

Mycoplasma és ureaplasma fertőzések

TISZA TÍMEA DR.¹, ONGRÁDI JÓZSEF DR.²

Laborigo Kft.¹, Semmelweis Egyetem, Közegészségügyi Intézet², Budapest

A BETEGSÉG MEGHATÁROZÁSA A különböző mycoplasma fajok és a velük rokon ureaplasma urealyticum gyakran telepednek meg a férfiak és a nők nemi és húgyszerveiben, vagyis az urogenitalis rendszerében, és sokféle betegséget okozhatnak. Kóroki szerepük több betegségben is tisztázatlan, mert különleges tulajdonságaik miatt nehezen vizsgálhatók, és egészséges nők – a klinikai tanulmányok összehasonlító csoportját képezők – is hordozhatják.

TÖRTÉNELMI ADATOK A mycoplasma és ureaplasma fajokat később azonosították, mint sok más, már az ősidők óta ismert nemi szervi betegséget okozó baktériumot, vírust stb. Hazai szerzők tollából a mycoplasmák kóroki (humán patogén) szerepéről az 1950-es évek óta jelennek meg közlemények (32-33). Már 1971-ben megállapították, hogy a mycoplasmák a húgy-ivar szervi gyulladások elsődleges kórokozói lehetnek, mivelhogy a krónikus húgycsőgyulladásban és a szeméremtest-, hüvelygyulladásokban (vulvovaginitisben) lényegesen gyakrabban fordultak elő, mint az egészségesekben (34). Az utóbbiak 10-15%-a volt fertőzött mycoplasmával, amiből arra következtettek, hogy a mycoplasmák jelentősége másodlagos is lehet. A kitenyésztett mycoplasma törzsek 93,4%-a ebben a vizsgálatban mycoplasma hominis volt. Szerzők feltételezik, hogy az egészséges egyéneken jelenlévő mycoplasmák kórokozóvá válását valamely előzetes fertőzés vagy egyéb hajlamosító tényező is elősegíti.

KÓROKOZÓ, KÓRKIALAKULÁS A mycoplasmák és ureaplasmák a baktériumok mollicutes (mollis = lágy, cutis = bőr) osztályának mycoplasmatales rendjébe, ezen belül a mycoplasmataceae család mycoplasma, illetve ureaplasma nemzetségébe tartoznak. A mycoplasma nemzetség hozzávetőlegesen 100 faja közül 12-13 faj fordulhat elő emberben. A légúti fertőzéseket okozó mycoplasma pneumoniae kivételével a mycoplasma hominis, mycoplasma genitalium, mycoplasma fermentans, mycoplasma primatum, mycoplasma spermatophilum, mycoplasma penetrans legfontosabb élőhelyei a húgy-ivar szeri

vek, bár a különbség nem kizárólagos (1-2). A mycoplasma hominis megfelelője patkányban és egérben a gyakran vizsgált mycoplasma pulmonis, amely egyaránt fertőzi az állatok felső légutait és húgy-ivari rendszerét.

AZ EMBERBEN ELŐFORDULÓ, BETEGSÉGET OKOZÓ GYAKORIBB MYCOPLASMÁK

- mycoplasma pneumoniae
- mycoplasma hominis
- mycoplasma genitalium
- mycoplasma fermentans
- mycoplasma primatum
- mycoplasma spermatophilum
- mycoplasma penetrans

Ezek a baktériumok a legkisebb (0,3-0,8 µm), önálló életre és szaporodásra képes, mesterséges táptalajon tenyészhető mikroorganizmusok. A többi baktériumtól elsősorban abban különböznek, hogy nincs merev sejtfaluk, ezért Gram szerint nem is festhetők. Érdekes módon, Gram-pozitív ősből fejlődtek ki. A sejtfal hiánya miatt igen változatos (gömb, tojásdad, fonál, gyűrű) alakúak, és csillójuk, spórájuk sincs. A mikrobát borító sejtmembrán igen esendő a környezet hatásaival szemben, ezért ezek a baktériumok még az élettani sóoldatban és bouillonban is hamar elpusztulnak. A többi baktériummal és az ureaplasmákkal ellentétben a mycoplasmák ellenállóak tallium acetáttal szemben, amely a táptalajba keverve igen jó szelektív tenyésztésüket teszi lehetővé (1).

A mycoplasmák DNS-e pici, 0,58 és 1,35 megabázis (Mb) közötti. Génszerkezetük jellegzetessége egyes bázisszakaszok (szekvenciák) ismétlődése (simple sequence repeats, SSR) a genom (a DNS) akár egymástól távoli helyein is. Ezek a homológ rekombináció alatt keletkezettek, az adhezinek kódolják, s fontos szerepük van a mycoplasmák törzsfajlásában és betegséget okozó képességében. Az ilyen gének RNS-t megkötő része (promotere) akár 100 nukleotiddal előrébb is elhelyezkedhet a génműködést elindító (start) kodonjától (2).

A mycoplasma genitalium és ureaplasma urealyticum DNS-ének teljes bázissorrendje ismert. A korábban egységesnek tartott utóbbi fajon belül a 14 szerotípus (szerovariáns) géntérképezése alapján két fajt lehet elkülöníteni: az ureaplasma urealyticum (ureaplasma urealyticum biovar. 2) fajba a nagyobb DNS-ű (0,88-1,2 megabázispár /Mbp/) 10 szerovariáns, az ureaplasma parvum (ureaplasma urealyticum biovar. 1) fajba a kisebb (0,75-0,76 Mbp) DNS-ű 1., 3., 6., és 14. szerovariáns tartozik

Levelezési cím:

Dr. Tisza Tímea

Laborigo Kft.

1221 Budapest, Bajáki F. u. 1-3.

Telefon: (36-1) 427-0350

E-posta: tisza.timea@biorep.hu

az újabb csoportosítás szerint. Az ureaplasma parvum erőszakosabb kórokozó az ureaplasma urealyticum szerotípusaival összehasonlítva (3). Az eddig ismertek közül legkisebb a 3. szerovariáns nukleinsava, amely 751719 bázispárt tartalmaz. A G+C aránya mindössze 25,5%, amely alacsony arány jellemző a Mollicutes osztályba tartozó mikrobákra (4).

Az ureaplasma urealyticum energiaigényének 95%-át az urea (hugyany, karbamid) hidrolízisével nyeri. Ebben a folyamatban a más baktériumok hasonló enziménél 30-180-szor hatékonyabb ureáz enzime, egy ammónium transzporter (Amt) és egy Fo/F1-ATP-áz működik közre. Az ATP maradék 5%-a nem szénhidrátbontás, hanem feltehetőleg szubsztrát-foszforilálás révén keletkezik (4). A mycoplasma pneumoniae és mycoplasma genitalium genomjával ellentétben az ureaplasma urealyticum örökítő anyagából hiányoznak a purin- és pirimidinbázisok anyagcseréjéhez szükséges gének, pl. a dUTP-áz génje (4). Fontos, és a diagnosztikában elkülönítő biokémiai próbaként felhasználható tulajdonságuk, hogy a mycoplasma fermentans glukóz bontására, mycoplasma hominis arginin bontásával ammónia termelésére képes (1). Anyagcseréjük rendkívül leegyszerűsödött, ezért erősen függenek a környezetükben felhasználható tápanyagoktól. Emiatt nagyon sok, eddig ismert 28 transzportáló fehérjéjük van. Közülük három Fe^{3+} és haemin transzporter. Az ureaplasmákban a vasra a NADH-oxidáz hiányában a légzésben van szükség, míg mycoplasmák esetében a vas a sejtmembránban halmozódik fel (5). Az ureaplasmák 5 fehérjéje tekinthető betegítő képességűnek: az ureáz, az immunglobulin-A (IgA) proteáz, a foszfolipáz-A és -C, az MBA valamint a hidrogénperoxid termelésének enzime. Az IgA-proteáz a felső nemiszervek nyálkahártyáján az immunrendszert gyengíti. A foszfolipázok pedig feltehetően a prosztaglandin termelésének megváltoztatásával koraszülést indíthatnak meg. Bár sem az IgA-proteáz, sem a foszfolipáz molekulákat nem mutatták még ki a baktériumból, génjeik jellegzetes bázissorrendjének jelenléte a DNS-ben igen valószínűsíti termelődésüket. Még csak kb. 30 féle enzimtevékenységet ismertek fel az ureaplasma urealyticum sejtjeiben, a továbbiakra a sajátos bázissorrendű gének összehasonlító elemzésével lehet következtetni. A hidrogénperoxid termelődése felelős a mycoplasmák vérséjtoldó (hemolizáló) képességéért, míg az ureaplasmáknál a vérséjtoldás enzimhatás eredménye.

Az ureaplasmák genomja 613 fehérjét és 39 RNS-t kódoló gént tartalmaz (4). Az előbbieket közül csak 324 azonos a mycoplasma hominis és mycoplasma genitalium hasonló génjeivel. Az utóbbiak génjei csaknem azonosak, de a mycoplasma pneumoniae-ben még több közbeiktatott gén is található. Az ureaplasma urealyticumnak 76 olyan fehérjét kódoló génje van, amely hiányzik a mycoplasmákból, és amelyek elsősorban az ureahidrolízist követő ATP-szintézisben játszanak szerepet. Ezek teszik lehetővé, hogy az ureaplasmák egyaránt jól megéljenek a húgyivarszervek alsó és felső részében. Az ureaplasmákból hiányoznak a más egyséjtűekben (prokaryotákban) megtalálható hőszokk-, chaperonin- és a sejtosztódást irányító fehérjék (4).

