

Reet Mändar (Tartu Ülikool), 2011

Best e-oppa programm

E-kursuse
"Suguteedeinfektsioonide mikrobioloogia"
materjalid

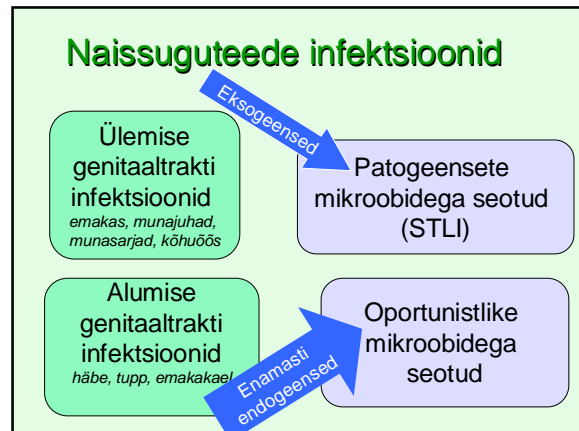
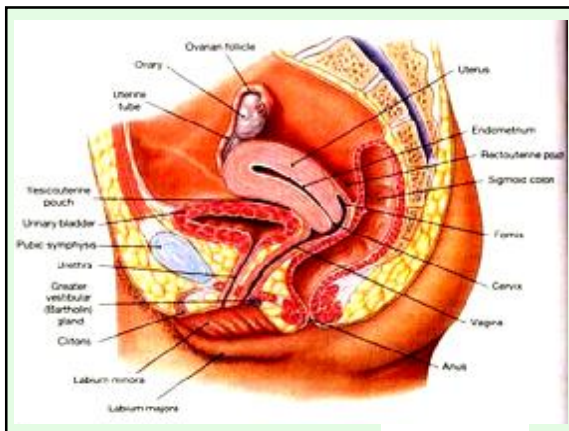
Aine maht 2 AP

Reet Mändar (Tartu Ülikool), 2011

Suguteede- infektsioonide mikrobioloogia

I

Reet Mändar



Naissuguteede infektsiooni tüüp ja tekitaja sõltuvad:

- Seksuaalne aktiivsus
- Rasestumisvastased vahendid
- Instrumentaalne vahelesegamine
- Sünnitamine
- Rasedus
- Eelnev infektsioon
- Stress
- Ekstragenitaalsed haigused
- Ravimite kasutamine

Alumise genitaaltrakti infektsioonid

Tupestõletikud

Bakteriaalne vaginosis	Polümükröobne
Kandidoos	<i>Candida sp.</i>
Trihomonooos	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Teised vaginiidid	Polümükröobne/mitteinfektsioosne

Emakakaela põletikud

Gonorröa	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Klamüüdiios	<i>Chlamydia trachomatis D...K</i>
Mükoplasmooos	<i>Mycoplasma genitalium</i>
Herpes	<i>Herpes simplex virus</i>

Bartoliniit

Äge põletik	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	<i>Chlamydia trachomatis D...K</i>
	Polümükröobne, sh. anaeroobid

Välisgenitaalide infektsioonid

Süüfilis	<i>Treponema pallidum</i>
Genitaalherpes	<i>Herpes simplex virus HSV₁, HSV₂</i>
Pehme šanker	<i>Haemophilus ducreyi</i>
Veneeriline lümfogranuloom	<i>Chlamydia trachomatis L₁, L₂, L₃</i>
Kubemegranuloom	<i>Klebsiella granulomatis</i>
Nakkuslik mollusk	<i>Molluscum contagiosum virus</i>
Teravad kondüloomid	<i>Human papillomavirus</i>

Ülemise genitaaltrakti infektsioonid

Salpingo-ooriit e. väikevaagna põletik (PID)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> D...K <i>Mycoplasma genitalium</i> (teised mikroobid, sh. anaeroobid)
Tubo-ovariaalne abstsess	Anaeroobid <i>E. coli</i> streptokokid <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> D...K
Endometriit	<i>Streptococcus agalactiae</i> enterokokid <i>E. coli</i> anaeroobid mükoplasmad <i>Chlamydia trachomatis</i> D...K <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Septiline abort	<i>Streptococcus agalactiae</i> enterokokid <i>E. coli</i> anaeroobid mükoplasmad <i>Chlamydia trachomatis</i> D...K

Sagedasemad infektsioonid

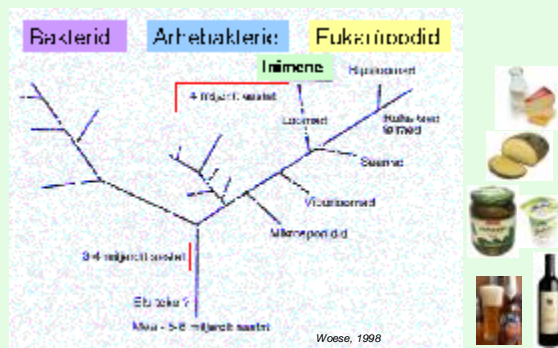
Seotud normaalse mikrofloora tasakaalu häirimisega

- Bakteriaalne vaginosis (BV) 45...50%
- Tupe kandidoos 20...25%
- Veneerilised infektsioonid 20...25%
 - Klamüdiios
 - Gonorröa
 - Trihhomonoos
 - Mükoplasmoos ...
- Viirusinfektsioonid
 - Genitaalherpes
 - Papilloomiviirusinfektsioon ...

Üldnõuded materjali võtmiseks ja saatmiseks mikrobioloogilisele uuringule

- Materjali kogumine sõltub infektsiooni lokaliseerimisest ja kahtlustatavast mikroobist.
- Alumisest GT – tampooniga
- Ülemisest GT – süstlaga või "kaitstud" tampooniga
- Ägepreparaat soovitatav teha kohe arsti poolt
- Külvideks saata materjal transportsöötmes
 - Kiire transport
 - Hoida külmkapis +4°C
 - Erand: gonorröa tekitaja ei talu külma
- PCR uuringuks saata materjal kuiva tampooniga
- Seroloogiliseks uuringuks vaja veeniverd 5-10 ml

Me elame mikroobide planeedil



Normaalse mikroflooraga seotud mõisteid

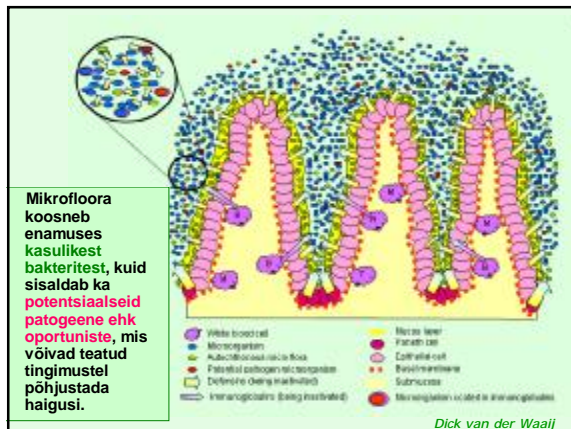
- Ökoloogia**
 - elusorganismide ja keskkonna suhted
- Mikrobiökoloogia**
 - mikroorganismide ja keskkonna suhted
- Mikrobiotoop**
 - ruumiliselt piiratud mikroobide elukeskkond
- Mikrofloora e. mikrobiotsünoos e. mikrobiota**
 - mikroobide kooslus ühes mikrobiotoobis
- Mikrobiom**
 - kõigi selles mikrobiotoobis elavate bakterite, seente ja teiste mikroobide genoomide kogum
- Residentmikrofloora** e. indigeenne e. sümbiontne mikrofloora
 - selles keskkonnas juurdunud mikroobid
- Transiitmikrofloora e. pasaažmikrofloora e. mittesümbiontne mikrofloora**
 - sellesse keskkonda ajutiselt sattunud mikroobid

Inimorganismi mikrofloora

- Suguteedes
- Kusitis
- Suus
- Seedetraktid
- Hingamisteedes
- Nahal

Inimesel on 10 korda rohkem mikroobirakke kui keharakke: 10^{14} vs 10^{13}





Mikroflora kujunemine

Loode on steriilne

Mikroflora kujunemine algab sünnist:

- sünnitusteed (emakakael, tupp, lahkliha)
- rinnapiim
- nahk
- sünnitusmaja keskkond

Normaalselt Gram(+) mikroobid ülekaalus

Valikuline paljunemine

Mikroflora individuaalsuse määravad:

- mikroobide valik
- rakkude retseptorite spetsiifilisus

EMA: Inguv, peritonaal, naha, soolestik, rinnapiim

KESKUNDT: persoon, sarnasus, tihedus

VASTSÜNDINU

üksikvõim, rakkude ja sissetõkk

individuaalne mikroflora kujunemine:

inglise keel, epiteelirakk, peritonaal

Mikroobide kolonisatsiooniks inimese organismis on vajalikud:

1. Võime organismis ellu jääda
 - maomahl, sapp, sülg, tupesekreet, ...
2. Võime kaitsta end teiste mikroorganismide vastu ja pärssida nende kasvu
 - H₂O₂, orgaanilised happed, bakteritsiinid
3. Võime kinnistuda (adhesiini olemasolu)
 - organismi struktuuridele (epiteelirakkudele)
 - sekreetidele (limaskestas limasihile)
4. Võime kasutada organismi endogeenseid toitaineid

Häiritud kolonisatsiooni põhjused:

- Keisrilõige
- Enneaegsus
- Antibakteriaalne ravi
- Intensiivravi osakonna keskkond
- Sünnitusteede desinfektsioon
- Kunstlik toit (rinnapiima puudumine)

Mikroflora tähtsus

- **Seedimises**
 - toitainete lõhustamine
 - ensüümide produktsiooni stimuleerimine
 - ensüümide inaktiveerimine
 - sooleperistaltika regulatsioon
- **Ainevahetuses**
 - vitamiinide, aminoahapete süntees
- **Stimuleerib immuunsüsteemi**

Kolonisatsiooni-resistentsus –

mehhanismide kogum, mis kindlustab normaalse mikroflora stabiilsuse ja väldib organi asustamist sinna juhuslikult sattunud mikroobidega.

Toimib ökoloogilise barjäärina:

- Mehhaaniline
- Bioloogiline

Kas mikroobid on meile ilmingimata vajalikud?

Mikroflora tähtsust uuritakse muuhulgas mikroobivabade katseloomade ehk **gnobiontide** abil.

Gnotobiont hukkub kiiresti, kui satub tavakeskkonda.

Mikrofloora püsikkus

- mikrofloora omadus säilitada muutuvates tingimustes stabiilne koostis ja individuaalsus.

Püsikkuse tagavad mikrofloora- ja makroorganismipoolsed mehhanismid.

- **Eubioos**
 - mikrofloora ja makroorganismi vaheline tasakaal
- **Düsbioos**
 - selle tasakaalu häirimine. Põhjused:
 - mõjutused mikrofloorale
 - mõjutused makroorganismile

Mikrofloora translokatsioon

- elusate bakterite limaskestast läbimine ja sattumine normaalselt steriilsetesse kudedesse ja organeisse.

Võib järgneda **endogeenne infektsioon**.

Soodustavad faktorid:

- düsbioos
- immuunsüsteemi nõrkus
 - eakad, enneaegsed vastündinud
- limaskesta terviklikkuse rikkumine
 - operatsioonid
- toitainete juurdevoolu lakkamine ja limabarjääri vähenemine
 - intensiivravi, parenteraalne toit

Näiteks: abstsess väikevaagna piirkonnas pärast operatsiooni või traumat

Inimese mikroorganismid

- Anaeroobsed
- Fakultatiivselt anaeroobsed
- Mikroaerofiilsed
- Aeroobsed









10^{14} mikroobi

Iga inimese mikrofloora on individuaalselt erinev.






Inimese mikroorganismid

Obligaatsed anaeroobid

- G+ kokid - *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* 
- G- kokid - *Veillonella* 
- G+ eostega pulgad - *Clostridium* 
- G+ eosteta pulgad - *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium* 
- G- pulgad - *Bacteroides*, *Fusobacterium* 
- Spirillid, spiroheedid 

Inimese mikroorganismid

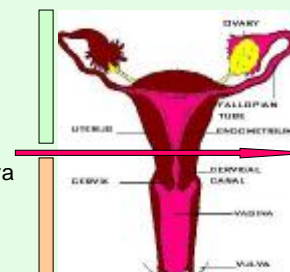
Aeroobid, mikroaerofiilid, fakultatiivsed anaeroobid

- G+ kokid - *Staphylococcus*, *Streptococcus* 
- G+ eosteta pulgad - *Lactobacillus* 
- *Corynebacterium*
- G+ eostega pulgad - *Bacillus* 
- G- pulgad - *Enterobacteriaceae* 
- Seened, pärmseened - *Saccharomyces*, *Candida* 

Naissuguteede residentmikrofloora

- **Emakaõõs, munasarjad, munajuhad** on normaalselt mikroobivabad

- Normaalne mikrofloora on olemas **tupes, emakakaelas, välisgenitaalidel**



Naissuguteede transiitmikrofloora

Transiitmikrofloorasse võivad kuuluda seksuaalselt ülekantavate haiguste tekitajad

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Treponema pallidum*
- *Trichomonas vaginalis*
- ...

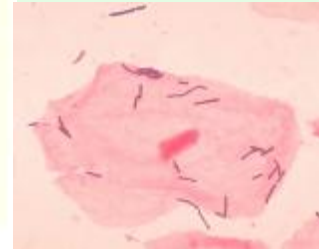
Anatoomilise läheduse tõttu võib sinna sattuda soolest pärinevaid mikroobe



Albert Döderlein

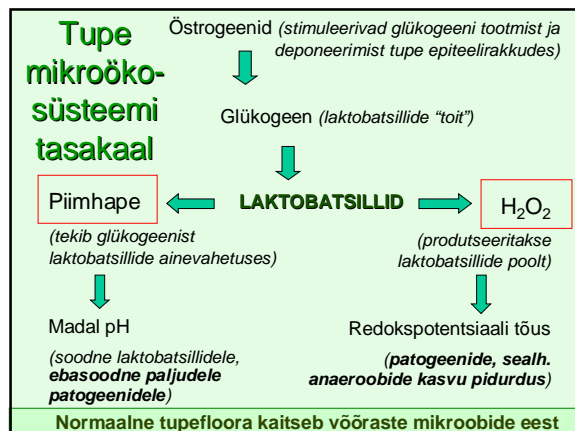
A. Döderlein

Normaalne tupe mikrofloora



Döderlein, 1892

SAGELI ENAMASTI SUURTES HULKADES		
<i>Lactobacillus</i> sp.	G+ pulkbakter	mikroaerofiilne/anaerobne
<i>Corynebacterium</i> sp.	G+ pulkbakter	fakultatiivne
<i>Streptococcus</i> sp.	G+ kokk	fakultatiivne/anaerobne
<i>Staphylococcus</i> sp.	G+ kokk	fakultatiivne
<i>Enterobacterium</i> sp.	G+ pulkbakter	anaerobne
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	G+ kokk	anaerobne
<i>Prevotella</i> sp.	G- pulkbakter	anaerobne
<i>Bacteroides</i> sp.	G- pulkbakter	anaerobne
<i>Bifidobacterium</i> sp.	G+ pulkbakter	anaerobne
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	pajjabakteriiline	
HARVEM. TAVALISELT VÄIKSEMATES HULKADES		
<i>Micrococcus</i> sp.	G+ kokk	aerobne
<i>Propionibacterium</i> sp.	G+ pulkbakter	anaerobne
<i>Veillonella</i> sp.	G- kokk	anaerobne
<i>Clostridium</i> sp.	G+ eostega pulkbakter	anaerobne
<i>Actinomyces</i> sp.	G+ pulkbakter	anaerobne
<i>Fusobacterium</i> sp.	G- pulkbakter	anaerobne
<i>Staphylococcus aureus</i>	G+ kokk	fakultatiivne
B-grupi streptokokk	G+ kokk	fakultatiivne
<i>Bacillus</i> sp.	G+ eostega pulkbakter	aerobne
<i>Neisseria</i> sp.	G- kokk	mikroaerofiilne
<i>E. coli</i>	G- pulkbakter	fakultatiivne
teised gramnegatiivsed bakterid (<i>coliforms</i>)		
<i>Mycoplasma hominis</i>	pajjabakteriiline	
teised mükoplasmad		
<i>Gardnerella vaginalis</i>	G- kuni G-var. pulkbakter	fakultatiivne
<i>Mobiluncus</i> sp.	G- kuni G+ köver pulkbakter	anaerobne
<i>Candida</i> sp.	G- pärmseen	fakultatiivne
teised pärmseened		

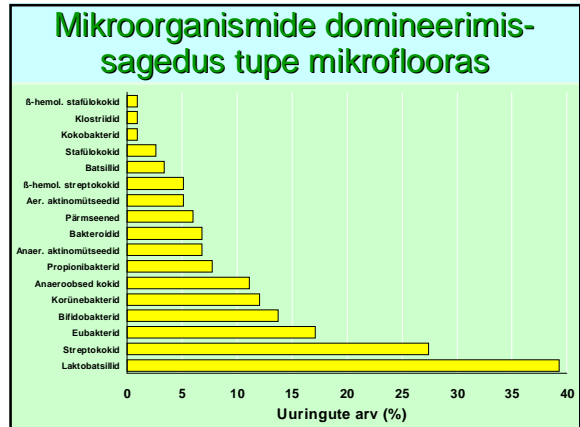
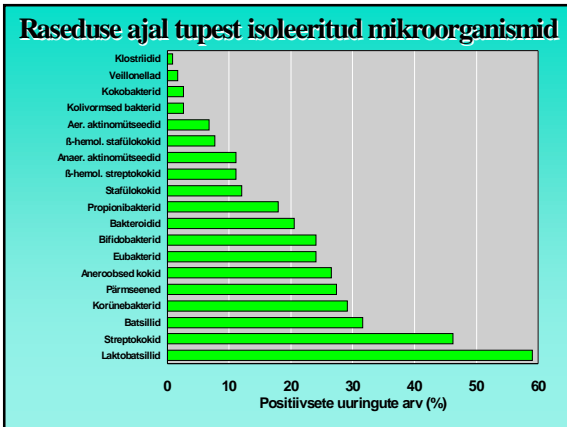


Sagedasemad laktobatsillide liigid tupes

- *Lactobacillus crispatus* (toodab sageli H₂O₂)
- *L. jensenii* (toodab sageli H₂O₂)
- *L. gasseri* (toodab harva H₂O₂)
- *L. iners* (toodab harva H₂O₂)
 - ei ole kultiveeritav!

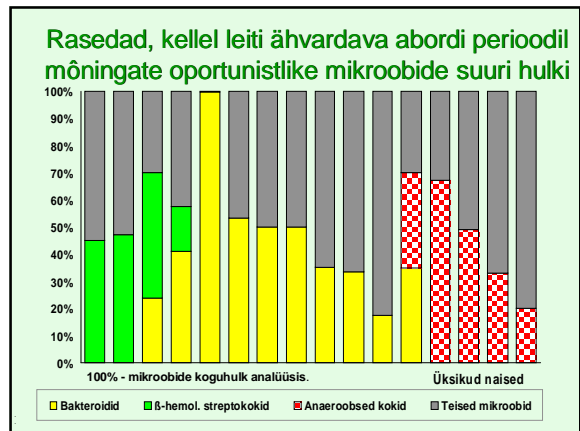
Külvidest sõltumatud tupefloora uuringud: laktobatsillide liigid

- *L. crispatus*, *L. iners* (Zhou et al., 2004)
- *L. crispatus*, *L. iners* (Fredericks et al., 2005)
- *L. crispatus*, *L. gasseri* (Verhelst et al., 2004)
- *L. iners*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. suntoryeus*, *L. crispatus*, *L. rhamnosus* (Anukam et al., 2006)
- *L. crispatus*, *L. iners* (Shi et al., 2009)
- Kolme mandri võrdlus: liigid olid samad kõigil mandritel – *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* (Pavlova et al., 2002)



Tupe mikrofloora tüübid

Tupe mikrofloora tüüp	Naiste arv (n=42)
1. Laktobatsillid	3
2. Laktobatsillid + streptokokid	7
3. Laktobatsillid + anaeroobsed korüneformsed bakterid	5
4. Laktobatsillid + eubakterid	6
5. Eubakterid	5
6. Korüneformsed bakterid	11
7. Kokid	3
Määramatu tüüp	2



Loomuliku resistentsuse mehhanismid tupes (1)

Lahustuvad komponendid tupesekreedis:

- **MBL** (*mannose binding lectin*)
 - Veres ja tupesekreedis, toodetakse maksas. Seostub mikroobide, käivitab komplemendi → mikroobi lüüsi või fagotsütoosi. Pärssib infektsiooni astsendeumist.
- **Komplement**
- **Defensiinid**
 - Epiteelirakkude poolt toodetud proteiinid, mis seostuvad mikroobidele ja lõhustavad neid
- **SLPI** (*secretory leukocyte protease inhibitor*)
 - Tapab Gram+ ja Gram- baktereid, blokeerib HIV
- **NO** (*nitric oxide*) – tugev antimikroobne toime
- **Heat shock protein 70** (hsp70)
 - Seostub TLR-le ja võimendab seega immuunvastust
 - Indutseerib NO tootmist (tugevate antimikroobsete omadustega)
- **Antikehad** IgG ja IgA
 - Saabuvad vereringest, toodetakse ka kohapeal

Witkin et al., 2007

Loomuliku resistentsuse mehhanismid tupes (2)

Rakumembraaniga seotud komponendid:

- **fagotsüüdid**
- **TLR** (*Toll-like receptors*)
 - Tunnevad ära mitmesuguseid mikroobide komponente ja edastavad signaali immuunsüsteemile
 - TLR 1 ja TLR2 – Gram+ bakterite lipoproteiin ja peptidoglykaan
 - TLR3 – viiruste kaheahelaline RNA
 - TLR4 – Gram- bakterite lipopolüsahhariid
 - TLR5 – flagelliin
 - TLR9 – DNA sekvensid, mis sisaldavad metüleerimata dinukleotiid CpG (inimesel on see metüleeritud)

Witkin et al., 2007

Kuidas hinnata tupe mikrofloorat?

Nugenti'i skoorimis-süsteem:

Tupesekreedi
mikroskoopia

Skoor	Laktobatsillid	Gardnerella	Mobiluncus
0	4+	0	0
1	3+	1+	1-2+
2	2+	2+	3-4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Kolme morfotüübi skoorid summeeritakse.

≥ 7 BV
4...6 vahepealne
0...3 normaalne

Skoor 0

Skoor 8



Kuidas hinnata tupe mikrofloorat?

Tupesekreedi
mikroskoopia



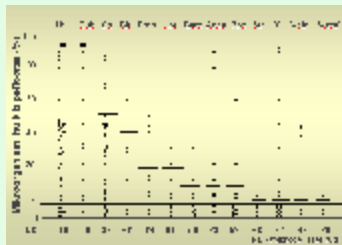
- LBG I without cytolysis of epithelial cells
- LBG I with cytolysis of epithelial cells. With numerous bare epithelial nuclei and cytolitic debris clearly visible (cytolytic vaginosis)
- LBG IIa: lactobacilli prominent, but mixed with some other bacteria
- LBG IIb: lactobacilli still present, but more bacteria of other types present
- LBG III: coccoid aerobic vaginosis (AV) flora
- LBG III: bacterial vaginosis (BV) flora.

Donders, 2007

Kuidas hinnata tupe mikrofloorat?

Kvantitatiivsed külvid

Keerukas, töö- ja ajamahukas

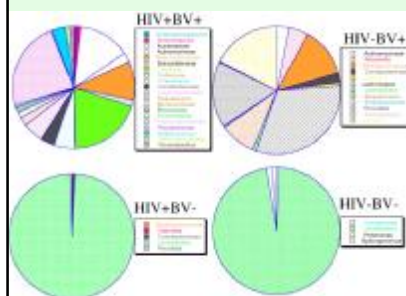


VEEL MEETODEID:

- Amseli kriteeriumid BV määramiseks (voolus, pH tõus, kalalõhn, võtmerakud)
- Kromatograafiline uuring mikroobide ainevahetusproduktide määramiseks
- Kiirtestid mõnede mikroobide ja/või nende ainevahetusproduktide määramiseks

Kuidas hinnata tupe mikrofloorat?

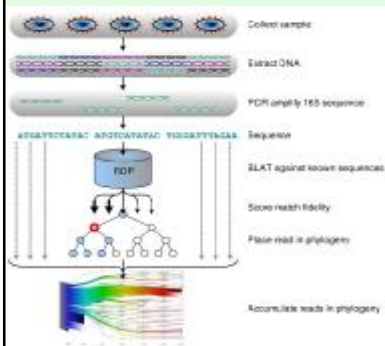
Mass-sekveneerimine



16S rRNA pürosekveneerimine. Lisaks määrati BV Nugenti'i skoori abil. 4 naist. Spear et al., 2008

BV korral on tupe mikrofloora oluliselt mitmekesisem

Mass-sekveneerimine mikrofloora hindamiseks



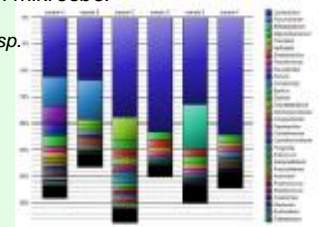
DNA is extracted followed by amplification of 16S rDNA using universal primers. These fragments are then sequenced with high-throughput Pyrosequencing. Each read is queried against a database of known 16S rDNA sequence (mostly obtained from the *Ribosomal Database Project*) using the program *BLAT* and assigned to the most specific and confident node in the phylogeny. Accumulating all the reads in this fashion yields a weighted phylogenetic tree characterizing the bacterial content of the sample.

