

INTRAUTERIN ESZKÖZÖK BIOFILM-FLÓRA VIZSGÁLATA PÁSZTÁZÓ ELEKTRONMIKROSKÓPOS ÉS TENYÉSZTÉSES MÓDSZERREL

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Urbán Edit
Szegei Tudományegyetem,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet,
6725 Szeged, Somogyi Béla tér. 1.

INVESTIGATION OF BIOFILM FORMATION ON INTRAUTERINE DEVICES BY SCANNING ELECTRON MICROSCOPE AND TRADITIONAL CULTURE METHOD

URBÁN EDIT DR.¹, PÁL ZOLTÁN DR.², DÓCZI ILONA DR.¹, NOVÁK TIBOR DR.², MIHALIK ERZSÉBET DR.³, NAGY ERZSÉBET DR.¹, PÁL ATTILA DR.²

Szegei Tudományegyetem, Klinikai Központ, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet (igazgató: Dr. Nagy Erzsébet)¹, Szegei Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Dr. Pál Attila)², Szegei Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Növénytan Tanszék (igazgató: Dr. Mihalik Erzsébet)³

ÖSSZEFOGLALÁS

A méh üregébe felhelyezett fogamzásgátló eszköz (IUD), régóta alkalmazott, megbízható eljárás a nőgyógyászatban a nem kívánt terhesség megelőzésében. A baktériumok az idegen testek, implantátumok felszínén kolonizációt követően biofilmet képeznek. Az eltávolított eszközök vizsgálatakor a mikrobiális biofilm tagjaként a cervix és a hüvely normál flóráját alkotó baktériumok mellett számos más, kolonizáló baktériumtörzset lehet kimutatni. A közleményben a szerzők bemutatják egy 3 éves időszakban random eltávolított 127 intrauterin eszköz részletes mikrobiológiai tenyésztéses vizsgálatát, összehasonlítva a kapott tenyésztési adatokat a használat idejével, továbbá egy 10 éve viselt, majd kismencedei gyulladás diagnózisa miatt eltávolított intrauterin eszköz pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatával a bakteriális biofilm kimutatását, és az eszköz mikrobiológiai aerob és anaerob kvantitatív és kvalitatív tenyésztéses vizsgálatát.

KULCSSZAVAK: intrauterin eszköz (IUD), biofilm, anaerob baktériumok, bakteriális vaginózis (BV), kismencedei gyulladás (PID)

SUMMARY

Intrauterine devices are long-applied, highly effective, long-term methods of contraception in the gynecological practice. On the surface of the foreign bodies and implants the bacteria can compose biofilm after the colonisation. Next to the cervix and vagina normal bacterial flora and a lot of colonizing bacteria could be detected by the investigation of the removed IUDs as a member of biofilm. A retrospective review of clinical and microbiological data of 127 participants was carried out over a 3-year period, IUDs were removed and sent for microbiological examination, and a 10-year old IUD was removed because of the symptoms of PID, and investigated via both microbial culture method and scanning electron microscopy. The primary objective of this study was to examine the bacteria present on the surface of the removed IUDs of different ages by using aerobic and anaerobic culture methods.

KEY WORDS: intrauterine devices (IUD), bacterial biofilm, anaerobes, bacterial vaginosis (BV), pelvic inflammatory disease (PID)

BEVEZETÉS

A méh üregébe felhelyezett fogamzásgátló eszköz (Intrauterin Device = IUD), régóta alkalmazott eljárás a nőgyógyászatban a nem kívánt terhesség megelőzésében. Ma már több formája (hurok, gyűrű, spirál) és különböző anyagból készült fajtái (fémbevonat, nemesfémbevonat, teflonbevonat, hormonális bevonat) ismertek és alkalmazottak széles körben, melyek mindegyike azonos úton fejt ki fogamzásgátló hatását.