A hidrogénperoxid és szuperoxidgyökök a gazdasejtek sejtthártyáját károsítják. Sejt kultúrákban ugyan megfigyelték, hogy pl. a mycoplasma penetrans endonukleáza kromoszóma-rendeléseket és sejtátalakítást is okozhat, de ezeknek a szervezetben való kialakulása kérdéses (6). A mycoplasmáknak ún. csúcscsereveszkéi, fehérjetüskéi vannak, ezekkel tapadnak a gazdaszervezet sejtjeihez, ezért a légutak és a húgy-ivarszrendszer hámfelszíni élősködőiként tartjuk számon őket. Ezek a csúcscsereveszkék adhezinféhrjék csoportjaiból épülnek fel, s az őket kódoló gének átrendeződései eredményezik az egyes mycoplasma fajokon belüli antigénaváltozatokat (2). Az egyes fajokon belül a fő immunantigének más-más fehérjén lehetnek: az adhezin a mycoplasma pneumoniae-ban, az Mgp-adhezin mycoplasma genitaliumban, az MBA-lipoprotein az ureaplasma urealyticumban, a Vsa-lipoprotein a mycoplasma pulmonisban. Számuk és változataik igen eltérőek lehetnek az egyes izolátumokban. Feltehető, hogy ezeknek az antigéneknek a változatai szabják meg, hogy az illető baktérium a szervezet melyik szövetében képes megtelepedni (kolonizálni) (2). A mycoplasma genitalium Mg307- és a mycoplasma pneumoniae Mp405-lipoproteinjei bár összességükben 65%-ban azonosak, az előbbi génjében az AGT-kodonok iméltlődése, az utóbbiban pedig a 16 nukleotidból álló poly-alanin-SSR-géneken belüli ismétlődő bázissorrendek, az átíródást fékezve (transzkripció represszorként), más-más módon szabályozzák a gének kifejeződését. A környezeti hatások ellen – más baktériumokhoz hasonlóan – a mycoplasmák is fázis- és szekvencia változtatásaival alkalmazkodnak. Nagyfokú változásképeségük további oka egyes DNS-javító folyamatok hiánya, melynek következtében eltérő báziszakaszok között is gyakran alakulhat ki átrendeződés (rekombináció). A mycoplasmák specifitása (S), metiláz (mycoplasma) és endonukleáz (R) meghatározó gencsoportjai is rendkívül változékonyak. Az RMS-szekvenciák géntermékei a gazdasejt DNS-ének lebontásában is részt vehetnek (2). A mycoplasmák változékonyságát az is jól mutatja, hogy a mycoplasma genitalium és mycoplasma pneumoniae DNS-ében a hosszabb ismétlődő szakaszok 6-17-szer gyakrabban fordulnak elő, mint pl. a bacillus subtilis genomjában (2).

Számos megfigyelés utal arra, hogy ezen kórokozók az immunrendszer és az antibiotikumok pusztító hatásától védve megmaradhatnak, sőt szaporodhatnak is egyes sejtekben (6). A mycoplasma penetrans és mycoplasma genitalium a fent említett csúcscsereveszkékkel, a mycoplasma fermentans, mycoplasma hominis és további fajok pedig irányított, sejt receptor-közvetített módon, a clathrinnal bélelt endocytotikus vakuolumokban jutnak a sejtek belsejébe, s a sejtet elpusztítják (6). A spermatogenezis sejtjeiben ellenben apoptózist válthatnak ki, amely hozzájárulhat a férfiak terméketlenségéhez (7). Az emberben és állatokban okozott betegségeik jellege arra utal, hogy az általuk kiváltott károsodás nem a mycoplasma vagy ureaplasma sejtalkotórészek közvetlen károsító hatásának a következménye, hanem immunmechanizmusokon alapszik (6). A sejtfall hiánya egyben a lipopoliszaccharidok hiányával is együtt jár, ugyanakkor a sejtthártyában sokféle formában elhelyezkedő

lipoproteinek mozaikszerű elhelyezkedése, fázis, illetve nagyságbeli változatai hozzájárulnak a gazdaszervezet immunológiai védekező folyamatainak kijátszásához (2). A krónikus fertőzésekben fontos szerep jut a nem specifikus immunmoduláns hatásoknak is (6). Az utóbbi időben a mycoplasmáknak és ureaplaszmáknak az interleukinek (IL) termelődésében okozott változásait vizsgálták. A mycoplasma hominist vagy az ureaplasma urealyticumot hordozó férfiak ondómintáiban az IL8 emelkedett szintje, valamint a tumor nekrosis faktor (TNF)- α , az IL6 és az interferon (IFN)- γ alacsony szintje inkább a baktériumok tünetmentes meglepedésére, hordozására és nem gyulladásra utal (8). Az ureaplasma urealyticum antigénje fokozza patkányokban a tüdő-légúti (alveoláris) makrofágjainak NO-, indukálható NO-szintetáz (iNOS) enzime és az TNF- β termelését, amelyek tovább emelkednek IFN- γ hozzáadását követően, de termelődésük csökken szteroidok hatására (9). Hasonlóképpen, az ureaplasma urealyticum fertőzés serkenti a koraszülöttek tüdő-makrofágjainak és az emberi folyamatos monocytá kultúrájának a vascularis endothel növekedési faktor (VEGF) és 1-es típusú intercelluláris adhéziós molekula (ICAM1) termelését, amelyek szteroidok hatására visszaszorulnak (10). Ezek hozzájárulnak a feltételezhetően az ureaplasma urealyticum hatására idő előtt születettek krónikus tüdőbetegségének kialakulásához (9-10). A kórokozó képesség pontos meghatározásában további távlatokat nyit az a mostanában felismert tény, hogy az urogenitális rendszerben az interleukinek termelésében az ureaplasma urealyticum hatására mutatózó egyes változások genetikai készség alapján következnek be. A mikrobával fertőzött várandósok hüvelyében az IL1-receptor antagonistá (IL1Ra) hüvelyi szintje közel kétszeresére emelkedett a kórokozót nem hordozó egyénekéhez képest. Az IL1Ra génpolimorfizmusát tanulmányozva megállapították, hogy az IL1RN*2 allélt hordozó homozigóták 62%-a, az IL1RN*1/IL1RN*2 heterozigóták 47%-a, míg az IL1RN*1 allél homozigóták 34%-a volt kórokozó hordozó. A mycoplasmák, ureaplaszmák iránti eltérő fogékonyságot befolyásoló további kockázati tényezőket is célszerű lenne meghatározni, a hordozás megelőzésének céljából.

GYAKORISÁG, TERJEDÉS A mycoplasma hominis és az ureaplasma urealyticum az egészségesek nemi és húgyszerveiben gyakran megtalálhatók: az ureaplasma a nők 50%-ában, a mycoplasma 20%-ában mutatták ki. Egészséges férfiaknál sokkal ritkábban találhatók meg. Előfordulásuk betegségekben nehezen megítélhető, leginkább bizonytalan kóroki szerepük miatt.

TÜNETEK ÉS KLINIKAI MEGNYILVÁNULÁS A mycoplasmák és ureaplaszmák emberben is sokféle betegséget okozhatnak, leghalábbis sokféle betegségben mutathatók ki. Ezeket összefoglalóan az alábbiak szerint csoportosíthatjuk:

A FÉRFIAK HÚGYCSÓGYULLADÁSA A nemkankós húgycsőgyulladás (non-gonorrhoeás urethritis) a leggyakoribb nemi úton terjedő betegség férfiakban. A nemzetközi szakirodalom adatai meglehetősen ellentmondók: vajon a különböző mycoplasma fajok

okoznak-e egyáltalán húgycsőgyulladást, a húgycsőváladékában kimutatható mycoplasma fajok kóroki tényezők-e.

A mycoplasma hominis önmagában nem okoz húgycsőgyulladást, sőt húgycsőgyulladásban nem szenvedő férfiakban gyakrabban mutatható ki, mint azoknál, akiknek húgycsőgyulladásuk van (11-12).

A mycoplasma penetrans kórokozó szerepe nem valószínű, mert a nemkankós húgycsőgyulladásban szenvedők húgycsőváladékából nem lehetett kimutatni (13).

