

Az *Ureaplasma urealyticum* és a *Mycoplasma hominis* antibiotikum-érzékenysége és gyakorisága szexuálisan aktív egyének genitális mintáiban

Farkas Balázs dr.^{1,2} ■ Ostorházi Eszter dr.¹ ■ Pónyai Katinka dr.¹
Tóth Béla dr.¹ ■ Adlan Elmardi² ■ Párducz László dr.³
Marschalkó Márta dr.¹ ■ Kárpáti Sarolta dr.¹ ■ Rozgonyi Ferenc dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

²Synlab Hungary Kft., Budapest

³Békés Megyei Önkormányzat Pándy Kálmán Kórház-Rendelőintézet, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Gyula

Az *Ureaplasma urealyticum* és *Mycoplasma hominis* fontos szerepet tölt be az urogenitális fertőzések kiváltásában. **Célok:** A szerzők a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika STD-ambulanciáján 2008. május 1. és 2010. július 31. között vizsgált betegek genitális mintáiban az *Ureaplasma urealyticum* és *Mycoplasma hominis* gyakoriságának és antibiotikum-érzékenységének elemzését tűzték ki célul. **Módszerek:** Férfiaknál az urethrából, nőknél a cervixből és urethrából vattapálcával (Biolab) vett mintákat Urea-Myco DUO kit (Bio-Rad) segítségével tenyésztették, majd a pozitívnak bizonyult minták esetén a rezisztenciát U9 levesben SIR Mycoplasma kittel (Bio-Rad) határozták meg. **Eredmények:** A vizsgált 4154 beteg genitális mintájából 247 esetben (6%) *Ureaplasma urealyticum* és 26 esetben (0,63%) *Mycoplasma hominis* tenyésztett ki. Mind az *Ureaplasma urealyticum*, mind a *Mycoplasma hominis* törzsek többsége (75%, illetve 77%) cervixből, kisebb hányada (25%, illetve 23%) férfi és női urethramintából származott. Az *Ureaplasma urealyticum*- és a *Mycoplasma hominis*-pozitívak a 16–60 év között minden korcsoportban megtalálhatók voltak, de legnagyobb arányban a 21–40 évesek között fordultak elő. A legtöbb *U. urealyticum* törzs megőrizte érzékenységét tetracyclin (95%), doxycyclin (96%), azithromycin (88%) és josamycin (90%) iránt, míg a törzsek 21%-a ofloxacin, 85%-a erythromycin-, 79%-a clindamycinrezisztens volt. Az *Ureaplasma urealyticum* törzsek 77%-a erythromycinre és clindamycinre együttesen is rezisztens volt, ami jelzi, hogy az ex iuvantibus adott két antibiotikum mindegyike szelektálhatja a keresztrezisztenciával bíró törzseket is. A *Mycoplasma hominis* törzsek között a clindamycin-, doxycyclin-, ofloxacin- és tetracyclinrezisztens törzsek aránya 4–12% volt. **Következtetések:** Az összes vizsgált antibiotikumra mindössze egyetlen *Ureaplasma urealyticum* törzs bizonyult érzékenynek, ezért a tenyésztés vagy a kórokozó kimutatása molekuláris genetikai módszerrel (PCR) nem elégséges a biztosan sikeres terápiához, ahhoz az antibiotikum-érzékenység meghatározása is szükséges. A szerzők felhívják a figyelmet a hazai *U. urealyticum* nagymértékű erythromycin-, clindamycin- és ofloxacinrezisztenciájára. Magyarországon ez az első ilyen klinikai mikrobiológiai közlemény. Orv. Hetil., 2011, 152, 1698–1702.

Kulcsszavak: *U. urealyticum*, *M. hominis* férfi, nő, gyakoriság, antibiotikum-érzékenység, -rezisztencia

Frequency and antibiotic resistance of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in genital samples of sexually active individuals

