

Sperma mikrofloora kroonilise prostatiidi korral

Silver Türk¹, Kadri Kermes³,
 Krista Lõivukene³, Elve Raukas³,
 Paul Korrovits^{1,2}, Margus Punab²,
 Reet Mändar¹ – ¹TÜ mikrobioloogia
 instituut, ²TÜ Kliinikumi androloogiakeskus,
³TÜ Kliinikumi ühendlabor

Võttesõnad: krooniline prostatiit, krooniline väikevaagna valusündroom, sperma mikrofloora, anaeroobsed bakterid, korüünebakter, mükoplasma, ureaplasma

Krooniline prostatiit on sage, kuid halvasti uuritud haigus, mille etioloogia on suuresti teadmata. Patsientidel leitakse *prostata*-spetsiifilistest materjalidest ainult ühel juhul kümnest traditsioonilisi uropatogeene (*Enterobacteriaceae* või *Enterococcus*), üheksal juhul kümnest jääb haigusetekitaja leidmata. Meie eesmärgiks oli selgitada välja seosed prostatiidi ja rutiinse diagnostika raamidest väljapoole jäävate mikroobide vahel nagu anaeroobsed bakterid, mükoplasmad ning korüünebakterid. Selleks tehti kompleksed mikrobioloogilised uuringud prostatiidipatsientidel ja kontrolluuritavatel. Tööst selgus, et prostatiidipatsientide spermas esinevad arvukad polümükröobsed kooslused, kus on oluline osakaal anaeroobsetel bakteritel ning kus mikroorganismide kontsentratsioon ning erinevate liikide arv on oluliselt suuremad kui kontrolluuritavatel. Ka mükoplasmasid leidub prostatiidipatsientide spermas oluliselt sageda-

mini ning teatud liigid – *Ureaplasma parvum* ja *Mycoplasma genitalium* – seostusid oluliselt haigusega. Korüneformsetest bakteritest esines prostatiidipatsientidel oluliselt sagedamini *Corynebacterium*'i G-grupi omi, lisaks leidis neil märksa rohkem korüneformide liike suure kontsentratsiooniga. Korüneformsed bakterid on vähetundlikud prostatiidi ravis sageli kasutatavate fluorokinolonide suhtes, kuid nad on tundlikud penitsilliinide ja TMP/SMX suhtes.

Prostatiit ehk eesnäärmepõletik on kliiniline seisund, mis võib mõjutada mehi mis tahes eluetapil ning on sagedasim uroloogiline diagnoos alla 50aastastel meestel ja sageduselt kolmas diagnoos üle 50aastastel meestel. Ligikaudu pooltel meestel esineb prostatiidi sümptomeid vähemalt kord elus (1–3) ning populatsiooniuuringutes on saadud prostatiidi levimuseks 2,7–14% (3–5). USA teadlased (6) on näidanud prostatiidi olulist majanduslikku efekti: selle maksumuseks on 3000 USA dollarit patsiendi raviaasta kohta.

Vaatamata suurele levimusele on prostatiiti võrreldes teiste oluliste eesnäärmehaigustega (eesnäärme healoomuline suurenemine ja eesnäärmevähk) vähe uuritud, seetõttu on ka teadmised tema tekkepõhjuste kohta ebapiisavad ning puuduvad diagnostiliste kriteeriumide ja ravijuhendite ühtsed seisukohad. Seepärast viidatakse haigusele sageli kui prostatiidi sündroomile.

Prostatiidi peamine tunnus on valu, mis on kestnud kauem kui kolm kuud ning mille puhul on välistatud teised haigused. Patsient võib tajuda valu munandites, perineumis, kusitis, *prostata*-piirkonnas või alaseljas, eriti iseloomulik on postejakulaatorne valu. Sageli kaasnevad ka urineerimishäired ja/või seksuaalelu häired. Prostatiidi elukvaliteeti halvendavat mõju on võrreldud müokardiinfarkti või Crohni tõve mõjuga (7). Diagnostika hõlmab tavaliselt kliinilist läbivaatust (sh digitaalne rektaalne uurimine), kroonilise prostatiidi sümptomindeksi (NIH-CPSI) määramist ning laboratoorseid uuringuid põletikurakkude ja n-ö klassikaliste uropatogeenide määramiseks *prostata*-spetsiifilises materjalis (sperma, eesnäärme sekreet või eesnäärmemassaažijärgne uriin). Diferentsiaaldiagnostika seisukohast on oluline osaline sümptomite kattuvus nii eesnäärme healoomulise suurenemise kui ka valuliku põie sündroomi ehk interstitsiaalse tsüstiidiga.