Az IUD a méh üregében állandó „gyulladást” generálva a pete beágyazódását teszi lehetetlenné. Az IUD használatának olyan súlyos mellékhatásai és szövődményei lehetnek, mint pl. a méh bakteriális gyulladása. Ezek a mellékhatások jelentősen limitálhatják az IUD-k használatának szélesebb körű elterjedését. Egyes irodalmi adatok alapján a kismencedei gyulladások (PID) aránya magasabb az IUD-t viselők körében (1), míg mások megkérdőjelezzik a PID és az IUD használat bizonyíté-



kon alapuló kapcsolatát (2). Azok a közlemények, amelyek kapcsolatba hozzák az IUD viselést a kismedencei gyulladásos betegséggel (PID), a későbbi infertilitással, illetve a méhen kívüli terhességgel, az egyes országokban az IUD-k használatának elterjedését visszafogták (3). Néhány tanulmány *Actinomyces* proliferációt mutatott ki IUD-t viselők endocervixében (4, 5). Már 1966-ban **Mishéll** és munkatársai (6) kimutatták, hogy az IUD felhelyezésekor az uterus ür baktériumokkal kontaminálódhat. Az eltávolított eszközök bakteriológiai vizsgálatakor a mikrobiális biofilm tagjaként a cervix és a hüvely normál flóráját alkotó baktériumok mellett számos más, kolonizáló baktériumtörzset lehet kimutatni.

A leggyakoribb probléma a humán gyógyászatban használt implantátumokkal (IUD, tubusok, katéterek, drainek, fogászati, sebészeti implantátumok) kapcsolatban a bakteriális fertőzés. A szervezetben előforduló, endogén flórát alkotó baktériumok képesek az idegen testek, implantátumok felszínén kolonizációt követően biofilmet létrehozni (7). Bonyolult mechanizmusú, többlépcsős folyamat, amely során a mikroorganizmusok kihasználják az adhéziós képességüket, illetve a szaporodásukra optimális környezetet. A baktériumok, illetve gombák által képzett biofilm fő alkotóeleme a résztvevő mikroorganizmusok által termelt exopoliszacharid membrán polimer. Az így, polimerekből kialakuló biofilm struktúrára növeli a baktériumok és gombák életképességét, mivel jelentősen gátolja az antigén felismerés mechanizmusát és a leggyakrabban alkalmazott antibiotikumok számára hozzáférhetetlenné teszi a mikroorganizmusokat, így jelentős terápiás nehézség elé állíthatja a klinikust.

A közleményben a szerzők bemutatják egy egyetemi szülészeti-nőgyógyászati klinika járóbeteg ambulanciáján három éves időszak folyamán eltávolított intrauterin eszközök részletes kvalitatív és kvantitatív mikrobiológiai tenyésztéses vizsgálatát, összehasonlítva az adatokat a felhelyezés és eltávolítás között eltelt idő szerint. Bemutatják egy kiválasztott beteg esetében a 10 éve viselt, majd kismedencei gyulladás miatt eltávolított intrauterin eszköz scanning elektronmikroszkópos vizsgálatát, ezzel a bakteriális biofilm kimutatását, és az eszköz mikrobiológiai aerob és anaerob tenyésztéses vizsgálatát.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

A SZTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján prospektív mikrobiológiai vizsgálatot végeztünk a 2001. január 1. és 2003. december 31. között eltávolított intrauterin eszközök felszínéről. 127 páciens – 28-56 év közötti (átlagéletkor 41 év) – kereste fel az ambulanciát ebben az időszakban különböző okokból (hosszú ideje használt eszköz, pozitív családtervezés,