Mycoplasma genitaliumot első ízben 13 heveny, nemkankós húgycsőgyulladásban szenvedő férfi közül kettőnek a húgycsővérből mutatták ki (21). A további megfigyelések is a mycoplasma genitaliumnak kóroki szerepére utaltak, az összefüggés a húgycsőgyulladás és a mycoplasma genitalium fertőzés között mégsem volt annyira egyértelmű, mint a chlamydia trachomatis fertőzéseknél. Ez részben annak tudható be, hogy a mycoplasma genitaliumot sokkal később ismerték meg, mint a chlamydia trachomatist, részben, mert a mycoplasma genitalium szerepét nehéz vizsgálni, megfelelő tenyésztési és szerológiai módszerek híján. A PCR-alapú eljárások fejlődése azonban lehetővé tette a mycoplasma genitalium előfordulási gyakoriságának tanulmányozását a különböző betegcsoportokban (22-23). Megállapították, hogy a mycoplasma genitalium szignifikánsan gyakrabban fordul elő a nemkankós húgycsőgyulladásban, mint egészségesekben (16, 22, 24-26): a mycoplasma genitalium gyakorisága urethritis betegekben 8% (urológiai betegek) és 29% (STD betegek), míg a tünetmentes személyekben 0% (urológiai betegek) és 9% (STD-betegek). Ezek a vizsgálatok a mycoplasma genitalium kóroki szerepére utalnak, amely független a chlamydia trachomatistól (22, 24, 27-28). Mi több, a mycoplasma genitalium és a chlamydia trachomatis okozta húgycsőgyulladás rendszerint egymástól függetlenül keletkezik (22, 26-27, 29). A mycoplasma genitalium a férfiak nemkankós húgycsőgyulladásának 13-45%-áért lehet felelős.

Kóroki kapcsolatra utalnak a húgycsőgyulladás mikroszkopos jeleit és a húgycsőben fellelhető mikroorganizmusokat összehasonlító tanulmányok: a mycoplasma genitalium gyakorisága és a húgycső kenetben látható polimorfonukleáris leukociták száma között olyan szoros az összefüggés, mint amilyen a gonorrhoeás húgycsőgyulladásban megfigyelhető (25). Az idült és a kiújuló húgycsőgyulladások 19-27%-ában fordult elő mycoplasma genitalium, ami megint kóroki kapcsolatra utal (30-31).

A mycoplasma genitaliummal fertőzött betegeknek gyakrabban fordul elő a kórelőzményben húgycsőgyulladás, mint a más kórelőzményekben, ami arra utal, hogy a mycoplasma genitalium urethritis kiújulásra (recidiválásra) hajlamos. A legújabb kutatási eredmények szerint a tartósan fennálló és/vagy gyakran kiújuló mycoplasma genitalium okozta húgycsőhurut tartós vagy ismételt fertőzés és nem immunológiai folyamatok következménye. A mycoplasma genitaliumnak szerepet

tulajdonítanak az idült „abakteriális” dülmirigygyulladásban (prostatitisben) is.

Az ureaplasma urealyticum az egészséges férfiak 0-56%-ában megtalálható (14-16), a húgycsőgyulladásban pedig 5,6-42%-ban (17-18). A korábbi fetételezésekkel ellentétben máig nem tisztázott, hogy az ureaplasma urealyticumnak a húgycsőgyulladásban kóroki szerepe lenne. Ámbár, a legújabb bizonyítékok erre utalnak: férfiaknál a baktérium kísérletes húgycsőbe telepítését követően tünetek jelentkeztek, az első sugár vizeletben gennysejtek (polimorfonukleáris leukociták) jelentek meg, nagy számban lehetett a mikroorganizmust kimutatni, és 6 napos minociklin kezelést követően a tünetek fokozatosan megszűntek, majd az ureaplasma is eltűnt az első sugár vizeletből. Ezek, az önkénteseken végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az ureaplasma urealyticum a húgycsőbe kerülve okozhat gyulsadást, de ezt tünetmentes kolonizáció követi (11, 19). Ez magyarázhatja, hogy egészséges férfiak húgycsővéből miért lehet olyan gyakran ureaplasma kimutatni.

Egy másik elképzelés szerint az 1974-ben keletkezett ureaplasma urealyticum megnevezés tulajdonképpen két fajt jelöl: az ureaplasma parvumot (biovar 1) és az ureaplasma urealyticumot (biovar 2). *Deguchi és munkatársai* (20) egészségesek és betegek összehasonlító vizsgálatával azt találták, hogy az ureaplasma urealyticum (biovar 2) gyakorisága az urethritis férfiben (15,8%) és a nem chlamydia és nem gonorrhoea okozta húgycsőgyulladásoknál (18,0%) számottevően magasabb volt, mint azokban, akik nem szenvedtek húgycsőgyulladásban (7,8%). Az ureaplasma parvum (biovar 1) gyakorisága azonban nem. Ennek alapján szignifikáns összefüggést valószínűsítenek az ureaplasma urealyticum (biovar 2) és a nem kankós húgycsőgyulladás között, míg az ureaplasma parvum (biovar 1) jelenlétét a férfi húgycsőben a baktérium betelepülésének tartják (20).

DÜLMIRIGYGYULLADÁS (PROSTATITIS) A National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1999-es ajánlására a prostatitis szindrómának nevezett tünetegyüttest négy csoportra osztjuk: akut bakteriális, krónikus bakteriális, abakteriális – avagy kismencedei fájdalom szindróma – és tünetmentes dülmirigygyulladás. Ezek közül a harmadik, az abakteriális dülmirigygyulladás elnevezése megtévesztő, ugyanis ezt a kórképet a baktériumok közé sorolt, de sejtfal nélküli mikroorganizmusok, chlamydiák, mycoplasma okozhatják. Az abakteriális jelző tehát arra utal, hogy a szokásos mikrobiológiai tenyésztési eredmények negatívak.

A mycoplasma és az ureaplasma kóroki szerepéről 1977-ben *Hofstetter és mtsai* (35) közöltek adatokat: a mycoplasma kimutatását és főleg az ureaplasma kimutatását lényegesen gyakrabban mutatták ki urea-thro-prostatitis betegekben mint egészségesekben. Mivel nem könnyű megállapítani, hogy a dülmirigy váladékából kimutatott kórokozó valóban a dülmirigyből származik-e, a szerzők célzott mintavételi anyagban azonosították a mycoplasma kimutatását.

Ezeket a vizsgálatokat mások (36-37) nem, de a későbbi tanulmányok (38-39) újra megerősítették. *Brunner* (40) és *Weidner* (41) ondóból és dülmirigyváladékból mutatták ki ureaplasma urealyticumot nagy csíraszámokban, egyidejűleg az ondóból feahérversejteket, és a betegeket tetracyclinnel eredményesen kezelték. Összegezve megállapítható, hogy az abakteriális – más néven „ismeretlen eredetű” – dülmirigygyuladást az ureaplasma és minden bizonnyal a mycoplasma is okozhatja.

MELLÉKHERE-GYULLADÁS (EPIDYDIMITIS) A nő-férfi kapcsolatban élő, 35 évnél fiatalabbak epidydimitisét leggyakrabban a Neisseria gonorrhoeae vagy a chlamydia trachomatis okozza, míg az idősebbek és a homoszexuális férfiakét általában a Gram-negatív pálcák (42-44). Ureaplasma mellékhere-gyulladásban nagy csíraszámokban nem sikerült kimutatni, mintavételi anyagban pedig egyáltalán nem, ami arra vall, hogy az ureaplasma nem okoz mellékhere-gyuladást.

FÉRFI MEDDŐSÉG A mycoplasma férfi meddőséget részben gyulladásos betegségek révén, részben közvetlenül az ivarsejtekre kifejtett hatásukkal okoznak. Tünetmentes férfiak ondójában 8-40%-ban – gyakrabban, mint a húgycsőben – mutatták ki mycoplasma kimutatást (45-48). A fertőződés már a születéskor is bekövetkezhet (49-50), a serdülés koráig csökken, a nemi élet kezdetével azonban emelkedik, a nemi kapcsolatok függvényében. Egy giesseni munkacsoport vizsgálatai szerint 10³CFU/ml alatt klinikai megbetegedés tünetei ritkán észlelhetők (51).

Mycoplasma fertőzött ondósejtjeinek mozgása jelentősen gyengült, és sejthártyájuk is sérült (45). A spermiumok csökkent működését a tápanyagelszíváson túl mérgező anyagok termelődésével is összefüggésbe hozták: az ureaplasma urealyticum ammóniát, a mycoplasma hominis arginin derivátumokat termel (52-53). A károsító hatások kialakulásában a fertőzéssel összefüggő immunológiai változások is lényegesek: az ondósejtek felszínének megváltoztatásával azok antigénekké alakulnak, és autoimmun folyamatokat indíthatnak el. Erre utal, hogy a fertőzött ejakulátum szignifikánsan gyakrabban tartalmaz spermiummal szemben ellenanyagokat (54). Ún. keresztimmunitáció eredményeként a mycoplasma sejtmembránjának glikoproteidjei hasonulhatnak a gazdasejt sejthártya-antigénjeihez, és így a gazdasejt ellen is irányuló ellenanyagképződést indíthatnak el (55).

HÜVELYGYULLADÁS (KOLPITIS, VAGINITIS) A nemi szervi mycoplasma a legfontosabb kóroki tényező a bacterialis vaginitis létrehozó, egymás hatását erősítő vegyes flórában, de nem ismert, hogy mely mikroba az, ami elengedhetetlenül szükséges a kór állapot kialakulásához. A mycoplasma hominis a bakteriális hüvelybántalomban szenvedők 58-76%-ában mutatható ki, várandósoknál is (56-58). Az ureaplasma urealyticum és a bacterialis vaginitis közötti összefüggés kevésbé nyilvánvaló, jóllehet a betegek 62-92%-ának hüvelyváladékából kitenyészthető az ureaplasma urealyticum (56-58). Más mycoplasma fajták és a bacterialis vaginitis között nem találtak számottevő összefüggést.