Teadmiste vähesust prostatiidi kohta peegeldab lai valik kasutatavaid ravivõimalusi, sh antibiootikumid, α -blokaatorid, mittesteroidsed põletikuvastased prepa-

raadid, taime- ja dieetravi, eesnäärmemassaaž, füsioteraapia jt. Raviks kasutatakse kõige rohkem fluorokinoloone, mida rakendatakse, olenemata laboratoorsetest leidudest, kõikide (NIH I, NIH II, NIH III ja NIH IV) prostatiitide raviks. Viimasel ajal on hakatud rohkem kasutama α -blokaatoreid, mis on olnud platseebost parema toimega viies katses kuuest (8–13). Siiski on ravitulemus sageli puudulik või ajutine. Tulemuste hindamist komplitseerib ka asjaolu, et tihti pole prostatiidi kliinilised sümptomid korrelatsioonis laboratoorse leiuga. Kõigi nende asjaolude tõttu on prostatiit olnud läbi aegade tõsiseks probleemiks nii arstkonnale kui ka patsientidele.

Kroonilist prostatiiti käsitlevate uuringute arv on viimase kümnendi jooksul suurenenud, osaliselt tänu uuele prostatiidi klassifikatsioonile ja uutele diagnostikavõimalustele (NIH-CPSI küsimustik, kahe klaasi test, spermaanaluüs). Prostatiiti klassifitseeriti varem sümptomite ja eesnäärme sekreedi analüüsi põhjal neljaks tüübiks: äge bakteriaalne eesnäärmepõletik, krooniline bakteriaalne eesnäärmepõletik, krooniline mittebakteriaalne eesnäärme-

Tabel 1. Prostatiidi klassifikatsioon

Traditsiooniline klassifikatsioon (1978)	Uus klassifikatsioon (1995)	Olemus	Väljendus
Äge bakteriaalne prostatiit	I. Äge bakteriaalne prostatiit	Äge <i>prostata</i> -infektsioon	Äge haigestumine põlaku, perineaalse või suprapuubilise valu, düsuuria ja urineerimishäiretega
Krooniline bakteriaalne prostatiit	II. Krooniline bakteriaalne prostatiit	Krooniline <i>prostata</i> -infektsioon	Korduv uroinfektsioon valu ja urineerimishäiretega
	III. Kroonilise prostatiidi / kroonilise väikevaagnavalu sündroom	Krooniline urogenitaalpiirkonna valu, <i>prostata</i> -spetsiifilistes materjalides puuduvad standardmetoodikate kasutamisel uropatogeensed bakterid	Krooniline valu perineumi, põie, <i>testis</i> 'te, peenise piirkonnas või ejakulatsioonil, millega kaasneb düsuuria, obstruktiivsed ja ärritussümptomid urineerimisel
Mittebakteriaalne prostatiit	IIIA. Põletikuline	Suur leukotsüütide arv <i>prostata</i> -sekreedis, <i>prostata</i> -massažijärgses uriinis või spermas	
Prostatodüünia	IIIB. Mitte-põletikuline	Leukotsüüdid puuduvad või vähesel arvul <i>prostata</i> -sekreedis, <i>prostata</i> -massažijärgses uriinis või spermas	
	IV. Asümptomaatiline põletikuline prostatiit	Suur leukotsüütide (ja/või bakterite) arv <i>prostata</i> -sekreedis, <i>prostata</i> -massažijärgses uriinis, spermas või <i>prostata</i> histoloogilises uuringus	Asümptomaatiline

põletik ja prostatodüünia (vt tabel 1). Uue klassifikatsiooni pakkus välja USA riikliku tervishoiuinstituudi (*National Institutes of Health, NIH*) kroonilise prostatiidi töörühm 1995. aastal ning see on olnud ametlikult kasutusel alates 1999. aastast (14). Uues klassifikatsioonis leiduv sisuline uuendus on asümptomaatiline põletikuline prostatiit (NIH IV), mis leitakse tavaliselt spermaanalüüsi või eesnäärme biopsia tulemusena vastavalt viljatuse või eesnäärmevähi diagnostika käigus. Samas on mõlemast klassifikatsioonist leida puudusi: kui vana klassifikatsiooni kategooria „mittebakteriaalne eesnäärme põletik” oli väär nimetus selles mõttes, et see välistas põhjusena kõik bakterid, siis uues klassifikatsioonis leiduv nimetus „mittepõletikuline eesnäärme põletik” on loogiliselt vastuoluline.