Ureaplasma urealyticum and *Mycoplasma hominis* have important role among the causative agents of sexually transmitted diseases. **Aim:** The aim of the study was to determine the frequency and antibiotic resistance of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in genital samples obtained from patients examined in the Sexually Transmitted Diseases Centre of the Department of Dermatology, Venerology and Dermatocology, Semmelweis University, Budapest between May 1, 2008 and July 31, 2010. **Patients and methods:** Samples were taken from the

urethra in men and from the cervix and urethra in women by universal swab (Biolab®) into Urea-Myco DUO kit (Bio-Rad®) and were incubated for 48 hours at 37 °C. Antibiotic sensitivity of positive samples was determined in U9 bouillon using SIR Mycoplasma kit (Bio-Rad®). **Results:** Samples for 4154 patients aged 16-60 years were examined. In 247/4154 samples (6%) *U. urealyticum* and in 26/4154 samples (0.63%) *M. hominis* was isolated from the genital tract. Most *U. urealyticum* and *M. hominis* strains (75% and 77%, respectively) were cultured from cervix, while the remaining 25%, and 23% from the male and female urethra, respectively. *U. urealyticum* and *M. hominis* were most commonly detected in patients aged between 21 and 40 years. The majority of *U. urealyticum* strains were sensitive to tetracycline (94%), doxycycline (95%), azithromycin (88%) and josamycin (90%), but were resistant to ofloxacin (21%), erythromycin (85%) and clindamycin (79%). Seventy-seven percent of the *U. urealyticum* strains were simultaneously resistant to erythromycin and clindamycin, suggesting that ex iuvantibus therapies may select cross-resistant strains to both antibiotics. The resistance of *M. hominis* to clindamycin, doxycycline, ofloxacin and tetracycline varied between 4% and 12%. **Conclusions:** Because none of the strains was sensitive to all examined antibiotics, the antibiotic sensitivity of *U. urealyticum* and *M. hominis* strains should be determined. The high rate of ofloxacin, erythromycin and clindamycin resistance should be considered in the therapy of *U. urealyticum* infections in Hungary. This is the first such a clinical microbiological study in this topic in Hungary. Orv. Hetil., 2011, 152, 1698–1702.

Keywords: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, men, women, frequency, antibiotic resistance

(Beérkezett: 2011. augusztus 9.; elfogadva: 2011. augusztus 30.)

A Mollicutesek osztályának több fajáról igazolták, hogy az emberi szervezetben képesek kolonizációt és megbetegedést okozni; a genitális traktus fertőzéseinek egy részéért a *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, valamint az *Ureaplasma* speciesek – *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* – felelősek. A pubertást követően mind az *U. urealyticum*, mind a *M. hominis* kimutatható a szexuálisan aktív populáció jelentős hányadában, az *U. urealyticum* fordul elő gyakrabban [1, 2, 3].

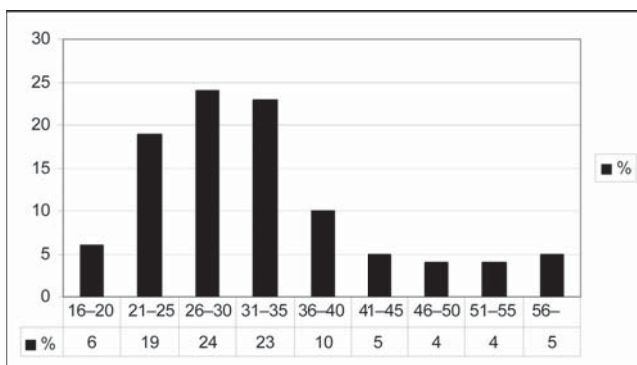
Az urogenitális rendszerben okozhatnak akut és krónikus gyulladással járó kórképeket, nőkben vaginitist, salpingitist, kismedencei gyulladást, vetélés utáni lázat, valamint gyermekágyi lázat, urethralis szindrómát és habituális abortuszt, chorioamnionitist, valamint következményes koraszülést; újszülöttekben neonatalis fertőzéseket, mint pneumonia, szepszis [1]. Férfiaknál létrejöhethet akut és krónikus húgycsőgyulladás – elsősorban az *U. urealyticum* és a *M. genitalium* szerepe igazolt –, prostatitis, krónikus prostatitis, here- és mellékhere-

gyulladás, valamint oligoasthenospermia [2]. Mindkét nemből okozhatnak vesekövet, pyelonephritist, Reiter-szindrómát, valamint szexuális úton szerzett reaktív arthritist [1, 2].