Hazánkban *Fodor és munkatársai* (59-60) a nőgyógyászati rendelésen résztvevők 57,9%-ában, egészséges várandósok 72%-ában, az urogenitális betegségben szenvedők 62%-ában, míg a bőr-nemibeteg gondozók anyagában 68,7%-ban mutatnak ki ureaplasma. *Bihari* (61) a 30 év alatti nők 11%-ában mycoplasma hominist, 44,75%-ában ureaplasma urealyticum fertőzést állapított meg.

KISMEDENCEI GYULLADÁSOS BETEGSÉG (PID) *Paavonen és mtsai* (62-64) vizsgálatai szerint a mycoplasma. hoministnak és az ureaplasma urealyticumnak nincs kóroki szerepe a gennyes méhnyakgyulladásokban (mucopurulens cervicitisekben). A mycoplasma genitaliumot a függelékgulladás társult méhnyakgyulladások 5%-ában mutatták ki, ami arra utal, hogy a mycoplasma genitalium méhnyaki fertőzésből – a méhnyálkahártyán keresztül – eljuthat a méhkürtökbe, és gyulladást okozhat (65, 69-70). Ezt az elképzelést támasztják alá azok a kísérletek, amelyekben kimutatták, hogy a mycoplasma genitalium a petevezeték hámszejtényeszet felszínéhez hozzátapad (66), valamint az a megfigyelés, hogy a mycoplasma genitaliummal emberszabású majmokon méhkürtgyulladás idézhető elő (67-68).

A CDC (Centers for Disease Control and Prevention) nemi úton terjedő fertőzések kezelésére vonatkozó módszertani levele a női felső nemi szervek gyulladással járó betegségeiben (endometritis, salpingitis, tuboovariális tályog, pelveoperitonitis) az első helyen számon tartott *N. gonorrhoeae* és *C. trachomatis* mellett jelentőséget tulajdonít olyan mikroorganizmusoknak is, melyek az egészséges hüvelyflórájának részei lehetnek (anaerobok, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, enterális Gram-negatív pálcák, *Streptococcus agalactiae*), és kóroki tényezőnek véli a mycoplasma hominist és az ureaplasma urealyticumot is. A nemzetközi szakirodalomban olvasható közlemények óvatos állásfoglalásaival szemben, miszerint ezeknek a kórokozónak betegségkeltő képessége kérdéses, a CDC igencsak gyakorlatias kezelési útmutatója komolyan számol ezzel a lehetőséggel (71).

LÁZAS VETÉLÉS, GYERMEKÁGYI LÁZ Számos hazai és külföldi szerző felveti, illetve elismeri, hogy a mycoplasma lázas vetélést és gyermekágyi lázat okozhatnak (72-74). Az ureaplasma urealyticum fertőzés és a császármetszéseket követő méhnyálkahártyagyulladások (endometritisek) közötti kapcsolatra ugyancsak többen felhívták a figyelmet (75-76). *Roberts és munkatársai* (77) bizonyították, hogy ennek a mikrobának kiemelkedően fontos szerepe van a császármetszés után fellépő sebfertőzésekben is. *Patai és mtsai* (74) saját esetük kapcsán felvetik, hogy indokolt lehet egy mycoplasma-val szemben hatással szemben kiegészíteni a császármetszésnél megelőzésre (profilaktikusan) adott antibiotikumot.

SZÜLÉSKÖRÜLI SZÖVŐDMÉNYEK, ÚJSZÜLÖTTÉK FERTŐZÉSE A helyben megtelepedett ureaplasma urealyticum, illetve mycoplasma hominist az állapotosság 16 hetében vett amnionfolyadékából kimutatható, s a magzatot a méhen belül, illetve szülés közben

megfertőzheti. Fertőzésnek chorioamnionitis, koraszülés, vetélés, halva szülés lehet a következménye (78-79). *Yoon és mtsai* (80) ép magzatburok melletti koraszülő betegek amnionfolyadékában vizsgálták – többek között – az ureaplasma urealyticum jelenlétét polimeráz láncreakcióval. Megállapították, hogy az ureaplasma urealyticummal fertőzötteknél a koraszülés és a szülés körüli (perinatalis) szövődmények is gyakoribbak voltak. Újszülötteknél, különösen kis súlyúaknál az ureaplasma urealyticum légúti fertőzést, tüdőgyulladást – hyalin membrán betegséggel, disztresszel – válthat ki (81-82).

HÚGYÚTI BETEGSÉGEK (VESEKÖVESSÉG, VESEMEDENCE-GYULLADÁS ÉS HÚGYÚTI FERTŐZÉSEK) A mycoplasma szerepét húgyúti betegségek kiváltásában már az 1970-es évek közepén kezdték állatkísérletekben vizsgálni. *Friedlander és mtsai* (83) ureaplasma oltottak be hím patkányok húgyhólyagjába, illetve vesemedencéjébe, s ennek hatására magnézium ammónium foszfát (struvit) kövek keletkeztek. A köképződést ureázgátlóval (int hibitorral) ki tudták védeni, amiből arra következtettek, hogy a kövek kialakulásáért az ureaplasma urealyticum ureáz (ureázt) termelése felelős. Az ammónia károsítja az urethelium glikozaminoglikán rétegét, az alkalikus pH pedig a vizeletben lévő ionok túltelítődését idézi elő. *Kaya és munkatársai* (84) az ureaplasma urealyticum előfordulása és a fertőzés következtében kialakuló kövesség között szignifikáns összefüggést találtak.

A nemzetközi szakirodalomban nagyszámú, ellentmondásos eredményű közleményt olvashatunk. A mycoplasma hominist illetve az ureaplasma urealyticum hólyaghurutban, heveny vesemedence-gyulladásban (pyelonephritisben) betöltött esetleges szerepéről szóló irodalmi adatok meglehetősen ellentmondásosak (85-89), a kérdés eldöntésére további vizsgálatokat szükségesek.

REITER-TÜNETEGYÜTTES, IZÜLETI GYULLADÁSOK Az ureaplasma urealyticum és a mycoplasma hominist a nemi úton szerzett fertőzés utáni izületi gyulladásokban (sexually acquired reactive arthritis, SARA) vagy a Reiter-szindrómában betöltött szerepe nem teljesen tisztázott. Ezeket a baktériumokat az ilyen betegségekben szenvedők nemi szerveiben ugyanolyan gyakran lehetett kimutatni, mint a nemkankós húgycsőgyulladásos betegekben (90). *Keat és munkatársai* (91) azt találták, hogy a HLA-B27-pozitív férfiak, akiknek chlamydia- és gonorrhoea-negatív húgycsőgyulladása volt, ugyanolyan gyakran betegedtek meg izületi gyulladásban (arthritisben) mint a chlamydia-pozitívok.

A fertőzés utáni izületi gyulladásokban (reaktív arthritisekben) közös antigének kiváltotta autoimmun folyamat állhat az idült izületi gyulladás hátterében. *Horowitz és munkatársai* (92) ureaplasma urealyticumot találtak Reiter-szindrómás, *Taylor-Robinson és mtsai* (93) pedig mycoplasma genitalium fertőzést igazoltak izületi gyulladással betegekben. *Erlacher és munkatársai* (94) jelentősen több reaktív izületi gyulladással beteget tanulmányoztak: 14%-ban mycoplasma-, 28%-ban ureaplasma-poy

zitivitást észleltek és a betegek 44%-ának húgycsőváladékából kórokozót mutattak ki. Ennek alapján igazoltak látják az ilyen izületi gyulladások fertőzéses eredetét.

A mycoplasmáknak heveny izületi gyulladásokban (95), heveny hypogammaglobulinémiás sokizületi gyulladásokban (polyarthritiben) (96-97) és akut, lázas mycoplasmafertőzést követő, elhúzódó lefolyású, krónikus izületi gyulladásokban is (98) szerepet tulajdonítanak.

KÓRISMÉZÉS A betegségek kórismézése a kórokozók kimutatásán alapszik. A húgyivarszervi fertőzéseknél csak a kórokozók közvetlen kimutatása végezhető, a szerológiai vizsgálatoknak – ellentétben a tüdő mycoplasma fertőzésekkel – nincs jelentősége.

MINTAVÉTEL ÉS LEOLTÁS Vizelettenyésztésre a reggeli első vizelet első sugara (first void urine) alkalmas, amelyet feldolgozásig hűtve kell tárolni. Érdemes az 1500 percnkénti fordulatszámmal 20 percig centrifugált vizelet üledékéből is leoltani. Férfiak esetében húgycsőváladék, ondó vagy dűlmirigymasszázs utáni ejakulátum alkalmas mintaként. Nőktől a méhnyak- vagy hüvelyváladékból, máskor szúrscapolással (punkció) nyerhető minta. Ezeket natív állapotban, csőben, a szállító (transzport) táptalajban lévő tamponon, folyékony szállító táptalajba leoltva lehet a laboratóriumba továbbítani. Legmegfelelőbb a húgy-ivarrendszerből tamponnal vett mintákat a különleges ún. szállító (transzport) közegbe oltani és szállítani, mert az idetartozó kórokozók szobahőmérsékleten 1-2 órán belül, 4 °C-on 6 óra elteltével elpusztulnak. Mínusz 20 °C-on hónapokig életképesek maradnak, ily módon tárolhatók, például a szokásos (standard) kultúrák.