Üheks levinumaks kroonilise prostatiidi tekketeooriaks on infektsioon, aga ligi 90%-l patsientidest on eesnäärmespetsiifilise materjali rutiinse külvi tulemused negatiivsed (15–17). Seega selgub tavauuringute käigus haigusetehtaja ainult umbes ühel juhul kümnest, mis kajastub uues klassifikatsioonis kui NIH II kategooria prosta-

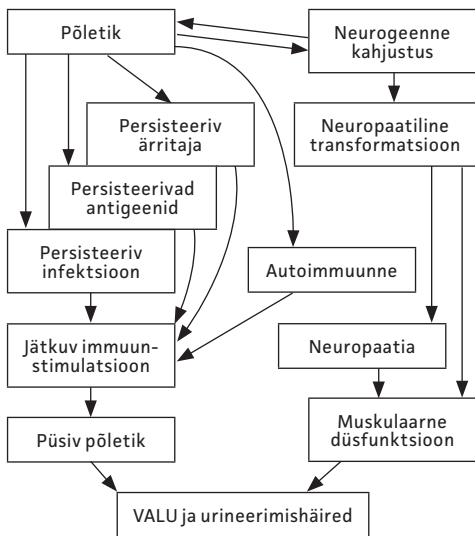
tiit (vt tabel 1). Üheksal juhul kümnest on tegu väikevaagna valusündroomiga ehk NIH III kategooria prostatiidiga ehk prostatiidi sündroomiga. Prostatiidi teiste arvatavate põhjuste hulka kuuluvad anatoomilised, traumaatilised, immunoloogilised, neuromuskulaarsed, geneetilised ja endokriinsed põhjused. Viimasel ajal on järjest populaarsemaks muutunud seisukoht, et tegemist võib olla polüetioloogilise haigusega, mis kujuneb mitmete omavahel seotud tegurite toime ja haarab mitmeid patogeneesimehhanisme (18) (vt jn 1). Samas vihjab etioloogiliste teooriate paljusus võimalusele, et sümptomaatilisel sarnased prostatiidid võivad olla tekkepõhjustelt eritüübilised (19).

Kuigi rutiinised külvid tuntud uropatogeenide avastamiseks on enamasti negatiivsed, on mitmed uurijad avaldanud arvamust, et ka negatiivse külvi korral võib tegemist olla bakteriaalse infektsiooniga. Võimalike tekitajatena on kahtlustatud anaeroobseid baktereid, mittekultiveeritavaid või raskesti kultiveeritavaid baktereid, samuti on viidatud võimalusele, et baktereid võivad paljuneda sulgunud *prostate*-juhades või kleepuda biokilena *prostate* juhadele ega kajastu seetõttu *prostate*-spetsiifilistes materjalides (15, 20–24).

Lähtuvalt eelkirjeldatust seadsime oma **töö eesmärgiks** selgitada välja seosed prostatiidi ja rutiinse diagnostika raamidest väljapoole jäävate mikroobide vahel, mille määramine võtab aega, on töömahukas ja/või nõuab spetsiaalseid meetodikaid. Need mikroobid on anaeroobsed bakterid, mükoplasmad ning korüünebakterid.

MATERJALID JA MEETODID

Mikrofloora uuringud toimusid kolmes etapis. Kõigepealt teostati prostatiidipatsientide ning kontrolluuritavate sperma mikrofloora võrdlev uuring suurte mikroobirühmade, sh anaeroobsete bakterite määramiseks (25). Järgnesid suunatud uuringud mükoplasmade (26) ja korüüneformsete bakterite (27, 28) tähtsuse selgitamiseks prostatiidi korral.



Joonis 1. Kroonilise prostatiidi / kroonilise väikevaaganavalu sündroomi võimalik patogenees (modifitseeritud Nickel 2002 järgi).