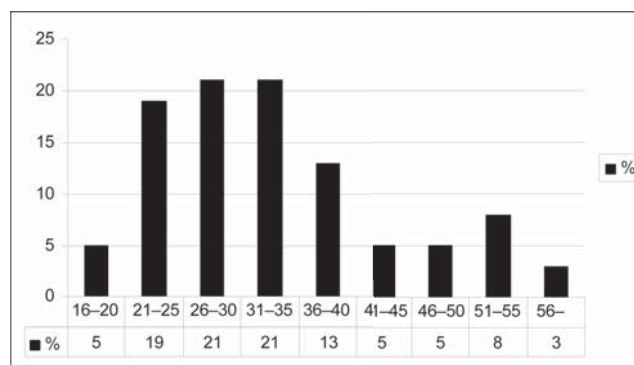
Vizsgálataink célja az volt, hogy megállapítsuk, milyen gyakori az *U. urealyticum* és *M. hominis* hordozás és fertőzés szexuálisan aktív személyekben és milyen a baktérium antibiotikum-rezisztencia spektruma.

Módszer

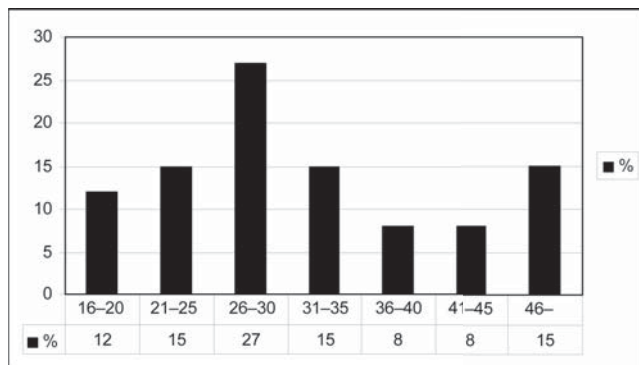
A mintákat cervix/urethra vattás, rugalmas pálcával (Biolab) vettük; a feldolgozáshoz és tenyésztéshez a Mycoplasma Duo kitet (Bio-Rad) használtuk; az inkubálás 37 °C-on 48 órán keresztül, emelt CO₂ tenziójú közegben történt. Az antibiotikum-érzékenység meghatározása U9 levesten történt a SIR Mycoplasma kit (Bio-Rad) segítségével, a tenyésztéssel azonos körülmények között [2].



1. ábra | A kitenyészett *Ureaplasma urealyticum* törzsek korcsoport szerinti eloszlása nőkben (185 = 100%)



2. ábra | A kitenyészett *Ureaplasma urealyticum* törzsek korcsoport szerinti eloszlása férfiakban (62 = 100%)



3. ábra | A kitenyészett *Mycoplasma hominis* törzsek korcsoport szerinti eloszlása (26 = 100%)

Eredmények

2008. május 1. és 2010. július 31. között a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika STD-ambulanciájára érkező betegek genitális mintáit vizsgáltuk *U. urealyticum* és *M. hominis* fertőzésre vagy hordozásra. Összesen 4154 minta érkezett (1. táblázat), ezen belül 2040 származott férfítól, 2114 nőtől. A férfiak 3%-ából, a nők 9%-ából sikerült *U. urealyticumot* izolálni. A férfiak 0,2%-ából, míg a nők 1%-ából tudtunk

M. hominist kitenyészteni. A férfiaknál kizárólag a húgycsóból, a nőknél a húgycsóból és a cervixből tenyésztett ki *U. urealyticum*. A férfiaknál csak a húgycsóból, míg a nőknél csak a cervixből származó minták tartalmaztak *M. hominist*.

Mind a férfiak, mind a nők esetén minden vizsgált életkorban előfordul a kórokozó (1-3. ábra), mindkét nemben 21-35 éves korcsoportokban tenyésztett ki az *U. urealyticum* és a *M. hominis* legnagyobb arányban.

Az *U. urealyticum*-, valamint a *M. hominis*-pozitív egyének között mindkét nemben 40% fölött volt a tünetmentesek aránya, a nők esetén a betegek 48%-a colpitisben, 3%-a urethritisben, 5%-a egyéb betegségben szenvedett. Az *U. urealyticum*- és *M. hominis*-pozitív férfiak esetén a beérkezett minták 36%-a urethritisben, 13%-a balanitisben, 6%-a egyéb betegségben szenvedő betegétől származott.