panaszok) az intrauterin eszközök eltávolítása céljából. Az ambulancián minden páciens esetében megtörtént az előzetes adatok kikérdezése (hány éve viseli az IUD-t, panaszok), a fizikális vizsgálat (PID jelei) és a transvaginális ultrahang vizsgálat elvégzése. Azokban az esetekben, amikor panaszok álltak fenn, vagy genitális infekciók jeleit észlelte a nőgyógyász, párhuzamosan hüvelyváladék mintavétele is megtörtént mikrobiológiai tenyésztésre. Az eltávolított IUD-k közül az ambulancián a kismedencei gyulladás tipikus tüneteivel jelentkező 41 éves nőbeteg eltávolított IUD-ját választottuk ki részletes vizsgálatra, aki már hosszú ideje, 10 éve viselt *Copper-T* típusú intrauterin eszközt. A beteg anamnézisében két *per vias naturales* szülés szerepelt. Bimanuális vizsgálattal mindkét oldali adnexum érzékenynek bizonyult, a portio mozgása kifejezett fájdalmat váltott ki, de a Douglas ürt a nőgyógyász kolléga nem találta ledomborítottnak. Láza nem volt a vizsgálatkor. Vaginális ultrahangvizsgálat során szabad hasúri folyadékot találtak. A PID diagnózisának felállítása után az IUD eltávolításra került. Az eltávolítás minden esetben ambulánsan, antiseptikus körülmények között történt. A hüvelyfal gondos megtisztítása (Braunol, B. Braun Medical AG, Emmenbrücke, Switzerland, jód allergia esetén: Kodan Forte, Schülke&Mayr GmbH, Norderstadt, Germany), majd a hüvely feltárása után a levétnél ügyeltek arra, hogy az IUD sem a feltároló eszközhöz, sem a hüvelyfalhoz ne érhesse, így megakadályozható volt a hüvelyflórával való kontamináció. Az IUD-t az eltávolítás után a nőgyógyász minden esetben steril Petri-csészébe helyezte, majd azonnal a mikrobiológiai laboratóriumba küldte mikrobiológiai tenyésztés és a kiválasztott egy esetben scanning elektronmikroszkópos vizsgálat céljából.

MIKROBIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

A laboratóriumba beérkezett mintákat a beérkezés után azonnal feldolgoztuk. Az IUD-eket 1,0 ml redukált BHI (Brain Heart Infusion pH 7,2) levesbe (Oxoid, Basingstoke, UK) vortexeltük 30 másodpercig tartó gyenge rázatással. A szuszpenzióból egy hígítási sort készítettünk, melyet 10^{-1} - 10^{-6} hígítási fokig hígítottunk. Magából a kiindulási szuszpenzióból és mindegyik hígításból is 100 μ l-t szélesztettünk párhuzamosan szelektív és nem-szelektív agar táptalajokra. Columbia agart (Oxoid, Basingstoke, UK), melyet kiegészítettünk 5% (v/v) marhavérrel, haeminnel és K1 vitaminnal, használtunk az összes tenyészhető anaerob baktérium izolálására és csíraszámolására. Columbia csokoládé agart használtunk az aerob baktériumflóra izolálására és csíraszámolásra. Az *Enterobacteriaceae* specíesek szelektív tenyésztése Endo agaron (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France), a gombák tenyésztése Sabouraud

chloramfenicol agaron (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) történt. A feketén pigmentált anaerob Gram-negatív baktériumok (*Prevotella* sp., *Porphyromonas* sp.) könnyebb izolálására KVLB (Kanamycin Vancomycin Laked Blood Agar) (Oxoid, Basingstoke, UK) agart, az *Actinomyces* speciestek szelektív izolálására CFAT (Cadmium, Fluoride, Acriflavine, Tellurit) (Oxoid, Basingstoke, UK) agart használtunk.

A hüvelyváladék mintákat a standard laboratóriumi módszerek alapján dolgoztuk fel hasonlóan az előbb ismertetettekhez. A *Neisseria gonorrhoeae* kimutatására Thayer Martin agarat, a *Mycoplasma-Ureaplasma* speciestek kimutatására Mycoplasma DUO (Sanofi Diagnostics Pasteur, Paris, France) gyári kitet használtunk, mind a hüvelyváladékok, mind az IUD-k esetében. A minták anaerob tenyésztése (bakteriális vaginózis = BV kimutatása) az előzetes mikroszkópos vizsgálat (granulocyták, lactobacillusok, "clue sejtek" jelenléte) után embervérés agaron történt.

A tenyészeteket 5 napig anaerob kamrában (Bactron Sheldon Man, Oregon, USA), anaerob atmoszférában (90% N₂, 5% H₂, és 5% CO₂), illetve aerob módon, 24 órán keresztül 37 °C-on, 10% CO₂ atmoszférában inkubáltuk. A kitenyészett baktériumokat és gombákat pontos csíraszám meghatározással megszámláltuk, species szinten azonosítottuk a rutin diagnosztikában használt hagyományos biokémiai és vagy ATB/VITEK (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) azonosítási módszerrel.