A TÁPTALAJOK A TSB (Transport System, Biotest) vagy SP4 (Oxoid) transzport táptalajok kereskedelmi forgalomban kaphatók. A tenyésztésre használt, főleg folyékony táptalajok is használhatók beküldésre, elsősorban a speciális bouillon, amely élesztő kivonatot, glukózt, lósavót, fenolvörös jelzőt, valamint a hozzákeveredett mikrobák elpusztítására tallium acetátot és penicillint tartalmazó BEG, és az előzőhöz hasonló, de az ureaplasmák igényének megfelelően ureumot tartalmazó U9-táptalaj. A beoltott transzport táptalajokat 35 °C-on, esetleg néhány óráig szobahőmérsékleten lehet tárolni az elszállítás megelőzően. A fenti táptalajokon kívül Mycoplasmák tenyésztésére és különválasztására alkalmas még a bouillon alapú BEA-táptalaj. Ebben az élesztőkivonat mellett arginin található, amelyből ammónia keletkezik, ez a fenolvörös színt lilára változtatja. Mycoplasmák tenyésztésére általánosan használatos a szívino fúziós agar (HIA), amely agarral szilárdított, indikátor nélküli BEG. A leoltástól számítva kb. 5 nap elteltével fehéres, tükrötjászzerű, 250-600 µm átmérőjű, nagyítóval vagy telepmikroszkópban látható telepek fejlődnek ki. Ureaplasmák kitenyésztése az A7 szilárd, TSB-alapú táptalajon valószínű, amelyen a telepek feketések, egy sűrűbb, sötétebb központi és egy átetszőbb széli részből állnak. Az aerob tenyészeteket érdemes

5% CO₂-atmoszférában tartani. A Mycoplasmák táptalajainak pH-ja 7,0-7,8 közötti, az Ureaplasmáké pH6. A folyékony táptalajokban kizárólag a mikrobák anyagcseretermékei által létrehozott pH eltolódást követő színváltozás jelzi szaporodásukat: amely Mycoplasmák esetében savanyúvá, Ureaplasmák esetében lúgossá válik. Az egyes mycoplasma fajok elkülönítése biokémiai próbákkal lehetséges: arginin hidrolízis, keményítóbontás, valamint cukrok bontását követő savképzés vizsgálata alapján (1). További tenyészetekben, agardilúciós módszerrel az antibakteriális szerekkel szembeni érzéketlenség is meghatározható. A vizsgálatok hosszadalmasak. A gyári kitekretre oltva, a leoltást követő 3. napon a mycoplasma hominis és ureaplasmata urealyticum negatív eredményeit ki lehet adni, míg A7- és U9- táptalajokon történt tenyésztést követően legkorábban 5 nap múlva, bár jobb lenne a 7 napos megfigyelés. Mycoplasma genitalium legkorábban 5-7 nappal a leoltás után jelenik meg a szilárd táptalajokon, megfigyelése 14 napig lenne ideális. Negatív tenyésztési eredmény szigorúan véve 14 nap elteltével adható ki. A mycoplasma Duo (Biorad) gyári készletben a folyadék táptalaj egyben szállító közegként is használható, majd ennek hígítási sorát a kórokozók elszaporodását követően a kiszárított, szilárd differenciáló táptalajjal keverve, a mycoplasma hominis és ureaplasmata urealyticum telepkepző egységének mértéke is megadható. Az eredmény 48 óra múlva kiadható. A SIR mycoplasma készlet (Biorad) a kezelésben szóba jövő 8 legfontosabb antibiotikum (doxy-, mino-, tetracyclin, josa-, erythro-, clinda-, pristinamycin és ofloxacin) iránti érzékenység és minimális gátló koncentráció (MIC) értékének meghatározására alkalmas.

ELISA-MÓDSZEREK A nagyszámú, esetleg szűrővizsgálatokon nyert minta feldolgozására, valamint az ureaplasmafajok illetve -szerotípusok megbízható elkülönítésére, az utóbbi időben ELISA-módszert fejlesztettek ki. Míg a korábbi szerotipizálási módszerekben – leggyakrabban a munka- és időigényes közvetett (indirekt) immunfluoreszcencia során – használt poliklonális ellenanyagokkal a klinikai mintákból származó törzsek azonosítása a keresztreakciók miatt kissé bizonytalan volt, addig az ureaplasmata urealyticum szerotípusainak megfelelő monoklonális ellenanyagokkal a meghatározás pontosabb lett (99). A klinikai mintákban azonban több szerotípus együttesen is előfordulhat, amelyek szétválasztása előzetes tenyésztéssel lehetséges. Ilyenkor megtörténhet, hogy a tenyésztés alatt egy-egy szerotípus túlnőheti a többit (99). Kétes esetekben az immunfluoreszcencia módszerrel való összehasonlítás segíthet (100). A fenti módokon kiszűrhetők azok az ureaplasmata-szerotípusok, amelyek nem tekinthetők kórokozónak, ezért elpusztításuk felesleges (100).

POLIMERÁZ LÁNCREAKCIÓ (PCR-VIZSGÁLAT) A szervezetben előforduló Mycoplasmák, Ureaplasmák kimutatásának, azonosításának kétségkívül megbízhatóbb módja jelenleg a polimeráz láncreakcióban (PCR) konszenzus-, illetve faj- vagy szerotípus fajlagos primerekkel történhet. A mycoplasma hominis, mycoplasma genitalium 16S-rRNS egyes jellegzetes bázisrendjei (specifikus

kus szekvenciái) nem azonosak sem egymással, sem mycoplasma pneumoniae-vel, sem más baktériumokkal, ezért a primerek kötőhelyei lehetnek. A mycoplasma genitalium MgPaW1-génje is alkalmas megfelelő primerek kötésére (101-103). A vizeletet-, méhnyak-, hüvely- öblítőfolyadék- vagy a tamponon érkező mintákat megfelelő pufferoldatban kell mosni, majd a mikrobák feltárt DNS-ét centrifugálással töményíteni, kivonni, végül a DNS sokszorosítását (amplifikálást) elvégezni. A kapott terméket agarózgélben lehet láthatóvá tenni és azonosítani, amely egyébként további molekuláris próbákra (pl. Southern blot) is felhasználható, elsősorban kutatási célokra (102). A hagyományos PCR mellett terjed a valós idejű PCR használata is, amely egyszerre többféle kórokozó párhuzamos kimutatására, illetve ezek mennyiségének meghatározására is alkalmas (101). E módszer ígéretes, például a bacterialis vaginosis gyorsdiagnosztikájában, ahol a kevert mikrobaflóra tagjai egy lépésben meghatározhatók (101). A PCR alkalmazása ma már rendszeres a tünetmentes mycoplasma illetve ureaplasma fertőzések felderítésében, illetve a megbetegedettek kezelése után a teljes mikrobamentesség bizonyításában (102, 104). A PCR a fentiek mellett alkalmas Mycoplasmák, Ureaplasmák antibiotikumrezisztenciát kódoló génjeinek a kimutatására is. Ezek közül a tetracyclinrezisztenciát meghatározó gének (pl. tet/M, int-Tn) (3) kimutatásának van gyakorlati jelentősége (105). Számos biotechnológiai cég a PCR alapmódszerét kisebb-nagyobb mértékben módosította, hogy a meghatározás olcsóbban, nagyobb számban, egyszerűbb körülmények között is kivitelezhető legyen. A gyári egységcsomagok fészkes vagy félig fészkes PCR-t (106) is alkalmazhatnak. Ureaplasmák azonosítására, illetve újabban a két faj elkülönítésére a ligáz láncreakció (LCR) használatos a gyakorlatban (26). Ezzel a módszerrel is meghatározható a tetracyclin és a halmozott antibiotikummal szembeni érzéketlenség (107). Az emberek néhány százaléka mindkét ureaplasmafajt (3) vagy akár az Ureaplasmát és a mycoplasma genitaliumot (108) is hordozhatja egyszerre, amelyek együttes kimutatása a fenti módszerekkel biztos. A PCR igen alkalmas a méhen belül fertőződött koraszülöttekben vagy szüléskor fertőződött csecsemőkben ezen kórokozók kimutatására, sőt az anyai mikrobákkal való azonosság bizonyítására is, a reakciótermékek bázissorrendjének meghatározásával (109).

