydia trachomatis in the fallopian tubes of women without laparoscopic evidence of salpingitis. *Lancet*, 1990; 336: 960-963
18. Ness RB, Goodman MT, Shen C, Serologic evidence of past infection with Chlamydia trachomatis, in relation to ovarian cancer. *J Infect Dis*. 2003;187: 1147-52
19. Ness RB, Shen C, Bass D, Chlamydia trachomatis serology in women with and without ovarian cancer. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2008;219672
20. Mašata et al, Význam průkazu přítomnosti antichlamydiálních protilátek u sterilních žen – srovnání MIF a ELISA, *Česká gynekologie*, 2000; 65: 327-333

21. Šemberová et al, Určení antichlamydiových protilátek v nestandardních biologických tekutinách u žen s poruchami plodnosti, *Česká gynekologie*, 2004; 69: 210-214
22. Kinnunen et al, Chlamydial heat shock protein 60-specific T cells in inflamed salpingeal tissue, *Fertil Steril*, 2002; 77: 162-166
23. Hinton et al, Detection of Chlamydia trachomatis DNA in archival paraffinized specimens from chronic salpingitis cases using the polymerase chain reaction, *Fertil Steril*, 2000; 74: 152-157
24. Gérard et al, Viability of Chlamydia trachomatis in fallopian tubes of patients with ectopic pregnancy, *Fertil Steril*, 1998; 70: 945-948
25. Mašata J, Jedličková I, *Infekce v gynekologii a porodnictví 2004*, Maxdorf, 85-102
26. Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P, *Chlamydiové infekce*, Triton, 2001, Praha, 25-35
27. Debattista J, Timms P, Immunopathogenesis of chlamydia trachomatis infections in women. *Fertil Steril*, 2003; 79: 1273-1287
28. Kohl KS, Markowitz LE, Koumans EH, Developments in the screening for Chlamydia trachomatis: a review. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2003; 30: 637-658
29. Joffe A, Rietmeijer CA, Chung SE, Willard N, et al. Screening asymptomatic adolescent men for Chlamydia trachomatis in school-based health centers using urine-based nucleic acid amplification tests. *Sex Transm Dis*, 2008; 35(11 Suppl): S19-23
30. Meyers DS, Halvorson H, Luckhaupt S, Screening for chlamydial infection: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2007; 147 :112-118
31. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006; 55: 1-94
32. Land JA, Van Bergen JE, Morré SA, Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update*, 2010; 16: 189-204

33. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach. *Gynecol Endocrinol*, 2009; 25: 149-158
34. Reiter RC, Gambone JC, Demographic and historical variables in women with chronic pelvic pain, *Obstet Gynecol*, 1990; 75: 428-432
35. Mathias SC, Kuppermann M, Liberman RF, Chronic pelvic pain: Prevalence, health-related quality of life, and economic correlates, *Obstet Gynecol*, 1996; 87: 321-327
36. Latthe P, Latthe M, Say L, WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*, 2006; 6: 177
37. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Medical, surgical and alternative treatments for chronic pelvic pain in women: a descriptive review. *Gynecol Endocrinol*, 2009; 25: 208-221
38. Butrick CW, Chronic pelvic pain: how many surgeries are enough? *Clin Obstet Gynecol*, 2007; 50: 412-424
39. Howard FM. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000; 14: 467-494
40. Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, et al. Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005; 27: 869-910
41. Ghaly AF, Chien PW, Chronic pelvic pain: clinical dilemma or clinician's nightmare. *Sex Transm Infect*, 2000; 76: 419-425
42. Di Lorenzo N, Coscarella G, Liroso F, et al. Impact of laparoscopic surgery in the treatment of chronic abdominal pain syndrome. *Chir Ital*, 2002; 54: 367-378
43. Turk DC, Rudy TE, Toward a comprehensive assessment of chronic pelvic pain patients, *Behavioral Research and Therapy*, 1987; 25: 237-249
44. Montenegro ML, Vasconcelos EC, Candido Dos Reis FJ, Physical therapy in the management of women with chronic pelvic pain. *Int J Clin Pract*, 2008; 62: 263-269