Pásztázó (Scanning) elektronmikroszkópos (SEM) vizsgálat: A kiválasztott, 10 éve viselt intrauterin eszközt steril ollóval kettévágva megfeleztük, az egyik feléből történt még a fent leírt mikrobiológiai tenyésztés, a másik felét steril ollóval 1 cm-es csikokra vágtuk. A csikokat egymás utáni kémiai dehidrációnak vetettük alá 30-50-70-90-100% alkoholban 1-1 óra időtartamra, majd 30:70, 50:50, 70:30 alkohol:aceton keverékbe 20-20 percre. A mintákat 100%-os acetoneban helyeztük a kritikus pont szárítóba. Háromszori folyékony CO₂-dal történő öblítés és a kritikus pont létrehozása után a mintákat tartókra rögzítettük és aranyréteggel vontuk be sputter coater-ben. A vizsgálat Hitachi S2400 (Tokyo, Japán) típusú scanning elektronmikroszkóppal történt, és a képeket digitálisan rögzítettük.

EREDMÉNYEK

A vizsgálatba bevont 127 IUD közül 10 tartozott a "kontroll" csoportba, mivel ezt a 10 intrauterin eszközt, a felhelyezést követően egy éven belül eltávolították, általában diszkomfortérzés, vagy pozitív családtervezési okokból. Jelen vizsgálat sajátossága, hogy talán a rossz magyarországi betegcompliance-nak köszönhetően néhány "extrém" hosszú ideig felhelyezett IUD is eltávolításra és így vizsgálatra került ebben az időszakban. Az ún. „study group”-ba tartozó 117 páciens közül 63 esetben (53,8%) az eltávolítás oka a használati idő hossza volt. Jelenleg a forgalomban kapható IUD-k esetében a gyártók által biztonsággal ajánlott maximum használati idő 5 év. Az eltávolított IUD-k közül csak 22 (18,8%) volt kevesebb, mint 5 évig felhelyezve (1-5 év, átlag: 2,5 év) (1-es csoport). 44 esetben (37,6%) az eltávolítás a felhelyezést követően 5-10 év elteltével történt meg, (2-es csoport), míg 51 esetben (43,5%) az eszközt több mint 10 évig viselte a páciens (3-as csoport) (1. táblázat). Ezek között 2 esetben az intrauterin eszköz 20 év múlva került eltávolításra!

A nőgyógyászati vizsgálat 78 betegnél (66,6%) talált különböző fokú gyulladásos elváltozást (fluor, PID), míg 14 esetben (11,9%) az IUD-t metrorrhagia miatt kellett eltávolítani.

A kontroll csoportban (kevesebb, mint 1 évig fennlévő hurok) mind a 10 páciensnél megtörtént a hüvelyváladék minta BV irányú vizsgálata, azonban 1 betegnél sem igazoltuk a BV előfordulását. Az IUD-k felszínéről kitenyészett speciestek számának átlaga alacsony: 0,8 volt, számuk 0 és 2 között változott. Az 1-es csoportban (kevesebb, mint 5 évig felhelyezett IUD) 11 betegnél történt meg a hüvelyváladék mintavétele és tenyésztése, ebből 6 páciens esetében tudtuk a BV-t kimutatni tenyésztéssel és/vagy mikroszkópos vizsgálattal. A 22 eltávolított IUD mintából összesen 26 különböző baktériumspeciest határoztunk meg, az átlagszám 1,2 species/IUD volt (1. táblázat). A 2-es csoportba (5-10 év között) tartozó páciensek közül 15-nél talált a nőgyógyász gyulladásos elváltozást, fluort ill. BV-t, ezek közül 8 esetben sikerült a BV-t tenyésztéssel/mikroszkópos vizsgálattal is igazolni. Ebben a csoportban összesen 144 baktériumtörzset izolál-

1. táblázat. Összesített tenyésztési eredmények a 127 eltávolított IUD esetében (Summarized culture results of 127 IUDs with different years in situ)

AZ IUD KORA (N.)	A KIMUTATOTT BV-K SZÁMA/VIZSGÁLT	A KITENYÉSZTETT BAKTÉRIUM SPECIESEK SZÁMA/IUD SZÁMA	AZ IZOLÁLT SPECIESEK SZÁMA: MIN.-MAX.	AZ IZOLÁLT SPECIESEK SZÁMÁNAK ÁTLAGA
Kontroll < 1 év (10)	0/10	8/10	0-2	0,8
1. csoport < 5 év (22)	6/11	26/22	0-2	1,2
2. csoport 5-10 év (44)	8/15	144/44	1-4	2,6
3. csoport >10 év (51)	1/15	298/51	5-8	5,8