UURITAVAD JA UURITAV MATERJAL

Kõik uuritavad olid pöördunud arsti vastuvõtule TÜ Kliinikumi androloogiakeskusesse, kus toimus prostatiidi diagnoosimine ja tehti sperma tsütoloogilised analüüsid põletikureaktsiooni hindamiseks Bryani-Leishmani meetodil. Patsientide jaotus diagnooside järgi on esitatud tabelis 2. Uuringust väljajätmise kriteeriumid põhinesid NIH soovitusel (29), uuringutest osa võtnud mehed ei olnud viimase kolme kuu jooksul saanud antibiootikumravi. Uuringutes osalemine oli vabatahtlik ning toimus kooskõlas Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee protseduurireeglitega.

Sperma- ja uriiniproovid koguti TÜ Kliinikumi androloogiakeskuses eelnevalt instrueeritud patsientide poolt steriilsetesse katsutitesse ning sperma veeldati, inkubeerides proovi temperatuuril 37 °C. Mikrobioloogilised külvid teostati ühe tunni jooksul pärast proovi veeldamist.

MIKROBIOLOOGILISED ANALÜÜSID

Kvantitatiivsed külvid aeroobsete, mikroaerofiilsete ja anaeroobsete bakterite määramiseks teostati joonkülvil meetodil kuuetele söötmele. Wilkinsi-Chalgreni agar (Oxoid) 5% hobusevere lisandiga ja Schaedleri agar (Oxoid) 5% hobusevere ning GN lisandiga inkubeeriti anaeroobses kindaboksis (5% H₂, 5% CO₂, 90% N₂), MRS agar (Oxoid), *Gardnerella vaginalis*'e agar (Oxoid) ja šokolaadagar inkubeeriti 10% CO₂ keskkonnas ning veriagar aeroobses keskkonnas.

Aeroobsete, fakultatiivselt anaeroobsete ja mikroaerofiilsete mikroorganismide samastamiseks kasutati standardmeetodikaid (30): Grami preparaati, kiirteste

(katalaas, oksüdaas, KOH), latektestestest (*S. aureus*, B-grupi streptokokk), sapi-
eskuliinagarit (eristamiseks enterokokke streptokokkidest). Anaeroobsete mikroorganismide samastamiseks hinnati kasvu selektiivsetel söötmetel, koloonia ja raku morfoloogiat ning värvumust Grami järgi ning kasutati mitmeid kiirteste ja diagnostilisi diske (briljantroheline, kolistiin, kanamütsiin, vankomütsiin, katalaas, oksüdaas, indool, sapp-*eskuliin*, fluorestsents).

Korüneformsete bakterite samastamiseks kasutati API Coryne identifitseerimissüsteemi (BioMérieux) ning beetaglükuronidaasitesti *Corynebacterium seminale* samastamiseks. Viimati nimetatud liik kasvab fluorestseerivate kolooniatena veriagaril, millele on lisatud 4-metüülumbelliferüül-β-D-glükuronidi (Oxoid).

Korünebakterite tundlikkus norflokatsiini, trimetoprim-sulfmetoksasooli (TMP/SMX), nitrofurantoiini, erütromütsiini, klindamütsiini, penitsilliini, ampitsilliin-sulbaktami ja doksütsükliini suhtes määrati E-testi meetodil (AB Biodisk) vastavalt tootja instruksioonile (Mülleri-Hintoni agar, inkubatsioon 37 °C juures 24 t, vajaduse korral 48 t jooksul).

Mükoplasmade uurimisel kasutati nii Mycoplasma IST testi (BioMérieux) ureaplasmade ja *Mycoplasma hominis*'e määramiseks kui ka PCR-meetodit *Mycoplasma genitalium*'i, *Ureaplasma parvum*'i ja *U. urealyticum*'i määramiseks.

ANDMEANALÜÜS

Andmeanalüüsiks kasutati tarkvarasüsteeme SigmaStat (Jandel Scientific) ja Excel (Microsoft Corp.). Rühmade võrdlemisel

Tabel 2. Prostatiidi etioloogia uuringutes osalenud patsiendid ja kontrolluuritavad

Uuring	Prostatiidipatsiendid			Kontrolluuritavad
	NIH IIIA	NIH IIIB	NIH IV	
Sperma mikrofloora prostatiidi korral, sh anaeroobsed bakterid	34	50	0	32
Mükoplasmad	38	59	24	40
Korüneformsed bakterid ja nende ravimitundlikkus	20	0	30	59

kasutati Manni-Whitney testi (mikroobihulkade võrdlus), Fisheri testi, χ^2 -testi ja logistilist regressioonanalüüsi (mikroobide esinemissageduse võrdlus). Mükoplasmade uuringus kahe meetodi võrdlemisel kasutati Coheni κ -koefitsienti.