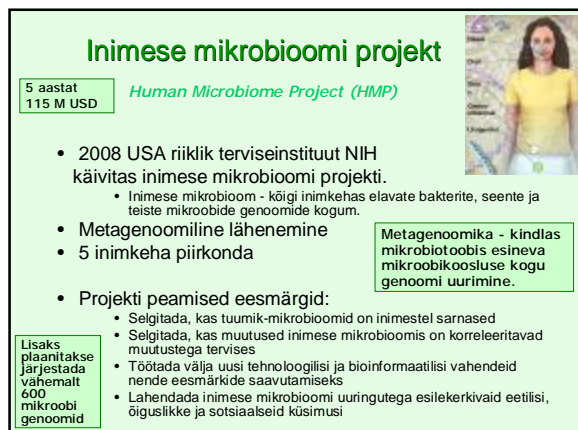
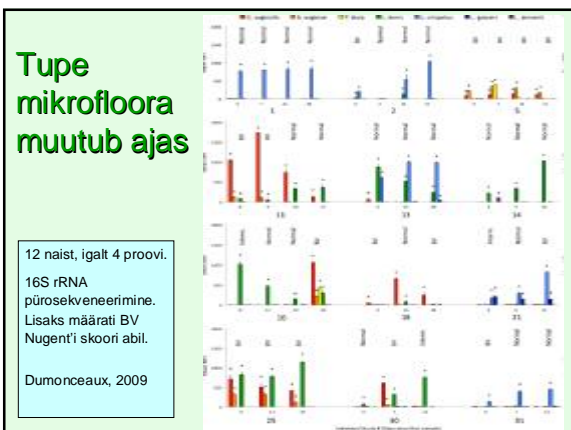
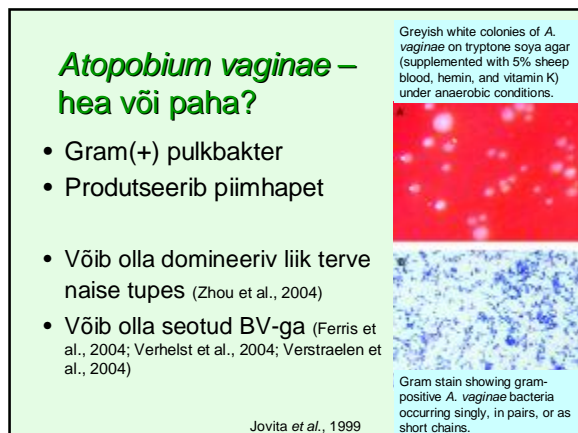
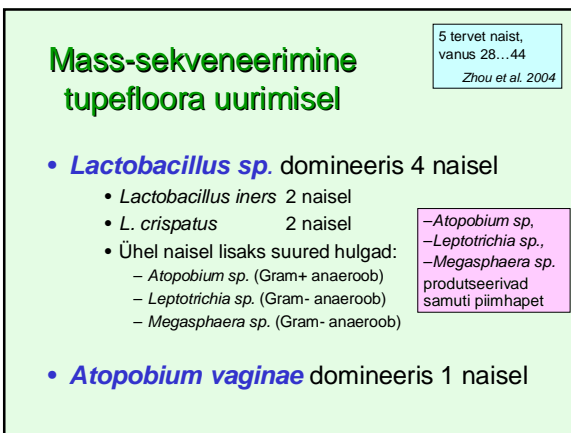
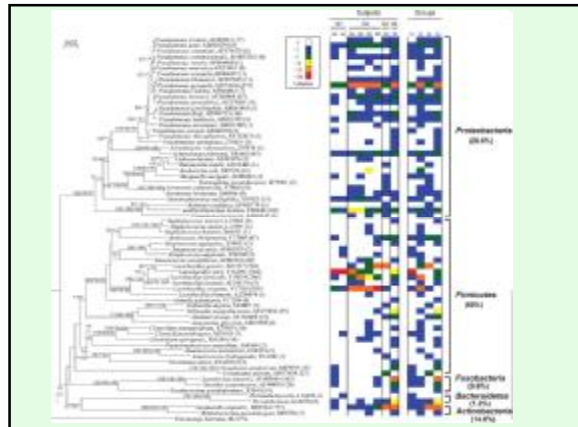
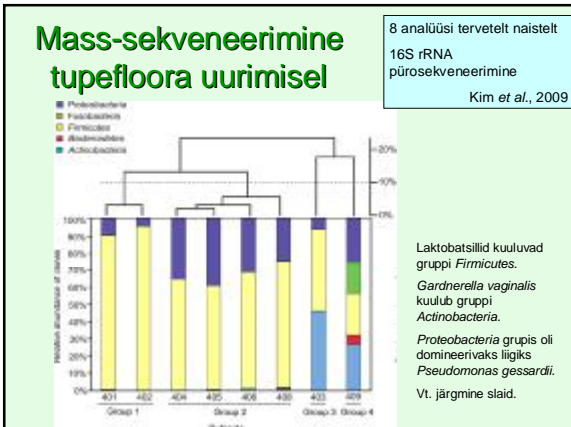
Mass-sekveneerimine tupefloora uurimisel

6 analüüsi rasedateilt
16S rRNA pürosekveneerimine

Sundquist et al., 2007

- Iga mikrofloora individuaalselt erinev
- *Lactobacillus* oli domineeriv perekond
- Leiti rohkesti ka teisi mikroobe:
 - *Psychrobacter* sp.
 - *Magnetobacterium* sp.
 - *Prevotella* sp.
 - *Bifidobacterium* sp.
 - *Veillonella* sp.
 - *Streptobacillus* sp.
 -





Tupeflora ja HIV

- Ebanormaalne tupeflora ja alumise genitaaltrakti infektsioonid on oluliseks riskifaktoriks HIV nakatumiseks
- **Normaalne tupeflora kaitseb heteroseksuaalsel teel leviva HIV eest**

Cohen et al., 1995
Martin et al., 1999
Sewankambo et al., 1997
Hillier, 1998
Schwebke, 2001

Kuidas suguteede mikrofloorat korrigeerida?

- **Probiotikum** –
– sisaldab organismi residentmikrofloorast pärinevaid elusaid mikroorganisme.
- Toime põhineb kolonisatsiooni-resistentsuse kasutamisel.

Vajalikud omadused:

- Antagonistlik patogeenidele
- Hea adhesioon tupe epiteelile
- Resistentne spermiitsiididele
- Ohutu

NB! Probiotikumid ei asenda oma mikrofloorat, vaid jäävad organismi ajutiselt (tavaliselt kuni paar nädalat).

Suguteede probiootikumid

- Arvukalt käsimüügivahendeid, kuid ...
- Kliiniline efektiivsus tõestatud üksikutel:
 - *Lactobacillus rhamnosus* GR-1
 - *Lactobacillus reuteri* B-54
 - *Lactobacillus reuteri* RC-14



- Näidustused:
 - Bakteriaalne vaginosis
 - Korduvad uroinfektsioonid
- Manustamine:
 - Vaginaalne
 - Oraalne

Reid et al., 2006
Anukam et al., 2006
Reid et al., 2001
Pascual et al., 2008
Barrons et al., 2008

Suguteede- infektsioonide mikrobioloogia

II



Reet Mändar

Tupepõletik ehk vaginiit ehk kolpiit

- Bakteriaalne vaginosis ~ 50%
- Kandidoos 20...30%
- Trihhomonoos 5...10%
- Teised vaginiidid

Bakteriaalne vaginosis (BV)

Ajaloolised sünonüümid:

- *Haemophilus vaginalis*'e vaginiit
- Mittespetsiifiline vaginiit
- Anaeroobne vaginosis
- Amüinkolpiit

BV: esinemissagedus

Väga levinud tervisehäire

- 50% tupeinfektsioonidest
- Periooditi esineb 10...30%-l naistest
- Enamasti fertiilses eas seksuaalselt aktiivsetel naistel

Tihti leitakse juhuslikult

- Asümptomaatilistel naistel 5%
- Sünnitusabi kliinikus 10...26%
- Günekoloogia kliinikus 11...23%
- Suguhaiguste kliinikus 33...64%

BV: etioloogia

Tupe mikroökosüsteemi tasakaalustamatus:

- Mikroaeroofiilsed **laktobatsillid puuduvad** või väga väheses hulgas
- Domineerib **polümikroobne kooslus**:
 - *Gardnerella vaginalis*
 - *Bacteroides sp.*, *Prevotella sp.* jt. anaeroobid
 - *Mobiluncus sp.*
 - *Mycoplasma hominis*

BV: patogenees

- Lõplikult selgitamata
- Mikroobide omavaheliste suhete häire
- Kõiki BV-mikroobe leidub ka täiesti tervete naiste tupes, **kuid väikeses hulgas**
- Mikroflora tasakaalu korral laktobatsillid toodavad:
 - H_2O_2 , mis on BV-mikroobidele toksiline
 - Piimhapet → pH ↓
- **Kui sellised laktobatsillid puuduvad, tekib soodne olukord BV-mikroobide paljunemiseks**

BV: patogenees (2)

- Mis on esmane:
 - Laktobatsillide kadumine?
 - BV-mikroobide ülekasv?
- Soodustavad faktorid:
 - Emakasisene spiraal?
 - Sagedased tupeloputused?
 - Suur partnerite arv või uus partner?
 - Hormonaalsed häired?
 - Antibiootikumravi?

Loomuliku resistentsuse mehhanismid tupes

Lahustuvad komponendid tupesekreedis:

- MBL (*mannose binding lectin*)
 - Veres ja tupesekreedis, toodetakse maksas. Seostub mikroobidele, käivitab komplemendi → mikroobi lüüsi või fagotsütoosi. Pärssib infektsiooni astendeerumist.
- Komplement
- Defensiinid
 - Epiteelirakkude poolt toodetud proteiinid, mis seostuvad mikroobidele ja lõhustavad neid
- SLPI (*secretory leukocyte protease inhibitor*)
 - Tapab Gram+ ja Gram- baktereid, blokeerib HIV
- NO (*nitric oxide*) – tugev antimikroobne toime
- Heat shock protein hsp70
 - Seostub TLR-le ja võimendab seega immuunvastust
 - Indutseerib NO tootmist
- Antikehad IgG ja IgA
 - Saabuvad vereringest, toodetakse ka kohapeal

Rakumembraaniga seotud komponendid:

- fagotsüüdid
- TLR (*Toll-like receptors*)
 - Tunnevad ära mikroobide komponente ja edastavad signaali immuunsüsteemile



BV võib olla organismi resistentsuse (*innate immunity*) languse tulemus

BV võib olla tingitud:

- TLR aktivatsiooni pärssimine
- Hsp 70 produktsiooni langus
- MBL ebaadekvaatne funktsioneerimine

MBL defitsiit võib olla geneetiliselt määratud - *mb2* polümorfism võib teha ta ebastabiilseks

Normaalne mikroflora aitab säilitada TLR normaalset töövõimet.

Kui TLR funktsioon on häiritud, saavad "valed" bakterid võimaluse kontrollimatult paljuneda.

Bakterid võivad inaktiveerida TLR:

- bakterite proteiinid võivad ensümaatiliselt pärssida TLR
- anaeroobsete bakterite rasvhapped võivad blokeerida TLR2 ja TLR4
- bakterid võivad pärssida TLR-mikroob interaktsiooni immuunosupressiivsete interleukiinide (IL-10) stimuleerimise kaudu

Witkin et al., 2007

Kas BV on seksuaalselt ülekantav?

Poolt:

- BV võib ühelt naiselt teisele kanduda tupesekreediga (Gardner, 1955)
- Neitsitel ei ole BV (Amsel, 1983)
- *G. vaginalis*'t võib leida enamiku BV-ga naiste meespartnerite uriinis, ureetras, spermas, kuid seda ei leita meestel, kelle naispartneril ei ole BV (Gardner, 1955; Villegas, 1997; Holst, 1987)
- BV-ga naistel ja nende partneritel esinevad samad *G. vaginalis*'e biotüübid (Plot, 1984)
- Suur partnerite arv on BV riskifaktoriks (Schlicht, 1994)
- Esineb seos meespartneri ureetriidi ja naispartneri BV vahel (Keane, 1997)
- Pikem meespartneri ravikuur muudab BV ravi efektiivseks (Thomason, 1991)

Vastu:

- Nii BV kui ka *G. vaginalis*'t võib leida neitsitel (Bump, 1988; Masfari, 1986)
- *G. vaginalis* ei persisteri meestel, tema reservuaar on naise rektum (Holst, 1990)
- Meespartneri ravi ei paranda BV ravitulemust naisele (Colli, 1997; Moi, 1989; Vutyavanich, 1993)
- Retsidiiv võib tekkida ka suguelu puudumisel (Hay, 1997)

Kas BV on seksuaalselt ülekantav?

- *G. vaginalis* esineb harva lastel, kuid sageli teismelistel, sealhulgas ilma seksuaalse kogemusega tütarlastel.
- *G. vaginalis* pigem kandub üle naiselt mehele kui mehelt naisele.
- *G. vaginalis*'e kandlust suurendab mitte ainult penetratiivne seks, vaid ka digiitogenitaalne ja oraalne seks.
- BV on sagedasem lesbipaardidel.
- Mehe antibiootikumravi ei kaitse naist BV eest, kuid mõnevõrra kaitsevad kondoom ja ümberlõikamine.
- Mitmed BV-bakterid (*Gardnerella*, *Mobiluncus*) esinevad sageli BV-ga naiste meestel ureetras ja koronaalsulkuses. Kui aga 2 nädalat kondoomi kasutada, siis nad kaovad meestelt ära – tõestab meeste transitoorseid, mitte püsivaid kandlust.
- Vahekorra sagedus on positiivses korrelatsioonis BV esinemisega, võimalikud mehhanismid:
 - Kondoomita vahekorra järel toimub tupekeskkonna alkaliseerumine, mis soodustab mitte-laktobatsillaarse mikrofloora kasvu.
 - Vahekord soodustab rektaalsete bakterite mehhaanilist sisseviimist tuppe. Sama võib toimuda mitte-penetratiivse seksi korral.

Praeguste teadmiste alusel loetakse BV seksuaalselt soodustatud haiguseks (*sexually enhanced disease, SED*).

Verstraeten et al., 2010

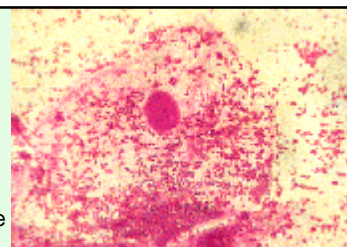
Male reproductive proteins (MRPs)

- Spermide ja spermplasma proteiinid
 - proteaasid, proteaasi inhibiitorid, signaalmolekulid, proteiinkinaasid, fosfataasid, transportvalgud, struktuurvalgud, immuunvastuse valgud...
- Põhjustavad naissuguteedes põletiku, mille ülesanne on embrüo implantatsiooni ja platsentatsiooni ettevalmistamine
- Nende mõju raseduse tulemusele vähe uuritud
- Tõenäoliselt mõjutavad tupe mikrofloorat, soodustades BV teket

Ness & Grainger, 2008

Gardnerella vaginalis

- Eosteta
- Kihnuta
- Liikumatu
- Polümorfne väike kokobakter
- Fakultatiivne anaeroob
- Gram-variaabelne
 - Elektronmikroskoopilised uuringud on näidanud nii Gram(-) kui ka Gram(+) rakuseina või kihulist rakuseina, mis ei ole kummalegi iseloomulik
 - Aminohapete ja rasvhapete profiil iseloomulik **Gram(+)** mikroobidele



- Ainevahetuse peamine lõpp-produkt on äädikhape
- Katalaas(-), oksüdaas(-)

Gardnerella vaginalis: virulentsusfaktorid

- **Vaginolüsiin**
 - Poore moodustav tsütotoksiin
- Pilid, hea adhesioonivõime
 - McCoy rakkudele, tupeepiteelile, uroepiteelile
- Hemaglutinatsioonivõime
- Fosfolipaaas A
 - võib indutseerida sünnituse !
- Seerum-resistentne
 - võimaldab ellu jääda menses ja sünnituse ajal

Gardnerella vaginalis: kultiveerimine ja ravimitundlikkus

- Vajab rikastatud söödet
- Beeta-hemolüüs inimverega söötmel

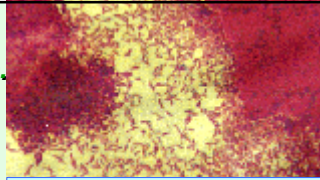


- Tavaliselt tundlik:
 - penitsilliin, klindamütsiin, vankomütsiin
- Suhteliselt resistentne metronidasoolile, kuid tundlik selle hüdroksü-metaboliidile, mis tekib inimese organismis.



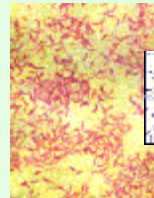
Mobiluncus sp.

- Köver pulgake
- Anaeroobne
- Liikuv (kruijalt)
- Gram-variaabelne
 - elektronmikroskoopiliselt on rakusein **Gram(+)**
- Aeglane kasv, vajab rikastatud söödet
- Katalaas(-), oksüdaas(-)
- Produtseerib suktsiin-, äädik- ja piimhapet

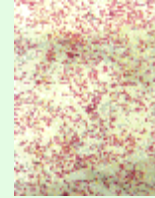


Adhesiivsus tupeepiteelirakkudele
 – Lateraalne ja polaarne kinnitumine
 – Glükokaalüks (pilsid pole leitud)

Mobiluncus: liigid



M. mulieris - suurem sirbitaaline



M. curtisii - väike korüneformne
 Sagedamini seotud ekstravaginaalsete infektsioonidega

BV: kliinik

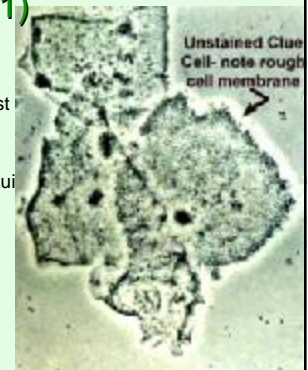
1. Homogeenne hallikas tupevoolus
2. Vooluse pH >4.5 (4.7)
3. Voolus on kalalõhnaline
 - lenduvad amiinid – putrestsiin, kadaveriin, trimetüülamiin
4. Nn. võtmerakud tupesekreedis
 - irdunud epiteelirakud, tihedalt mikroobidega kaetud

kuni 50% asümptomaatiline – võidakse avastada juhuslikult!

BV: diagnoos (1)

Peamiselt kliiniline

- Diagnoosiks peab olema vähemalt 3 sümptomit 4-st
- pH-d saab määrata indikaatorpaberitega
- Kalalõhn intensiivistub, kui lisada voolusele esemeklaasil 10% KOH
- Võtmerakke saab näha füsioloogilise lahusega segatud tupesekreedis 400x suurendusega (kuiv tugev suurendus)



BV: diagnoos (2)

- Tupesekreedit tehtud äigepreparaadi uurimine

- lihtne, odav ja usaldusväärne

Registreeritakse:

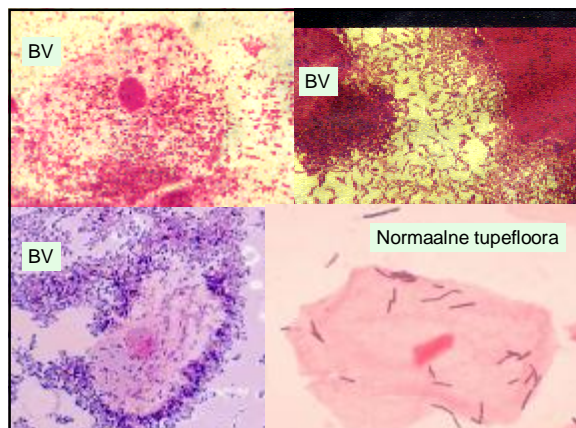
- võtmerakkude olemasolu
- mikroobide morfoloogia – Nugent'i skoor
- PMN-leukotsüütide puudumine (viimaste olemasolul on mingi teine või kaasnev infektsioon!)

- Kromatograafiline uuring
 - kallid, keerukad, mittevajalik
- Kvantitatiivsed külvid kogu tupefloora koostise määramiseks
 - kallid, keerukad, mittevajalik

Nugent'i skoori tabel

Skoor	Laktobatsillid	Gardnerella	Mobiluncus
0	4+	0	0
1	3+	1+	1-2+
2	2+	2+	3-4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

≥ 7 bakteriaalne vaginosis
 4...6 vahepealne
 0...3 normaalne



BV: diagnoos (3): Kiirtestid



FemLab Vaginitis Test Kit

Määrab 4 infektsiooni:

- BV
- *Chlamydia*
- *Trichomonas*
- *Candida* yeast infection

Aeg: 10 minutit



Genzyme Diagnostics OSOM BVBLUE Test

Määrab kõrgenenud sialdaasi aktiivsust. Sialdaasi produtseerivad *Gardnerella*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Mobiluncus*.

Aeg: 1 minut

Nähtav värvuse muutus.

Testi tundlikkus 90%



BD Affirm™ VPIII Microbial Identification Test

RNA test

3 vaginiidi põhjust:

- *Candida* species
- *Gardnerella vaginalis*
- *Trichomonas vaginalis*.

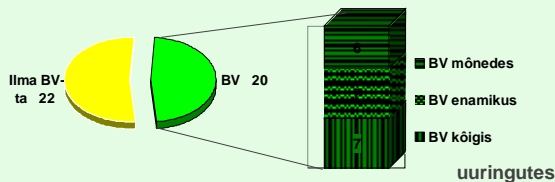
Nähtav värvuse muutus.

Aeg: 45 minutit, sellest 2 minutit käsitööd.

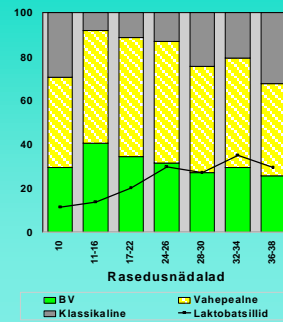
BV: komplikatsioonid

- Astsendeerumine (harva)
 - Adneksiit ja endometriit (PID) → viljatus
- Raseduse ja sünnitusega seotud komplikatsioonid
 - Enneaegne sünnitus
 - Enneaegne lootekestade rebend
 - Madal sünnikaal
 - Koorioamniit
 - Sünnitusjärgsed suguteede infektsioonid (sealh. endometriit)
 - Abortijärgsed suguteede infektsioonid (sealh. endometriit)
 - Raseduse varane katkemine?
- Suurem vastuvõtlikkus suguhaigustele
 - HIV, HSV, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* ...
- Halvem kehavälise viljastamise (IVF) tulemus
- Kantserogeensete nitrosoamiinide tootmine → ?

Bakteriaalne vaginosis Tartu rasedatel



Bakteriaalse vaginosisi ja laktobatsillide hulga dünaamika raseduse vältel



BV: ravi

- **BV võib iseeneslikult kaduda** (25...43%)
 - sagedamini tsükli keskel
 - raseduse lõpul
- **Asümptomaatilis** patsiente soovitatakse ravida vaid enne invasiivseid protseduure
- **Raseduse ajal** soovitatakse ravida neid naisi, kellel on enneaegseid sünnitusi anamneesis või muid enneaegsuse riskitegureid
- **Peroraalne ravi:**
 - Metronidasool
 - Klindamütsiin
- **Lokaalne ravi:**
 - Klindamütsiinkreem
 - Metronidasoolgeel

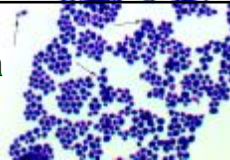
Ravikuur 5...7 päeva
- **Toetav ravi:**
 - Happeline laktaatgeel
 - Probiotikumid (elusad laktobatsillid)

BV: ravi ebaõnnestumise või retsidiivi võimalikud põhjused

- Reinfektsioon partnerilt
- Tekitajate persisterimine naise organismis
- Laktobatsillaarse flora mittetaastumine
- Makroorganismi-poolsete disponeerivate faktorite persisterimine

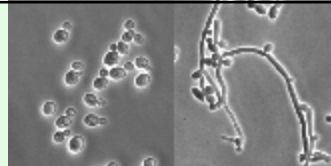
Kandidoos: tekitaja

- **Candida sp.** = pärmseen
- 150 liiki, neist 10 inimpatogeensed
 - *Candida albicans*
 - *Candida non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* jpt.)
- Kasvavad hästi lihtsöötmeil
- Värvuvad Gram-positiivselt



Candida sp.

- Morfologia:
 - eksisteerib peamiselt unitsellulaarses vormis
 - õhukeses seinaga ovoidsed rakud (blastosporid) 4-6 µm
 - pseudomütseelid ehk pseudohüüfid
- Paljuneva pungumise teel



Candida: epidemioloogia

- **Candida't** leidub:
 - pinnases, haiglakeskkonnas, elututel objektidel, toidus
- Normaalne mikrofloora osa
 - nahal, seedetraktis, genitaaltraktis, rögas, uriinis jt.
 - pärmide loomulik reservuaar on seedetrakt!
- Enamasti saadakse inimeselt või loomalt
 - ka seksuaalsel teel ja emal lapsele
- Infektsioon enamasti endogeenne
- 75% naistel vähemalt 1 episood elu jooksul, enamasti fertiilses eas

Kandidoos: kliinik

- Vulvovaginiit
 - Voolus (valge, piimjas, kohupiimjas)
 - Vooluse pH <4.5
 - Punetus, kihelus, (ketendus, düsuuria)
 - Lõhn minimaalne, hapukas
- Sekundaarselt võib tekkida:
 - Uretriit (nii naistel kui meestel)
 - Tsüstiit (kateetri olemasolul või diabeedi korral)
 - Endometriit
 - Perianaalne kandidoos (punetus, haudumus, sügelus)
 - Balaniit (villikesed, laigud, sügelus, punetus peenisel)
- Asümptomaatiline kandlus
 - 20-25% asümptomaatilistel naistel positiivne kultuur
 - tavaliselt on sel juhul *Candida't* väikeses hulgas
 - tavaliselt blastosporidena (mitte hüüfidena, mis on patogeensemad)



Candida-mähkmedermatiit



Soor suus

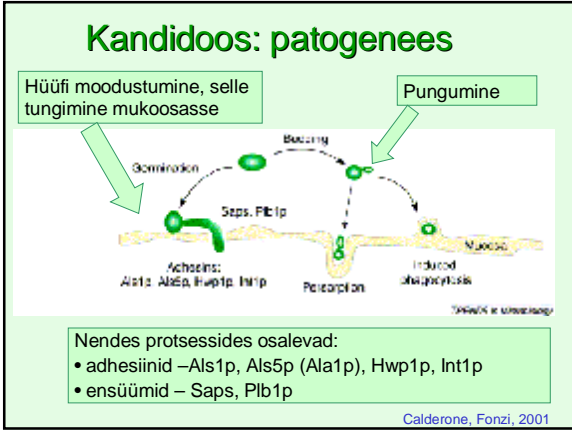


Tupe kandidoos võib kanduda sünnituse ajal lapsele



Candida: virulentsusfaktorid

- Hea **adhesioonivõime**  Adhesiinid
Tupe- ja suuepiteelile, fibronektiinile, endoteelile, akrüülile, plastikule jne.
- Võime morfoloogiliselt muutuda: **blastospor**® hüüf
hüüfidel parem võime adheeruda ja koesse tungida, toodavad rohkem proteolüütilisi ensüüme
- Proteolüütilised **ensüümid**
Soodustavad adhesiivust 
Soodustavad invasiivsust
Võivad antikehi hüdrolüüsida
- **HSP 90** (*heat shock protein*, kuumšokivalk 90-kDa) ning tema laguprodukt 47-kDa
Seostuvad seerumproteiinidele, segades konfigureerumist ja vältides interaktsiooni teiste proteiinidega



Miks areneb kandidoos?

Kandida kui oportunist muutub patogeeniks normaalseste kaitsemehhanismide nõrgenemisel

<10⁴ PMÜ/ml ei põhjusta põletikku

Loomulikud soodustavad faktorid:

- Eelnev allergiline tupepõletik
- Homonaalsed muutused
 - rasedus, kontratseptiivid, vanus
 - *Candida*-rakul on östrogeenireseptorid
- Diabeet (veres palju glükoosi)
- Immunosupressioon (AIDS)
- Madal tsingi tase veres
- Kasvajad
- Haavad

latogeensed soodustavad faktorid:

- Antibiootikumid
 - Suruvad maha normaalse floora, kuid jasevad seenel paljuneda
 - Sulfoonamidid, tetratsükliinid ja aminoglükosiidid pärssivad neutrofiile
- Steroidid
- Kateetrid, endoproteesid
- Elundisiirdamine, kõhukoopaoperatsioonid
- Toitelahused
- Heroiin

Korduv vulvovaginaalne kandidoos

2 teooriat:

- 1) Reinfektsioon** (soolest või seksuaalselt)
- 2) Relaps** ehk taaspuhkumine (eelnev mittetäielik puhastumine kandidast)

Relaps on tõenäolisem. Seotud muutustega:

- Mikroob võib muutuda virulentsemaks
 - Ravimresistentsus
 - harva *C. albicans*'i korral, sageli teiste liikide korral
 - Antigeenide modulatsioon, adhesiivsuse muutus
 - Muutus sekreteeritavates produktides
- Makroorganism võib muutuda vastuvõtlikumaks
 - Immuunsusega seotud
 - Mitteimmuunne: mikrofloora, hormoonid, koeretsptorid

Vulvovaginaalse kandidoosi tüübid:

Enamik naisi:

- Suur mikroobi hulk, peamiselt hüüfid
- Tugevad sümptomid nii vulval kui tupes
- Vähenenud lokaalne tsellulaarne immuunsus (Th1↓), suurenenud allergiline reaktsioon (Th2↑)

- Suur mikroobi hulk
- Vähe sümptome, pigem vaginaalsed kui vulvaarsed
- Vähenenud lokaalne tsellulaarne immuunsus (Th1↓), muutumatu või vähenenud allergiline reaktsioon (Th2)

- Vähe mikroobe
- Tugevad sümptomid, peamiselt vulvaarsed
- Domineerib kiiret tüüpi allergiline reaktsioon. Võib olla Th0-tüüpi (diferentseerumata) immuunsus.