A KEZELÉS ÉS A MEGELŐZÉS LEHETŐSÉGEI Mikrobiológiai módszerekkel bizonyított vagy a klinikai tünetek alapján feltételezett mycoplasma és ureaplasma fertőzésekben a penicillin vagy más béta-laktám típusú antibiotikumok hatástalanok. Mindkét baktériumcsoport tetracyclin származékokkal, elsősorban doxycyclinnel volt kezelhető a legjobban, amely egyúttal az esetleg egyidejűleg fertőző chlamydia trachomatist is elpusztította. Sajnos, az utóbbi években a nemi-húgyszervi fertőzéseket okozó Mycoplasmák és Ureaplasmák egyre nagyobb hányada vált és válik tetracyclin rezisztenssé. A mycoplasma hominis macrolidokra érzéketlen, akárcsak a mycoplasma fermentans. A mycoplasma genitalium viszont különösen érzékeny a macrolid antibiotikumokra. Az ureaplasma urealyticum a macrolidok közé tartozó erythromycinre, clarithromycinre, josamycinre

többnyire érzékeny, azithromycinre azonban csak mérsékelten. Ezek az antibiotikumok a szervezet sejtjeiben a szérumszintnél 10-100-szor magasabb töménységet érnek el, ezért a falósejtekbe felvett mikrobák elpusztításában is jelentős szerepük van. A clindamycin és lincomycin a mycoplasma hominis és mycoplasma fermentans kezelésére igen, ureaplasma urealyticum elpusztítására nem alkalmas. Az aminoglycosidok közül a gentamicinre a mycoplasma hominis és az ureaplasma urealyticum mérsékelt érzékenységet mutat, a mycoplasma fermentans viszont ellenálló. Chloramphenicolra mindhárom utóbb említett mikroba csak mérsékelten érzékeny. A 3. generációs quinolon származékok (ciprofloxacin, ofloxacin) általában jól használhatók a mycoplasma hominis és mycoplasma fermentans elpusztítására, ráadásul a falósejteken belül is hatnak, de az ureaplasma urealyticum csak mérsékelten érzékeny velük szemben (1). Ezekkel, sőt már a negyedik nemzedék sparfloxacinnal szemben is ismertek rezisztens izolátumok. Az új negyedik generációs quinolonok, mint levo-, gati-, spar-, trova-, grepa-, toxu-, moxifloxacin egyaránt gátolták a mycoplasma hominis és ureaplasma urealyticum szaporodását, habár az utóbbinál a minimális gátló koncentráció (MIC) négyszerese volt a mycoplasma hominis esetében mértnél. Alkalmazásuk előnye, hogy a falósejteken belül is hatnak (110). Továbbá, a mycoplasma hominis érzékenynek bizonyult az oxazolidinon csoportba tartozó linezoliddal szemben, amely elsősorban Gram-pozitív baktériumok fehérjeképződését gátolja, az ureaplasma urealyticum viszont érzéketlen vele szemben. Az oligoszaccharid típusú antibiotikumok, everninomicin csoportjába tartozó, fehérjeszintézist gátló evernimicin iránt a mycoplasma hominis erősen, az ureaplasma urealyticum csupán mérsékelten érzékeny.

A tetracyclinek és macrolidok esetében a MIC-értékeket jelentősen befolyásolja a környezet vegyhatásának változása, ami a vizeletben vagy tejsavbaktériumok hiányában a hüvelyben fordulhat elő. A mycoplasma hominis fertőzésnél jelentősen, az ureaplasma urealyticum fertőzésnél kisebb mértékben, míg legkevésbé az ureaplasma parvum fertőzésnél pusztul a Lactobacillus flóra (107).

GYAKORLATI MEGGONDOLÁSOK A gyakorlatban teljesen vakon vagy a mikrobiológiai vizsgálatok eredményének megérkezése előtt kezdik a kezelést. Az OBNI előírásainak megfelelő kezelési formákat az 1. táblázat mutatja

További megfontolást igényel, hogy egyidejűleg két-három – antibiotikumokra eltérően érzékeny – mycoplasma és ureaplasma faj is okozhat ugyanazon személyben fertőzést. Ezzel különösen tetracyclinek adásakor számolhatunk. Azt is vegyük figyelembe, hogy ezek a kórokozók társulhatnak más mikrobák (Gram-pozitív és -negatív gennykeltők, anaerobok, sőt gombák és vírusok) által okozott kórképekhez is, ezért kerüljük például az antagonista szerek használatát. Ha ez nem lehetséges, lépcsőzetes kezelés javasolt, kezdve a súlyosabb fertőzést okozó mikroba elpusztításával. Például: syphilis egyidejű fennállásakor, először ezt kell gyógyítani penicillinkezeléssel, majd a további

1. táblázat. A mycoplasma- és ureaplasma fertőzések kezelése az OBNI* előírása szerint

Fertőzés formája	Kezelés	Megjegyzés
Mycoplasma és Ureaplasma	• Doxycyclin tabletta 2x100 mg 8 napig	
Mycoplasma	• Clindamycin kapszula 2x300 mg 7 napig	
Ureaplasma gyanú	• Azithromycin 1 g egyszeri adagban, vagy • Ofloxacin tabletta 2x200 mg 10 napig, vagy • Erythromycin tabletta 4x500 mg 7 napig	Ha az egyik említett szer sem hat, s semmiképp nincs lehetőség az antibiotikumérzékenység vizsgálatára, 1 g azithromycint adjunk, amely az esetek 98%-ában hatásos.
Elhúzódó, kiújuló fertőzések	• Az egyszeri azithromycin adagolása helyett biztosabb a napi 500 mg 6 napig.	
Várandósok, gyermekágyasok	• Erythromycin tabletta 4x500 mg 7 napig (doxycyclin, azithromycin nem adható)	
Egyéb lehetőség	• Ofloxacin tabletta 12 óránként 300 mg 7 napig (98%-os gyógyulási esély) • Ciprofloxacinnal az esetek felében hatástalan	A clarithromycint nem ajánlják nemi szervi fertőzésekben.

*OBNI (Országos Bőr-Nemikórtani Intézet) (111)

mycoplasma, chlamydia vagy egyéb társfertőzéseket kezelni egyszeri 1 g azithromycin adaggal, vagy 4500 mg erythromycinnel 7 napig, vagy tetracyclinnel stb. (112). Egyéb súlyos, a nemi szerveken kívüli fertőzésekben, pl. újszülöttkori kevert mycoplasma és ureaplasma fertőzésekben a doxycyclin és az erythromycin együttes kezelés célszerű.

A fenti nehézségek jól jelzik, hogy a kórokozók pontos fajmeghatározása és az antibiotikumokkal szembeni érzékenységük megállapítása lényeges a célzott kezelés végett. Még ilyenkor is előfordulhat sikertelenség, ugyanis a fent említett antibiotikumok – a quinolonok kivételével – a szövetekben elérhető töménységben nem pusztítják el a baktériumokat (nem baktericid hatásúak). Például: a nem-kankós húgycsőgyulladások megfelelő kezelése után is a férfiak 28–64%-a maradt mycoplasma genitalium hordozó, és 21–42%-uk szenvedett továbbra is a tünetektől (6).

Mycoplasma és Ureaplasma fertőzések megelőzésében a változás nélküli kapcsolatok (a promiszkuitás) kerülése és mechanikus védelem (kondom) a legjelentősebb. A fertőzésnek gyakran kitett egyének (prostituáltak, homoszexuális férfiak) nemi betegségeik – köztük a mycoplasma és ureaplasma fertőzések – továbbadásának megelőzésére ajánlották az azithromycin vagy más antibiotikum időnkénti „megelőző” szedését. Ez veszélyes a kezelés mellékhatásai és a gyógyszerrel szembeni érzéketlen törzsek kialakulása miatt (112).

A JÖVŐ ÚTJAI A diagnosztikában és klinikailag egészségesek szűrésében várható a más mikrobákkal együttes kimutatásra alkalmas eljárások (DNS-chip, gene array technikák) kifejlesztése. Az antibiotikumok iránti érzékenység megállapítása is gyorsabb molekuláris módszerekkel, de ma még költségigényesebb.

IRODALOM

1. Szabó N, Dósa E, Stipkovits L. Mycoplasmatocae. In: Czirik É. (szerk.): Klinikai és járványügyi bakteriológia. Kézikönyv. Melania Kft., Budapest, 1999;543-550.
2. Rocha EPC, Blanchard A. Genomic repeats, genome plasticity and the dynamics of *Mycoplasma* evolution. Nucl Acid Res 2002;30:2031-2042.

3. Martinez MA, Ovalle A, Santa-Cruz A, Barrera B, Vidal R, Aguirre R. Occurrence and antimicrobial susceptibility of ureaplasma parvum (ureaplasma urealyticum biovar 1) and ureaplasma urealyticum (ureaplasma urealyticum biovar 2) from patients with adverse pregnancy outcomes and normal pregnant women. Scand J Infect Dis 2001;33:604-610.

4. Glass JI, Lefkowitz EJ, Glass JS, Heiner CR, Chen EY, Cassell GH. The complete sequence of the mucosal pathogen ureaplasma urealyticum. Nature 2000;407:757-762.

5. Glass JI. *Ureaplasma urealyticum*: an opportunity for combinatorial genomics. Trends in Microbiol 2001;9:163.

6. Uusküla A, Kohl P. Genital mycoplasmas, including *Mycoplasma genitalium*, as sexually transmitted agents. Int J STD AIDS 2002;13:79-85.

7. Shang XJ, Huang YF, Xiong CL, Xu JP, Yin L, Wan CC. *Ureaplasma urealyticum* infection and apoptosis of spermatogenic cells. Asian J Androl 1999;1:127-129.

8. Pannekoek Y, Trum JW, Bleker OP, van der Veen F, Spanjaard L, Dankert J. Cytokine concentration in seminal plasma from subfertile men are not indicative of the presence of ureaplasma urealyticum or mycoplasma hominis in the lower genital tract. J Med Microbiol 2000;49:697-700.

9. Li YH, Yan ZQ, Jensen JS, Tullus K, Brauner A. Activation of nuclear factor kappaB and induction of inducible nitric oxide synthetase by ureaplasma urealyticum in macrophages. Infect Immun 2000;68:7087-93.