GYNOFLOR
hüvelytabletta

tunk, az átlag törzsszám/IUD 2,6 volt, tehát több mint négyszerese a kontrollcsoporténak. A 3-as csoportba tartozó betegek közül 15-nek volt valamilyen gyulladási eredetű, vagy BV-re utaló panasa, közülük a hüvelyváladék tenyésztése alapján 11-nek volt tipikus BV flórája. 298 baktériumtörzset izoláltunk összesen az eltávolított 51 IUD-ból ebben a csoportban az átlag törzsszám/IUD 5,8 volt, tehát az előző csoport átlagának mintegy kétszerese. A 2. táblázat mutatja be az izolált aerob, anaerob baktérium és gomba törzsek prevalenciáját a 3-as csoportba tartozó 51 IUD esetében, melyeket több mint 10 évig viseltek a páciensek. A tipikus vegyes, főleg anaerob flóra mellett ebben a csoportban igen jelentős volt a *Mycoplasma hominis* (76%) és az *Ureaplasma urealyticum* törzsek (51%) előfordulása, míg a kontroll csoportban nem mutattunk ki mycoplasmát/ureaplasmát. Az 1. és a 2. csoportban 2, illetve 3 esetben lehetett kimutatni a fenti kórokozókat (adatok nincsenek bemutatva). A 3. táblázat összegzi a különböző korú IUD-ból izolált baktériumok összcsíraszámát (telepképző egység, Colony Forming Unit = CFU) a kontroll és a „study” csoportokban. A kontroll csoportba sorolt 10 IUD közül 9 esetben (90%) az izolált összes baktérium csíraszám kevesebb, mint 10^3 CFU/ml volt mintánként, míg a „study-csoport”-ban csak 7 esetben (5,9%) tenyésztünk hasonlóan alacsony csíraszámú baktériumokat. A kontroll csoport esetében a legmagasabb csíraszám csak 1 esetben volt 10^4 CFU/ml. Szintén alacsony összcsíraszámot találtunk az 1-es csoportban (<5 év) míg a két másik csoportban (5-10 év, illetve >10 év) szignifikánsan magasabb összcsíraszámot izoláltunk fogamzásgátló eszközöknél. A 2. csoportban kiemelkedően magas összcsíraszámot: 10^6 - 10^7 CFU/ml mintánként, a vizsgált minták 50%-ában, míg a 3. csoportban 62,7%-ban találtunk. Ezzel összefüggésben nem csak a magas összcsíraszám, hanem az izolált törzsek száma és diverzitása is emelkedett az intrauterin eszköz eltávolításának korával. Az aerob és anaerob tenyésztési eredmények megoszlása esetén jelentős különbséget találtunk az IUD-k kora szerint, míg a megfelelő időben (kevesebb, mint 5 év) eltávolított eszközök esetében az aerob baktériumok domináltak, addig a 10 év után eltávolított IUD-k esetében már az anaerob baktériumflóra dominált. (1. ábra).

A 41 éves beteg esetében diagnosztizált kismedencei gyulladás miatt történt meg az IUD eltávolítása. A 10 évig viselt eszközön a tenyésztés során egy nagyon komplex, vegyes anaerob baktériumflórát izoláltunk. A teljes izolált telepképző egység szám magas, összesen $2,5 \cdot 10^8$ CFU/ml volt. Aerob tenyésztéssel aerob, fakultatív anaerob baktérium, illetve gomba sem tenyésztett ebből a mintából. A Gram-pozitív anaerob törzsek

2. táblázat. A 3-as csoportba tartozó 51 IUD (>10 év) részletes tenyésztési eredményei (Detailed culture results of 51 IUDs removed after >10 years)