Kandidoos: diagnoos

- Kliiniline pilt
- 10%-lise KOH-ga segatud tupesekreedi vaatlemine mikroskoobis
 - KOH põhjustab rakkude lüüsi ja pärmide pundumise
 - otsitakse punguvaid päme ja hüüfe
- Külvid söötmetele
 - Lihtne, odav
 - Saata transportsöötmes
- Kiirtestid
 - latektest
 - ensüümtest

Mikroskoopiline diagnoos

10% Kaalium-OH-ga segatud tupesekreet mikroskoobis: KOH põhjustab rakkude lüüsi ja pärmide pundumise

Kandidoos: ravi

Ravida tuleks ainult sümptomaatilisi naisi!

Lokaalne: 3...7 päeva

- Klotrimasool
- Miconazole
- Ekonasool
- Isokonasool

Rasedate ravi:

- ainult lokaalne
- 7 päeva

Peroraalne: 1 päev

- Fluconazole
- Itrakonasool

Peroraalne – et
puhastada ka
seedetrakt

Partneri ravi diskuteeritav. Mõnel juhul võib toetada ravitulemust.

Kandidoos: ravi ebaõnnestumise või retsidiivi võimalikud põhjused

50% pärast edukat ravi uus episood paari päeva kuni 3 kuu jooksul

- Kaasnev trihhomonoos
- Reinfektsioon partnerilt
- Raviti ainult lokaalselt
 - seedetraktis tekitajad persisteerivad
- Patsiendil diabeet vm. disponeeriv faktor
- Mikroobi omaduste muutus

Retsidiveeruva kandidoosi ravi

- Pikem kuur
 - Lokaalne ravi 7...14 päeva
 - Oraalne ravi 3 korda – 1., 4. ja 7. päeval (flukonasool)
- Supressioonravi:
 - Flukonasool per os 1x näd. 6 kuu jooksul
 - Klotrimasool intravag. 2x näd. 6 kuu jooksul

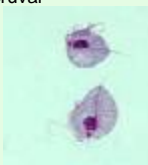
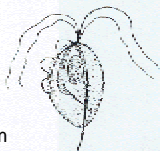
Kandidoos: profülaktika

- Soovitav kanda puuvillast pesu.
- Menstruatsiooni ajal kasutada sidet, mitte tampoone.
- Vältida lõhnaseepi, lõhnastatud tualettpaberit jt. võimalikke allergeene.
- Vältida umbseid "jalgratturipükse"

Trihhomonoos: tekitaja

Trichomonas vaginalis

- anaeroobne (mikroaeroofiilne) algloom
- pirnikujuline, 10 x 7 µm
- 4 vaba eesasetsevavat viburit, viies unduleerival membraanil
- aktiivselt liikuv
- suudab kasutada mitmeid süsivesikuid
- toodab energiat unikaalsete organellide – hüdrogenosoomide abil
- paljuneb binokulaarse fissiooni teel
- ainult vegetatiivne vorm, ei moodusta eoseid



Trihhomonoos: levik

- Levinud kogu maailmas
- Seksuaalselt ülekantav
- Keskkonnatingimustele väga vähe vastupidav
 - olmenakkuse tõenäosus nullilähedane
 - värskest kasutatud käterätik võib olla nakkusallikas
- Sünnituse ajal võib laps infitseeruda



Trihhomonoos: patogenees

Väga kompleksne, lõplikult selgitamata (puudub hea loomudel)

- Adhesioon
- Hemolüüs
- Kutsub esile tugeva leukotsütoosi tupes
 - *T. v.* võib hävitada leukotsüüte otsesel kontaktil proteiinide abil
 - PMN-leukotsüüdid võivad ka *T.v.* hävitada
 - *T.v.* võib ka nende eest "põgeneda"
- Aktiveerib alternatiivse komplemendiraja
- Lahustuvad faktorid (tsüsteiin-proteinaas, tsütolüsiinid)
- Lokaalne ja süsteemne humoraalne reaktsioon, hilist tüüpi allergia



Fagotsüteerib baktereid ja erütrotsüüte kogu pinnaga: gonorröa tekitaja võib tema sees persisterida!

Trihhomonoos: kliinik

Inkubatsiooniperiood 3...21 päeva, keskmiselt 7 p.

- Tupevoolus:
 - Profuusne, vedel, vahutav
 - Kollane, hall, roheline või valge
 - Vooluse pH >4.7
 - Lõhn ebameeldiv
- Sügelus, punetus



Alumise genitaaltrakti haigus

- **Naistel:** tupp, Bartholini nääre, ureetra, periuretraalsed näärmed
- **Meestel:** ureetra, prostata
- Astsendeerumine harva

Trihhomonoos võib soodustada:

- HIV nakatumist
- emakakaela vähki

NB! 25...50% kandlust on asümptomaatiline!

Trihhomonoos ja rasedus

- Seostatakse:
 - Enneaegse sünnitusega
 - Madala sünnikaaluga
 - Harva kaasasündinud trihhomonoos
 - Lapsel hingamispuudulikkus ja/või tupevoolus
- Sünnituse ajal võib laps infitseeruda 2...17%
 - lapsel infektsioon sageli iselimeeruv, seepärast soovitatakse raviga oodata 3 nädalat



Trihhomonoos: diagnoos

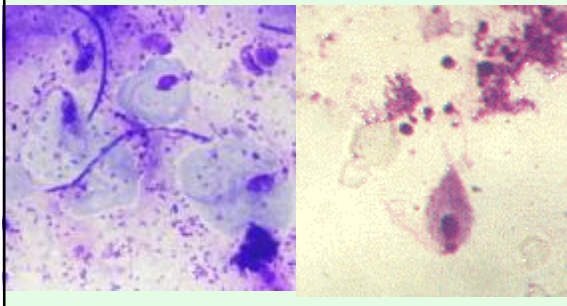
- "Soe" algpreparaat
 - Tupesekreet segada esemeklaasil füsioloogilise lahusega ja **koheselt** mikroskopeerida 100-400x suurendusega. Otsitakse **liikuvaid** trihhomonaade
 - Annab pos. tulemuse 60-70%.
- Kiirtestid antigeeni määramiseks
- Haigustekitaja isoleerimine (vedelsööde)
- Värvitud äigepparaadi mikroskoopia
 - Grami preparaat väga vähetundlik ja ebakindel
 - Giemsa oluliselt tundlikum
- Immunofluorestsentsanalüüs
- Ensümaatiline analüüs
- PCR, Gen-Probe

<http://grayhairedobgyn.com/blog1/?p=9/>

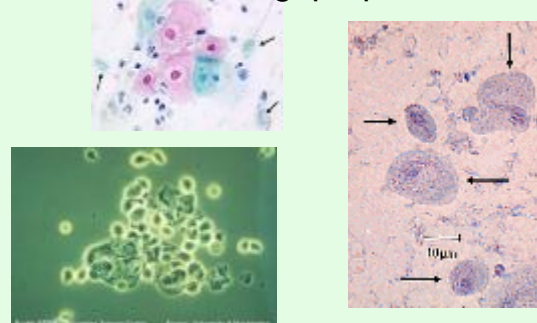


OSOM Trichomonas Rapid Test
Immuun-värvustest antigeeni määramiseks
Aeg: 10 minutit

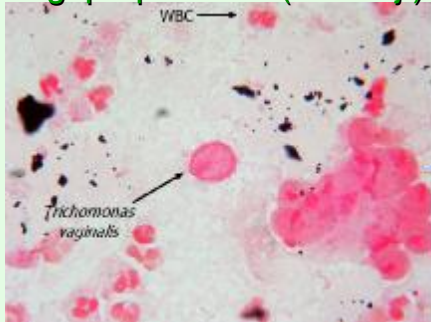
T. vaginalis värvitud äigepparaadis



T. vaginalis värvimata äigepparaadis



T. vaginalis värvitud äigepreparaadis (Grami j.)



Trihhomonoos: ravi ja profülaktika

Metronidasool või tinidasool

- Mitmesugused raviskeemid
 - Lubatud ühe doosina
 - Alternatiiv: 7-päevane kuur
- Resistentsus on kasvavaks probleemiks
- Ravi kindlasti **peroraalne**
- Ravida kindlasti ka **partnerit**
- Raseduse ajal ravi lubatud
- Metronidasool eritub rinnapiimaga
 - ravi ajaks rinnaga toitmise katkestada



Profülaktika: turvaseks

Trihhomonoos: ravi ebaõnnestumise võimalikud põhjused

- Kaasnev kandidoos
- Reinfektsioon partnerilt
- Ravimiresistentus
- Raviti lokaalselt

Teised vaginiidid

Nende suhtes uurida patsienti alles siis, kui ei õnnestunud diagnoosida BV, kandidoosi, trihhomonoosi.

- Tsütolüütiline vaginosis
- Laktobatsilloos
- Aeroobne vaginosis
- Infektsioosne vaginiit, mille tekitajaks on:
 - Gram(-) bakterid
 - *Campylobacter* sp.
 - *Entamoeba histolytica*
 - **Laste!** *N. gonorrhoeae* või *C. trachomatis*
 - Võõrkeha → anaeroobne infektsioon
 - *Papillomavirus*
- Laser- või kaustilise ravi järgne kahjustus
- Deskvamatiivne vaginiit
- Allergiline vaginiit
- Atroofiline vaginiit

Allergiline vaginiit või keemiline ärritus

- Erüteem, ärritusnähud, ultseratsioon, voolus.
 - Latekskondoomid
 - Kontratseptsioonivahendid
 - Sperma
 - Seep, dušipreparaadid
 - Pesumaterjal
 - Tualettpaber
 - Lokaalsed ravimid jne.
- Ravi:
 - allergeeni või ärritaja vältimine
 - antihistamiinikumid.
 - NB! Mitte kombineerida antihistamiinikume ketokonasooliga (seene ravim): südame arütmia oht!

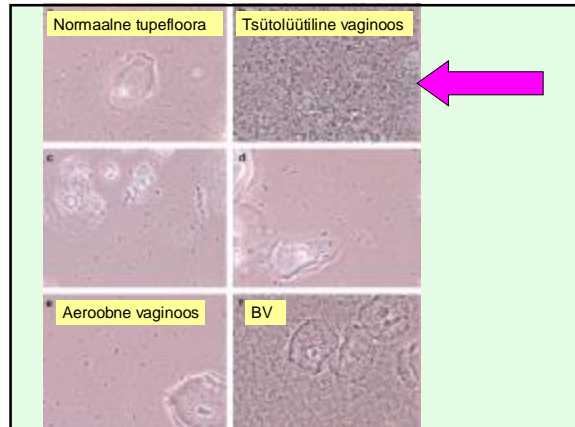
Atroofiline vaginiit

- Põhjuseks östrogeenide defitsiit
- Enamasti vanematel naistel
- Tupe kuivus, veritsus, sügelemine, düsuuria
- Ravi: östrogeenid lokaalselt

Tsütolüütiline vaginosis ehk Döderleini tsütolüüs

- Kliiniline pilt kandidoosiga väga sarnane
 - sageli diagnoositakse valesi kandidoosiks
- Olemus ja põhjused ebaselged
 - Laktobatsillide hulk liigselt suurenenud
 - Leukotsüüdid puuduvad või vähe
 - Tsütolüüs (epiteelirakkude lüüs)
 - Vooluse tugevalt happeline, pH <4
- Ravi: loputused soodalahusega
 - muudab tupe aluseliseks

Cibley, 1991
Demirezen, 2003
Cerikcioglu, 2004



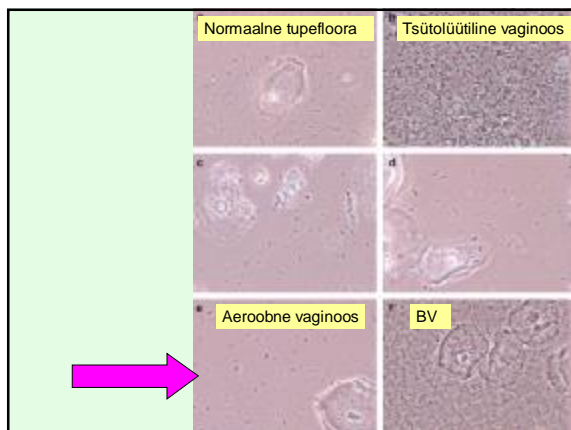
Laktobatsilloos

- Tsükliiline seisund (7...10 p. enne menses)
- Kliiniliselt:
 - Valge kreemjas või kohupiimjas voolus
 - Ärritusnähud
 - Mikroskoobis: pikad ja ülipikad kõverad Gram(+) pulkbakterid: anaeroobsed laktobatsillid
- Tekkepõhjused ebaselged
 - Antibiootikumid?
- Ravi:
 - Seisund ei taandu iseenesest, ei aita ka soodalojutused
 - Amokitsilliin + klavulaanhape

Horowitz, 1994

Aerobne vaginosis (AV)

- Laktobatsille vähe või puuduvad
- Massiliselt aerobseid baktereid
 - *E. coli*, *S. aureus*, enterokokid, B-grupi streptokokid
- Leukotsüüdid
- Parabasaalsed epiteliotsüüdid
 - märk tõsisest epiteeli põletikust
- Ei allu metronidasoolravile
- NB! Aerobne vaginiit võib kaasneda **STLI** või **kandidoosiga**. Kaob iseenesest, kui infektsioon välja ravida




Vaginiidiga patsiendi uurimine

Sekret võtta tagumisest tupevõlvist, 2-3 alusklaasile.

1. **pH test** (peegli oleval voolusega)
2. **Preparaatide valmistamine:**
 - ühele tilk 10% KOH - lõhnatest, seejärel katta katteklasaiga
 - teisele tilk füsioloogilist lahust ja katta katteklasaiga
 - (kolmanda võib Grami järgi värvida)
3. **Lõhnatest:** BV- tüüpiline kalalõhn (vahel ka trihhomonoosiga)
4. **KOH-preparaadis** pundunud pärmirakud ja pseudomütseelid
5. **Füsioloogilise lahusega preparaadis:**
 - bakterite morfootüübid
 - pärmide pseudomütseelid
 - leukotsüüdid (vähe leukotsüüte ei välista infektsiooni!)
 - võtmerakud
 - liukuvad trihhomonaadid (30% valenegatiivne → külv)
 - spermid (kuni 10 päeva)
6. **Grami preparaat** - sobib BV ja kandidoosi diagnoosimiseks.
NB! Tupevoolus ei sobi gonorröa ja klamüdioosi dgn-ks

	Füsioloogiline	Trihomonooos	Kandidoos	BV
Sügelemine	-	++	++	- kuni +
Düsuuria	-	20%	+	-
Löhn	-	- kuni +	-	++
Punetus	-	- kuni +	- kuni +	-
Vooluse konsistents	Helbeline	Vahutav 25%	Kohupiimjas	Homogeenne
Vooluse värvus	Läbipaistev/valkjās	Kollakasroheline	Valge	Hallikas
Vaht	-	++	-	+
pH	< 4.5	> 4.7	< 4.5	> 4.7
Amiintest	-	+	-	+
Mikroskoopia: epiteelirakud PMN 1 epit. kohta bakterid ülekaalus patogeerid	Norm. <1 Gram(+) pulgad	Norm. >1 Gram(+) pulgad Trihomonoadid 70%	Norm. erinev Gram(+) pulk Pärmid, pseudomüts.	Võtmerakud <1 Gram(var) G. vaginalis, Mobiluncus

Suguteede- infektsioonide mikrobioloogia III



Reet Mändar

Emakakaela põletik ehk tservitsiit

• Olulisemad tekitajad:

- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Mycoplasma genitalium*

- *Trichomonas vaginalis*
- Herpesviirus
- Papilloomiviirus



Trauma
Kiiritus
Kasvaja ...

- NB! Sageli esineb seksuaalselt ülekantav segainfektsioon (*C. trachomatis* + *N. gonorrhoeae* + *Trichomonas vaginalis* + ...)

Normaalne emakakael, normaalne emakakaela epiteel

Folikulaarne tservitsiit (suurendus 40 x)
Naha lümfotsüütide agregatsioon

Krooniline tservitsiit

Gonorröa ehk tripper: tekitaja

Neisseria gonorrhoeae

1879 Albert Neisser

- Gram(-) diplokokk
- Liikumatu
- Eosteta
- Kihnuta
- Katalaas + oksüdaas +
- Madal biokeemiline aktiivsus
- Mikroaeroofiilne (5...10% CO₂)



N. gonorrhoeae: resistentsus

Väga tundlikud väliskeskkonnale!

- Ei talu jahtumist
- Ei talu kuivamist
- Ei talu 40°C
- Ei talu päikesevalgust
- Ei talu desinfektante
- Ei talu seepi ja vett
- Säilitamine võimalik vaid külmutatult



Gonorröa: epidemiologia

- Ainult inimese haigus
- Seksuaalselt ülekantav
 - Naistelt meestele 20%
 - Meestelt naistele 60...90%
 - Harva infitseerutakse värsket sekreedi vahendusel
- Noorte haigus (15...19.a.)
 - Kõrge seksuaalne aktiivsus
 - Bioloogilised iseärasused: tservikaalne ektoopion (endotserviksivõlv olev silindripiteel on osaliselt ka ektotserviksivõlv, kus tavaliselt on mitmekihiline sarvestumata soomusepiteel)



Estimated new cases of gonorrhoea infections (in million) in adults, 1995 and 1999

Region	1995			1999		
	Female	Male	Total	Female	Male	Total
North America	0.92	0.83	1.75	0.84	0.72	1.56
Western Europe	0.63	0.60	1.23	0.63	0.49	1.11
North America & Middle East	0.77	0.77	1.54	0.68	0.79	1.47
Eastern Europe & Central Asia	1.16	1.17	2.32	1.81	1.50	3.31
Sub-Saharan Africa	8.38	7.30	15.67	8.84	8.19	17.03
South & Southeast Asia	14.55	14.56	29.11	15.09	12.12	27.20
East Asia & Pacific	1.47	1.80	3.27	1.68	1.59	3.27
Australia & New Zealand	0.07	0.06	0.13	0.06	0.06	0.12
Latin America & Caribbean	3.67	3.45	7.12	4.01	3.26	7.27
Total	31.61	30.5	62.1	33.65	28.7	62.3



N. gonorrhoeae: virulentsusfaktorid

LOS ehk lipooligosahhariid (endotoksiin)

- vastutab gonokokkide toksilisuse ja enamiku kliiniliste sümptomite eest

Proteiin I ehk poriin

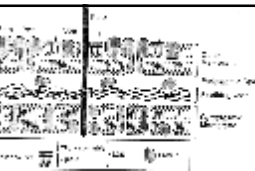
- toitainete transport rakkudele
- takistab mikroobide surmamist granulotsüüdis

Proteiin II ehk Opa

- seostumine peremehe rakkudele, neisse sisenemine
- mikroobide omavaheline kokkuleppumine (ühe bakterit Opa kinnitub teise LOS-le)

Proteiin III

- tema-vastased ak blokeerivad ka LOS ja poriin vastaseid ak – võib soodustada reinfektsiooni



- IgA proteaas
- Retseptorid transferriniinile ja laktoferriniinile
- Lisainfo plasmiidides (beeta-laktamaas jt)

Piilid

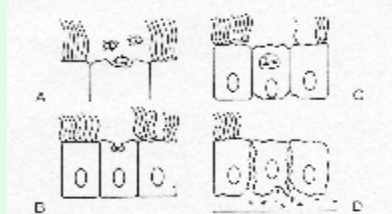
- Kinnitumine ripsmeteta limaskestaeepiteelile
- ripsepiteeli lähedal kaotavad oma piilid
- Kaitsevad neutrofiilide vastu
- Nende olemasolu alusel võib eristada kolooniate tüüpe:
 - värsked kliinilised isolaadid: palju piilid P+
 - pärast 24 h hakkavad domineerima piilideta mikroobid P-
- Piilide antigeenid võivad olla eri tüvedel erinevad
- Ainult piilidega mikroobid tekitavad ureetriiti

Gonorröa: patogenees

- Ründab limaskesti
 - peamiselt kuubilist ja silindripiteeli: kuse- ja suguteede, rektumi, silma, neelu
- Penetreerub läbi epiteelirakkude ja nende vahelt submukoosasse
 - **mädapõletik** (LOS → rohkesti PMN)
 - Viskoosne mäda (PMN lüüsil vabaneb viskoosne DNA)
 - Submukoosete mikroobtsesside teke
 - Infektsiooni käigus PMN asenduvad teiste rakkudega: lümfotsüüdid, mononukleaarid
 - püsib mitu nädalat pärast tervenemist
- Ägedale põletikule võib järgneda krooniline põletik → fibroos

Gonokoki ja munajuhaepiteeli interaktsioon

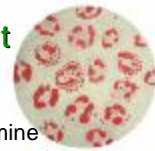
- Pilidega gonokoki kinnitumine peremeesrakule (pilid, Opa)
- Endotsütoos. Pilide kadumine naaberrakkudel (vahendatud LOS poolt)
- Gonokokkide transport läbi epiteeliraku endotsütootilise vakuoli sees, milles gonokokid võivad ka paljuneda. LOS-vahendatud tsütotoksilisuse progresseerumine
- Gonokoki vabanemine subepiteeliasseesse ruumi



Gonorröa: patogenees (2)

- **Lokaalne põletik**
 - tekitaja seerumtundlik, antibiootikumresistentne
 - **Disemineerunud põletik**
 - tekitaja seerumresistentne, antibiootikumtundlik
- Gonokokil on võime kasvada ka anaeroobselt
- tõenäoliselt oluline munajuhades
- Gonokokk on loomulikult transformeeruv
- omandab kergesti võõrast DNA-d
 - transposoonid integreeruvad kromosoomi
 - hüpervariaablid pinnaantigeenid
- Antikehad tekivad porini ja LOS vastu (bakteritsiidsed)
- Tulemus: gonorröad võib põdeda korduvalt, kuna antikehad uute variantide korral kasutud.**

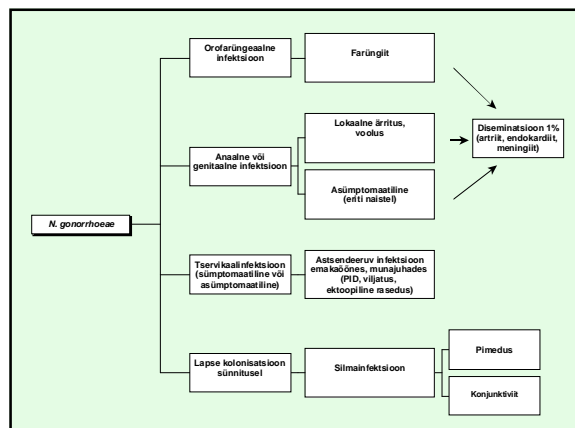
Gonokokk on fakultatiivselt rakusisene



- Iseloomulik on gonokokkide esinemine **neutrofiilide sees**
 - Osa gonokokke hukkub rakus, osa mitte. Miks?
 - Kas bakterid võivad ka PMN-e tappa?
- **Vähestes PMN-s on palju gonokokke, enamikus pole ühtki. Miks?**
 - Mõned PMN toodavad retseptoreid *N. gonorrhoeae* jaoks (?)
 - Gonokokid PMN-s paljunevad (?)
 - PMN on mõnes arengustaadiumis võimeline rohkem gonokokke fagaotsüteerima (?)

Gonorröa: kliinik

- **Naistel**
 - **emakakaelapõletik**, ka uretriit
 - mädane eritis, düsuuria, sage urin.
 - võib astsendeeruda
 - salpingiit, pelvioperitoniit --> viljatus 20%, ektoopika
 - perihepatiit (Fitz-Hugh-Curtis sy)
- **Naistel ja meestel**
 - farüngiit, proktiit
 - diseminatsioon 1% (0.5...3%)
 - artriit, dermatiit, müalgia, endokardiit, meningiit, konjunktiviit
 - rohkem menstr. või raseduse ajal
- **Meestel**
 - äge uretriit (düsuuria, mäda)



Gonorröa: asümptomaatiline

- Vähe gonokokke
- Vähe PMN-leukotsüüte
 - Kas viimane tuleneb vähesest bakterite hulgast või on bakterid võimelised PMN-reaktsiooni vältima?
 - Tüvede fagotsüteeritavus erinev (pilidega väiksem)
 - Tüvede komplekti-aktiveeriv võime erinev (seerum-resistentsetel tüvedel oluliselt väiksem)
 - Tüvede opsoniseeritavus erinev (seerum-res tüvedel oluliselt väiksem)

Gonorröa ja rasedus

- Seostatakse:
 - Enneaegsusega
 - Madala sünnikaaluga
 - Ektoopilise raseduse, viljatusega
- Peamine tähtsus: kandub sünnituse ajal lapsele
 - Asümptomaatiline infektsioon
 - Konjunktiviit, pimedaksjäämine
 - Disemineerunud infektsioon



Vastsündinu silm

Gonorröa: diagnostika

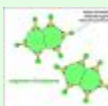
- Uuritav materjal:
- endotservikaaltampoon
 - lisauuring: ureetratampoon

- **Külvideks vajalik kiire soe materjali transport!**
 - Amies' või Stuarti transportsööde – kuni 6 h
 - transportsüsteem, mis toodab CO₂
 - külvid võib teha ka arst:
 - hoida külviplaate küünlapurgis (paar tundi toatemperatuuril)
 - sööde värskes ja niiske
- **Isoleerimine ja identifikatsioon:**
 - selektiivsed söötmed, mikroaeroofiilselt
 - Thayer-Martin medium, New York City medium
 - tüüpilised pesad 24...48 h pärast
 - 48 h järel eluvõimelisus tugevalt langeb autolüüsi tõttu



Gonorröa: diagnostika (2)

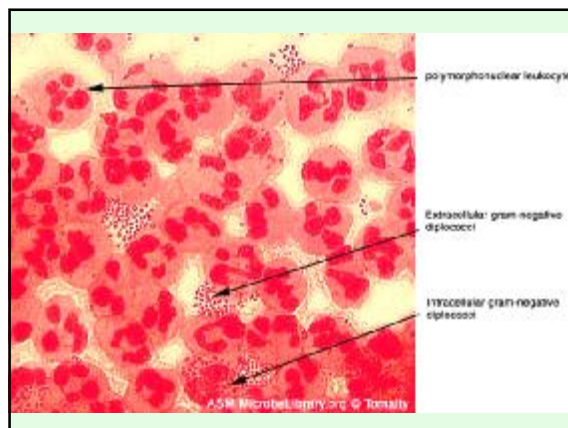
- Mikroskoopia: Grami preparaad ?
 - meestel usaldusväärne
 - naistel mitteusaldusväärne! (50%)
- IF-mikroskoopia
- Kiirtestid
- Molekulaardiagnostika
 - PCR, Gen-Probe
- **Kontaktsete uurimine!**



Neisseria gonorrhoeae mädas



NB! Esineb asümptomaatilist infektsiooni!
NB! Genitaaltrakti mikroflooras leidub mittepatoogeenseid *Neisseria* liike!



Gonorröa: ravi

- Väga resistentsed antibiootikumidele!
 - Ülemaailmne ja Eesti probleem
 - Antibioogramm!
 - Määrata beeta-laktamaas
 - Disemineerunud infektsiooni korral määrata MIC
- Valikravimid:
 - Tseftriaksoon (jt. uuemad tsefalosporiinid)
 - Tsiprofloksatsiin
 - Ofloksatsiin

Fluorokinolone ei soovitata alaealistele kõhre kahjustava toime tõttu

Komplitseerumata infektsioon – 1 annusena
Disemineerunud infektsioon – 1 nädal
Meningiit ja endokardiit – 2-4 nädalat

Partneri(te) ravi!