10. Li YH, Brauner A, Jensen JS, Tullus K. Induction of human macrophage vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 by ureaplasma urealyticum and downregulation by steroids. Biol Neonate 2002;82:22-28.

11. Taylor-Robinson D, Furr PM. Update on genital mycoplasmas. Lancet 1998;351 (suppl. III):12-15.

12. Holmes KK, Handsfield HH, Wang SP et al. Etiology of nongonococcal urethritis N Engl J Med 1975;292:1099-205.

13. Degushi T, Gilroy CB, Taylor-Robinson D et al. Failure to detect mycoplasma fermentans, mycoplasma penetrans or mycoplasma pirum in urethra of patients with acute nongonococcal urethritis Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:169-71.

14. McCormack W, Lee YH, Zinner SH. Sexual experience and urethral colonization with genital mycoplasmas: a study in normal men. Ann Intern Med 1973;78:696-8.

15. Hudson MMT, Talbot MD. Ureaplasma urealyticum Int J STD AIDS 1997;8:546-51.

16. Gambini D, Declava I, Lupica L et al. Mycoplasma genitalium in males with nongonococcal urethritis Sex Transm Dis 2000;27:226-9.

17. Gall H, Beckert H, Meier-Ewert H et al. Pathogen spectrum of urethritis in the man Hautarzt 1999;50:186-93.

18. Mazuecos J, Aznar J, Rodriguez-Pichardo A et al. Anaerobic bacteria in men with urethritis Eur Acad Dermatol Venereol 1998;10:237-42.
19. Taylor-Robinson D. The history of nongonococcal urethritis Sex Transm Dis 1996;23:86-91.
20. Deguchi T, Yoshida T, Miyazawa T, et al. Association of ureaplasma urealyticum (biovar 2) with nongonococcal urethritis. Sex Transm Dis 2004;31:192-5.
21. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM et al. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. Lancet 1981;1:1288-91.
22. Jensen JS, Orsum R, Dohn B et al. Mycoplasma genitalium: a cause of male urethritis? Genitourin Med 1993;69:265-9.
23. Palmer, Gilroy CB, Claydon EJ et al. Detection of mycoplasma genitalium in the genitourinary tract of women by polymerase chain reaction Int J STD AIDS 1991;2:261-39.
24. Horner PJ, Gilroy CB, Thomas BJ et al. Association of mycoplasma genitalium with acute nongonococcal urethritis. Lancet 1993;342:582-5.
25. Janier M, Lassau F, Casin I et al. Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study. Sex Transm Dis 1995;32:244-52.
26. Totten PA, Schwartz MA, Sjöström KE et al. Association of mycoplasma genitalium with nongonococcal urethritis in heterosexual men. J Inf Dis 2001;183:269-276.
27. Keane FEA, Thomas BJ, Gilroy CB et al. The association of chlamydia trachomatis and mycoplasma genitalium with non-gonococcal urethritis: observation on heterosexual men and their female partners Int J STD AIDS 2000;11:435-9.
28. Björnelius E, Lidbrink P, Jensen JS. Mycoplasma genitalium in nongonococcal urethritis – a study in Swedish male STD patients Int J STD AIDS 2000;11:292-6.
29. Maeda S, Tamaki M, Nakano M et al. Detection of mycoplasma genitalium in patients with urethritis J urol 1998;159:405-7.
30. Hooton TM, Roberts MC, Roberts PL et al. Prevalence of mycoplasma genitalium determined by DNA probe in men with urethritis Lancet 1988;1(8580):266-8.
31. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Hay PE. Occurrence of mycoplasma genitalium in different populations and its clinical significance Clin Infect Dis 1993;17 (suppl. 1):S66-8.
32. Melczer M, Vársárhelyi P. Arch Klin Exp Dermatol 1958;207:431.
33. Melczer M, Vársárhelyi P. Hautarzt 1959;10:202.
34. Horváth A, Galgóczy J, Kovács E és mtsai. A mycoplasmák venerológiai jelentőségéről Orv Hetil 1971;112:31.
35. Hoffstetter A. Mykoplasmainfektionen des Urogenitaltraktes. Hautarzt 1977;28:295.
36. Meares EM jr. Bacterial prostatitis vs „prostatosis”: a clinical and bacteriological study JAMA 1973;224:1372.
37. Vinje O et al. Laboratory findings in chronic prostatitis- with special reference to immunological and microbiological aspects Scand J Urol Nephrol 1983;17:291.
38. Mard P-A, Colleen S. Search for urogenital tract infections in patients with symptoms of prostatitis: Studies on aerobic and strictly anaerobic bacteria, mycoplasma, fungi, trichomonads and viruses Scand J Urol Nephrol 1975;9:8.
39. Mard P-A et al. Infection of the genital and urinary tracts with mycoplasmas and ureaplasma, In: Genital Infections and Their Complications, D. Danielsson et al (eds) Stockholm, Amqvist and Wiksell 1975;chap X.
40. Brunner M et al. Studies on the role of ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis in prostatitis 1983;147:807.
41. Weidner W et al. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis and semen quality Urol Int 1985;4:5.
42. Harnisch JP et al. Aetiology of acute epididymitis, Lancet 1977;1:819.
43. Berger RE et al. Chlamydia trachomatis as a cause of acute „idiopathic” epididymitis N Engl J Med 1978;298:301.
44. Hawkins DA et al. Microbiological survey of acute epididymitis Genitourin Med 1986;62:342.
45. Corradi Gy, Molnár Gy, Pánovics J. A genitális mycoplasmák andrológiai jelentősége Orv Hetil 1992;133:48:3085-88.
46. Busolo F, Zanchetta R, Lanzone E et al. Microbial flora in semen of asymptomatic infertile men Andrologia 1984;16:269-275.
47. Naessens A, Foulon E, Debrucker P et al. Recovery of microorganisms in semen and relationship to semen evaluation Fertil Steril 1986;45:101-105.
48. Taylor-Robinson D, McCormack WM. The genital mycoplasmas N Engl J med 1980;302:1003-1010 és 1063-1067.
49. Braun P, Lee Y-H, Klein JO et al. Birth weight and genital mycoplasmas in pregnancy New Engl J Med 1971;284:161-171.
50. Foy HM, Kenny GE, Levinsohn EM et al. Acquisition of mycoplasma and T-strains during infancy J Infect Dis 1970;121:579-587.
51. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H. Role of chlamydia trachomatis and mycoplasma in chronic prostatitis Urol Int 1988;43:167-73.
52. Bredt W. Pathogene der Mykoplasma Infektionen Med Welt, 1985;36:1507-1510.
53. Fowler JE, jr. Infections of the male reproductive tract and infertility: a selected review J Androl 1980;3:121-131.
54. Corradi Gy, Nagy B. Sperm antibody production and semen parameters In: menchini-fabris, FF, Canale, D: II International Congress on therapy in andrology, Monduzzi Editore 1991;37-40.
55. Soffer Y, Ron-El R, Gola A et al. Male genital mycoplasma and chlamydia trachomatis culture: its relationship with accessory gland function, sperm quality and autoimmunity. Fertil Steril 1990;53:331-336.
56. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol
57. Keane FEA, Thomas BJ, Renton A et al. An association between nongonococcal urethritis and bacterial vaginosis and the implications for patients and their sexual partners Genitourin Med 1997;73:373-7.
58. Keane FEA, Thomas BJ, Gilroy CB et al. The association of mycoplasma hominis, ureaplasma urealyticum and mycoplasma genitalium with bacterial vaginosis: observation on heterosexual women and their male partners Int J STD AIDS 2000;11:356-60.
59. Fodor M, Bodnár L, Dolinay V. Ureaplasma urealyticum (T-mycoplasma) genitourinális előfordulásával kapcsolatos vizsgálataink Bőrgyógy és vener Szele 1977;53:7-14.
60. Fodor M. Difference in the virulence of ureaplasma urealyticum isolates. Acta Microbiol Acad Sci Hung 1980;27:161-169.
61. Bihari Á. Szexuálisan közvetített (STD) betegségek (mycoplasma hominis, ureaplasma urealyticum és chlamydia trachomatis) szűrése fiatal nők körében Orv Hetil 1997;138:13,799-803.
62. Paavonen J, Miettinen A, Stevens CE et al. Mycoplasma hominis in the cervicitis and endometritis Sex Transm Dis 1983;10:276-80.
63. Paavonen J, Kiviat NK, Brunham RC et al. Prevalence and manifestations of endometritis among women with cervicitis Am J Obstet Gynecol 1985;152:280-6.
64. Paavonen J, Stamm WE: Lower genital tract infections in women Infect Dis Clin N Am 1987;1:179-80.
65. Uno M, Deguchi T, Komead H et al. Mycoplasma genitalium in the cervixes of Japanese women Sex Transm Dis 1997;24:284-6.
66. Collier AM, Carson JL, Hu P-C et al. Attachment of mycoplasma genitalium to the ciliated epithelium of human fallopian tubes In: Stanek G, Cassell Gh, Tully JG, Whitecomb RF eds: Recent Advances in Mycoplasmaology Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1990;730-2).