TULEMUSED

Tööst selgus, et kroonilise väikevaagnavalu põletikulise vormiga (NIH IIIA) patsientide spermas on mikroorganismide kontsentratsioon (5×10^4 vs 10^3 PMÜ/ml, $p = 0,01$) ning erinevate liikide arv (5 vs 3 ; $p = 0,005$) oluliselt suuremad kui kontrolluuritavatel. Selgus ka anaeroobsete bakterite suur osakaal spermas: enamikus proovides olid nende hulgas võrdsed ($38/116$)

või suuremad ($44/116$) kui aeroobide hulgad. Konkreetsete liikide tasemel oli NIH IIIA kategooria patsientidel võrreldes kontrolluuritavatega sagedamini anaeroobseid peptostreptokokke ja beetahemolüütilisi streptokokke ning NIH IIIB kategooria patsientidel sagedamini enterokokke (vt tabel 3).

Et eristada ülemistest suguteedest pärinevaid mikroorganisme ureetra normaalset mikrofloorast, määrati 32 mehel lisaks sperma mikrofloorale ka esmasuriini mikrofloora. Kuues uriiniproovis mikroobe ei leitud, ülejäänud proovides olid mikroobide kontsentratsioonid (mediaan 10^2 vs 10^4 CFU/ml; $p < 0,001$) ja erinevate liikide arvud (mediaan 1 vs 4 ; $p < 0,001$) oluliselt

Tabel 3. Sperma mikroorganismid prostatiidipatsientidel ja kontrolluuritavatel

Mikroorganismid	Prostatiidipatsiendid kokku (n = 84)		NIH IIIA kategooria patsiendid (n = 34)		NIH IIIB kategooria patsiendid (n = 50)		Kontrolluuritavad (n = 32)	
	keskmine (log) ¹	% ²	keskmine (log)	%	keskmine (log)	%	keskmine (log)	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,6	37	2,7	32	3,8	40	2,7	37
Koagulaasnegatiivsed stafülokokid	4,2	68	4,5	79	3,7	60	2,9	62
β -hemolüütilised streptokokid	4,5	26	4,8	32*	3,7	22	2,6	9*
B-grupi streptokokid	3,5	14	3,7	12	3,4	16	1,8	3
Streptokokid	4,4	36	4,6	32	4,2	38	2,5	37
Enterokokid	4,2	24	4,5	9	3,6	34*	2,0	9*
<i>C. seminale</i>	5,1	24	3,6	29	5,3	20	2,0	13
Korüünebakterid	5,4	44	4,0	47	5,6	42	2,9	31
<i>Bacillus sp.</i>	1,7	2	2,1	6	0	0	0	0
<i>G. vaginalis</i>	4,1	10	4,5	6	3,0	12	5,5	16
Koliformsed bakterid	3,4	12	3,8	15	2,4	10	2,8	3
<i>Haemophilus sp.</i>	5,1	4	5,5	3	4,3	4	0	0
Pärmseened	0,3	1	0	0	0,6	2	0	0
Aktinomütseedid	4,2	14	4,6	18	3,4	12	1,5	3
Peptostreptokokid	5,5	49	5,6 [#]	62*	5,4	40	4,6 [#]	38*
Gramnegatiivsed anaeroobsed pulkbakterid ³	5,4	40	5,5	47	5,4	36	5,5	31
<i>Veillonella sp.</i>	4,2	8	3,5	9	4,4	8	2,5	6
Bifidobakterid	4,2	11	3,8	15	4,3	8	3,5	6
Propionibakterid	3,2	4	3,5	6	2,3	2	4,5	16
<i>Megasphaera sp.</i>	3,1	1	0	0	3,3	2	0	0
Sartsiinid	5,1	2	5,5	6	0	0	2,5	6
<i>Eubacterium sp.</i>	3,1	4	1,8	6	3,3	2	1,8	3
<i>Mobiluncus sp.</i>	3,1	2	3,5	3	2,3	2	0	0
Anaeroobsed laktobatsillid	1,1	1	1,5	3	0	0	0	0

¹ Keskmised mikroobihulgad patsiendi kohta (log₁₀ PMÜ/ml)