Emergence of multi-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* – threat of global rise in

- Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to antibiotics, including quinolones, has **increased rapidly in recent years** and has reduced the options for treatment.
- High rates of **penicillin, tetracycline, and quinolone resistance** have long been detected and these medicines are currently **not recommended** for the treatment of gonorrhoea in the majority of countries in the world.
- Gonococcal resistance to **third-generation cephalosporins** given orally has emerged in Japan, Norway and elsewhere, with even wider spread of gonococci that have determinants for cephalosporin resistance!

WHO, 5. IV. 2011

Gonorröa: ravi (2)

- Partnerid:
 - Instrueerida patsienti suunama oma partnereid kontrolli ja ravile
 - Kui see ei ole võimalik, määrata ravi ka partneri(te)le
 - Ravi vajavad kõik partnerid, kellega oli vahekord 60 päeva jooksul enne haigestumist
 - Kõige viimane partner vajab ravi ka siis, kui viimane vahekord oli varem kui 60 p.
 - Vahekord ei ole lubatud enne ravikuuri lõppu
- Järelkontroll:
 - Tulemusliku ravi korral ei ole vajalik
 - Kui raviti vastavalt juhistele, kuid patsient ei paranenud – uus uuring koos ravimitundlikkuse määramisega
 - Palju sagedamini on tegemist reinfektsiooni kui ravi ebaõnnestumisega!



Gonorröa: profülaktika

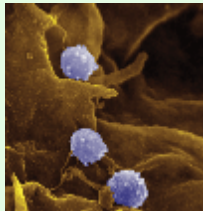
- Turvaseks
- Vaktsiiniotsingud
 - üks raskemaid väljakutseid teadlastele
 - Teooria: antikehad ükskõik missuguse pinnaelemendi vastu võiksid vältida kinnitumist
 - Võimalikud vaktsiinkandidaadid:
 - **Piliid** – neil on stabiilne osa ja varieeruv osa. Stabiilne osa on pili sisemuses ja ei ole ak-dele kättesaadav
 - **Opa** – liiga varieeruv
 - **Porin** – ei varieeru küll ühe tüve piires, kuid erinevused eri tüvedel. Lisaks võib LOS ta maskeerida. Siiski on praegu üks vaktsiinkandidaate.
 - **PBP3 (penicillin binding protein)** –stabiilne, kuid probleemiks vähene immunogeensus
 - LOS + komplementi C3d
 - Transferrin Binding Proteins A and B + Cholera Toxin B Subunit



Klamüdioos: tekitaja

Chlamydia trachomatis serovar. D...K

- Obligatoorselt intratsellulaarne
- Liikumatu
- Gram(-) rakusein, LPS olemas.
- Eripärad:
 - kaks membraani - sisemine ja väline
 - peptidoglükaan puudub
 - ekstratsellulaarne glükokaalüks
- Tundlik keskkonnamõjudele

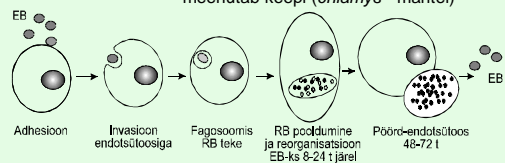


Chlamydia trachomatis bound to epithelial cells after neutralization by antibodies against polymorphic membrane protein D (PmpD).
Image courtesy of Deborah D. Crane.

Unikaalne elutsükkel

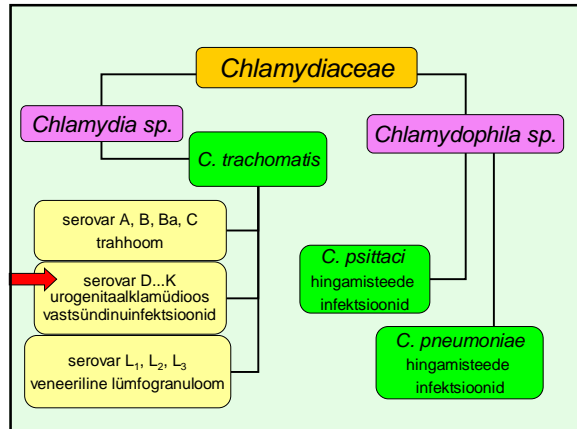
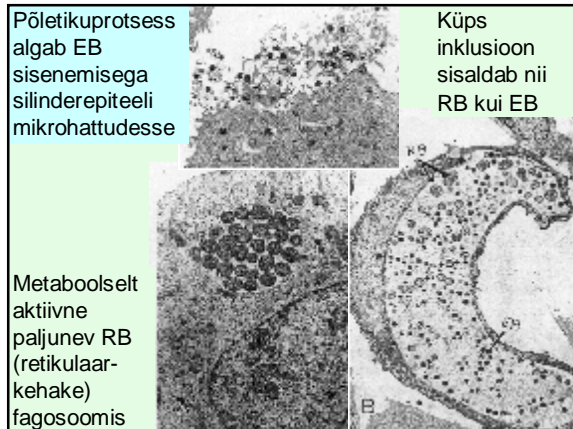
Kaks morfoloogilist vormi:

- väike rigiidne elementaarkehake 0.2-0.4 µm - metaboolselt inaktiivne, ei pooldu
- retikulaarkehake 0.8-1 µm - metaboolselt aktiivne, kuid ei sünteesi ATP-d, meenutab keepi (*chlamys* - mantel)



EB - elementaarkehake
RB - retikulaarkehake

EB siseneb → muundub RB → paljuneb
• üks RB paljuneb 8...12 korda
• ühes rakus tekib 100...1000 uut RB
Muunduvad tagasi EK-ks
Peremeesraku surm, EK vabanemine



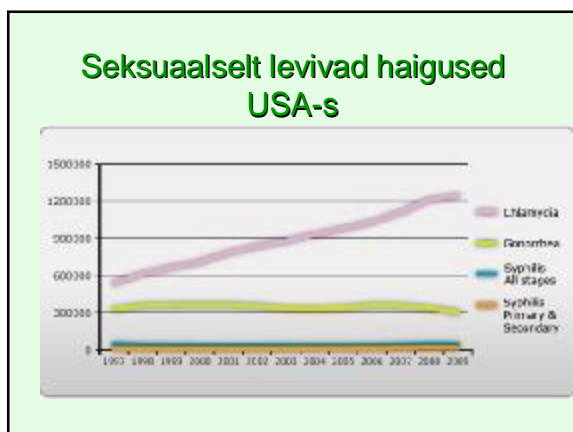
Klamüdioos: epidemiologia

- Kõige sagedasem suguliselt edasikanduv haigus
 - ülemaailmne levik
 - tulemuseks võib olla viljatus
- Risikafaktorid:
 - Uus partner
 - Rasestumisvastased tabletid
 - Halb sotsiaal-majanduslik olukord
- Sageli esineb koos gonorröaga

Eestis aastas 2000-4000 uut juhtu

Estimated new cases of chlamydia infections (in millions) among adults, 1995 and 1999

Region	1995			1999		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total
North America	1.64	2.34	3.99	1.77	2.16	3.93
Western Europe	2.30	3.20	5.50	2.28	2.94	5.22
North Africa & Middle Europe	1.67	1.28	2.95	1.71	1.44	3.15
Eastern Europe & Central Asia	2.15	2.92	5.07	2.72	3.25	5.97
Sub-Saharan Africa	6.96	8.44	15.40	7.65	8.24	15.89
South and Southeast Asia	20.20	20.28	40.48	18.93	23.96	42.89
East Asia & Pacific	2.70	2.63	5.33	2.56	2.74	5.30
Australia & New Zealand	0.12	0.17	0.30	0.14	0.17	0.30
Latin America & Caribbean	5.01	5.12	10.13	4.19	5.12	9.31
Total	42.7	46.38	89.1	41.9	50.03	91.9



Klamüdioos: patogenees

- Märklauaks silinderepiteeli rakud
 - endotserviks, ülemised naissuguteed, konjunktiiv, ureetra, rektum
- Paljuneb intratsellulaarselt → peremeesraku surm
- Vastusreaktsioon:
 - esmane reaktsioon PMN-neutrofiilidelt
 - järgnevad lümfotsüüdid, makrofaagid, plasmarakud, eosinofiilid
- Ülitundlikkuse kujunemine klamüdiade kuumšokivalgu suhtes ® liigeskahjustus
- Immuunsus: antikehad ja IFN-gamma → kujuneb tasakaal peremeesorganismiga
 - antikehad ei väldi reinfektsiooni, siiski 6 kuu jooksul haigestumise risk väiksem

Klamüdiios: kliinik

- Naistel inkubatsiooniaega raske määrata, kuna 70-80% asümptomaatilise!
 - ravimata infektsioon võib kesta aastaid
- Naistel enamasti endotservitsiit
 - Ka uretriit, bartoliiniit, proktiit
 - Limajas-mädane eritis emakakaelakanalist
 - Kergesti indutseeritav emakakaela veritsemine
 - Emakakaela turse
 - Palju PMN
 - Sageli düsuuria
 - Põletiku astsendeerumine 10%
 - PID → infertiilsus, ektoopika, sünnitusjärgne endometriit,
- Reiteri sündroom
 - uretriit, konjunktiviit, **artriit**, teiste lihaskestade kahjustus
- Meestel enamasti uretriit



Klamüdiios ja rasedus

- Seostatakse:
 - Enneaegne sünnitus
 - Madal sünnikaal
 - Surnultsünd
- Sünnituse ajal nakatub 60...70% lastest:
 - Konjunktiviit
 - Pneumoonia
 - (otiit)



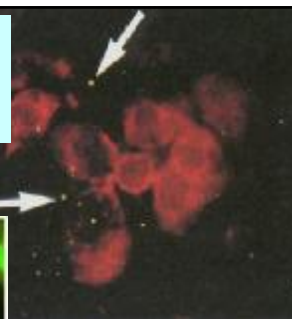
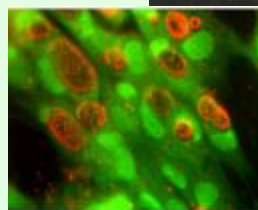
Klamüdiios: diagnoos

- Uuritava materjali võtmisel on äärmiselt tähtis, et saadaks epiteelirakke (mitte lima ega eritist)
 - Naistel võtta tampooni või spetsiaalse harjakesega emakakaelakanalist või tampooniga ureetrist
- Valikmeetodid:
 - Nukleiinhappe amplifikatsioon
 - PCR (polümeraasi ahelreaktsioon)
 - LCR (ligaasi ahelreaktsioon)
 - RNA-DNA hübriidatsioon
 - Kasvatamine koekultuuris
- Alternatiivsed meetodid:
 - Antigeeni määramine
 - IF-mikroskoopia
 - ELISA

NBI Antikehade määramine vereseerumis üldjuhul diagnoosimiseks ei sobi, kuna IgG püsivad kõrges tiitris aastaid pärast haiguse väljaravimist. Võimalik on IgM ja IgA määramine, näitavad värsket nakkust. Vastsündinutel ka IgG määramine.

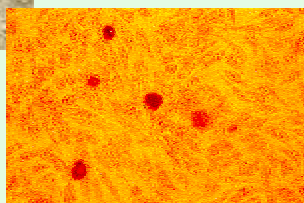


Immunofluorestsentsmeetodil värvitud inklusioonid (algmaterjali preparaad)

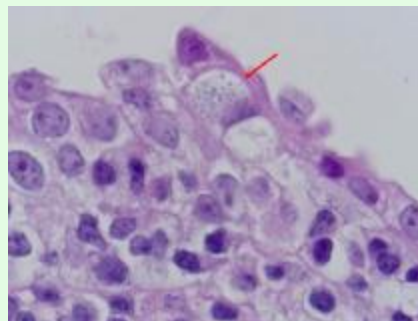


C. trachomatis inklusioonid McCoy rakukultuuris.

Inklusioonid joodiga värvitud kultuuripreparaadis



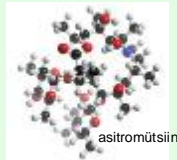
Inklusioonid konjunktivi rakkudes (Giemsa meetod)



Klamüdiios: ravi ja profülaktika

Klamüüdia on rakusisene parasit.

- Valikravi:
 - Asitromütsiin 1 annusena
 - Doksütsükliin 7 päeva
- Alternatiivravi:
 - Ofloksatsiin
 - Klaritromütsiin
 - Erütromütsiin



asitromütsiin



Profülaktika: turvaseks!

Partneri(te) ravi!

Klamüdiios: ravi (2)

- Partnerid:
 - Vt. gonorröa
- Ravijärgne kontroll:
 - Üldiselt ei ole vajalik
 - Näidustused:
 - Kinnitus patsiendile tervistumise kohta
 - Kaebused püsivad
 - Pärast erütromütsiinravi
 - suurim tõenäosus ravi ebaõnnestumiseks
 - Asümptomaatiline infektsioon
 - Reinfektsiooni võimalus

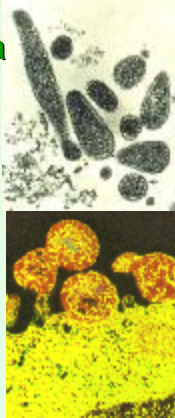
Vaktsiini otsingud:
Otsitakse sobivaid molekule.
Mõned vaktsiinid loomkatse staadiumis.
Loodetakse välja töötada nahale kleebitav plaaster-vaktsiin

Antex Biologics: vaktsiinkandidaat TRACVAX, testitakse I faasi uuringus (ohutus ja immunogeensus).
NIAID: vaktsiinkandidaadiks võiks olla polymorphic membrane protein D (PmpD), mis induseerib neutraliseerivaid antikehasid loomudel.

Mükoplasmoos: tekitaja

Mycoplasma genitalium

- Mükoplasmad on väikseimad looduses **vabalt** elavad bakterid 0.2-0.3 µm
 - võimeised kasvama söotmel
- Puudub rigiidne rakusein → kuju muutlik
 - kerajad kuni niitjad
 - *mycoplasma* – seenekujuline
- Fakultatiivsed anaeroobid
- Keskkonnateguritele tundlikud



Mükoplasmad on väga polümorsed



Familia: *Mycoplasmataceae*

Classis: *Mollicutes*

(*mollis* – pehme, *cutis* - nahk)

Mycoplasma sp.

M. genitalium

M. hominis

M. fermentans

M. penetrans

M. spermatophilum jt.

Ureaplasma sp.

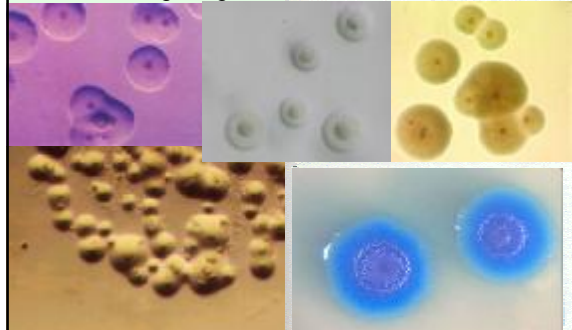
U. urealyticum (*U. u.* biovar 2 ehk A ehk T960)

U. parvum (*U. u.* biovar 1 ehk B ehk parvo)

(Kong et al., 1999)

Mükoplasmade kolooniad tahkel söotmel meenutavad praemunat.

Kasvavad väga aeglaselt, kolooniad väga väikesed.



Mükoplasmad – levik ja tähtsus

- Looduses laialt levinud
 - Teada üle 100 liigi
 - Ligi 20 liiki leitud inimeselt, enamasti tervetelt
 - suguteedes, hingamisteedes, seedetraktis, silmas jne.
- Vahel põhjustavad haigusi
 - Peamiselt hingamis- ja suguteedes

Mükoplasmad ja inimene

Väga vähe biosünteesigeene – sõltuvad keskkonnas leiduvatest orgaanilistest substraatidest

Tsütoadhesiinid peremeesrakule kinnitumiseks

Pinnastruktuurid väga muutlikud – "põgenevad" immuunsüsteemi eest



Intratsellulaarne paiknemine võimalik - "põgenevad" immuunsüsteemi eest; ainult teatud ravimid efektiivsed

Toodavad toksilisi hapnikuühendeid (H₂O₂, superoksiid)

Mükoplasma ja tema P1-adhesiinid



Fig. 1. Kõik pildid on peamised või aratüüpilised. Kõik pildid on võetud elektronmikroskoobiga. Kõik pildid on võetud elektronmikroskoobiga. Kõik pildid on võetud elektronmikroskoobiga. Kõik pildid on võetud elektronmikroskoobiga.

Mükoplasmad ja haigused

• Suguteede infektsioonid

- Atüüpiline pneumoonia
- AIDS-seotud infektsioonid
 - *M. fermentans*, *M. penetrans*
- Oletatavasti seotud:
 - Lahesõja sündroom ?
 - Kroonilise väsimuse sündroom ?
 - Crohn'i tõbi ?
 - Reumatoidartriit ?
 - Kantserogeenne potentsiaal ?

• Mükoplasma-infektsioonid on enamasti kroonilised / latentseid

Kliinilised nähud on põhjustatud peamiselt organismi vastusreaktsioonist

• Mükoplasmade patogeensuse molekulaarne alus on suurel määral ebaselge

Mükoplasmade esinemissagedus

TÜ Naistekliinikus: *U. u.* 48%

M. h. 18%

Naissuguteedes:

- *U. urealyticum* 48% 57% 70% 73%
- *M. hominis* 1.6% 16% 18% 20% 21%
- *M. genitalium* 1.1% 3.9% 6.2%

Vastsündinutel:

- *U. urealyticum* 51% 38% (95% alakaalulistel)
- *M. hominis* 7%

Mükoplasmad naissuguteedes

NB! Enamik ureaplasmasid naissuguteedes on viimastel andmetel *U. parvum*, nii tervetel naistel kui mitmesuguste patoloogiate korral (Martinez, 2001; Kong, 2000)

• *Ureaplasma sp.*

- Väga sageli (40-80%) leidub normaalses tupeflooras kui ka bakteriaalse vaginooosi (BV) korral
- Enamasti ei seostata tservitsiidiga

Taylor-Robinson, 2002; Uusküla, 2002; Thorsen, 1998; Keane, 2000; Waites, 2002; Judin, 2003; Jensen, 2004

• *M. hominis*

- 48-76% leidub tipes BV korral
- Üsna harva normaalses tupeflooras
- Enamasti ei seostata tservitsiidiga, mõnevõrra seostatakse salpingiidiga

Mükoplasmad naissuguteedes (2)

- ***M. genitalium***

- Vähe andmeid leidumisest tupes
- Ei seostata BV-ga

- **Tervitsiit, adneksiit, endometriit, uretriit**

- 8% tservitsiidi korral
- 16 - 19% PID korral
- 22% tubaarse viljatusega
- 12% prostituutidel
- 18 - 38% STD kliinikus
- 0 - 2% tervetel rasedatel

Jensen, 2004;
Palmer, 1991;
Tsunoe, 2000;
Uno, 1997;
Marhart, 2003;
Anagnius, 2002;
Casin, 2002;
Cohen, 2002;
Irwin, 2000;
Clausen, 2001

Mükoplasmad ja viljakus

- Uuriti endotservikaalselt:

- 50 viljatut naist:

56% *U.urealyticum*, 8% *M. hominis*

- 46 viljakat naist:

39% *U.urealyticum*, 0% *M.hominis*

Erinevus statistiliselt mitteoluline, siiski tendents
Fenkci, 2002

Mükoplasmad ja viljakus (2)

- Viljatutel paaridel on ureaplasmasid kaks korda sagedamini kui viljakatel paaridel.
- Ureaplasma infektsioon võib häirida spermatogeneesi, spermide funktsiooni, transporti ja penetratsioon ning viia spermi hukkumisele.
- Ureaplasmad esinevad sageli seletamatu viljatusega naistel ja häirivad IVF-i.
- Ureaplasmasid leitakse sagedamini endometriosisiga kui tervetel naistel.

Wang et al., 2010
Gupta et al., 2009
Volgmann et al., 2005
McIver et al., 2009
Larsen, Hwang, 2010

Ureaplasma ja rasedus

- Ureaplasma võib olla seotud enneaegsete sünnitustega / madala sünnikaaluga / PROM-ga.
Zhou 1999, Abele-Horn 1997, Beltran Montoza 2002, Calleri 2000, Yoon 2003, Wang 1997, Cassell 1993
- Ureaplasma pole seotud enneaegse sünnitusega.
Povlsen 2001, Paul 1998, Eschenbach 93, Taylor-Robinson 1997
- Ureaplasma on seotud madala sünnikaalu, enneaegse sünnituse, koorioamniidiga ainult massiivse esinemise korral (Abele-Horn 2000)

Ureaplasma ja loode/vastsündinu

- Väga alakaalulised lapsed:
 - vertikaalne infitseerumine tõenäoliselt varases rasedusjärgus
 - tekitaja võib pidurdada loote kasvu nabaväädi ja platsenta infitseerimise läbi.
- Oletatakse seost raseduse varase katkemisega
- Võib olla seotud vastsündinute sepsise, meningiidi, pneumooniaga
 - Samas esineb sageli **asümptomatilistel** lastel ninas
 - Riskifaktoritest vähe teada

M. hominis ja rasedus

- *M. hominis* võib olla seotud enneaegsusega.
Odendaal 2002
- *M. hominis* ei ole seotud enneaegsusega.
Beltran 2002
- *M. hominis* võib olla seotud raseduse katkemisega.
Donders 2000

Kas skriinida "vanu" mükoplasmasid (*M. hominis*, *Ureaplasma sp.*) enne kirurgilisi protseduure?

56 patsienti skriiniti mükoplasmade suhtes enne kirurgilisi protseduure - uriinis leiti *M.h.* 2-l, *U.u.* 11-l.

11-st *U.u.*+ patsiendist 4-l leiti seda mikroobi pärast operatsiooni ka veres.

Kõigil patsientidel oli postoperatiivne periood komplikatsioonideta.

Daxboeck, 2003

Kas ja millal uurida naist mükoplasmade suhtes?

- Mükoplasmade skriinimine ja ravi rasedatel / mitterasedatel asümptomaatilistel patsientidel ei ole näidustatud ebapiisava informatsiooni tõttu.
- Uuring *M. genitalium*'i suhtes ja ravi on näidustatud tservitsiidi / ureetriidi / PID kliinilise pildi olemasolul, kui teised uuringud on osutunud negatiivseks.

NB! Uuritav materjal võtta endotserviksist

M. genitalium – uus STLI tekitaja

Isoleeriti esmakordselt 1980 kahelt mitte-gonokokilise uretriidiga ehk NGU-patsiendilt

- Suure tõenäosusega seotud:
 - Naistel: **tservitsiit, uretriit, PID, endometriit**
 - Meestel: **uretriit, prostatiit**
- Enamasti tekitab tugevat lokaalselt põletikureaktsiooni
- Esineb tugev seos *M. genitalium*'i väljaravimise ja kliinilise paranemise vahel
- Seksuaalsel teel hästi ülekanduv

Jorgen Skov Jensen. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. JEADV 2004; 18: 1-11.

Mükoplasmad – diagnoos

- PCR (*M. genitalium* !)
- Ensüümtest (Mycoplasma IST test) – *U.u.* ja *M.h.*
- IF-mikroskoopia
- Külvid erisöötmetele (kasv väga aeglane)
- Immuundiagnostika- KSR, PHA, ELISA, IgM

www.testikodus.ee

- *Neisseria gonorrhoea*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Mycoplasma genitalium*
- Herpes simplex virus 1 ja 2

Quattromed HTI laborid pakub testimise võimalust kodus.

- Ise kogutav materjal
- Posti teel saadakse proovi võtmise vahendid ning saadetakse laborisse
- PCR meetod

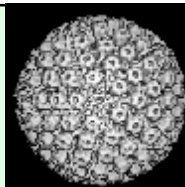
Mükoplasmad: ravi

- Tetratsükliinid
 - Erütromütsiin
 - *M. hominis* on resistentne
 - Spektinomütsiin
 - Azitromütsiin
 - Fluorokinoloonid
- M. genitalium*:**
- **Azitromütsiin**
 - **Fluorokinoloonid**
 - NB! Tetratsükliin pole efektiivne!

NB! Penitsilliinid ja tsefalosporiinid ei toimi!

Genitaalherpes

- Genitaalherpes on eelkõige välisgenitaalide haigus.
- Esmase *Herpes simplex virus*-infektsiooni korral leidub ka **emakakaelal** ulsteratiivseid ja eksudatiivseid kahjustusi, korduva herpesepisoodi korral need puuduvad.
- Genitaalherpest käsitletakse välisgenitaalide infektsioonide juures



Bartoliniit

- Põhjuseks tavaliselt:
- *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Chlamydia trachomatis*
 - sageli mõlemad
 - Ka normaalsesse tupefloorasse kuuluvad bakterid:
 - Anaeroobid
 - Streptokokid
 - *E. coli*, *Proteus sp.*



Bartholini näärmed:

- Paiknevad kahel pool tuppe, väikeste häbememokkade aluse lähedal
- Suurus 1 cm
- Juha 2 cm, avaneb väikeste häbememokkade sisepinnale
- Terve nääre pole palpeeritav

Bartholini näärme abstsess

- Järgneb tavaliselt ravimata ägedale põletikule
- Polümikroobne
 - sageli anaeroobsed bakterid
 - *Ureaplasma sp.*

Suguteede- infektsioonide mikrobioloogia IV



Reet Mändar

Väikevaagna põletik

- *Pelvic Inflammatory Disease (PID)*
- Salpingo-ooforiit
- Sündroom, kus üks või mitu mikroorganismi astsendeeruvalt läbi emakakaelakanali jõuavad ülemistesse suguteedesse ning põhjustavad põletikku.
- See võib olla kombinatsioon endometriidist, salpingiidist, tubo-ovariaal-abstsessist ja pelvioperitoniidist.



PID: etioloogia

- Polümikroobne.
 - Peamiselt:
 - *Neisseria gonorrhoeae*
5...26%
 - *Chlamydia trachomatis*
36...50%
 - *Mycoplasma genitalium*
- Teised mikroobid tõenäoliselt sekundaarsed:
- Anaeroobsed bakterid
 - *Escherichia coli*
 - *Gardnerella vaginalis*
 - Streptokokid
 - Teised mükoplasmad
 - ...

PID: esinemissagedus

PID on seksuaalselt ülekantavate haiguste kõige sagedasem tõsine komplikatsioon:

Iga neljas STLI põdenud kannatab ektoopilise raseduse, viljatuse ja/või tubo-ovariaalse abstsessi tõttu

- PID soodustavad:
- Eelnev infektsioon
 - Suur partnerite arv
 - Teismeline igu
 - Emakasisene spiraal

PID: kliiniline pilt



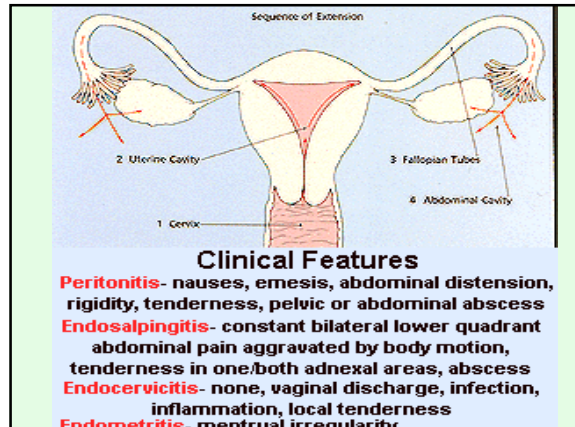
Klassikaline triaad:

- Alakõhuvalu
- Palpatorne valulikkus mõlema adneksi piirkonnas
- Valulikkus emakakaela liigutamisel või suguline kontakt gonorröa- või klamüdioosihaiatega.