45. Guo SW, Wang Y, The Prevalence of Endometriosis in Women with Chronic Pelvic Pain, *Gynecol Obstet Invest*, 2006; 62: 121-130
46. Porpora MG, Koninckx PR, Piazzè J, Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1999; 6: 429-434
47. Nasco PC et al, Histopathologic findings on uterosacral ligaments in women with chronic pelvic pain and visually normal pelvis at laparoscopy, *Minim Invasive Gynecol*, 2006; 13: 201-209
48. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis, *Fertil Steril*, 1994; 62: 696-700
49. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP, Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Semin Reprod Med*, 2008; 26: 313-321
50. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*, 2010; 107: 769-775
51. Swank DJ, Jeekel H. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2004; 16 :313-318
52. Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, Hop WC, et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet*, 2003; 361: 1247-1251
53. Peters AAW, Trimbos-Kemper GCM, Admiraal C, et al, A randomized clinical trial on the the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhaesions and chronic pelvic pain, *Br J Obstet Gynaecol*, 1992; 33: 168-179
54. Behera M, Vilos GA, Hollett-Caines J, Laparoscopic findings, histopathologic evaluation, and clinical outcomes in women with chronic pelvic pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006; 13: 431-435

55. Walling MK et al, Abuse history and chronic pelvic pain in women: Prevalence of sexual abuse and physical abuse, *Obstet Gynecol*, 1994; 84: 193-199
56. Reiter RC, Gambone JC, Nongynecologic somatic pathology in women with chronic pelvic pain and negative laparoscopy, *J Reprod Med*, 1991; 36: 253-259
57. Montenegro ML, Gomide LB, Mateus-Vasconcelos EL, Abdominal myofascial pain syndrome must be considered in the differential diagnosis of chronic pelvic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009; 147: 21-24
58. Langford CF, Udvari Nagy S, Ghoniem GM, Levator ani trigger point injections: An underutilized treatment for chronic pelvic pain. *Neurourol Urodyn*, 2007; 26: 59-62
59. Slocumb JC, Neurological factors in chronic pelvic pain: trigger points and the abdominal pelvic pain syndrome, *Am J Obstet Gynecol*, 1984; 149: 536-543
60. Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB, The effectiveness of hysterectomy for chronic pelvic pain, *Obstet Gynecol* 1995; 86: 941-945
61. Walker EA, Katon WJ, Jemelka R, et al, The prevalence of chronic pelvic pain and irritable bowel syndrom in two university clinics, *J Psychosom Obstet Gyneacol*, 1991; 12(suppl): 65-70
62. Reiter RC, Occult somatic pathology in women with chronic pelvic pain, *Clin Obstet Gynecol*, 1990; 33: 154-160
63. Turk DC, Rudy TE, Toward a comprehensive assessment of chronic pelvic pain patients, *Behavioral Research and Therapy*, 1987; 25: 237-249
64. Walker E, Katon W, Harrop-Griffiths J, et al, Relationship of chronic pelvic pain to psychiatric diagnosis and childhood sexual abuse, *Am J Psychiatry*, 1988; 145: 75-80
65. Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, et al, Effectiveness of hysterectomy, *Obstet Gynecol*, 2000; 95: 319-326
66. Williams RE, Hartmann KE, Steege JF, Documenting the current definitions of chronic pelvic pain: implication for research. *Obstet Gynecol*, 2004; 103: 686-691

67. Dalpiaz O, Kerschbaumer A, Mitterberger M, Chronic pelvic pain in women: still a challenge. *BJU Int*, 2008; 102: 1061-1065
68. Terruzzi V , Magatti F , Quadri G , Tenore C , Minoli G , Belloni C . Bladder dysfunction and irritable bowel syndrome . *Am J Gastroenterol* , 1992; 87: 1231–1232
69. Weijnenborg PTM, Greeven A, Dekker FW et al. Clinical course of chronic pelvic pain in women. *Pain*, 2007; 132: 117-123
70. Weijnenborg PT, Ter Kuile MM, Gopie JP, Predictors of outcome in a cohort of women with chronic pelvic pain - a follow-up study. *Eur J Pain*, 2009; 13: 769-775
71. Lamvu G, Williams R, Zolnoun D, et al. Long-term outcomes after surgical and nonsurgical management of chronic pelvic pain: one year after evaluation in a pelvic pain speciality clinic. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 195: 591-598