² Mikroobi esinemissagedus rühmas (%)

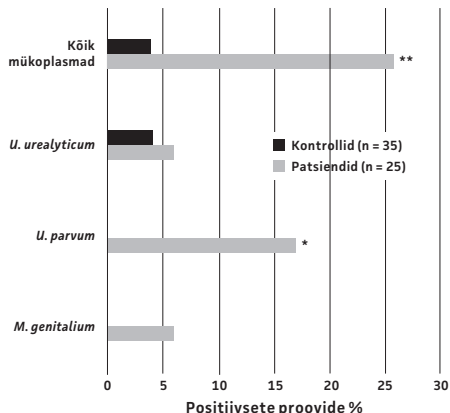
³ 13 uuritava identifitseeriti gramnegatiivsed anaeroobsed pulkbakterid järgmiselt: NIH IIIA grupis 3-l *Bacteroides ureolyticus*, 2-l *Prevotella sp.*, NIH IIIB grupis 2-l *B. ureolyticus*, 1-l *Bacteroides fragilis*, 1-l *B. ureolyticus* + *Fusobacterium sp.*, kontrollrühmas 2-l *Fusobacterium sp.*, 1-l *B. ureolyticus*, 1-l *B. ureolyticus* + *Prevotella sp.*

* $p < 0,05$ (Fisheri test)

[#] $p < 0,05$ (Manni-Whitney test)

vähemad kui spermas. Mikroorganismide kattuvus spermas ja uriinis oli vaid 37%. Seega ei pärine enamik sperma mikroorganismide ureetrast, vaid need näitavad infektsiooni ülemistes suguteedes.

Teises uuringuetapis määrati kahel meetodil sperma mükoplasmasid. Mycoplasma IST testiga leiti ureaplasmasid 20% prostatiidipatsientidel ja 12% kontrolluuritavatel, *Mycoplasma hominis* esines vaid ühel NIH IIIB kategooria patsiendil. PCR-meetod võimaldas täpsustada, et enamik Mycoplasma IST testiga leitud *Ureaplasma urealyticum*’idest on tegelikult *Ureaplasma parvum*. Samuti selgus PCR tulemuste põhjal, et prostatiidipatsientide spermas leidub mükoplasmasid oluliselt sagedamini kui kontrolluuritavatel (vt jn 2) ning teatud liike – *U. parvum* ja *Mycoplasma genitalium* – esineb ainult prostatiidipatsientidel. Kuigi kahe meetodi vahel leiti ureaplasmade osas oluline kokkulangevus ($\kappa = 0,69$; $p = 0,0007$), andis IST test neli valepositiivset vastust.



Joonis 2. Mükoplasmasid prostatiidiga patsientide ja kontrolluuritavate spermas (määratud PCR-meetodil).

* $p = 0,032$ (Fisher test)

** $p = 0,026$ (Fisher test)

Kolmandas uuringuetapis määrati korüneformsete bakterite esinemist ja liigilist koostist spermas. Neid baktereid leiti sageli nii patsientidel kui ka tervetelt kontrolluuritavalt (76% vs 83%) ning ühel uuritaval

Tabel 4. Korüneformsed bakterid tugeva ja mõõduka põletikuga prostatiidipatsientide ning kontrolluuritavate spermas

Korüneformsed bakterid	Tugeva põletikuga prostatiidipatsiendid (> 10 ⁶ leukotsüüti ühes milliliitris spermas) (n = 18)		Mõõduka põletikuga prostatiidipatsiendid (2 x 10 ⁵ ... 10 ⁶ leukotsüüti ühes milliliitris spermas) (n = 32)		Kontrolluuritavad (n = 59)	
	keskmine (log) ¹	% ²	keskmine (log)	%	keskmine (log)	%
<i>Arthrobacter sp.</i>	3,8	17*	<2	0	1,2	2*
<i>Brevibacterium sp.</i>	3,4	6	<2	0	1,9	2
<i>Corynebacterium coyleae</i>	<2	0	1,5	3	<2	0
<i>Corynebacterium</i> 'i A-grupp	<2	0	<2	0	1,2	2
<i>Corynebacterium</i> 'i F1-grupp	3,7	6	2,8	6	<2	0
<i>Corynebacterium</i> 'i G-grupp	3,8	33*	2,5	3	0,2	2*
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	3,8	11	1,5	3	4,3	7
<i>Corynebacterium mucifaciens</i>	<2	0	2,5	6	1,9	2
<i>Corynebacterium seminale</i>	4,9	61	4,8	59	4,5	58
<i>Corynebacterium striatum</i>	3,5	11	3,7	9	1,3	3
<i>Cellulomonas / Microbacterium</i> £	0,7	6	3,8	9	1,3	3
<i>Corynebacterium sp.</i>	5,5	28	4,0	19	4,1	29
<i>Dermabacter hominis</i>	<2	0	<2	0	2,9	7
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2,7	6	<2	0	4,3	10
<i>Turicella otitidis</i>	<2	0	<2	0	0,2	2
Katalaasnegatiivne korüneform	4,5	17	3,5	22	4,1	19