Triaad on piisav empiirilise antibakteriaalse ravi alustamiseks seksuaalselt aktiivsetel noortel naistel ja STLI riskigrupi kuuluvatel naistel.

Lisaks võib esineda:

- düspareunia (valulik suguühe)
- suurenenud tupevoolus
- palavik
- leukotsütoos, kiirenenud SR
- vedelik Douglasi õones
- emaka palpatorne valulikkus
- kõhukatete pinget
- tumoroosne moodustus vaagnas
- atsükliline veritus
- iiveldus, oksendamine
- düsuuria



Clinical Features

Peritonitis- nausea, emesis, abdominal distension, rigidity, tenderness, pelvic or abdominal abscess

Endosalpingitis- constant bilateral lower quadrant abdominal pain aggravated by body motion, tenderness in one/both adnexal areas, abscess

Endocervicitis- none, vaginal discharge, infection, inflammation, local tenderness

Endometritis- menstrual irregularity

PID: diagnoos

- Peamiselt kliiniline.
- Diagnoosi aitaks kinnitada laparoskoopia
 - sel teel võimalik saada ka materjali mikrobioloogiliseks uuringuks
- Uuritav materjal:
 - Tampoon emakakaelakanalist
 - **Kindlasti uurida *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*'e ja *M. genitalium*'i suhtes**
 - "Kaitstud" tampoon emakaõõnest, kui eelmine uuring (-)
 - Aeroobsed ja anaeroobsed külvid, mükoplasmade uuring
 - Laparoskoopial võetud materjal

PID: diferentsiaaldiagnoos

- äge apenditsiit
- emakaväline rasedus
- ovariaaltsüsti rebend
- endometriosis
- adneksi pöördumine
- uroinfektsioon või neerukivitõbi

PID: ravi

- Varane antibakteriaalne ravi võib vältida viljatuse teket
 - *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*'e ja *M. genitalium*'i vastane
 - Anaeroobide vastane
 - Alustada võimalikult vara (2 päeva jooksul alates valude tekkimisest)
 - Pikk ravikuur 14 p.
- Eemaldada emakasisene spiraal
- Ravida ka partnerit
- Ofloksatsiin + metronidasool
- Tseftriaksoon + doksütsükliin + metronidasool



PID: ravi (2)

Hospitaliseerimist vajavad patsiendid, kellel on:

- kahtlus tuboovariaalsele abstsessile
- kaasnev rasedus
- haiguse raske vorm, iiveldus, oksendus, kõrge palavik
- diagnoos ebaselge (apenditsiidi või emakavälise raseduse kahtlus) ja/või vajab laparoskoopiat
- kaasnev immuunpuudulikkus
- ebaefektiivne ambulatoorne ravi
 - kliinilist paranemist ei saavutata 72 tunniga
- suukaudsete ravimite talumatus või ambulatoorsest ravirežiimist mittekiinnipidamine

PID: ravitulemuste hindamine

- Kliiniline paranemine peab algama 48-72 tunni jooksul
 - kui ei, siis on vaja diagnoos ja ravi ümber hinnata
- Kõiki ambulatoorsel ravil olevaid patsiente kontrollida:
 - 72 h pärast
 - 7-10 päeva pärast
 - 4-6 nädala pärast
- Ravi järjepidevuse hindamine
- Seksuaalkontaktide kontroll ja ravi
- Gonorröa reanalüüs pärast ravi
- Klamüüdia ja mükoplasma reanalüüs, kui sümptomid püsivad või kui on kahtlus puudulikule ravile või reinfektsioonile.

PID: partnerid

- Praegus(t)e partneri(te)ga võtta kontakt ja pakkuda nõustamist ning uuringuid gonorröa ja klamüdioosi suhtes
- Soovitatav võtta kontakt viimase 6 kuu partneritega, pakkuda uuringuid
- Soovitada vältida vahekorda kuni ravikuuri lõpuni
- Kui puudub võimalus analüüsides tegemiseks, siis teha empiiriline ravi gonorröa, klamüdioosi ja mükoplasmoosi vastu.

PID: tüsistused ja profülaktika

- Krooniline alakõhuvalu
- Infertiilsus
- Emakaväline rasedus

Infertiilsus tekib:

- pärast 1 PID episoodi 13%-l naistest
- pärast 3 PID episoodi 55%-l naistest

Pärast ühekordset PIDi episoodi on naistel:

- 10 korda suurem risk kordusepisoodideks
- 8 korda suurem risk emakaväliseks raseduseks
- 10 korda suurem risk tubaarseks steriilsuseks

Profülaktika: STLI vältimine ja varane adekvaatne ravi

Tube-ovariaalne abstsess

- PID tagajärg (10...15%)
 - Hospitaliseeritud PID-patsientidel 1/3
- Etioloogia:
 - Polümikroobne
 - Anaeroobid domineerivad (60...100%)
 - Peptostreptokokid
 - Bakteroidid
 - *E. coli*
 - Streptokokid
 - Harva gonokokid, klamüüdiad, *Actinomyces israelii*

Tube-ovariaalne abstsess (2)

- Patogenees:
 - Bakterite eksotoksiinid, ensüümid, pinnstruktuurid
 - Organismi-poolne põletikuvastus
 - Endosalpinski põletikuline hävimine
 - Võib ruptureeruda

- Kliinik:
 - Alakõhuvalu
 - PID nähud
 - Palavik
 - Leukotsütoos
 - Ultraheli leid



Tube-ovariaalne abstsess (3)

- Ravi:
 - Ruptureerumata abstsessi korral alustada konservatiivse raviga
 - Klindamütsiin
 - Metronidasool
 - Laia spektriga penitsilliinid
 - Tsefalosporiinid II ... IV pk.
 - Teatud juhtudel kirurgiline ravi vajalik
- Prognoos:
 - Hiljem võib rasestuda 10...20%



Endometriit

- Küllalt sageli PID patsientidel
- Kliinik:
 - intermenstruaalne verejooks
 - PID nähud
- Etioloogia:
 - *C. trachomatis*
 - *N. gonorrhoeae*
 - Harvem teised mikroobid
 - *Streptococcus agalactiae*
 - mükoplasmad
- Ravi:
 - *N. gonorrhoeae* ja *C. trachomatis*'e vastane



Sünnitusjärgne endometriit

- **Varane:**
 - Rohkem keisrilõike järgne
 - Põhjuseks sageli tupest pärinevad bakterid
 - *Streptococcus agalactiae*
 - *Enterococcus sp.*
 - *E. coli*
 - Teised *Enterobacteriaceae*
 - Anaeroobsed bakterid
 - Mükoplasmad
- **Hiline** (2 p. ... 6 nädalat):
 - Rohkem vaginaalse sünnituse järgne
 - Etioloogia ebaselge
 - *C. trachomatis* 1/3
- **Kliinik:**
 - Palavik
 - Köhuvalu
 - Halb enesetunne
 - Mädane või halvalõhnaline voolus

Sünnitusjärgne endometriit (2)

- Uuritav materjal:
 - Alumisest emakasegmendist või *cervix*ist
 - Raske võtta kontamineerimata
- Mikrobioloogiline diagnostika
 - Aeroobsed ja anaeroobsed külvid
 - NB! Isoleeritud mikroobid võivad pärineda alumisest genitaaltraktist
 - Algmaterjali mikroskoopia on harva kasulik
- Ravi: suurem efekt on anaeroobide-vastasel ravil:
 - Metronidasool
 - Klindamütsiin
 - Penitsilliinid
 - Tsefalosporiinid
 - + Gentamütsiin

Septiline abort

- Esinemissagedus
 - Langeb
 - Suremus 1/100 000
- Riskifaktorid:
 - Mittetäielik abort
 - Emaka perforatsioon
- Etioloogia:
 - Lai mikroorganismide spekter
 - sarnane sünnitusjärgse endometriidiga
 - Gonokokid, klamüüdiad
 - Anaeroobid
- Uuritav materjal
 - "kaitstud" tampooniga emakaõõnest
- Mikrobioloogiline diagnostika
 - Algmaterjali mikroskoopia harva kasulik
 - Gonokokk, klamüüdia
 - Aeroobsed ja anaeroobsed külvid
 - NB! Isoleeritud mikroobid võivad pärineda alumisest genitaaltraktist

Septiline abort (2)

- Ravi:
 - Laia spektriga antibiootikumid
 - Klindamütsiin + gentamütsiin
 - Penitsilliinid
 - Tsefalosporiinid
- Profülaktika:
 - Suguhaiguste avastamine ja ravi enne aborti



Intra-amniaalne infektsioon

- Koorioamnioniit
- Amnionivedeliku infektsioon
- Amnioniit
- Sünnitusinfektsioon



Esinemissagedus:

- 1...4 % rasedail kliiniliselt väljendunud infektsioon
- >60 % enneaegsete sünnituste korral ja > 80% surnult-sündide korral võib histoloogiliselt diagnoosida koorioamnioniiti
 - tavaliselt subkliiniline !

Intra-amniaalne infektsioon (2)

- Etioloogia:
 - Tavaliselt polümükröobne: aeroobid + anaeroobid
 - Mikroobe võib leida ka asümptomaatiliste naiste lootevees, kuid väiksemas hulgas (<100 PMÜ/ml)
 - Mükoplasmad
 - Anaeroobid
 - *Gardnerella vaginalis*
 - B-grupi streptokokk
 - Harvem *E. coli*, enterokokid
 - *C. trachomatis* vaieldav

Intra-amniaalne infektsioon (3)

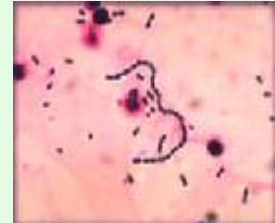
- Patogenees:
 - Tavaliselt tekib pärast lootekestade rebenemist
 - Vahel ka intaktsete lootekestade korral
 - Eriti enneaegse sünnituse korral
 - Harva iatrogenne (amniotsentees vm.)
- Kliinik:
 - Palavik
 - Ema või loote tahhükardia
 - Emaka jäikus
 - Halvalõhnaline lootevesi
 - Ema leukotsütoos

Intra-amniaalne infektsioon (4)

- Uuritav materjal:
 - Lootevesi (transabdominaalsel punktsioonil)
- Mikrobioloogiline diagnostika:
 - Külvid mitmesuguste söötmetele
- Ravi:
 - Loote fibronektiini määramine enneaegse sünnituse ohu korral, et otsustada antibakteriaalse ravi vajalikkuse üle
 - Sünnitusaegne ravi vähendab neonataalse sepsise tõenäosust
 - Suhteliselt kiire sünnitus näidustatud
 - Ampitsilliin + gentamütsiin
- Profülaktika:
 - Veeta perioodi pikkuse kontroll

B-grupi streptokokk ehk GBS ehk *S. agalactiae* naise suguteedes

- Gram(+) ahelkook
- liikumatu
- eosteta
- mikroaerofiilne



GBS: virulentsusfaktorid

- Polüsahhariidne kihn
 - Sisaldab rohkesti siaalhapest
 - selle alusel määratakse serotüübid: Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX
- Poore moodustavad toksiid
 - β -hemolysin/cytolysin (β -H/C)
 - Christie Atkins Munch Peterson (CAMP) factor
- Immuunmehhanismide vältimine
 - Kihn
 - Superoksiid-dismutaas (võidib oksüdatiivset purset)
 - C5a peptidaas (lõhub komplemendi C5a)
 - Seriin-proteas (lõhub fibriinogeeni)
- Mitmed invasiooniensüümid
- Piliid

GBS: tähtsus

GBS on peamine vastsündinute haigestumuse ja suremuse põhjus läänemaades

(sepsis, meningiit, pneumoonia)

1. Vastsündinuinfektsioonid
2. Raseduse / sünnituse komplikatsioonid
3. Infektsioonid rasedal / sünnitajal
4. Infektsioonid mitterasedail

- Varane vastsündinuinfeksioon

- 1.-7. elupäeval, **80% 1. elupäeval**
- serotüübid III, Ia, II, V
- Nakatumine vahetult enne sünnitust või sünnituse ajal (läbib ka intaktseid lootekesti!)
- Peamiselt **sepsis**, (pneumoonia, meningiit, osteomüeliit, tselluliit, septiline artriit, endokardiit, epiglottiid)

- Hiline vastsündinuinfeksioon

- 1 nädal kuni paar kuud pärast sündi
- 2/3 serotüüp III
- Nakatumine sünnituse ajal või pärast seda
 - 50% emaga sarnane tüvi, 50% erinev
- Peamiselt **meningiit**

- Raseduse / sünnituse komplikatsioonid

- Surnultsünd
- Intra-amniaalne infektsioon 15%
- Enneaegne sünnitus, madal sünnikaal
- Enneaegne lootekestade rebend
 - antibiootikumravi enneaegsuse vältimiseks ei anna siiski häid tulemusi

- Infektsioonid rasedal / sünnitajal

- **invasiivsed**: sepsis, osteomüeliit, endokardiit, meningiit, tselluliit, fastsiit
 - 20...25 juhtu 100 000 kohta
 - 10...15% kõigist invasiivsetest GBS-nakkustest esineb rasedatel
- **mitteinvasiivsed**: uroinfektsioon, amnioniit, endometriit, haavainfektsioonid (keisrilõike- ja episiotoomiajärgsed)

- Infektsioonid mitterasedail

- **invasiivsed**: peamiselt baktereemia, ka naha ja pehmete kudede infekts., pneumoonia, urosepsis, endokardiit, peritoniit, meningiit jt.
 - 2...4 juhtu 100 000
 - suremus 21...32%
- **mitteinvasiivsed**

GBS: infektsioonide esinemissagedus vastsündinuil

- Varane vastsündinuinfeksioon:
 - 1...2 juhtu 1000 sünni kohta
- Hiline vastsündinuinfeksioon:
 - 0.2...0.5 juhtu 1000 sünni kohta

GBS: epidemioloogia

- Kandlus suguteedes või rektumis:
 - 5...40% naistel
- 40...70% kandub sünnituse ajal lapsele:
 - 98% asümptomaatilised
 - 1...3% haigestub

GBS: infektsiooni riskifaktorid

- Enneaegne sünnitus
- Madal sünnikaal
- Enneaegne lootekestade rebend
- Veeta periood üle 18 h
- Sünnitusaegne palavik >38°C
- Eelmise lapse haigestumine
- Eelnev surnultsünd või raseduse katkemine
- GBS-bakteriuria käesoleva raseduse ajal
- Emal on leitud GBS suguteedest või rektumist
- GBS hulk emal on suur
- Must nahavärv
- Emal puuduvad antikehad GBS vastu või ei ole laps neid piisavalt saanud (sünnitus <34 n.)
- Ema vanus <20 a.
- Mitmikrasedus
- Keisrilõige
- Uroinfekts. raseduse ajal
- Pikk intrauteriinne monitooring
- Korduvad vaginaalsed vaatlused sünnituse ajal
- Ema suitsetamine

GBS: infektsiooni tagajärjed

- Surm
 - 1970-ndatel 55%
 - 1980-ndatel 10-15%
 - 1990-ndatel 4-6%
- Invaliidsus
- Infektsiooni kordumine (harva)

GBS: infektsiooni profülaktika

- Kemoprofülakтика
 - antepartum ?
 - Rasedusaegne ravi ei väldi rekoonisatsiooni sünnituseks!
 - **intrapartum !**
 - penitsilliin, ampitsilliin, allergia korral erütromütsiin (3-19% R), klindamütsiin (1-9% R)
 - Vajalik manustada vähemalt 4 h enne sünnitust!
 - >4 h - pärast 1% lapsi koloniseeritud
 - 1 h - pärast 40% lapsi koloniseeritud
 - neonataalne
 - Vastsündinuinfektsiooni kiire diagnoos ja ravi algus
- Veeta perioodi pikkuse kontroll
 - keisrilõige pole soovitatud

GBS: profülaktika strateegiad

1996.a. USA-s konsensus GBS-infektsiooni profülaktikaks.

2 strateegiat lubatud:

- Skriinikul põhinev
- Riskide hindamisel põhinev

Strateegiate rakendamine on vähendanud haigestumust 65-70%.

GBS: antibiootikum-profülakтика

	<i>Skriinikul põhinev</i>	<i>Riskide hindamisel põhinev</i>
• Pos. külv 35.-37. näd.	+	
• Sünnitus <37 näd.	+	+
• PROM >18 h		+
• Temp. >38°C		+
• GBS-bakteriuria raseduse ajal	+	+
• Eelmisel lapsel GBS-infektsioon	+	+

GBS Eestis (TÜ Naistekliinik)

	GBS-positiivseid uuringuid (%):	
	<u>Nõuandla</u>	<u>Sünnitusosakond</u>
2000	6.2	3.3
2001	7.6	4.3
2002	7.8	6.6

GBS: diagnoos

- Vajalik võtta tampooniga nii tupe alumisest kolmandikust kui rektumist
 - võib kasutada 1 tampooni (tupp → rektum)
 - peeglit pole vaja
 - emakakaela sekreet ei sobi!!!
 - sobib patsiendi enda kogutud materjal
- Skriiningu jaoks 35.-37. nädalal
- Materjal saata laborisse transportsöötmes
- NB! Saatekirjale kindlasti märkida, et soovitakse GBS uuringut!

GBS: diagnoos (2)

- Külv on valikmeetodiks
 - soovitatakse vedelat rikastussöödet → tulemused 50% paremad
- Kiirmeetodid:
 - Paljud (immuun)meetodid vähetundlikud
 - Soovitatakse:
 - **real-time PCR** (30-45 min.)
 - NH fluorestsentsmärgistusmeetod
 - AccuProbe test

GBS: tulevik

- Vaktsiini väljatöötamine
 - kihnu polüsahhariid
 - polüvalentne
 - häid tulemusi on saadud polüsahhariidi konjugeerimisel teetanuse toksoidile
- Keda vaktsineerida?
 - algul rasedaid (2. või 3. trimestril)
 - hiljem teismelisi või lapsi
- Passiivne immuunteraapia (i/v Ig) vastsündinule
 - rutiinselt ei soovitata, väheefektiivne

Suguteede- infektsioonide mikrobioloogia V



Reet Mändar

Välisgenitaalide infektsioonid

- | | |
|---|--|
| • Süüfilis | <i>Treponema pallidum</i> |
| • Genitaalherpes | <i>Herpes simplex virus HSV₂, HSV₁</i> |
| • Pehme šanker | <i>Haemophilus ducreyi</i> |
| • Veneeriline lümfogranuloom | <i>Chlamydia trachomatis L₁, L₂, L₃</i> |
| • Kubemegranuloom | <i>Klebsiella granulomatis</i> |
| • Nakkuslik mollusk | <i>Molluscum contagiosum virus</i> |
| • Anogenitaalne papilloomiviirusinfektsioon | <i>Human papillomavirus</i> |

Süüfilis: tekitaja

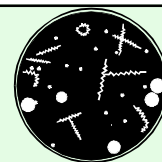
Treponema pallidum

- Sale "vedru" 0.18 x 6-20 µm
- 6-14 regulaarset looget
- kruvitaoliselt liikuv

Pooldub 30...33 h järel

- värvub halvasti, söötmetel ei kasva
 - koekultuuris kasvab väga halvasti
- välimembraan sarnane Gram(-), kuid:
 - välimembraani lipiidse kaksikkihis integraalsete membraaniproteiinide hulk väga madal
 - ei leidu LPS

- Välimõjudele väga tundlik



tekitaja ristloige

Süüfilis: levik



- Ülemaailmne
- Ainsaks reservuaariks inimene
- Vajalik otsene, enamasti seksuaalne kontakt
 - kontagioosus 30%
 - kandub ka sünnituse ajal lapsele

Kolumbus tõi Euroopasse XV saj. ?
 Pärineb Aafrikast?
 Inglise: prantsuse haigus
 Prantslased: itaalia haigus
 Tekitaja avastati 1905: Schaudinn ja Hoffmann



Süüfilis: levik (2)

- Haigust tuntakse vähemalt 500 aastat
 - 1995 maailmas 12.2 miljonit registreeritud juhtu
 - enamik arengumaades, kus kohati 10% elanikkonnast nakatunud
- Haiguse sagenemine:
 - I ja II maailmasõja ajal
 - 1960-date II poolel (seksuaalrevol.)
 - 1970-datel (homoseksuaalid)
 - 1995-datest alates puhangud Euroopas
 - Ida-Euroopas "raudse eesriide" langemine 1990-datel
 - Kohati sagenemine 50-kordne
 - Seks-töötajate migratsioon
 - USA-s 1950-datel oldi lähedal haiguse likvideerimisele, hiljem tsüklilised epideemiad 7-10 a järel

Eestis
 2006.a. 125 uut juhtu
 2007.a. 76 uut juhtu
 2008.a. 71 uut juhtu
 2009.a. 59 uut juhtu
 2010.a. 69 uut juhtu

Estimated new cases of syphilis (in million) among adults, 1995 and 1999

	1995			1999		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total
North America	0.07	0.07	0.14	0.054	0.053	0.107
Western Europe	0.10	0.10	0.20	0.069	0.066	0.136
North Africa & Middle East	0.28	0.33	0.62	0.167	0.197	0.364
Eastern Europe & Central Asia	0.05	0.05	0.10	0.053	0.052	0.105
Sub-Saharan Africa	1.56	1.97	3.53	1.683	2.144	3.828
South & Southeast Asia	2.66	3.13	5.79	1.851	2.187	4.038
East Asia & Pacific	0.26	0.30	0.56	0.112	0.132	0.244
Australia & New Zealand	0.01	0.01	0.01	0.004	0.004	0.008
Latin America & Caribbean	0.56	0.70	1.26	1.294	1.634	2.928
Total	5.55	6.67	12.2	5.29	6.47	11.7


Sexually transmitted infections (STI) are a major global cause of acute illness, infertility, long-term disability and death, with severe medical and psychological consequences for millions of men, women and infants.

WHO estimates that 340 million new cases of syphilis, gonorrhoea, chlamydia and trichomoniasis have occurred throughout the world in 1999 in men and women aged 15-49 years.

STI have been shown to increase the risk of transmission of HIV, the virus that causes AIDS. Transmission channels are through sexual contact, blood transfusions, blood-to-blood contact, and from mother to child.

Allikas: WHO

T. pallidum - virulentsusfaktorid



- Periplasmaatilised viburid
 - liikuvus
- Adhesiinid
 - endoteeli fibronektiinijaoks
- Lipoproteiin
 - invasiooniks endoteeli
- Antigeenid paiknevad mikroobi sisemuses
 - vähe-immunogeenne
- Maskeerimisvõime
 - katab end makro-organismi proteiinidega
- Võime ellu jääda fagotsüütides

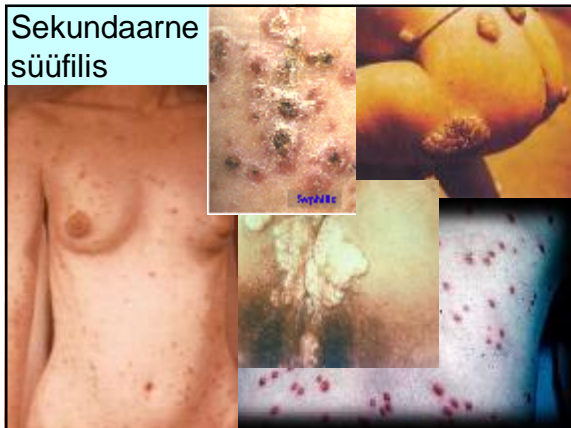
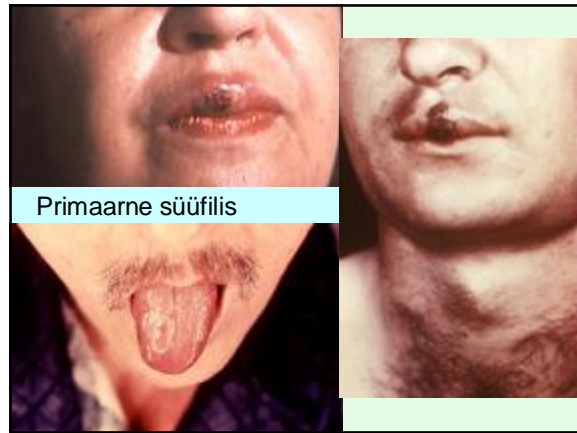
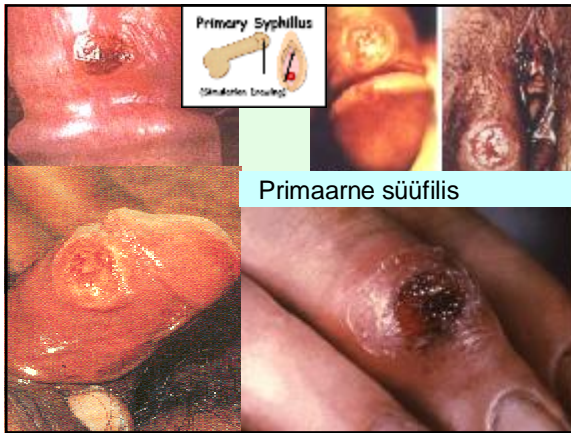
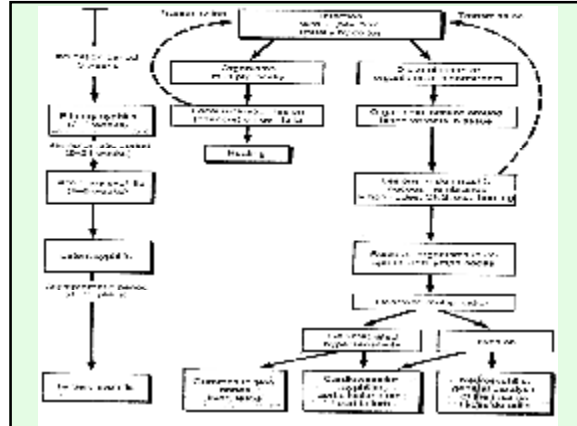
Süüfilis – patogenees

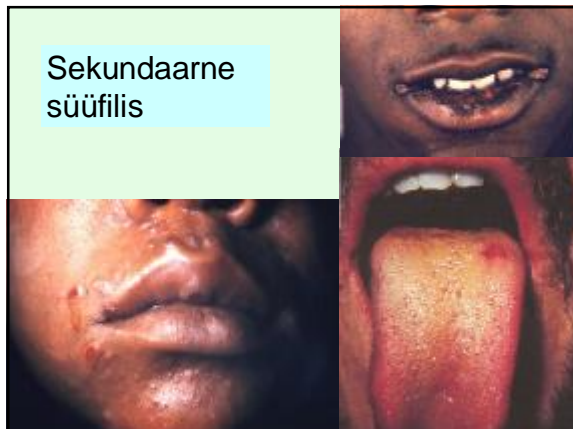
Endarteriit ja periarteriit – põhitunnus

- Siseneb nähtamatute nahakahjustuste kaudu või epiteelirakkude vahelt
- 1. st.: Paljunevad sissetungiväratis (*ulcus durum* - arteriidi tõttu, tekib kui 10 000 mikroobi/g) → reg. lümfisõlmedesse → verre → 2...8 nädalat kliiniliste nähtudeta →
- 2. st.: Nahalööve (samuti arteriidist) → aastate vältel kudedesse → autoimmuunsed reaktsioonid → destruktiivsed granulomatoossed reaktsioonid
- 3. st.: taaspuhkemine seotud rakulise immuunsuse düsfunktsiooniga. Kahjustuvad aorti ja KNS toitvad veresooneid. Gumma koosneb nekrootilisest koaguleerunud keskosast ja väikeste veresoonte oblitereerivast endarteriidist.