SPECIES	A POZITÍV IUD-K SZÁMA
Aerob	
<i>E. coli</i>	10
<i>Enterobacteriaceae</i>	15
<i>Lactobacillus</i> spp.	2
<i>E. faecalis</i>	4
<i>S. agalactiae</i>	6
<i>S. aureus</i>	3
Anaerob	
<i>Prevotella</i> spp.	36
<i>Porphyromonas</i> spp.	19
<i>Bacteroides</i> spp.	24
<i>B. urealyticus</i>	18
<i>Fusobacterium</i> spp.	16
<i>Mobiluncus</i> spp.	17
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	10
<i>Propionibacterium</i> spp.	8
<i>Bifidobacterium</i> spp.	2
<i>Clostridium</i> spp.	4
<i>Actinomyces</i> spp.	29
Egyéb	
<i>Mycoplasma hominis</i>	39
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	26
<i>C. albicans</i>	10

3. táblázat. A különböző ideig használt IUD-k felszínéről izolált baktériumok és gombák összcsíraszám (CFU/ml) (Total CFUs of bacteria and yeasts isolated from the IUDs different ages in situ)

IZOLÁLT ÖSSZCSÍRÁSZÁM	IUD-K SZÁMA A VISELÉS ÉVE SZERINT			
	<1	1-5	5-10	>10
CFU/ml	Kontroll	1. csoport	2. csoport	3. csoport
< 10^3	9	6	0	1
10^4	1	9	13	9
10^5	0	0	9	9
10^6	0	5	7	11
> 10^7	0	2	15	21

mellett (*Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Bifidobacterium* sp., *Fingoldia magna*, *Anaerococcus prevotii*) a Gram-negatív anaerob pálcák domináltak (*Prevotella disiens*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Bacteroides ureolyticus*) (4. táblázat). A bakteriális vaginózis egyik kulcsfontosságú patogén kórokozója (*Mobiluncus* sp.) ugyancsak jelen volt a mintában. A pásztázó elektronmikroszkópos felvételek során



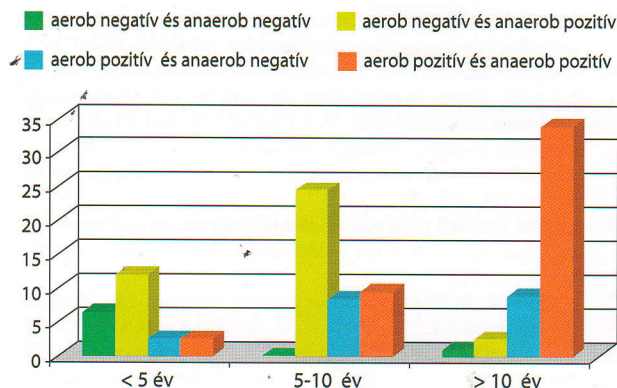
GYNOFLOR
hüvelytabletta

GYNOFLOR

hüvelytabletta



MEDICO



1. ábra. A tenyésztési eredmények összesítése az IUD használati ideje szerint (Summary of culture results for IUDs after different times in situ.)

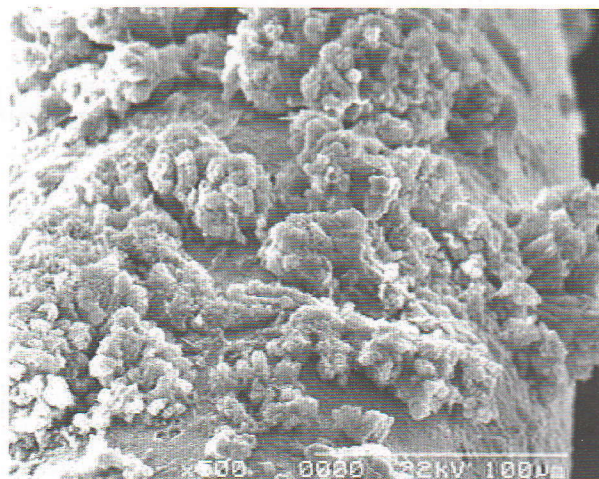
4. táblázat. Az anaerob tenyésztés során kitenyészett baktériumok csíraszámát vizsgálta 10 évig használt IUD esetében (The isolated CFU/mL of the anaerobic bacteria from the investigated 10 years used IUD)