67. Tully JG, Taylor-Robinson D, Rose DL et al. Urogenital challenge of primate species with mycoplasma genitalium and characteristics of infection induced in chimpanzees J Infect Dis 1986;153:1046-54.
68. Taylor-Robinson D, Furr PM, Tully JG et al. Animal models of mycoplasma genitalium urogenital infection Isr J Med Sci 1987;23:561-4.
69. Taylor-Robinson D. Mycoplasma genitalium – an up-date Int J STD AIDS 2002;13:145-51.
70. Irwin KL, Moorman AC, O Sullivan MJ et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease Obstet Gynecol 2000;95:523-34.
71. CDC 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. MMWR 1998;47(No.RR-1).
72. Lamont RF, Taylor-Robinson D, Wigglesworth JS et al. The role of mycoplasmas, ureaplasmas and chlamydiae in the genital tract of women presenting in spontaneous early preterm labour. J Med Microbiol 1987;24:253-257.
73. Phillips LE, Faro S, Pokorny S et al. Postcesarean wound infection by mycoplasma hominis in patient with persistent postpartum fever Diagn Microbiol Infect Dis 1987;7:193-197.
74. Patai K, Fűzi M, Kanjo A-H és mtsai. Genitális mycoplasmák által okozott súlyos fertőzés sectio caesareát követően Orv Hetil 1998;139:641-643.
75. Lavery JP, Marcell CC, Walker R. An association between ureaplasma urealyticum and endomyometritis after cesarean J.KY. Med Assoc. 1985;83:359-362.
76. Andrews WW, Shah SR, Goldenberg RL et al. Association of postcesarean delivery endometritis with colonization of the chorioamnion by ureaplasma urealyticum Obstet Gynecol 1995;85:509-514.
77. Roberts S, Maccato M, Faro S et al. The microbiology of post-caesarean wound morbidity Obstet Gynecol 1993;81:383-386.
78. Cassell GH, Davis RD, Waites KB et al. Isolation of mycoplasma hominis and ureaplasma urealyticum from amniotic fluid at 16-20 weeks of gestation potential effect on outcome of pregnancy Sex Transm Dis 1983;10:294-302.
79. Taylor-Robinson D, Munday PE. Mycoplasmal infection of the female genital tract and its complications In: Hare MJ(ed) Genital tract infections in women Churchill Livingstone, Edinburgh 1988;228-247.
80. Yoon BH, Romero R, Lim JH et al. The clinical significance of detecting ureaplasma urealyticum by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labour Am J Obstet Gynecol 2003;189:919-24.
81. Gannon H. Ureaplasma urealyticum and its role in neonatal lung disease Neonatal Netw 1993;12:13-8.
82. Kotecha S, Hodge R, Schaber JA et al. Pulmonary ureaplasma urealyticum is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants Pediatr Res 2004;55(1):61-8 Epub 2003 Nov 06.
83. Friedlander AM, Braude AI. Production of bladder stones by human mycoplasma nature 1974;247-67.
84. Kaya S, Poyraz O, Gokce G et al. Role of genital mycoplasmas and other bacteria in urolithiasis Scand J Infect Dis 2003;35:315-7.
85. Thomsen AC. Occurrence of mycoplasma in urinary tracts of patients with pyelonephritis J Clin Microbiol 1978;8(1):84-8.
86. Thomsen AC. Mycoplasmas in human pyelonephritis: demonstration of antibodies in serum and urine J Clin Microbiol 1978;8(2):197-202.
87. Birch DF, Fairley KF, Pavillard RE. Unconventional bacteria in urinary tract disease: ureaplasma urealyticum Kidney Int. 1981;19(1):58-64.
88. Krieger Jn, Kenny GE. Evidence for pathogenicity of ureaplasma urealyticum for the urinary tract derived from animal models Pediatr Infect Dis 1986;5(6 Suppl):S319-21.
89. Pickering WJ, Birch DF. Bacteriologic and serologic findings in experimental pyelonephritis caused by ureaplasma urealyticum Infect Immun 1989;57(4):1235-9.
90. Taylor-Robinson D, McCormack WM. Mycoplasma in human genitourinary infections, in the mycoplasmas, JG Tully, FR Whitcomb (eds) New York Academic 1979;vol3:chap X.
91. Keat AC et al. Role of Chlamydia trachomatis and HLAB27 in sexually acquired reactive arthritis Br Med J 1978;1:605.
92. Horowitz S, Horowitz J, Taylor-Robinson D et al. Ureaplasma urealyticum in reiters syndrome J Rheumatol 1994;21:877-82.
93. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Horowitz S et al. Mycoplasma genitalium in the joints of two patients with arthritis Eur Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:1066-1069.
94. Erlacher L, Wintersberger W, Menschik M et al. reactive arthritis: urogenital swab culture is the only useful diagnostic method for the detection of the arthritogenic infections in extra-articularly asymptomatic patients with undifferentiated oligoarthritis Br J Rheumatol 1995;34(9):838-42.
95. Cassel Gh, Cole BC. Mycoplasma as agents of human disease New Engl J Med 1981;80-89.
96. Lehmer RR, Andrews BS, Roberston JA. Clinical and biological characteristics of ureaplasma urealyticum induced polyarthritis in a patient with common variable hypogammaglobulinaemia Ann Rheum Dis 1991;50:574-6.
97. Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster ADB. Mycoplasma and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years Ann Rheum Dis 1994;53:183-187.
98. Sequeira W, Jones E, Darryl MB. Mycoplasma pneumoniae infection with arthritis and a varicella-like eruption JAMA 1981;246:No.17,1936-1937.
99. Echahidi F, Muyltermans G, Lauwers S, Naessens A. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for serotyping ureaplasma urealyticum strains using monoclonal antibodies. Clin Diagn Lab Immunol 2001;8:52-27.
100. Echahidi F, van Geel K, Lauwers S, Naessens A. Comparison of two methods for serotyping ureaplasma urealyticum clinical isolates. J Microbiol Meth 2002;49:157-161.
101. Zariffard MR, Saifuddin M, Sha BE, Spear GT. Detection of bacterial vaginosis-related organisms by real-time PCR for Lactobacilli, Gardnerella vaginalis and mycoplasma hominis. FEMS Immunol Med Microbiol 2002;4:277-281.
102. Mena L, Wang X, Mroczkowski TF, Martin DH. Mycoplasma genitalium infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. Clin Infect Dis 2002;35:1167-1173.
103. Jensen JS, Borre MB, Dohn B. Detection of mycoplasma genitalium by PCR amplification of the 16S rRNA gene. J Clin Microbiol 2003;41:261-266.
104. Deguchi T, Yoshida T, Yokoi S et al. Longitudinal quantitative detection by real-time PCR of mycoplasma genitalium in first-pass urine of men with recurrent nongonococcal urethritis. J Clin Microbiol 2002;40:3854-3856.
105. Krieger JN, Riley DE: Prostatitis. what is the role of infection. Int J Antimicrob Agents 2002;19:475-479.
106. Labbé A-C, Frost E, Deslandes S, Mendonca AP, Alves AC, Pépin J. Mycoplasma genitalium is not associated with adverse outcomes of pregnancy in Guinea-Bissau. Sex Transm Inf 2002;78:289-291.
107. Domingues D, Tavira LT, Duarte A, Sanca A, Prieto E, Exposito F. Ureaplasma urealyticum biovar determination in women attending a family planning clinic in Guinea-bissau, using polymerase chain reaction of three multiple-banded antigen gene. J Clin Lab Anal 2002;16:71-75.

108. Yoshida T, Maeda S, Deguchi T, Ishiko H. Phylogeny-based rapid identification of mycoplasmas and ureaplasmas urethritis patients. *J Clin Microbiol* 2002;40:105-110.
109. Aaltonen R, Jalava J, Laurikainen E, Karkhainen U, Alanen A. Cervical ureaplasma urealyticum colonization: comparison of PCR and culture for its detection and association with preterm birth. *Scand J Infect Dis* 2002;34:35-40.
110. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *mycoplasma hominis*, *mycoplasma pneumoniae*, and *ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dal-fopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalfopristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2604-2608.
111. Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet STD Centrum munkatársai. Módszertani ajánlás a szexuális úton terjedő infekciók kivizsgálására és kezelésére. *Egészségügyi Közlöny* 2002;52:1509-1518.
112. Ballard RC, Fehler HG, Htun Y, Radebe F, Jensen JS, Taylor-Robinson D. Coexistence of urethritis with genital ulcer disease in South Africa: influence on provision of syndromic management. *Sex Transm Inf* 2002;78:274-277.
113. Taraskina AE, Savicheva AM, Akopian TA, Soroka AE, Momynaliev KT, Govorun VM. Drift of tetM determinant in urogenital microbiocenosis containing mycoplasmas during treatment with tetracycline antibiotic. *Bull Exp Biol Med* 2002;134:60-63.
114. Manimtim WM, Hasday JD, Hester L, Fairchild, Lovchik JC, Viscardi RM. *Ureaplasma urealyticum* modulates endotoxin-induced cytokine release by human monocytes derived from preterm and term newborns and adults. *Infect Immun* 2001;69:3906-3915.
115. Barton PT, Gerber S, Skupski DW, Witkin SS. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism, vaginal interleukin-1 receptor antagonist concentrations, and vaginal ureaplasma urealyticum colonization in pregnant women. *Infect Immun* 2003;71:271-274.