Süüfilis - kolm staadiumi

- **Primaarne** (inkubatsioon 3 p. - 3 k., keskm. 3 näd.)
 - *Ulcus durum* sissetungiväratis. Nakkav!
 - Reg. lümfisõlmede suurenemine
 - Paraneb ravita kuu aja jooksul
- **Sekundaarne** (mõni nädal - mõni kuu hiljem)
 - Lööve (vahel vähemärgatav). Nakkav!
 - Peopesad, tallad
 - Limaskestadel erosioonid, laiad kondüloomid
 - Lümfadenopaatia, palavik, kaalu langus
 - Kestab mitu nädalat
 - 30% spontaanne paranemine
 - 30% latentne infektsioon (pos. serol. testid)
 - 40% tekib tertsiaarne süüfilis
- **Hilissüüfilis** (aastaid hiljem, pole nakkav)
 - Neurosüüfilis 7% - lai kliiniline spekter
 - Kardiovaskulaarne 10% - peam. aordipöletik
 - Gummadega vorm 15% - luud, maks, nina



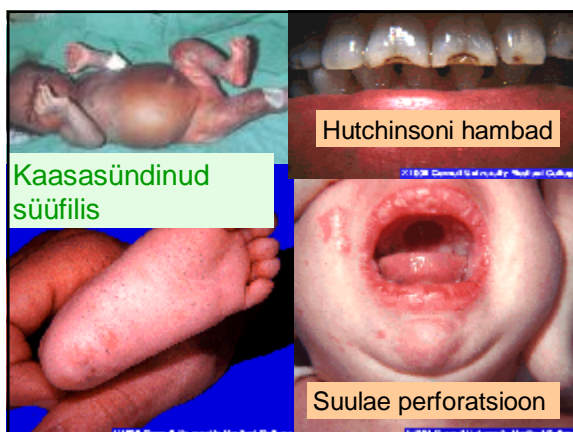


Süüfilis ja rasedus

Võib emalt lootele minna alates 10.-15. rasedusnädalast:

- raseduse katkemine
- enneaegne sünnitus
- madal sünnikaal
- surmutsünd
- perinataalne suremus
- kaasasündinud süüfilis:
 - silmapõletik, hammaste kahjustus, sadulinna, periostiit, KNS anomaaliad, 2. ja 3. staadiumi nähud
- soodustab HIV-viruse ülekannet lapsele

- Hoolimata adekvaatselt ravitud emalt võib 10-15% juhtudel loode hukkuda või sünnib infitseeritud laps
- Raseduse tulemus sõltub ema haiguse staadiumist raseduse ajal
 - loote nakatumine tõenäolisem primaar- ja sekundaarstaadiumis
 - vähem tõenäoline hilisstaadiumis



Süüfilis: immuunsus

- Humoraalne
 - algstaadiumis viburitevastased ak (immobiliseerivad)
 - süva-antigeenide vastased ehk treponeemivastased ak (lüütilised, spetsiifilised)
 - reagiinid (mittespetsiifilised)
- Rakuline
 - 1.st. PMN ja lümfotsüüdid → arterite põletik → haavand
 - hilisstaadiumis aeglast tüüpi ülitundlikkus → granuloomid ehk gummad

Varases ja latentsperioodis on resistentsus superinfektsioonile

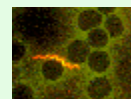
Süüfilis: immuunsus (2)

- Steriliseerivat immuunsust ei kujune. Põhjused:
 - Vahajas mitteimmunogeenne kate, millest väga vähesed proteiinsed antigeenid läbi ulatuvad
 - Paiknemine mitteimmunogeensetes kohtades (intratsellulaarselt, silmas, KNS-s)
 - Prostaglandiin E₂ hulga olulise tõusu induktsioon → IL-2 hulga vähenemine
 - Osa spiroheete on fagotsütoosile resistentsed

Süüfilis - diagnoosimine

- Uuritav materjal
 - *ulcus durum* 'ist, nahalööbest, lümfisõlmest
 - Vereseerum
- Mikroskoopia
 - Pimeväljamikroskoopia - liikuv spiroheet
 - Immunofluorestsentsmikroskoopia
 - NB! Mittepatogeensed spiroheetid!
- PCR
- Seroloogiline uurimine
 - esmased ja kinnitavad testid

NB! Tekitaja ei kasva söötmeil ega värvu Grami järgi!



Süüfilis: serodiagnostika

- Mitte-treponemsete reaktsioonid:
 - kiired ja odavad, sobivad skriininguks
 - sobivad ravitulemuse hindamiseks
 - VDRL (*venereal disease research laboratory*)
 - RPR (*rapid plasma reagin*)
- Treponemsete reaktsioonid:
 - tundlikumad, spetsiifilisemad, diagnoosi kinnitamiseks
 - FTA-ABS (*fluorescent treponemal antibody absorption*)
 - TPHA (*T. pallidum hemmagglutination assay*)
 - TPPA (*T. pallidum particle agglutination*)
 - EIA (*Enzyme immunoassay*)
 - *T. pallidum* immunoblot (*Western blot*)

Süüfilis: mikrobioloogilise uuringu interpretatsioon

- On olemas mittepatogeensed oraalset ja genitaalset spiroheetid.
- Seroloogiline uuring annab positiivse tulemuse 80...90% esmase, 100% teisese süüfilise korral.
- Mitte-treponemsete reaktsioonid on mittespetsiifilised → valepositiivse vastuse võimalus
 - autoimmuunhaiguste, maksapatoloogia, borrelioozi korral, rasedatel, eakatel, HIV infektsiooniga patsientidel
- Mitte-treponemsete testide (RPR/VDRL) antikehade tiiter korreleerub haiguse aktiivsusega ja teste kasutatakse ravi tulemuste hindamisel
- Treponemsete antikehade tiiter langeb pärast ravi aeglaselt, positiivne seroloogiline reaktsioon võib näidata ka varasemat infektsiooni.

Süüfilis: keda skriinida?

- Piirkonnad, kus üle 5 juhu 100 000 kohta
- Rasedad
- Haigete kontaktid
- HIV-positiivsed
- Narkomaanid
- Teiste STLI olemasolul



Süüfilis - ravi ja profülaktika

- Ravi:
 - penitsilliin – tekitaja on väga tundlik
 - Klassika: prokaiinpenitsilliin 10-14-päevane kuur
 - Bensatiin-penitsilliin 1 doos
 - Penitsilliini-allergia korral:
 - tetratsükliinid
 - tseftriaksoon
- Profülaktika:
 - kiire adekvaatne ravi
 - partnerite selgitamine ja ravi
 - seksuaalharidus, turvaseks



Herpes: patogenees

- HSV võib nakatada enamikku inimese rakkudest
 - lüütiline infektsioon paljudes rakkudes
 - persisterivad infektsioonid lümfotsüütides ja makrofaagides
 - latentsed infektsioonid neuronites
- Infektsioon algab viiruse tungimisega läbi limaskestade või nahahaavade
- Viirus nakatab neuroni, liikudes **ganglionisse**
 - suulimaskestalt *nervus trigeminus* ganglionitesse
 - genitaalherpese puhul sakraalganglionitesse
- Seejärel tuleb viirus tagasi algkoldesse, kas sümptomeid põhjustamata või tekitades **villid**

Herpes: patogenees

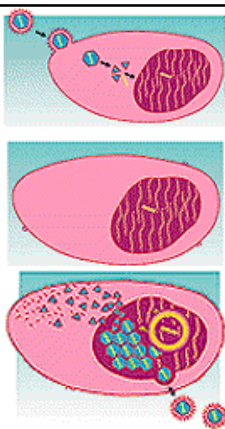
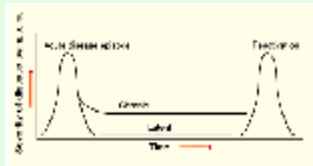
- Primaarinfektsioon
 - kliiniliselt raskem
- Korduv infektsioon

- Kahjustatud koes tekivad atsidofiilsed tuumasisesed inklusioonkehakesed
- Võivad tekkida ka multituumsed hiidrakud ehk süntsüütiumid



Herpesviirus:

infitseerumine -
latentsperiood -
reaktiivatsioon



Herpes: kliinik

- 2...7 p.(1 p....3 näd.) peiteaeg
- Paapul → villike → pustul → haavandub
- Punetus, haavandid, tugev valu, turse, angiopaatia
- Uusi lööbeelemente tekib nädala jooksul, paranemine 3 nädalaga
- Kahjustuskohad tavaliselt: vulva, perineum, (emakakael, tupp)
- Võib kaasneda profuusne vesine tupevoolus, pH ja lõhn varieeruvad
- 50...80% asümptomaatiline
 - samas nakkusohhtlik!



Herpes

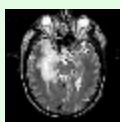


Herpes



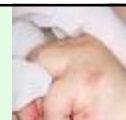
Herpes ja rasedus

- Väga ohtlik sünnituse ajal **lapsele!**
 - **Infektsioon võib piirduda sissetungiväratiga**
 - nahk, silmad, suu
 - tavaliselt 10.-11.p.
 - paraneb sageli ise
 - **Entsefaliit (+ nahanähud)**
 - tavaliselt 16.-17.p.
 - suremus ravita 50%, raviga 15%
 - **Disemineerunud infektsioon**
 - aju, kops, maks, süda, neerupealsed, nahk
 - tavaliselt esimese elunädala lõpul
 - suremus ravita 90%, raviga 55%



Herpes ja rasedus (2)

- Viirus võib kanduda lootele ka juba raseduse ajal, ka asümptomaatilisel emalt
 - koorioamniionit
 - iseeneslik abort
 - kaasasündinud herpes triaad:
 - villikesed või armid
 - silmakahjustused
 - mikrotsefaalia või hüdreentsefaalia
- Lapse nakatumise risk on palju suurem ema primaarinfektsiooni korral
 - 30...50% versus 1...3%
 - enamik vastsündinuinfektsioone tekib ema raseduse lõpul toimunud nakatumise järel, kui emal pole jõudnud tekkida antikehad



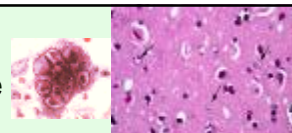
Herpes: komplikatsioonid

- Bakteriaalne või fungaalne superinfektsioon
 - harva
- Ekstragenitaalne infektsioon
 - Ureetriit 80% naistel (30...40% meestel)
 - Tsüstiit
 - Farüngotonsilliit
 - Nahalööve
 - *Herpes gladiatorum*
 - Herpeetiline ekseem
 - Herpeetiline umme
 - Disseminatsioon
 - Anorektaalne herpes
 - Neuriit
 - Gingivostomatiit
 - Keratiit



Herpes: mikrobioloogiline diagnostika

- Tüüpilise kliiniku korral piisab kliinilisest pildist
- Uuritav materjal:
 - villikeste põhja või haavandi kaabe
 - villikeste vedelik
 - sisaldab maksimaalselt viirus 24...48 h vanuselt
 - Haavandi servast punktbiopsia
- Tsütoloogia ja histoloogia
 - tuumasisesed inklusioonkehakesed
 - multituumsed hiidrakud
- Viirusantigeeni määramine
- Kultiveerimine koekultuuris
- DNA-proovid (PCR)
- Antikehade otsing
 - mõttekas ainult primaarherpes korral ja orgaanoonluse korral



Herpes: ravi

NB! Ravi hoiab ära või lühendab haiguseepisoodi, kuid ei suuda kõrvaldada viirust organismist. Ravida tuleb süsteemselt (st mitte lokaalselt).

Atsükloviir (ACV)

- **Valacyclovir**
- **Acyclovir**

Ravikuur 7...10 päeva

Ü suhteliselt vähetoksilised
Ü efektiivsed
Ü kasutatakse ka profülaktiliselt

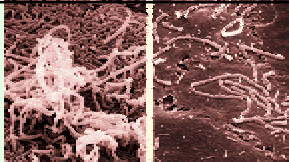
ACV lubatud ka rasedatele
Vastsündinuinfektsiooni korral ACV või vidarabiin

Herpes: profülaktika

- Kas vältida infitseerumist või haigust?
- Sümptomaatilise infektsiooni korral turvaseks
 - enamasti nakatatakse siiski asümptomaatilisel partneril
- Väga oluline on haiguse diagnoosimine ja ravi raseduse ajal
 - aktiivse genitaalherpesega rasedale soovitatakse keisrilõiget, eriti kui see lokaliseerub emakakaelal
 - enneaegse lootekestade rebendi korral see sageli ei aita
- Tulevik: vaksineerimine?
- Sagedaste ägenemiste vältimiseks *acyclovir*-profülaktika

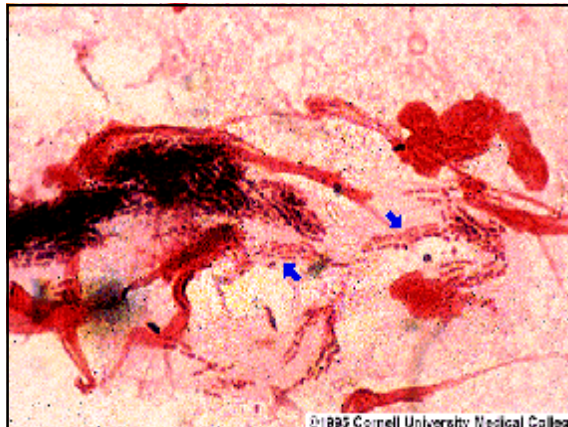
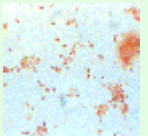
Pehme šanker

Ulcus molle
Chancroid



Haemophilus ducreyi

- Väike Gram(-) pulgake
- Biopolaarselt värvuv
- Pikkade paralleelsete ahelatena
- Fakultatiivne anaeroob
- Toodab tsütotoksiini
 - inhibeerib epiteelirakke, T- ja B- lümfotsüüte



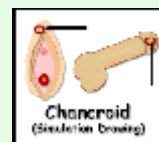
Pehme šanker: epidemioloogia



- Palju arengumaades
- Puhangud arenenud maades
- Meestel 8 x sagedamini kui naistel
- Seksuaalselt ülekantav

Pehme šanker: kliinik

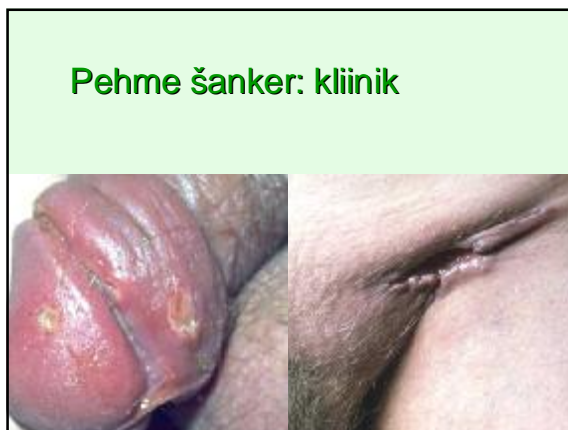
- Inkubatsiooniaeg 3...10 päeva
- Põletikuline paapul → kiiresti haavandub
 - haavand on granulomatoosse põhjaga
 - täidetud hallika nekrootilise purulentse eksudaadiga
 - kaldub veritsema
 - naistel tavaliselt valutu
 - meestel sageli valulik
- Lümfisõlmed suurenenud



Pehme šanker: kliinik



Pehme šanker: kliinik



Pehme šanker: mikrobioloogiline diagnostika

- Uuritav materjal:
 - Haavandi põhjast (eelnevalt puhastamata)
- Algmaterjali mikroskoopia Grami j.
- Külvid spetsiaalsõotmetele
 - külv teha kohe (1 tunni jooksul)
 - inkubatsioon 33°C mikroaerofiilselt
- Antigeeni määramine
- PCR, GeneProbe
- Uurida patsienti HIV-nakkuse suhtes!

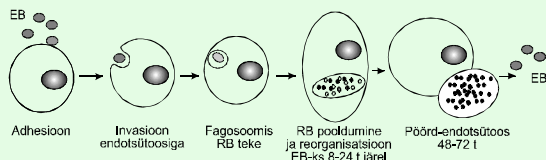


Pehme šanker: ravi

- Tundlikkus varieeruv
- Erütromütsiin 500 mg 4xp. 7p.
- Tseftriaksoon
- Amokitsilliin + klavulaanhape
- Tsiprofloksatsiin

Veneeriline lümfogranuloom: tekitaja

Chlamydia trachomatis
serotüübid L₁, L₂, L₃



Veneeriline lümfogranuloom: epidemioloogia

- Arengumaades levinud
 - Aasia, Aafrika, Lõuna-Ameerika
- Arenenud maades sporaadilised juhud
- Meestel 8...10 x sagedasem kui naistel
- Seksuaalselt ülekantav

Veneeriline lümfogranuloom: kliinik

- Inkubatsiooniperiood 5...21 p.
- 3 staadiumi:
 - Primaarhaavand
 - vähemärgatav, tavaliselt valutu, paraneb ise
 - Meestel koronaalsulkuses
 - Naistel emakakaelal
 - Kahepoolne regionaalne lümfadenopaatia
 - võib olla väga tugev; palavik, külmavärinad, peavalu, kaalulangus, meningoentsefaliit, pneumoonia, polüartriit, *erythema nodosum*
 - Lümfisõlmede abstsedeerumine ja dreeneerumine, fibroos
 - 2...8 nädalat hiljem (ravi puudumisel); hemorraagiline proktiit → perirektaalsed abstsessid, striktuurid, fistulid
- Prognoos äärmiselt varieeruv ja ennustamatu

Veneeriline lümfogranuloom: kliinik



Veneeriline lümfogranuloom: mikrobioloogiline diagnostika

- Algmaterjali mikroskoopia
 - immunofluoresentsmeetod
 - pole võimalik eristada L-serovariante teistest klamüüdiatest!
- Kasvatamine koekultuuris
- PCR, RT-PCR
- Seroloogiline uurimine
 - soovitatavalt paarisseerumid
 - ühekordne tiiter vähemalt 1:64

Veneeriline lümfogranuloom: ravi ja profülaktika

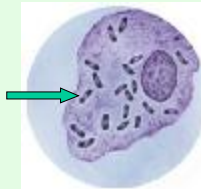
- Tetratsükliin 3 nädalat
- Erütromütsiin 3 nädalat
- Vajadusel kirurgiline ravi

- Profülaktika: turvaseks



Kubemegranuloom: tekitaja *Granuloma inguinale* *Donovanosis*

- ***Calymatobacterium granulomatis***
uue nimega:
- ***Klebsiella granulomatis***
 - Gram(-) pulkbakter
 - Suure kihnuga
 - *Enterobacteriaceae*



Kubemegranuloom: epidemioloogia

- Arenenud maades harva *USA-s 100 juhtu aastas*
- Endeemilised kolded
 - Uus-Gineas, Kariibi mere saartel, Indias
- Meestel 2...10 x sagedamini
- Ülekanne peamiselt seksuaalsel teel
 - ka muud ülekanded võimalikud

Kubemegranuloom: kliinik

- Inkubatsiooniaeg teadmata
 - mõni päev ... mõni kuu
- Naha-alused kõvad sõlmekesed → valitud haavandid → suurenevad aeglaselt → fibroseeruvad
 - kuude, aastatega kuni 5...20 cm
 - naistel labiatel, meestel eesnahal
 - ei muutu mädaseks
 - võimalik sekundaarinfektsiooni lisandumine (→ nekroos, mäda)
 - võib metastaseeruda luudesse, liigestesse, maksa
 - sageli lümfisõlmed suurenenud
 - dif. diagnoos: kasvaja!



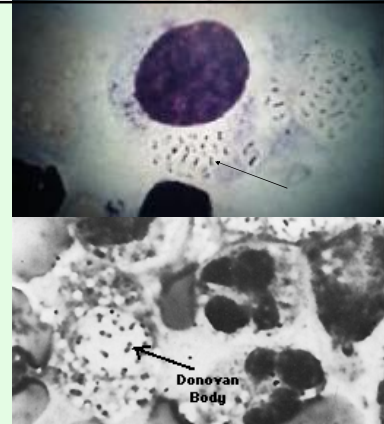
Kubeme- granuloom



Kubemegranuloom: mikrobioloogiline diagnostika

- Uuritav materjal:
 - haavandi kaabe, granulomatoosne kude
- Algmaterjali preparaat
 - Wright'i või Giemsa j.
 - "Donovani kehakesed" – bipolaarselt värvunud suure kihnuga mikroobid pakkidena histiotsüütide sees, kus paljunevad, kuni rakk laguneb
- PCR
- Kultiveerimine väga raske
 - erisõõtmed

"Donovani kehakesed"
(mikro-organismid)
endoteeli-
rakkude
sees



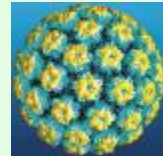
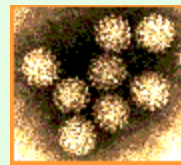
Kubemegranuloom: ravi

- Tetratsükliin
- Ampitsilliin
- Gentamütsiin
- Klooramfenikool
- Erütromütsiin
- TMP-SMX
- Ravikuur 3 nädalat
- Pärast edukat ravi 10...20% retsidiiveerub
 - retsidiivi raviks pikem ravikuur
- Profülaktika pole teada
 - edukas ravi vähendab levimust populatsioonis

Anogenitaalne papilloomiviirusinfektsioon

Human Papillomavirus (HPV)

- DNA-viirus
- Ligi 130 tüüpi DNA hübriidsatsiooni alusel
 - neist 40 infitseerivad genitaaltrakti



Anogenitaalne papilloomiviirusinfektsioon: epidemioloogia

- Laialt levinud
 - USA-s 1 miljon uut juhtu aastas
- Anogenitaalseid infektsioone põhjustavad tüübid on seksuaalselt ülekantavad
 - 70% partnereist tekib haigus
- Võib kanduda sünnituse ajal lapsele
 - lapsel võib tekkida kõri papillomatoos

Eestis 2003.a.
439 juhtu

Anogenitaalne papilloomiviirusinfektsioon: patogenees

- Nakatavad epiteelirakke
- Haiguse tekitamiseks peab viirus jõudma epiteeli basaalkihini
- Keratinotsüütide ja veresoonte proliferatsioon → kondüloomid

Kliinik, histoloogiline leid ja kulg sõltuvad viiruse tüübist

Haigus	HPV tüüp
Teravad kondüloomid	6, 11, 42, 43, 44, 55
Tservikaalne intraepiteeliline neoplaasia	16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56
Buschke-Löwenstein'i tuumor	6, 11
Invasiivne tservikaalne kartsinoom	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56
Häbemekartsinoom	16 (harva 6, 11)
Peenise kartsinoom	16, 18

Anogenitaalne papilloomiviirusinfektsioon: kliinik

- Inkubatsiooniaeg kuni 9 kuud
- **Teravad kondüloomid (*genital warts*)**
 - on kõige enam levinud HPV-st põhjustatud haigus
 - HPV-6 ja HPV-11
 - Tavaliselt asümptomaatiline
 - periooditi punetus ja kihelustunne
 - 70% manifesteerunud juhtudest on nn. subkliinilised – lamedad kondüloomid
 - 30% tüüpilised teravad eksofüütsed kondüloomid

Anogenitaalne papilloomiviirusinfektsioon: kliinik (2)

- Naistel tavaliselt tupevõlvi välimises osas
 - harvem labiatel, kliitoril, tupeesikus, perianaalpiirkonnas, cervix'il
- Meestel kõige sagedamini eesnahal
 - harvem peenisetüvel, skrootumil, perianaalpiirkonnas

- Dif.dgn.: teised proliferatiivsed moodustised!



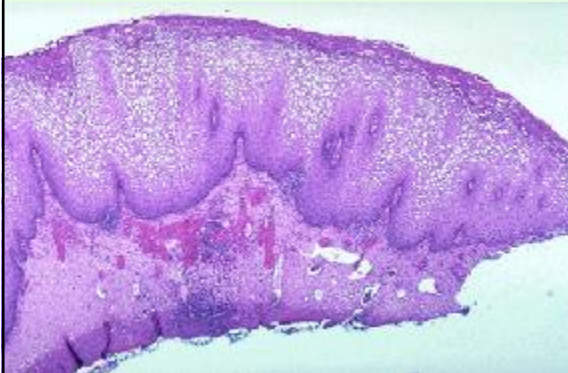
Teravad kondüloomid



Anogenitaalne papilloomiviirusinfektsioon: diagnostika

- Äädikhappe mõjul tekib kondüloomil valge värvus (*acetowhite*)
- Biopsiauring
 - otsitakse koilotsütoosi (rakuplasma vakuolisatsiooni)
- **PCR** - võimaldab määrata viiruse tüüpi
- Koekultuurides ei kasva

Koilotsütoos emakakaelas



Anogenitaalne papilloomiviirusinfektsioon: ravi

- Ravi eesmärgiks on sümptomaatiliste kondüloomide eemaldamine.
 - Ravi ei välista retsidiivide võimalust ja ei kõrvalda viirust organismist.
- Ilma ravita võivad kondüloomid iseeneslikult taandareneda, säilida muutumatult või suureneda.
- Kui HPV-infektsioon kulgeb subkliiniliselt, siis ei ole ravimine vajalik ja piirduakse jälgimisega.
 - Tsütoloogilisi uuringuid korratakse 4-6 kuu tagant.
 - Jälgimine peaks kestma 2 aastat
- Seksuaalpartnerite ravimine ei ole vajalik.

Anogenitaalne papilloomiviirusinfektsioon: ravi

- Tsütotoksilised ained lokaalselt
 - Imikvimood (5% kreem) *Aldara*
 - Podofüllotoksiin (0,5% lahus) *Wartec*
 - Podofüllotoksiin (0,15% kreem)
- Füüsilised ravimeetodid:
 - Krüoterapia (vedel lämmastik)
 - Elektrokoagulatsioon
 - Silmuskonisatsioon
 - Laserterrapia
 - Kirurgiline eemaldamine

HPV vaktsiin

2006.a.