¹ Keskmised mikroobihulgad patsiendi kohta (log₁₀ PMÜ/ml)

² Mikroobi esinemissagedus rühmas (%)

* $p < 0,05$ (Fisher test)

£ – API Coryne kategooria

võis esineda kuni kuus erinevat liiki. Erinevused ilmsid liikide tasemel (vt tabel 4). Peamiselt esinesid *Corynebacterium*'i G-grupp, aga ka *Arthrobacter sp.* sagedamini tugeva põletikuga prostatiidipatsientidel kui kontrolluuritavatel. Lisaks leidis tervete meeste rühmas kokku vaid nelja tüüpi korüneforme olulises kontsentratsioonis ($> 10^4$ CFU/ml): *C. seminale*, *C. jeikeium*, *C. striatum* ja katalaasnegatiivsed korüneformid. Seevastu prostatiidiga meeste rühmas esines lisaks neljale eelnimetatud korüneformile olulisel määral ka *Corynebacterium*'i grupp G-d, *Arthrobacter sp.*, *Corynebacterium*'i grupp F2, *Brevibacterium sp.* ning baktereid, mis kuulusid API Coryne koondkategoriasse „*Cellulomonas/Microbacterium*”.

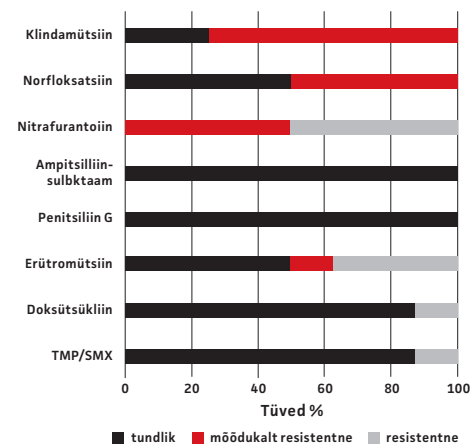
Kõik uuritud korüneformsed bakterid olid tundlikud ampitsilliini ja sulbaktami kombinatsiooni suhtes ning vaid üksikud tüved ei olnud tundlikud penitsilliini ja TMP/SMX suhtes. Seevastu kolmandik tüvedest olid resistentsed või mõõdukalt resistentsed doksütsükliini ja norfloksatsiini ning üle poole tüvedest klindamütsiini, nitrofurantoiini ja erütromütsiini suhtes. Sageli esines üheaegset resistentsust makroliidide ja linkosamiidide vastu. Tüved, mis olid resistentsed vähemalt

kolme antibiootikumi suhtes, kuulusid järgmistesse rühmadesse: *Corynebacterium*'i F1-grupp, *Corynebacterium seminale* ja *Cellulomonas/Microbacterium sp.* Prostatiidiga seotud *Corynebacterium*'i G-grupi tundlikusemuster on esitatud joonisel 3.

ARUTELU

Prostatiidi diagnoosimisel on uuritava materjalina traditsiooniliselt kasutatud eelkõige eesnäärme sekreeti või eesnäärme-massaažijärgset uriini. Lähtudes NIH 1995. aasta töörühma soovitusel (29), on hakatud järjest rohkem kasutama spermat, millest 30% pärineb eesnäärmeist. Kõigi *prostata*-spetsiifiliste materjalide ühiseks puuduseks on asjaolu, et need läbivad ureetra, mille limaskestal on normaalne mikrofloora. Viimasega tuleb mikrobioloogiliste uurin-gute interpreteerimisel arvestada. Meie uuringus rakendati kvantitatiivseid meetodeid, mis aitavad haigustekitajaid normaal-sest mikrofloorast eristada. Lisaks tegime lokaliseerimisuuringu, mille põhjal enamik spermas leiduvatest bakteritest pärineb ülemistest suguteedest, mitte ureetra mikrofloorast. See kinnitab sperma sobilikkust uuritava materjalina prostatiidi korral.