SPECIES	KITENYÉSZETT BAKTÉRIUMOK CSÍRÁSZÁMA/ML
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	$8,2 \cdot 10^7$
<i>Prevotella disiens</i>	$6,3 \cdot 10^7$
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	$7,2 \cdot 10^7$
<i>Anaerococcus prevotii</i>	$4,8 \cdot 10^7$
<i>Fingoldia magna</i>	$6,8 \cdot 10^6$
<i>Mobiluncus spp.</i>	$7,1 \cdot 10^6$
<i>Bifidobacterium spp.</i>	$6,2 \cdot 10^6$
<i>Actinomyces naeslundii</i>	$5,8 \cdot 10^6$
<i>Actinomyces viscosus</i>	$4,9 \cdot 10^6$

egy jellegzetes, típusos szerveződésű, multibakteriális, komplex, „érett” biofilm struktúrát találtunk, mely egyenletes, mintegy 25-30 μm vastagságban borította be az intrauterin eszköz felszínét. Ez a kép nagyfokú egyezést mutat a tenyésztési eredménnyel (2. ábra).

MEGBESZÉLÉS

A méhen belüli fogamzásgátló eszközök használata viszonylag biztonságos, egyszerű és költséghatékony módja a fogamzásgátlásnak. Ma – típustól függően – a gyártók 4-5 évig ajánlják egy eszköz biztonságos viselését. Sajnos a magyarországi rossz betegcompliance miatt találkozhatunk az általunk is bemutatott, a nemzetközi irodalmi adatok alapján is kazuisztikának számító extrém „öreg” IUD-val. A baktériumok megtapadása és biofilmben való növekedése a szolid képletek, így az IUD-k felszínén természetesen létrejövő jelenség. A különböző idegentesteket a szervezet az első lépcsőben próbálja „humanizálni”, így albumint, fibrinogént, kolagént és immunglobulinokat termel, mellyel bevonja



2. ábra. Az eltávolított IUD SEM képe (SEM picture of mature bacterial biofilm on the surface)

felszínüket. Ezt követően az ún. „kondicionáló” filmrétegben megjelennek olyan molekulák, melyek részben töltésükkel, részben más módon (pl. fibronectin) revezibilis adhézióval megkötik az egyes szabadon áramló baktériumokat, ezek az ún. „primary coloniser”-ek. Az így megkötött baktériumok egy speciális polysaccharid matrixot ún. glycocalixot termelnek, melybe beágyazódnak (irreverzibilis adhézió) és egymással szorosabb-lazább kapcsolatot tartva ún. mikrokolóniákban élnek. A folyamat során a baktériumok fenotípus változáson mennek keresztül, így minden tekintetben eltérnek a szabadon áramló ún. „planktonikus” formáktól, mely magyarázhatja az antibiotikumokkal szembeni eltérő érzékenységüket is. A biofilm felszíni rétegébe („surface film”) újabb baktériumok kötődhetnek, melynek eredményeként a biofilm fokozatosan növekszik és vastagszik. Vizsgálataink adatai alapján kiderült, hogy a méhen belüli eszközök viselési idejének növekedésével nem csak az IUD felszínéről izolálható telepkepző egység/ml növekszik, de növekszik az izolált baktériumok diverzitása, az előforduló, izolálható törzsek számaránya is. A méhen belüli fogamzásgátló eszközök használata és a kismencedei gyulladás kapcsolata a nemzetközi szakirodalom erősen megosztott. **Guerreiro** és munkatársai szignifikánsan gyakrabban találtak kismencedei gyulladást IUD használók között (8). **Ferraz do Lago** az IUD felhelyezést követő 6. hónap végén a cervicovaginális infekciók gyakoriságát 29,1%-nak találta (9). **Joeseof** és munkatársai által végzett vizsgálat során IUD viselők között a bakteriális vaginózis előfordulása 47,2%-nak adódott (10). Az irodalomban számos közlemény a kismencedei gyulladás kialakulásának magasabb esélyét mutatja már az IUD felhelyezését követő első héten (11, 12, 13). Egyes szer-