Gardasil (Merck & Co)
4-valentene

- Kahevalentne HPV 16/18 vaktsiin
- Neljavalentne HPV 6/11/16/18 vaktsiin
- HPV 16 ja 18 põhjustavad 70% emakakavähkidest
- HPV 6 ja 11 põhjustavad 90% kondüloomijuhtudest
- Soovitatakse vaktsineerida 11-12 a. tüdrukuid
 - vaktsineerida võib alates 9. eluaastast
 - vaktsineerimine on soovitatav ka 13-26 a. naistele, kes ei ole varem vaktsineeritud või kes ei ole saanud kõiki kolme annust
 - uuringuid vaktsiini efektiivsusest meestele ei ole tehtud
- Vaktsiini manustatakse i/m 3 annuses (0., 2. ja 6. kuul)

Nakkuslik mollusk *Molluscum contagiosum*

Molluscum contagiosum virus

DNA-viirus

Fam. *Poxviridae*

Genus *Molluscipoxvirus*

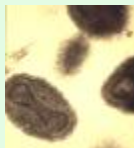
Species *Molluscum contagiosum virus*



Viirusel 4 tüüpi

1 – kõige sagedasem

2 – sageli seksuaalselt leviv



Nakkuslik mollusk: epidemioloogia

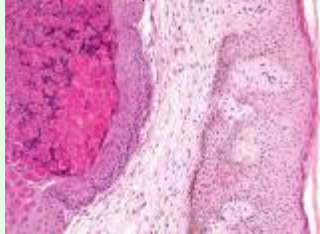
- Kõikjal maailmas
 - eriti sageli Uus-Ginea ja Aafrika lastel (1...10 a.)
 - suhteliselt palju ka arenenud maades
- Levib
 - sugulisel teel
 - nahakontaktil
 - sh. autoinokulatsioon
 - nahavigastuste kaudu
 - ühise käteräti kaudu
 - ujumisbasseinide kaudu



Nakkuslik mollusk: kliinik

- Inkub. 2 nädalat ... 6 kuud
- Kindlapiirilised kõrgenenud lihavarvi sõlmekesed nahal
 - 2...5 mm
 - kõigis kehapiirkondades, v.a. peapesad ja tallad
 - võivad persisteerida kuid ja aastaid
 - tõenäoliselt paljuneb viirus ainult epidermises

Histoloogiline leid: intratsellulaarsed eosinofiilsed inklusioonid (*molluscum bodies*), mis sisaldavad viirust



Nakkuslik mollusk: mikrobioloogiline diagnostika

- Diagnoos on peamiselt kliiniline
- Uuritav materjal
 - Veeniveri seroloogiliseks uuringuks
 - Sõlmekestes materjal DNA-uuringuks
- Antikehade määramine vereseerumis
- PCR
- Koekultuurides ja katseloomades ei kasva

Nakkuslik mollusk: ravi

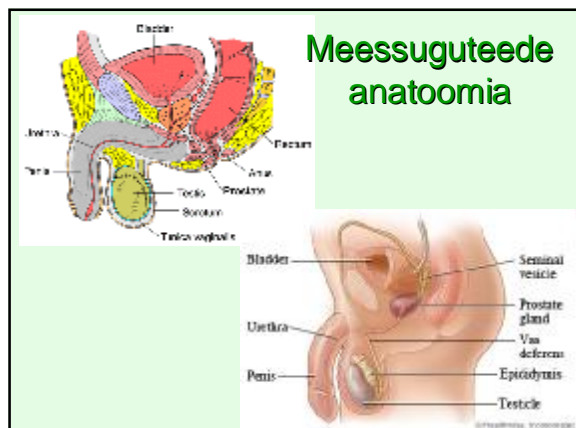
- Sõlmed kaovad ilma ravita 2...3 kuu jooksul
- Auto-inokulatsioon võib kulgu pikendada
- Kirurgiline eemaldamine
- Laserravi
- Töötlemine vedela lämmastikuga
- Imikvimood
- Podofüllotoksiin
- Tsütostaatikumid süsteemselt

Väljaravimine võimatu

Suguteede- infektsioonide mikrobioloogia VI



Meessuguteede anatomia



Meessuguteede füsioloogia

- Testistel on 2 funktsionaalset komponenti:
 - Seemnetorukesed – toodavad spermat
 - Interstitsiaalsed rakud – toodavad hormone
- Spermid transporditakse pärast tootmist
 - testisest *epididymis*'esse,
 - seejärel *vas deferens*'i.
- Ejakulatsiooniks vajalik energia saadakse peamiselt fruktoosist, mida toodavad seemnepõiekesed.
- Seemnepõiekesed toodavad ka mitmeid proteiine, mis koaguleerivad ejakulaadi.
- Uuesti veeldub see 5-30 min pärast ejakulatsiooni prostata proteolüütiliste ensüümide toimel.

Meessuguteede kaitsemehhanismid

- Enamik infektsioone astsendeerub ureetra kaudu → **uriini ja sperma vool** pakub mõningast kaitset
- Zn-sisaldav polüpeptiid **prostatic antibacterial factor** – tähtsaim prostata toodetav kaitsefaktor
- **Leukotsüüdid**
 - fagotsüteerivad mikroobe, aga ka ebanormaalseid sperme
- Prostatiidi korral mitmed kaitsefaktorid muutunud:
 - Zn ↓ Ca ↓ sidrunhape ↓ spermiin ↓
 - Prostataõre suurenenud pH
 - Muutused prostataensüümides
 - Ig ↑ prostatasekrees, eriti IgA
 - IL-6 ↑

Uretras on olemas resident-mikroflora

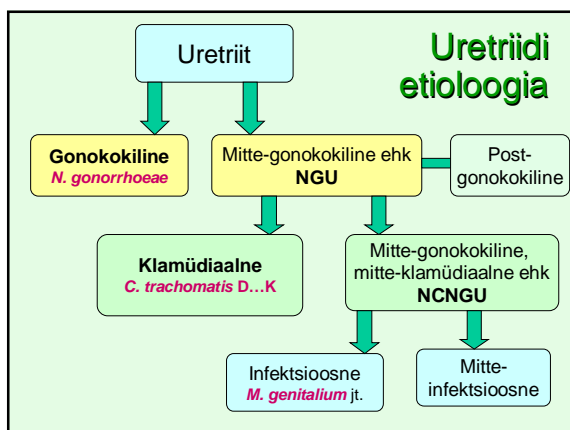
- Stafülokokid (koagulaas-negatiivsed, v.a. *S. saprophyticus*)
- Streptokokid (mittehemolüütilised ja *viridans*-streptokokid)
- Laktobatsillid
- Korünebakterid
- Saprofüütsed *Neisseria sp.*
- Anaeroobsed kokid
- *Propionibacterium sp.*
- Anaeroobsed Gram(-) pulkbakt.
- Kommensaalsed mükobakterid
- Kommensaalsed mükoplasmad
- *Enterobacteriaceae*
- Pärmseened

Uretriit

- Uretriidi tekitajad on seksuaalselt ülekantavad
- Sageli leitakse mitu tekitajat korraga



4 miljonit juhtu
USA-s igal aastal



NCNGU etioloogia

st kui ei leita gonokokki ega klamüüdiat

Sageli jääb
patogeen
leidmata

- *Mycoplasma genitalium*
- *Trichomonas vaginalis* (>50% asümptomaatilised!)
- Teised mükoplasmad
- Herpesvirus
- Papillomavirus
- Gram-negatiivsed bakterid (*coliforms*)
 - diabeediga või fimosisiga meestel, homoseksuaalidel, pärast traumat või kateteriseerimist, vanematel meestel
- Teised mikroobid – tähtsus lõplikult tõestamata
 - *Haemophilus parainfluenzae*, *Bacteroides ureolyticus*, *N. meningitidis*, *Clostridium sp.*, *M. catarrhalis*, korünebakterid, *G. vaginalis*, adenovirus jne.

Mükoplasma ja uretriit

- **Ureaplasma sp.**
 - Oletatavalt põhjustab uretriiti ainult esmasel kontaktil. Hiljem põhjustab asümptomaatilist kolonisatsiooni
 - 0...56% tervetel meestel
 - 5...46% uretriidiga meestel
- **M. hominis**
 - Esineb harva meessuguteedes.
 - Veenvad tõendid seosest NGU-ga puuduvad
- **M. genitalium**
 - Väga tõenäoliselt on seotud uretriidiga
 - 8...45% NCGU-patsientidel
 - 19...27% korduva uretriidiga patsientidel
 - 0...9% tervetel meestel

Postgonokokiline uretriit (PGU)

- Mõnedel patsientidel, kes on saanud gonorröa ravi ühe doosina, kaovad sümptomid kiiresti, kuid mõne päeva pärast tekivad taas. Mõnel patsiendil sümptomid ei kaogi täielikult, kuid vähenevad.
 - voolus tavaliselt limane või limane-mädane
 - võib kaasneda kerge düsuuria
- **Põhjuseks topeltinfektsioon:**
 - Gonorröa + klamüüdiad ja/või mükoplasma**
 - gonorröa raviks sageli kasutatavad beeta-laktaamid ei mõju klamüüdiale ega mükoplasmadele
 - NGU inkubatsiooniaeg tavaliselt pikem
 - Klamüüdiainfektsioon kaasneb 20-50%

Kliiniline pilt: gonokokiline uretriit

– Inkubatsiooniaeg 2-7 p.
– 75% 4 p.

– Düsuuria, mädane voolus



– Kuni 50% meestest asümptomaatilised
– Ravimata juhtudel 95% patsientide sümptomid kaovad 6 k jooksul, kuid patsient jääb nakkusohhtlikuks

Kliiniline pilt: mitte-gonokokiline uretriit (NGU)

– Inkubatsiooniaeg 4-21 (2-35) p.

– Düsuuria

- vahelduv
- sageli kaasneb sügelus

– Voolus selgem ja vähesem



– Kuni 50% meestest asümptomaatilised
– Ravimata juhtudel 30-70% patsientide sümptomid kaovad 1-3 kuu jooksul, kuid nakkusohht püsib

Arenenud maades on NGU sagedasem kui gonokokiline uretriit.
Arengumaades on gonokokiline uretriit sagedasem.

Uretriit: sagedasemad komplikatsioonid

- Epididümiit, epididümo-orhiit, prostatiit
- Dissemineeritud infektsioon (*N. gonorrhoeae*)
- Ureetra striktuur
- Rektaalsed infektsioonid
- Reiteri sündroom
 - artriit
 - uretriit
 - konjunktiviit

Komplikatsioonid on kõige sagedamini seotud *C. trachomatis* ja *N. gonorrhoeae* infektsioonidega

Uretriit: diagnoos

Uretriidi diagnoos tuleb kinnitada laboratoorsete uuringutega

- Anamnees
 - kaebused (düsuuria, düskomfort, voolus)
 - seksuaalkontaktid
- Ureetra uurimine
 - mitte varem kui 4 h pärast urineerimist
- Ureetrairitise võtmine uuringuks
 - spontaanne eritis vaatluse käigus
 - tampooniga võetud materjal 2 cm sügavusest
- Alternatiivne uuritav materjal: esmasuriin, kui tehakse PCR
 - NB! Esimesed tilgad vajalikud! Kindlasti ei sobi keskjoauriin.
- Põletiku määramine
 - Ureetrairitise mikroskoopia:
 - >5 PMN mikroskoobi HPF vaateväljas ja/või
 - Esmasuriini mikroskoopia:
 - >10 PMN mikroskoobi HPF vaateväljas
 - Leukotsüütide esteraas (LE) test esmasuriinist
 - LE testi tagasihoidlikuma tundlikkuse tõttu tuleb eelistada mikroskoopilist uuringut
- Tekitaja määramine
 - *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Chlamydia trachomatis*
 - teised

PRU: mida teha

- Dokumenteerida põletiku olemasolu
- Täiendavad mikrobioloogilised uuringud
 - *T. vaginalis*, *Herpes simplex virus*, *M. genitalium*, tetratsükliin-resistentne *U. urealyticum*, adenoviirus ...
 - Välistada persisteeruv *N. gonorrhoeae*
- Kontrollida prostatiidi võimalust
 - paljudel prostatiidi patsientidel esinevad kliinilised ureetriidi tunnused negatiivse leiuga mikrobioloogiliste uuringute foonil
- Täiendavad uroloogilised uuringud mitte-infektsioosete haiguste avastamiseks
- Kui patsient ei järginud eelnevalt ordineeritud raviskeemi ja/või reinfektsiooni ei saa välistada, **korrata ureetriidi ravi**
- Kui patsient järgis eelnevalt ordineeritud raviskeemi ja re-infektsioon on välistatud:
 - Metronidasool või tinidasool + asitromütsiin
 - Metronidasool + erütromütsiin

Balaniit

- Balaniit on eesnaha ja peenise pea põletik
- Sageli seotud hügieenireeglite rikkumisega
 - liiga vähene või ülemäärane pesemine
- Etioloogia on mitmekesine ja suures osas teadmata
 - *Candida* sp
 - Aeroobsed bakterid
 - Anaeroobsed bakterid
 - Viirused
 - Mitteinfektsioosne
 - Nahahaigused (psoriaas, *lichen planus* jt.)
 - Boweri haigus (intraepidermaalne kartsinoom)
 - skleroseeriv balaniit
 - suhkurtõbi



Balaniit: kandida

- Erütematoosne lööve ebamugavuse ja/või sügelusega
- Diagnoos:
 - Materjal võtta eesnaha alt
 - Mikroskoopia koos KOH-testiga
 - Külv
- Ravi:
 - Lokaalne (klotrimasool, mikonasool, ketokonasool)
 - Alternatiiv: flukonasool suu kaudu
- Partnerid:
 - Kandida-balaniit on enamasti partnerilt saadud, seetõttu on soovitatav partnerit kontrollida ja ravida. Meeste kandida-balaniit tekib tavaliselt perioodil, kui naisel on ägenemine, st kandida hulk tupes on suur.
- Ravijärgne kontroll:
 - Enamasti ei ole vajalik
 - Korduvate ägenemiste korral kontrollida soodustavaid faktoreid (suhkurtõbi, laia spektriga antibiootikumid, immuunpuudulikkus, reinfektsioon partnerilt)



Balaniit: anaeroobid

- Halvalõhnaline eritis, põletik ja turse peenise pea piirkonnas, pindmised erosioonid, vahel kubeme lõmfisõlmede suurenemine.
- Diagnoos:
 - Mikroskoopia (spiroheedid, fusiformsed bakterid, segamikrofloora)
 - Külv
- Ravi:
 - Metronidasool
 - Alternatiivravi:
 - Amokitsilliin + klavulaanhape
 - Klindamütsiin-kreem
- Partnerid:
 - Soovitatav kontrollida suguteede põletike suhtes
- Ravijärgne kontroll
 - Vajalik nähtude püsimisel või suguhaiguse kahtluse korral

Balaniit: aerobid

- Väga mitmekesine kliiniline pilt – minimaalsest punetusest kuni tugeva turse või eesnaha lõhenemiseni.
- Diagnoos:
 - Aeroobne külv
- Ravi:
 - Vastavalt antibiogrammile
 - Erütromütsiin
 - Futsidiin
 - Amokitsilliin+klavulaanhape
 - Klindamütsiin
- Partnerid:
 - Soovitatav kontrollida suguteede põletike suhtes
- Ravijärgne kontroll
 - Vajalik nähtude püsimisel või suguhaiguse kahtluse korral

Balaniit: papilloomiviirus

- Difuusne erüteem või papilloomid
- Diagnoos:
 - Viiruse määramine
 - Histoloogiline leid
- Ravi:
 - Podofüllotoksiin
 - 5-fluoruratsiil
- Partnerid:
 - Informeerida võimaliku HPV-infektsiooni suhtes
- Ravijärgne kontroll
 - Hinnata tulemust 1 kuu möödudes



Epididümiit



Epididüümise ehk munandimanuse põletik
Vahel kaasneb orhiit (epididümo-orhiit)

Etioloogia:

- Enamasti **infektsioosne** - astsendeerub ureetrast, prostatast või põiest
 - Seksuaalselt ülekantav
 - Mittespetsiifiline bakteriaalne
- **Mitteinfektsioosne**
 - Trauma või keemilise ärrituse järel

USA-s 600 000
arstivisiiti aastas

Seksuaalselt ülekantud epididümiit

- Kaasneb sageli **uretriidiga**
 - *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* jm.
- Sageli viimasest vahekorrast möödas 10 päeva (1...45 p)
- **Komplikatsioonid:**
 - Abtsess
 - Testise infarkt
 - Krooniline epididümiit
 - Viljatus

Enamasti noortel
meestel (< 35 a.)

Mittespetsiifiline bakteriaalne epididümiit (1)

- Kaasneb **uroidinfektsioonide või prostatiidiga**
 - Peamiselt Gram- bakterid
 - *E. coli*, teised *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* jt.
 - Teised mikroorganismid harva
 - Gram+ bakterid
 - Tuberkuloosne epididümiit
 - on meeste genitaaluberkuloosi kõige sagedasem vorm (orhiit ja prostatiit on harvemad)
 - Süüfilis, brutselloos
 - Süsteemsed mükosid
 - blastomükos

Peamiselt vanematel
meestel (>35 a.)

Mittespetsiifiline bakteriaalne epididümiit (2)

- **Risikafaktorid:**
 - kateteriseerimine
 - urotrakti operatsioonid
 - Põletik võib järgneda ka nädalaid või isegi kuid hiljem!
 - urotrakti väärarengud
 - äge või krooniline prostatiit
- **Komplikatsioonid:**
 - Testise infarkt
 - Skrootumi abstsess
 - Püotseele
 - Krooniline skrootmisiinuse dreenerumine
 - Krooniline epididümiit
 - Viljatus

Epididümiit: kliiniline pilt

- Tavaliselt ühepoolne
- Haigestunud poole skrootumil valulik turse
- Algas suhteliselt äge
- Võib esineda palavik
- Prostatiidi, uretriidi või uroidinfektsiooni sümptomid (sageli puuduvad!)



Epididümiit: diagnoos

- **Uuritav materjal**
 - Ureetrast tampooniga
 - Esmasuriin
 - Keskjoauriin
- **Mikrobioloogiline diagnostika**
 - Grami preparaat
 - Haigustekitaja isoleerimine
 - Uuring klamüüdiale
- **Hoolikas anamnees**
 - hiljutise uretriidi, prostatiidi, uroidinfektsioonide ja seksuaalkontaktide osas

Epididümiit: ravi

- Seksuaalselt ülekantud:
 - Gonorröa ja/või klamüdioosi ravi (+ partneri raviga!)
- Mittespetsiifiline:
 - Alustada laia spektriga antibiootikumiga
 - fluorokinoloonid
 - Jätkata vastavalt antibiogrammidele
 - Voodirežiim, analgeetikumid, jääkotid
 - Raskematel juhtudel hospitaliseeritud patsientidele vahel vajalik parenteraalne ravi: aminoglükosiid+ampitsilliin või tsefalosporiin
 - Mõnikord vajalik kirurgiline korrigeerimine

Orhiit ehk munandipõletik

- Oluliselt harvem kui prostatiit või epididümiit
- Etioloogia
 - Enamasti hematogeenne viirusinfektsioon:
 - **Mumpsiviirus**
 - Coxsackie B viirus
 - Harvem:
 - Püogeenne:
 - *E. coli*, teised *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, streptokokid, stafülokokid, riketsiad, või parasiidid
 - Granulomatoosne:
 - aktinomükoos, seened, tuberkuloos, süüfilis
 - Mitteinfektsioosne: trauma, torsioon

Mumpsiga seotud orhiit

- Tekib 20-30% meestest pärast puberteeti esineva mumps korral
 - lastel põhjustab mumps orhiit väga harva
- Patogenees: mumps levib hematogeenselt
- Kliiniline pilt:
 - 2/3 ühepoolne
 - Algab paar päeva pärast parotiidi algust
 - Kliiniline kulg väga erinev
 - Nõrgad sümptomid (kerge turse, jäikus), taandub 4-5 päevaga
 - Tõsised nähud, valu, kõrge palavik, võib kesta 3-4 nädalat
- Postinfektsioosne atroofia 50% → võib tekkida viljatus



Püogeenne orhiit

- Kliiniline pilt: tavaliselt valu ja turse
- Patogenees: saab tõenäoliselt alguse epididümisest
- Komplikatsioonid:
 - Testise infarkt
 - Abstsess
 - Pütseele

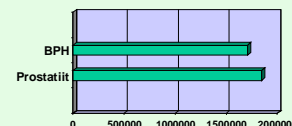


Orhiit: ravi

- Mumps korral spetsiifiline ravi puudub
- Püogeense või granulomatoosse korral parenteraalne ravi
 - soovitatavalt patogeeni-spetsiifiline
- Komplikatsioonid võivad vajada kirurgilist ravi

Prostatiit ehk eesnäärmepõletik

Iga teine mees põeb vähemalt korra elus prostatiiti.



- Esineb igas eas, enamasti fertiilses eas
- Sageli seostub seksuaalse aktiivsusega
- Ravi leevendab sümptome sageli ajutiselt
- Tagajärjeks võib olla viljatus

Prostatiit – klassifikatsioon 1978

1. Äge bakteriaalne prostatiit
2. Krooniline bakteriaalne prostatiit
3. Krooniline mittebakteriaalne prostatiit
4. Prostatodüünia



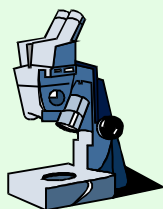
Prostatiit – klassifikatsioon 1995 (alates 1999 ametlik)



- NIH I. Äge bakteriaalne prostatiit** äge prostata-infektsioon
- NIH II. Krooniline bakteriaalne prostatiit** korduv prostata-infektsioon
- NIH III. Kroonilise mittebakteriaalse prostatiidi/ kroonilise väikevaagna valu sündroom**
- A. Põletikuline** leukotsütaarne reaktsioon
 - B. Mittepõletikuline** leukotsütaarne reaktsioon puudub
- NIH IV. Asümptomaatiline põletikuline prostatiit** leukotsütaarne reaktsioon

Bakteriaalse prostatiidi (NIH I, II) klassikalised tekitajad:

- *Escherichia coli* (kuni 80%)
- teised *Enterobacteriaceae*
- *Pseudomonas sp.*
- enterokokid
- *Staphylococcus aureus*



Äge bakteriaalne prostatiit

- Palavik
 - Külma värinad
 - Alaseljavalu
 - Kõhuvalu
 - Perineumivalu
 - Düsuuria
 - Uriini retensioon
 - Valu ejakulatsioonil
 - Valu defekatsioonil
- Lisaks võivad esineda:
- Veri uriinis
 - Uriineerimise sagenemine, urgentsus
 - Raskused urineerimisel
 - Halvalõhnaline uriin
 - Valu testistes
 - Veri spermas

Äge bakteriaalne prostatiit: ravi

- Voodirežiim
- Analgeetikumid
- Vedeliku manustamine (infusioon)
- Alustada viivitamatult empiirilise raviga
 - Võib alustada ambulatoorselt suukaudse raviga
 - fluorokinoloon 14...28 päeva
 - Kui seisund ei parane, siis hospitaliseerida ning parenteraalne ravi
 - fluorokinoloon + gentamüsiin, penitsilliin, tsefalosporiin III pk.
 - Antibio grammi saabudes vajadusel ravi korrigeerimine

Kroonilise prostatiidi / kroonilise väikevaagna valu sündroom (NIH III):

Krooniline valu või düskomfort vaagnapiirkonnas vähemalt kolmel kuul viimase 6 kuu jooksul, millega kaasnevad urineerimishäired ja elukvaliteedi langus, sageli ka seksuaalne düsfunktsioon.

- Puudub üldiselt aktsepteeritud definitsioon
- Puudub ühtne diagnoosi- ja raviprotokoll

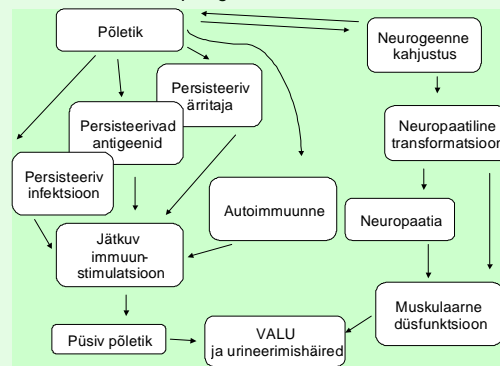
NIH Workshop on Chronic Prostatitis – 1995
Chronic Prostatitis Collaborative Research Network – 1997
NIH International Prostatitis Collaborative Network workshop – 1998

Ka kroonilise prostatiidi / kroonilise väikevaagnavalu sündroomi (NIH III) põhjustajaks võivad olla mikrobid:

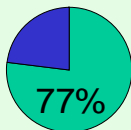
- müko- ja ureaplasmad
- *Chlamydia trachomatis*
- halvastikultiveeritavad korünebakterid
- koagulaas-negatiivsed stafülokokid
- obligatsed anaeroobid
- mittekultiveeritavad bakterid
- *Trichomonas vaginalis* jt. parasiidid
- viirused (HSV, CMV)
- mükobakterid (BCG)
- gonokokid
- seened (süsteemsed, kandidoos)



Kroonilise prostatiidi/kroonilise väikevaagnavalu sündroomi võimalik patogenees (Nickel, 2002 järgi)



77% prostatiidiga patsientide prostatas on avastatud prokarüootset rRNA-d kodeerivaid DNA segmente.



(Uuriti prostatabiopsiaid PCR-meetodil)
Krieger *et al.*, 1996

Prostatas puudub residentmikrofloora.

(Tõestatud PCR-meetodil organdoonorite prostataid uurides).
Hochreiter *et al.*, 2000

Ureetra resident-mikrofloora

- Stafülokokid (koagulaas-negatiivsed, v.a. *S. saprophyticus*)
- Streptokokid (mittehemolüütilised ja *viridans*-streptokokid)
- Laktobatsillid
- Korünebakterid
- Saprofüütsed *Neisseria sp.*
- Anaeroobsed kokid
- *Propionibacterium sp.*
- Anaeroobsed Gram(-) pulkbakt.
- Kommensaalsed mükobakterid
- Kommensaalsed mükoplasmad
- *Enterobacteriaceae*
- Pärmseened

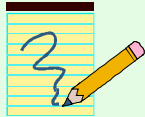
Seega on mitteinvasiivsel teel saadud materjalide puhul (fraksioneeritud uriin, sperma) uuringutulemuste interpretatsioon raskendatud **residentmikrofloora** olemasolu tõttu.

Prostatiidi võimalikud tekkeviisid

- uretriidi astsendeerumine
- infitseeritud uriini refluks prostatajuhasse
- rektaalsete bakterite invasioon otse või lümfogeenselt
- hematogeenne infektsioon


Kroonilise prostatiidi/kroonilise väikevaagnavalu sündroomi mitteinfektsioossed põhjused

- põiekaela düsfunktsioon, uriini refluks
- uraadi ja kreatiini kõrge tase prostata sekreedis
- vaagnapiirkonna traumad
- neuropaatia
- immunoloogilised põhjused
- psühhosomaatilised häired

Küsimustik prostatidi- haigete vaevuste täpsus- tamiseks 	Prostatiit Punetus kusiti otsal Eritis kusetorst Valu, ebamugavus alaseljas Valu, ebamugavus munandite ja pärasoole vahel Valu, ebamugavus alakõhus Valu, ebamugavus pärasoole piirkonnas Valu, ebamugavus munandites Valu, ebamugavus peenises
	Prostata suurenemine Valu, ebamugavus kusemisel Põis ei tühjene täielikult Sagunenud kusemine (<2 t vahega) Kusejuga katkeb korduvalt Kusetungi ei saa edasi lükata, raske pidada Kusejuga on nõrk Peab punnitama kusemise alguses Oõsel peab kuset käima
	Seksuaalhäired Ereksioon kipub enneaegselt ära vajuma Valu seemnepurse ajal või järel Ereksiooni teke on raskenenud Spermis on verd Huvi seksi vastu on vähenenud Lig varane seemnepurse Raske jõuda seemnepurskeni Valulikul erektsioonid
	Psühhosomaatiline Üldine nõrkustunne Kiire väsimine Tõdvõime langus Valu liigestes Seljavalu Peavalu Ülemäärane higistamine Unehäired Jalgaide ja käte külmetamine Valu, raskustunne jälgades

Missugune peaks olema uuritav materjal prostatiidi kahtluse korral?