A kitenyészett *U. urealyticum* és *M. hominis* törzsek-nél antibiotikumrezisztencia-vizsgálatot végeztünk, majd a kapott adatokat összesítettük (2. és 3. táblázat).

A 2. táblázatból látható, hogy *U. urealyticum* esetén megjelentek tetracyclin-, doxycyclin-, ofloxacin- és azithromycinrezisztens törzsek, valamint kimagasló az erythromycin- és clindamycinrezisztencia.

1. táblázat | *Ureaplasma urealyticum* és *Mycoplasma hominis* kimutatására beérkező minták és kitenyészett törzsek aránya (%)

Minta	Férfiak (n)	<i>U. urealyticum</i> -pozitívák (%)	<i>M. hominis</i> -pozitívák (%)	Nők (n)	<i>U. urealyticum</i> -pozitívák (%)	<i>M. hominis</i> -pozitívák (%)
Húgycső	2025	3	0,2	59	7	-
Cervix	-	-	-	2047	11	1
Glans	2	0	-	-	-	-
Ejakulátum	7	0	-	-	-	-
Vizelet	6	0	-	8	-	-

2. táblázat | A kitenyészett *Ureaplasma urealyticum* törzsek rezisztenciamegoszlása (247 = 100%)

Antibiotikum	Érzékeny törzsek száma	Érzékeny törzsek százaléka	Rezisztens törzsek száma	Rezisztens törzsek százaléka
Ofloxacin	195	79	52	21
Tetracyclin	234	95	13	5
Doxycyclin	238	96	9	4
Clindamycin	52	21	195	79
Erythromycin	36	15	211	85
Azithromycin	218	88	29	12

3. táblázat | A kitenyészett *Mycoplasma hominis* törzsek rezisztenciamegoszlása (26 = 100%)

Antibiotikum	Érzékeny törzsek száma	Érzékeny törzsek százaléka	Rezisztens törzsek száma	Rezisztens törzsek százaléka
Ofloxacin	24	92	2	8
Tetracyclin	23	88	3	12
Doxycyclin	25	96	1	4
Clindamycin	25	96	1	4

A továbbiakban megvizsgáltuk az Egészségügyi Minisztérium szexuálisan terjedő betegségekre vonatkozó szakmai irányelvében szereplő antibiotikumokra rezisztens törzseknél, hogy mely más antibiotikumra mutatnak még keresztrezisztenciát. Vizsgálataink alapján minden doxycyclinrezisztens törzs, valamint az ofloxacinrezisztens törzsek 96%-a mutat keresztrezisztenciát erythromycinre; a doxycyclinrezisztens izolátumok 89%-a, az azithromycinrezisztensek 79%-a, az ofloxacinrezisztensek 96%-a, az erythromycinrezisztensek 90%-a bizonyult rezisztensnek clindamycinre is. Az erythromycin-clindamycin keresztrezisztencia a kitenyészett izolátumok 77%-ában figyelhető meg; ez konstitutív rezisztencia, mivel az általunk alkalmazott módszerrel az indukált rezisztenciát nem tudtuk vizsgálni.

A kitenyészett *M. hominis* törzsek esetén is elvégeztük az *U. urealyticum*-nál leírt antibiotikum-érzékenységi vizsgálatot. A 3. táblázatból leolvasható, hogy a tetracyclin esetén 12%, a protokollban szereplő többi antibiotikum esetén 10% alatt marad a rezisztens törzsek aránya. A makrolidekkel szemben a *M. hominis* törzsek természetes rezisztenciával rendelkeznek, ezért nem szerepelnek erre vonatkozó adatok a táblázatban.

Megbeszélés

Vizsgálataink alapján elmondható, hogy az *U. urealyticum* és a *M. hominis* mindkét nemben előforduló kórokozó. Minden, szexuálisan aktív korcsoportban ki tudtuk mutatni a baktériumokat, férfiak és nők esetében is 21–35 éves korosztályból származott a legtöbb izolátum. A tünetek tekintetében mindkét nemben az *U. urealyticum*- és a *M. hominis*-pozitívak között egyaránt 40% felett volt a tünetmentes hordozók aránya.

Rezisztenciavizsgálatainkat összevetve a nemzetközi szakirodalomban közölt adatokkal, egyes antibiotikumok tekintetében – mint a makrolidek, clindamycin és tetracyclin – hasonló tendenciát észleltünk, másoknál, mint a fluorokinolonok, eltérést tapasztaltunk.