GYNOFLOR
hüvelytabletta



zók az IUD-val kapcsolatos PID kialakulásában a legnagyobb jelentőséget a *Chlamydia trachomatis*-nak és a *Neisseria gonorrhoea*-nek tulajdonítják (14). Saját vizsgálataink során szoros összefüggést találtunk az IUD kora és az izolált mikrobaflóra összetétele, csíraszám, komplexitása között, a vizsgált biofilmben az anaerob baktériumflóra dominál, az összetétele sokkal komplexebb a hosszabb ideje fennlévő IUD-n, mint az ajánlott (~5 év) ideig használt eszközökön. Közleményünkben bemutatott esetben a 10 éve felhelyezett IUD felszínén komplex anaerob flórát izoláltunk kvalitatív és kvantitatív mikrobiológiai tenyésztés során. A pásztázó elektronmikroszkóppal az eszköz felszínén érett, strukturálódott bakteriális biofilmet mutattunk ki. Hasonló esetekben, tekintettel a biofilm tulajdonságaira, gyors és hatékony kezelés csak az IUD eltávolítása után lehetséges. Vizsgálataink újdonságát egyrészt az adja, hogy a nemzetközi szakirodalmat áttanulmányozva, egyedül csak **Tsanadis és mtsai.** közleménye (15) vizsgálta az eltávolított intrauterin eszközök részletes mikrobiológiai, aerob és anaerob tenyésztésen alapuló eredményeit, másrészt az intrauterin eszközök biofilm vizsgálata pásztázó elektronmikroszkóppal is újdonság a szakirodalomban, **Marrie és mtsai.** meglehetősen régi, 1983-as közleménye (16) óta nem találtunk hasonló publikációt.

IRODALOM

- Peterson, H.B., Xia, Z., Hughes, J.M. & et al. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the US Collaborative Preview of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161-1170.
- Campbell SJ, Cropsey KL, Matthews CA.: Intrauterine device use in a high-risk population: experience from an urban university clinic. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:193-197.
- Beerthuizen RJ.: Pelvic inflammatory disease in intrauterine device users. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 1996;3:237-243.
- Bhagavan BS, Gupta PK. Genital actinomycosis and intrauterine contraceptive devices. Cytopathologic diagnosis and clinical significance. *Hum Pathol* 1978;9:567-568.
- Elsayed S, George A, Zhang K.: Intrauterine contraceptive device-associated pelvic actinomycosis caused by *Actinomyces urogenitalis*. *Anaerobe.* 2006;12:67-70.
- Mishell DR, Bell JH, Good RG, Moyer DL. The intrauterine device: a bacteriologic study of the endometrial cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:119-126.
- Gristin GA. Biofilms and chronic bacterial infections. *Clin Microbiol Newsletter* 1994;16:171-176.
- Guerreiro D, Gigante MAM, Teles LC. Sexually transmitted diseases and reproductive tract infections among contraceptive users. *Int J Gynecol Obstet* 1998;63:167-173.
- Ferraz do Lago R, Simoes JA, Bahamondes L. et al: Follow-up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections. *Contraception* 2003;68:105-109.
- Joeoef MR, Karundeng A, Runtupalit C. et al.: High rate of bacterial vaginosis among women with intrauterine devices in Manado, Indonesia. *Contraception* 2001;64:169-172.
- Grimes DA. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: recent developments. *Contraception* 1987;36:97-107.
- Farley TMM, Rosenberg MJ, Rowe PJ. et al.: Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992;339:785-788.
- Neuteboom, K., de Kroon, C.D., Dersjant-Roorda, M. et al.: Follow-up visits after IUD-insertion: sense or nonsense? A technology assessment study to analyze the effectiveness of follow-up visits after IUD insertion. *Contraception* 2003;68:101-104.
- Steen, R., Shapiro, K.: Intrauterine contraceptive devices and risk of pelvic inflammatory disease: Standard of care in high STI prevalence settings. *Rep Health Matters* 2004;23:136-143.
- Tsanadis, G., Kalantaridou, S.N., Kaponis, A., et al.: Bacteriological cultures of removed intrauterine devices and pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2002;65: 339-342.
- Marrie, T.J., Costerton, J.W. A scanning and transmission electron microscopic study of the surfaces of intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146: 384-394.

Érkezett: 2008. május 16. • Közlésre elfogadva: 2008. július 15.



GYNO7/003

GYNOFLOR
hüvelytabletta

1
MEDICO UNO