- Prostatabiopsia ?
 - Tehniliselt keerukas, patsiendile ebamugav ja ohtlik
- Fraktsioneeritud uriin (Stamey või Nickeli test)
 - Prostatasekreet
 - Prostata-massaaži-järgne uriin
- Sperma
 - 5-10% munanditest ja munandimanusest
 - 30% eesnäärrest
 - 60% seemnepõiekestest



4 klaasi test (Stamey, Meares, 1968)

1. klaas - esimesed 5-10 ml uriini (VB-1)
2. klaas - keskjoauriin 5-10 ml (VB-2)
3. klaas - prostatasekreet (EPS)
4. klaas - esimesed 5-10 ml uriini pärast prostatamassaaži (VB-3)

Igast klaasist:

- * kvantitatiivne külv
- * sademe mikroskopeerimine

Prostatiit: leukotsütoos 3. ja/või 4. klaasis (>10 /HPF)
Bakteriaalne prostatiit: 3. ja/või 4. klaasis 10 x rohkem mikroobe kui 1. klaasis, 2. klaas steriilne

2 klaasi test (Nickel, 1996)

1. klaas - keskjoauriin 5-10 ml (pre-M)
2. klaas - esimesed 5-10 ml pärast prostatamassaaži (post-M)

Mõlemast klaasist:

- * kvantitatiivne külv
- * sademe mikroskoopia

Prostatiit: leukotsütoos post-M uriinis
Bakteriaalne prostatiit: post-M uriinis 10 x rohkem mikroobe kui pre-M uriinis

Mikrobioloogia laborisse saabuv sperma on reeglina leukotsütoospermiline:

- Prostatiidisümptomitega patsient - **NIH I, NIH II, NIH IIIA**
- Kaebusteta, kuid leukotsütoospermiline patsient - **NIH IV**

Vastavalt WHO soovitusel loetakse spermat leukotsütoospermiliseks, kui seal on:

- 1 miljon leukotsüüti / ml või
- 0.5 miljon neutrofiili / ml või
- 1000 ng/ml PMN-elastaasi

Enamasti on leukotsüütide hulk ja mikrobioloogilise uuringu tulemused väga halvas korrelatsioonis

Võimalikud põhjused:

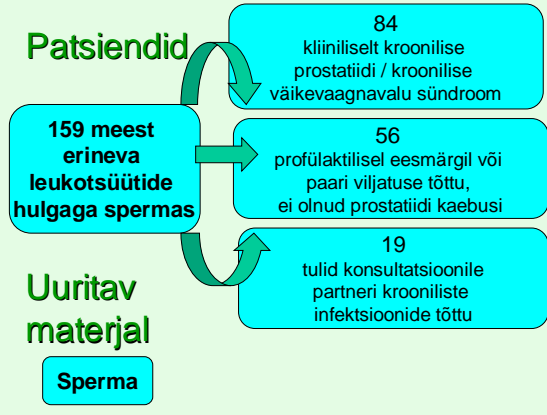
- Rutiinsete meetoditega (aeroobsed külvid) jääb palju mikroobe määramata
- Puuduvad ühtsed hindamiskriteeriumid
- Ureetras on olemas normaalne mikrofloora

Projekt prostatiidi etioloogia uurimiseks:
TÜ mikrobioloogia instituut
TÜK androloogia kabinet
TÜK Ühendlabor

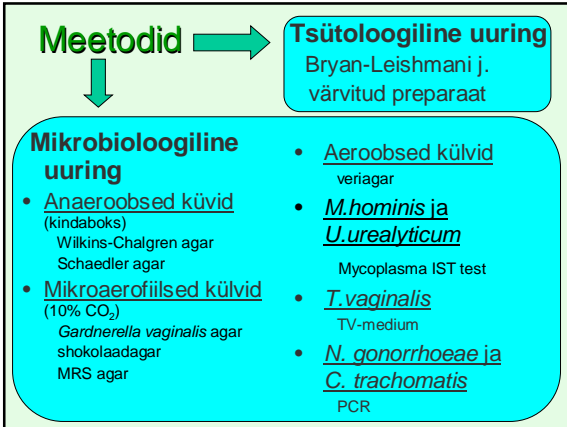


- Selgitada seos sperma leukotsüütide hulga ja kvantitatiivse mikrobioloogilise uuringu tulemuste vahel
 - Määrata minimaalne leukotsüütide hulk, mis vastab olulisele bakteriospermiale
- Hinnata sperma mikrofloorat erinevate diagnooside korral

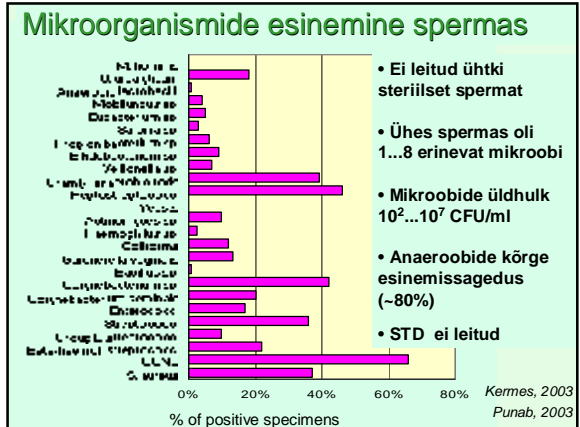
Patsiendid



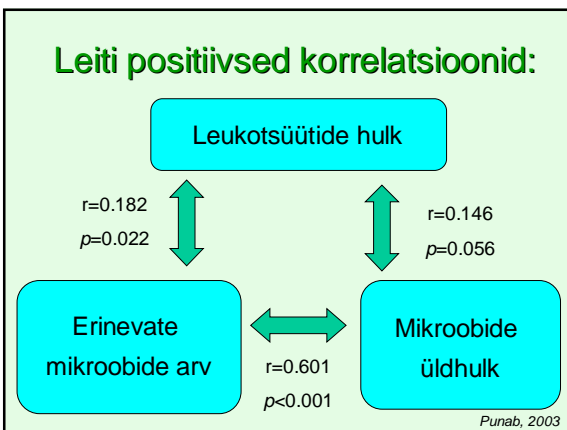
Meetodid



Mikroorganismide esinemine spermas



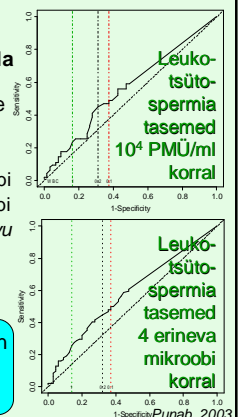
Leiti positiivsed korrelatsioonid:



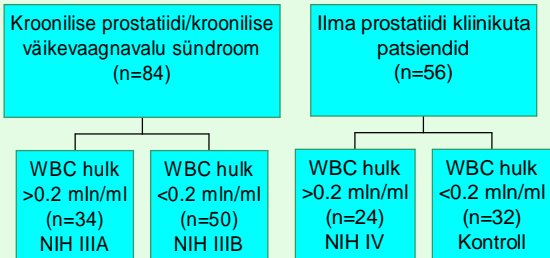
- WHO leukotsütospermia piir 1 miljon WBC/ml oli väga madala tundlikkusega kõrge ja madala mikroobide üldhulgaga patsientide eristamiseks.

- <10⁴ PMÜ/ml - 3.05 (med 3) mikroobi
 - ≥10⁴ PMÜ/ml - 4.78 (med 5) mikroobi
- Seega võib erinevate mikroobide arvu kasutada bakteriospermia täiendava parameetrina.

- Tundlikkuse/spetsiifilisuse suhe on oluliselt optimaalsem 0.2 miljoni WBC/ml juures.



Patsientide ümbergrupeerimine



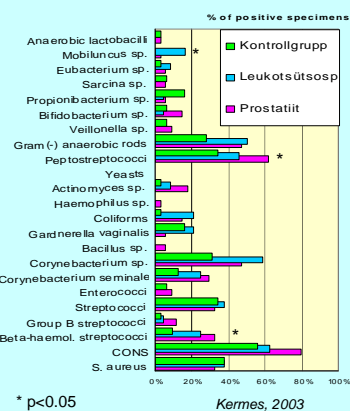
Mikroobide üldhulk spermas (PMÜ/ml)

	Piirid	Mediaan	p
NIH IIIA	10 ² ...10 ⁷	5 x 10 ⁴	p=0.010
NIH IIIB	10 ² ...10 ⁷	10 ⁴	
NIH IV	10 ² ...10 ⁷	5 x 10 ⁴	p=0.013
Kontroll	10 ² ...10 ⁷	10 ³	

Erinevate mikroobide arv spermas

	Piirid	Keskmine	Mediaan	p
NIH IIIA	2...8	4.7	5	p=0.005
NIH IIIB	2...8	4.1	4	
NIH IV	2...8	5.0	5	p=0.015
Kontroll	1...7	3.5	3	

Mikroorganismide esinemis-sagedus erinevate diagnoosidega meestel

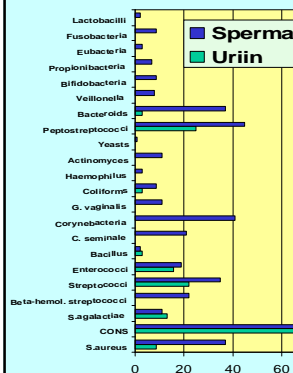


NB! Enamikul meestest oli anaeroobsete bakterite koguhulk võrdne või ületas aeroobide hulka

	Uuringute arv, milles ...		
	Aeroobid > anaeroobid	Aeroobid = anaeroobid	Aeroobid < anaeroobid
Prostatit (leukots. +)	14	6	14
Leukotsütspermia	9	9	6
Kontrollgrupp	11	9	12

Kermes, 2003
Punab, 2003

Sperma ja esmasuriini võrdlus



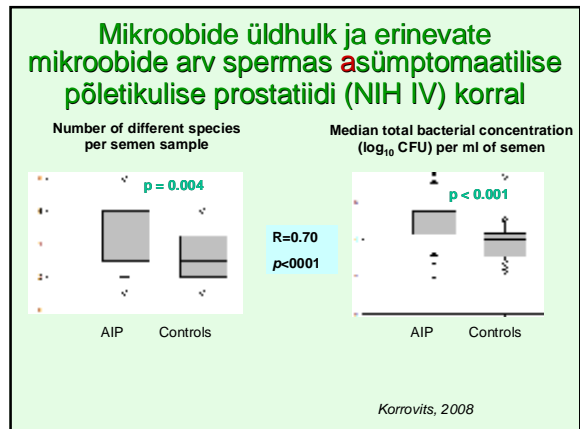
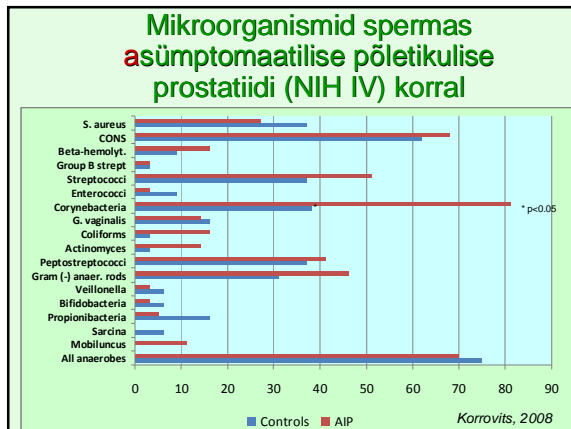
Leiti 6 (19%) steriilset uriini.

Uriinis oli:

- oluliselt vähem erinevaid mikroobe (median 1 vs median 4, p<0.001)
- oluliselt väiksem mikroobide üldhulk (median 10² CFU/ml vs median 10⁴ CFU/ml, p<0.001)

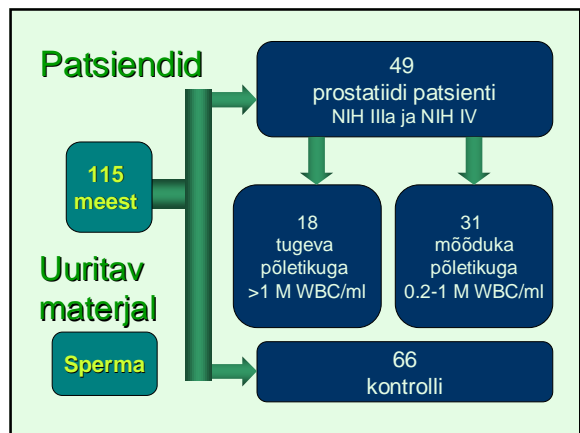
Vaid 37% mikroobe langesid spermas ja uriinis kokku. Anaeroobe, *C. seminale*, teisi korünebaktereid, beta-hemol. streptokokke esines uriinis oluliselt harvem.

enamik sperma mikroobe ei pärine uretrast.



Korüneformsed bakterid

Gram-positiivsed
 Ebakorrapärase kujuga pulgad
 Aeroobsed
 Liikumatud
 Eosteta
 Sageli kuuluvad normaalsesse mikrofloorasse
 Samas alahinnatakse sageli nende patogeenset potentsiaali
 Leitakse järjest sagedamini kliinilistest materjalidest: bakterieemia, meningiit, peritoniit, endokardiit, nahainfektsioonid, vöörkehainfektsioonid, infektsioonid immuunkomprimeeritud patsientidel



Meetodid

Tsütoloogiline analüüs
 Bryan-Leishman'i preparaat leukotsüütide määramiseks

Mikrobioloogiline analüüs
 Korünebakterite isoleerimine:
 Kvantitatiivsed külvid 6 söömele: korünebaktereid leiti veriagarilt, shokolaadagarilt ja Wilkins-Chalgren söötmelt.
 Korünebakterite identifitseerimine:
 • Morfologia (Gram stain)
 • Katalaasitest
 • beta-glükuronidaasi aktiivsus *C. seminale* samastamiseks
 • API Coryne (bioMérieux)

Ravimitundlikkuse määramine E-test meetodil

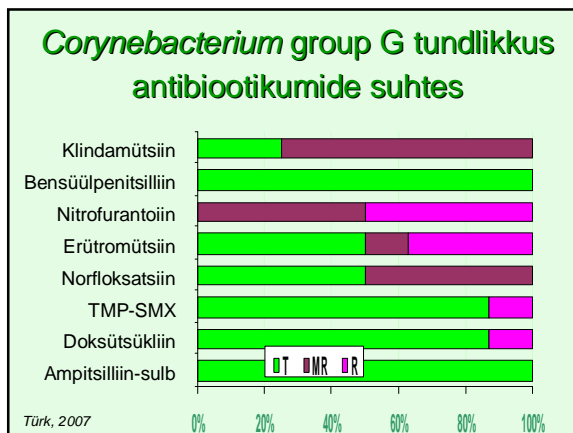
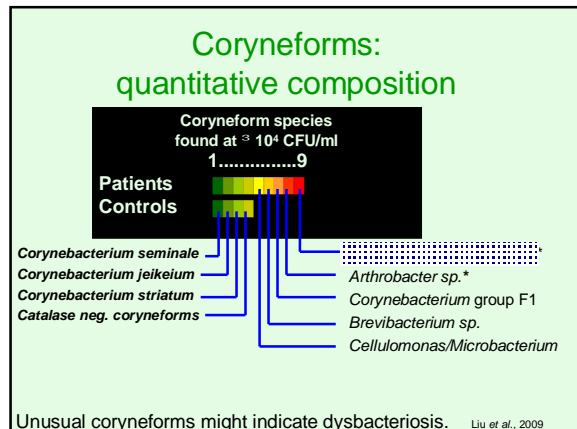
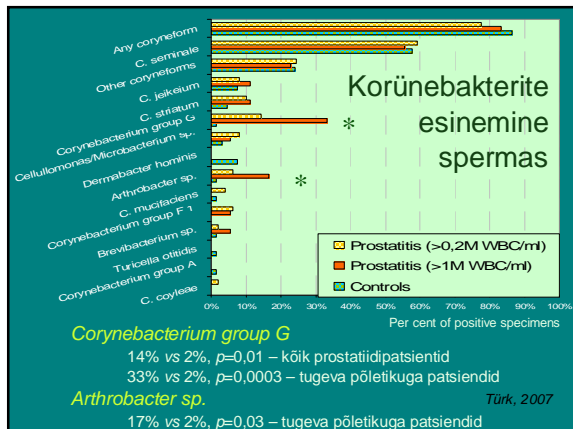
Tulemused

Korünebaktereid leiti:
 – 78% prostatiidipatsientidel
 – 84% kontrollgrupi meetel

Ühel mehel oli 0...6 (keskmiselt 1,3) erinevat korünebakterit.

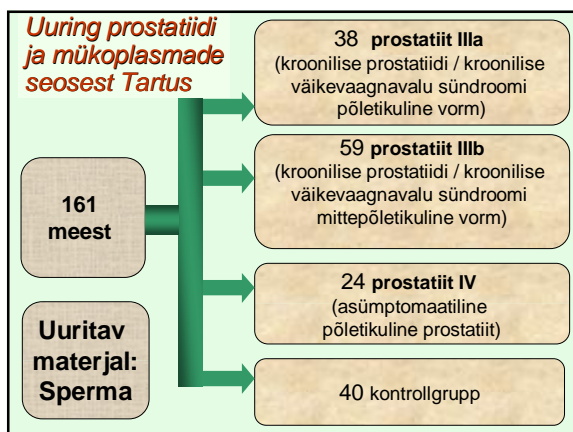
Isoleeriti 148 tüve, neist 120 identifitseeriti.

Türk, 2007



Mükoplasmad ja prostatiit

- **Ureaplasma sp.**
 - Oletatakse mõningast tähtsust, vastuolulised andmed
 - 32 ... 34% (Potts, 2000; de la Rosette, 1993; Yu, 1998)
 - 0 ... 2% (Skerk, 2002; Szöke, 1998)
- **M. hominis**
 - Veenvad tõendid seosest prostatiidiga puuduvad
- **M. genitalium**
 - Tõenäoliselt on seotud prostatiidiga
 - Leitud ka prostatabiopsiates (Krieger, 2002)
 - Võimeline seostuma spermidele, muutes need liikumatuks! (Svenstrup, 2003)



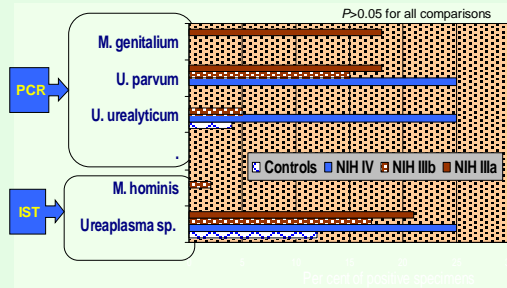
Meetodid

1. Mükoplasmade määramine Myoplasma IST testiga (BioMerieux)
 - *Mycoplasma hominis*
 - *Ureaplasma urealyticum*
2. Mükoplasmade määramine polümeraasi ahelreaktsiooniga (PCR)

DNA eraldamine – High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche)
Märklaudgeenid:

 - *U. urealyticum* – 16S rRNA
 - *U. parvum* – MBA geen (*multiple-banded antigen gene*)
 - *M. genitalium* – 140-kDa adhesiooni valgu geen (*140-kDa adhesion protein gene*)

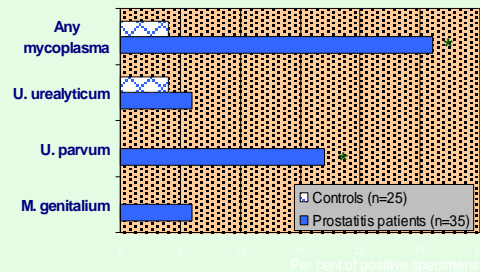
Mükoplasmade esinemine spermas



PCR-meetodil identifitseeriti enam
ureaplasmasid *U. parvum*iks

Raukas, Mändlar, 2005

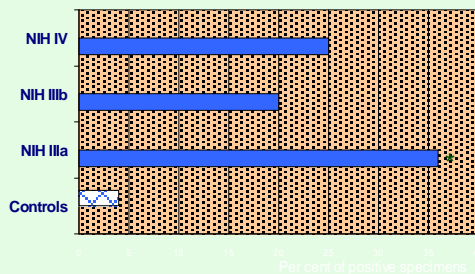
Mükoplasmade tähtsus prostatiidi korral



* P < 0.05

Raukas, Mändlar, 2005

Mükoplasmade tähtsus prostatiidi eri vormide korral



* P < 0.023

Raukas, Mändlar, 2005

Tartu mükoplasma-uurimuse kokkuvõte

- Mükoplasmasid leiti:
 - veerandil prostatiidi-patsientidest
 - kolmandikul IIIa prostatiidi-patsientidest
- Kõige sagedasem mükoplasma prostatiidi patsientidel oli *U. parvum*, mida ei leitud ühelgi kontrollgrupi mehel
- M. genitalium* esines ainult IIIa kategooria prostatiidi-patsientidel

Praktilised järeldused prostatiidiga patsientide uurimiseks ja raviks (1)

- Sperma on prostatiidi mikrobioloogilise uuringud korral sobiv uuritav materjal
- Spermas leidub alati mikroorganisme
 - 75-80% meestel anaeroobe
- Leukotsütoospermilistel patsientidel (prostatiidi kliinikuga kui ka ilma) on spermas:
 - oluliselt suurem mikroorganismide üldhulk
 - oluliselt rohkem erinevaid mikroorganisme
 - sagedamini ja suuremas hulgas oportunistlike patogeene (sealhulgas anaeroobe)
- Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleks leukotsütoospermia piiri langetada

Praktilised järeldused (2)

- Soovitav sperma mikrobioloogiline uuring:

- Kvantitatiivsed või poolkvantitatiivsed külvid:
 - aeroobselt
 - anaeroobselt

- Hindamine:

- mikroobide üldhulk >10⁴ PMÜ/ml
- erinevate mikroobide arv > 4



- Negatiivsete külvide korral tuleks prostatiidiga patsiente uurida mükoplasmade (*U. parvum*, *M. genitalium*) suhtes

Kroonilise prostatiidi ravi

- Kui tekitaja on teada: antibiogrammi alusel
- Kui tekitaja pole teada:

- **Fluorokinoloonid**
- **Amoxicilliin + klavulaanhape, sultamitsilliin**
- **Metronidasool**
- Doksütsükliin
- TMP-SMX, trimetoprim
- Makroliidid

Ravi leevendab sümptome sageli ajutiselt:

- Ravikuur kuni 28 päeva

- ravimid lähevad halvasti prostatakoesse
- bakterite mikrokooniad on kaetud nn. biokilega



Kroonilise prostatiidi ravi (2)

- Teised ravimid / ravivahendid:
 - Mittesteroidsed põletikuvastased vahendid
 - nabumetoon, ibuprofeen
 - Selektiivsed adrenoblokaatorid
 - doksasosiin, alfusosiin, tamsulosiin
 - Taimsed preparaadid
 - serenoapalmi marjad (*Prostamol Uno*), aafrika ploom, nõges, kõrvitsaseemne ekstrakt, bioflavonoidid (kvertsetiin)
 - Füsioteraapia
 - Eesnäärme massaaž
 - Regulaarne eesnäärme füsioloogiline tühjendamine
 - soovitav kasutada kondoomi
 - Hoiduda ärritavatest toitudest-joogidest
 - Elustiili korrigeerimine
 - istuva eluviisi muutmine, vibratsioonist hoidumine
 - Psühholoogiline nõustamine

Prostatiit: partnerid ja ravijärgne kontroll

- Partnerid:
 - Soovitav kontrollida kuse-sugutrakti põletike suhtes
- Ravijärgne kontroll
 - Soovitav pärast ravikuuri lõppu
 - Vajadusel ravi pikendamine

Sperma mõjutab naissuguteid mitmel viisil

- Mehe reproduktiivsed valgud
- Mikroorganismid
- Põletikurakud
- Põletikumediaatorid
- pH muutus aluselises suunas
- Oksüdatiivse stressi markerid

Eschenbach et al. 2001
Ness and Grainger 2008
Wittmer et al. 2004
Kjaergaard 1997

Kuidas mõjub sperma mikrofloora naissuguteede mikrofloorale?

Vähe andmeid (keerukas ja töömahukas uurida)

Enneaegse lootekestade rebendi seos mehe suguteede mikrofloora ja püospermiaga

Kjaergaard 1997

Kaitsmata vahekord põhjustab koli-bakterite hulga suurenemist tupes

Eschenbach et al. 2001

Emakakaela positiivne külv mõjutab negatiivselt IVF tulemust, seda efekti suurendab positiivne külv meespartnerilt

Wittmer et al. 2004

Uuritavad ja meetodid

17 paari, 5 mehel põletikuline prostatiit

Meespartner:

- Sperma
 - Sperma baasanalüüs
 - Bakterioloogia
 - STLI ja mükoplasmad

Naispartner:

- Tupesekreet
 - Bakterioloogia
 - STLI ja mükoplasmad
 - Nugent'i skoor, BV

Naispartneri menstruaaltsükli ajal

3...5 päeva pärast sperma analüüsi
2 korda 12 h intervalliga:

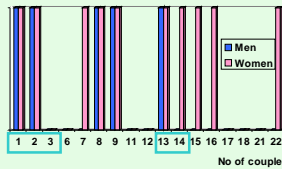
- * Enne vahekorda (õhtu)
- * Pärast vahekorda (hommik)

Borovkova et al., 2011

Müko- ja ureaplasmad

- *Ureaplasma parvum*
10 naisel (59%)
 - 80% kui mehel prostatiit
 - 50% kui meespartneril ei olnud prostatiiti
- Pooltel (5/10) nende meestest oli *U. parvum*
 - 60% prostatiidiga
 - 17% ilma prostatiidita

Ureaplasma parvum



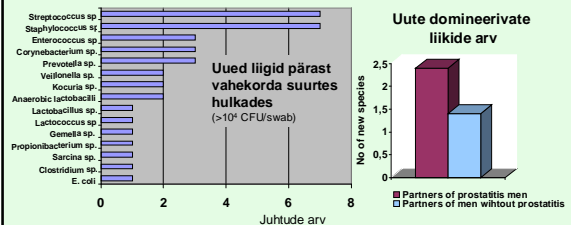
Varasemad uuringud *Ureaplasma* kohta:

- Viijatutel paaridel rohkem.
- Võib häirida spermatogeneesi, spermide funktsiooni, transporti ja penetratsiooni, viia spermide hukkumisele.
- Seostatakse naiste seletamatu viijatusesga, IVF ebaõnnestumisega ja endometriidiga.

Borovkova et al., 2011

Wang et al., 2010
Gupta et al., 2009
Volgmann et al., 2005

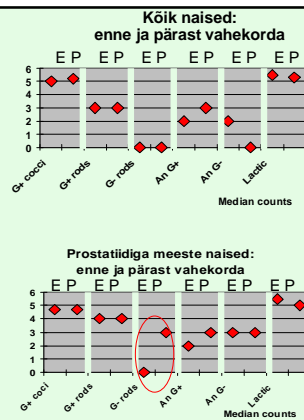
Enne ja pärast vahekorda: muutused liigilises koostises



Uute domineerivate liikide arv

Borovkova et al., 2011

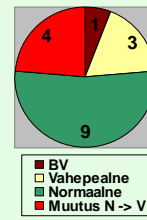
Enne ja pärast vahekorda: erinevate mikroobide hulgad (median log₁₀)



Borovkova et al., 2011

Nugent'i skoor

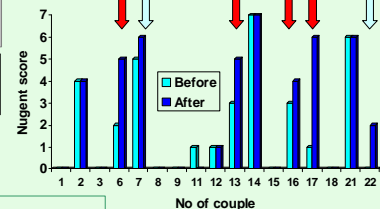
Nugent'i skoor enne ja pärast vahekorda



■ BV
 ■ Vahepealne
 ■ Normaalne
 ■ Muutus N → V

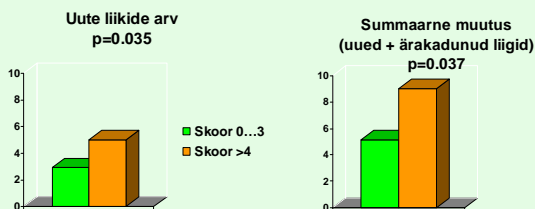
Keskmine skoor enne 1.94
pärast 2.71

Keskmine skoor kui partneril prostatiit 2.04
kui partneril ei ole prostatiit 3.00



Borovkova et al., 2011

Normaalne tupefloora kaitseb vahekorra-järgse Nugent'i skoori tõusu eest



Borovkova et al., 2011

Videoloengud

- 1. loeng: <http://utv.ee/naita?id=5772>
- 2. loeng: <http://utv.ee/naita?id=5773>
- 3. loeng: <http://utv.ee/naita?id=5774>
- 4. loeng: <http://utv.ee/naita?id=5775>
- 5. loeng: <http://utv.ee/naita?id=5776>
- 6. loeng: <http://utv.ee/naita?id=5777>