A tetracyclin- és doxycyclinrezisztencia tekintetében a szakirodalomban található adatokhoz hasonló eredményeket kaptunk. A rezisztencia hátterében eddig csak a *tetM* gént írták le, amely egy, a bakteriális riboszómához kötődő védő fehérjét termel [4, 5].

Az erythromycin és clindamycin esetén kiemelkedően magas a rezisztencia, valamint a keresztrezisztencia, akár csak külföldön [6, 7]. Az alkalmazott vizsgálómódszer csak a konstitutív keresztrezisztenciát mutatja ki. A makrolidek tekintetében elsősorban az azithromycin és josamycin a leginkább hatékony, de már megjelentek ezen makrolidekre is rezisztens törzsek [6, 8, 9]. A makrolidrezisztencia hátterében több mechanizmus állhat; aktív efflux (*msrD*, *msrB* gének); 23S rRNS mutációja vagy metilációja (*erm* gén). Az aktív efflux hátterében álló *msrD*, valamint *msrB* gének a lincosamidoktól is védik a baktériumot; míg a 23S rRNS szerkezetében történő változások – metiláció; *erm* gén által

vagy mutáció – nem okoznak lincosamidrezisztenciát [8, 9].

A vizsgálórendszerben az ofloxacin által képviselt fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciát összevetve más országokkal, vizsgálatunk alapján jelentősen kedvezőbb a helyzet Magyarországon [6, 10, 11]. A fluorokinolonrezisztencia hátterében a giráz, valamint a topoisoméráz enzimeket védő fehérjék állnak, amelyek termelését a *gyrA*, *parC*, *parE* gének kódolják [12, 13].

Az elsőként választandó antibiotikum *U. urealyticum*, valamint *M. hominis* fertőzésben a doxycyclin. Azonban terhességben, terhesség gyanúja esetén, valamint doxycyclinallergia esetén, illetve, ha egyéb okból kifelőleg a doxycyclin alkalmazása kontraindikált, *U. urealyticum* fertőzésben az azithromycin, *M. hominis* esetén a clindamycin az első választandó gyógyszer [14]. Abban az esetben, ha *Chlamydia trachomatis* és *U. urealyticum* együttes fertőzést diagnosztizálunk, azithromycin a választandó szer a kezeléshez, mert erre mindkét baktériumfaj jelentősen megőrizte érzékenységét [15]. Biofilmképző *U. urealyticum* törzsek esetében a clarithromycin az első választandó szer, mivel képes a biofilmen áthatolni és képződését megakadályozni. Minden kitenyészett *U. urealyticum* törzsnél ajánlatos a biofilmképzési és a biofilm képződését gátló teszt elvégzése [16].

U. urealyticum, valamint *M. hominis* fertőzés gyanúja esetén, az első választandó antibiotikumokkal történő kezelés kudarca esetén mindenképpen javasoljuk a rezisztenciavizsgálat elvégzését.

Legkorszerűbben vizsgált az jár el, aki még a terápia megkezdése előtt elvégezteti a tenyésztést és antibiotikum-érzékenységi vizsgálatot *Ureaplasma/Mycoplasma*-mára.

Összefoglalva: Vizsgálataink során – 2008. május–2010. július között – klinikánk STD-ambulanciájáról érkező betegek genitális mintáiból 247 esetben sikerült *U. urealyticum*-ot, 26 esetben *M. hominis*-t izolálni, valamint antibiotikum-érzékenységet meghatározni. A kitenyészett *U. ureaplasma* és *M. hominis* törzsek több mint 50%-a panaszokkal rendelkező személyekből származott.

A vizsgálatunk során minden általunk vizsgált antibiotikumra érzékeny törzset nem találtunk, ezért van jelentős szerepe a kezelés megkezdése előtt a tenyésztésnek, valamint az antibiotikumérzékenység-meghatározásnak.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Győriné Bencze Ildikónak és Vörös Elvirának kiváló technikai munkájukért.

Irodalom

- [1] Rozgonyi F.: A női nemi szervek bakteriális fertőzései. In: Klinikai, járóbeteg-szakorvosi és háziorvosi microbiológiai gyors-

- diagnostica. I. kötet: Bacterialis fertőzések diagnoszticája. Szerk.: Rozgonyi F. HOM- IR Kft., Budapest, 2006, 177–179.
- [2] Várkonyi V., Tisza T., Latkóczy K.: Nem gonorrhoeás, nem chlamydiás eredetű genitális fertőzések. In: STD-atlasz gyakorlati orvosoknak. Szerk.: Várkonyi V. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2005, 119–122.
- [3] Usuküla, A., Kobl, P. K.: Genital mycoplasmas, including *Mycoplasma genitalium*, as sexually transmitted agents. Int. J. STD AIDS, 2002, 13, 79–85.
- [4] Dégrange, S., Renaudin, H., Charron, A. és mtsai: Tetracycline resistance in *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis*: prevalence in Bordeaux, France, from 1999 to 2002 and description of two *tet(M)*-positive isolates of *M. hominis* susceptible to tetracyclines. Antimicrob. Agents Chemother., 2008, 52, 742–744.
- [5] Beeton, M. L., Chalker, V. J., Maxwell, N. C. és mtsai: Concurrent titration and determination of antibiotic resistance in *Ureaplasma* species with identification of novel point mutations in genes associated with resistance. Antimicrob. Agents Chemother., 2009, 53, 2020–2027.
- [6] Krausse, R., Schubert, S.: In-vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* ssp. isolated in Germany 20 years. Clin. Microbiol. Infect., 2010, 16, 1649–1655.
- [7] Lu, C., Ye, T., Zhu, G. és mtsai: Phenotypic and genetic characteristics of macrolide and lincosamide resistant *Ureaplasma urealyticum* isolated in Guangzhou, China. Curr. Microbiol., 2010, 61, 44–49.
- [8] Dongya, M., Wencheng, X., Xiaobo, M. és mtsai: Transition mutations in 23S rRNA account for acquired resistance to macrolides in *Ureaplasma urealyticum*. Microb. Drug Resist., 2008, 14, 183–186.
- [9] Pereyre, S., Métifiot, M., Cazanave, C. és mtsai: Characterisation of in vitro-selected mutants of *Ureaplasma parvum* resistant to macrolides and related antibiotics. Int. J. Antimicrob. Agents, 2007, 29, 207–211.
- [10] Karabay, O., Topcuoglu, A., Kocoglu, E. és mtsai: Prevalence and antibiotic susceptibility of genital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in a university hospital in Turkey. Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 2006, 33, 36–38.
- [11] Xie, X., Zhang, J.: Trends in the rates of resistance of *Ureaplasma urealyticum* to antibiotics and identification of the mutation site in the quinolone resistance-determining region in Chinese patients. FEMS Microbiol. Lett., 2006, 259, 181–186.
- [12] Zhang, W., Wu, Y., Yin, W. és mtsai: Study of isolation of fluoroquinolone-resistant *Ureaplasma urealyticum* and identification of mutant sites. Chin. Med. J. (Engl.), 2002, 115, 1573–1575.
- [13] Beeton, M. L., Chalker, V. J., Kotecha, S. és mtsai: Comparison of full *gyrA*, *gyrB*, *parC* and *parE* gene sequences between all *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* serovars to separate true fluoroquinolone antibiotic resistance mutations from non-resistance polymorphism. J. Antimicrob. Chemother., 2009, 64, 529–538.
- [14] Bayraktar, M. R., Ozerol, I. H., Gucluer, N. és mtsai: Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. Int. J. Infect. Dis., 2010, 14, e90–e95.
- [15] Kılıc, D., Basar, M. M., Kaygusuz, S., és mtsai: Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. Jpn. J. Infect. Dis., 2004, 57, 17–20.
- [16] García-Castillo, M., Morosini, M. I., Gálvez M. és mtsai: Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among clinical *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* isolates. J. Antimicrob. Chemother., 2008, 62, 1027–1030.

(Rozgonyi Ferenc dr.,
Budapest, Mária u. 41., 1085
e-mail: ferenc.rozgonyi@bor.sote.hu)

„Valójában sem az önbecsülés, sem az emberszeretet nem csorbul,
midőn világossá tesszük, hogy az elképzelés és az arra való törekvés
szervi folyamatok eredménye.”

(Wilhelm Griesinger)