Meie uurimuse esimese etapi põhifoo-kuses olid muutused sperma mikrofloora kvantitatiivsetes näitajates kroonilise prostatiidi / kroonilise väikevaagnavalu sündroomi korral. Kvantitatiivsete näitajate saamiseks oli vaja määrata lisaks aeroobsetele bakteritele ka anaeroobsed bakterid, mida rutiinselt ei uurita, kuid mille tähtsus prostatiidi korral on üksikutes varasemates töödes näidatud (20, 31). Anaeroobseid baktereid leiti meie uuringus kolmel neljandikul uuritavatest, kusjuures enamasti olid nende hulgas aeroobsete bakterite hulka-dega võrdsed või suuremad. Neist *Pepto-streptococcus sp.* esines patsientidel oluliselt sagedamini ja suuremates hulkades kui kontrollidel. Uuringu peamise tulemusena selgus, et kroonilise prostatiidi põletiku-lise vormi iseloomulikeks, omavahel korreleeruvateks tunnusoonteks on mikroo-



Joonis 3. Põletikulise prostatiidiga seostuva *Corynebacterium*'i G-grupi tüvede (n = 8) antibiootikumitundlikkus.

bide suured kontsentratsioonid ja tavalisest suurem liigiline mitmekesisus spermas võrreldes kontrolluuritavatega. Sarnase tulemuse on publitseerinud Berger jt (31), kelle andmetel on põletikulise prostatiidi patsientide *prostata*-bioptaatides rohkem anaeroobseid baktereid, suuremad mikroobide üldhulgad ja rohkem erinevaid liike kui põletikuta meeste *prostata*-koes. Meie tulemused kinnitasid seda, kasutades mitteinvasiivselt saadud materjali – spermat. Kuna samasuunalisi muutusi oleme leidnud ka asümptomaatilise põletikulise prostatiidi (leukotsütoospermia) korral (32), võib väita, et tõenäoliselt on tegu pigem põletiku- kui sümptomispetsiifilise tunnusega.

Seega andis meie uuring mõnevõrra üllatava tulemuse, et põletikulise prostatiidi korral ei ole tegemist mitte monotekitaja, vaid pigem polümikroobse infektsiooniga, mis võib sarnaneda bakteriaalse vaginooosiga naistel. On tõenäoline, et põletikuline prostatiit võib olla seotud suguteede mikrofloora tasakaalutuse ehk düsbioosiga, kuigi ei ole lõplikult selge, kas see on prostatiidi põhjus, tulemus või kõrvalmõju. Ülalnimetatud kvantitatiivsed näitajad peegeldavad prostatiidi korral spermas esinevaid arvukaid polümikroobseid kooslusi, mistõttu on vajalikud ka suunatud uuringud üksikute mikroobirühmade tähtsuse täpsemaks selgitamiseks. Seetõttu keskendusime oma järgnevates uuringutes kahele mikroorganismide grupile. Korüneformsed bakterid (*Corynebacterium sp.* jt fenotüübilt sarnased aktinobakterid) jäävad rutiinse diagnostika käigus sageli tähelepanu alt välja, kuna neid peetakse saprofüütideks, kuigi mõned uuringud on seostanud neid prostatiidiga (1, 24). Teise mikroobirühmana võtsime vaatluse alla mükoplasmad, mida prostatiidi korral rutiinselt ei määrata, kuigi teatud mükoplasmade liikidel on oluline seos uretriidi ja viljatusega (33–35).

Korüneformsed bakterid moodustasid enamikul meie uuritud meestel sperma mikroobikooslustes märkimisväärse osa,

kuid ilmnemise mõned olulised erinevused patsientide ja kontrollrühma vahel. Erinevalt kontrolluuritavatest esinesid teatud liigid (G-grupi korüünebakterid ja artrobakterid) prostatiidiga patsientidel oluliselt sagedamini. Lisaks sellele leidsime 50 patsiendilt üheksa suure kontsentratsiooniga (> 10⁴ PMÜ) esinenud liiki, samas kui 59 kontrolluuritava oli selliseid liike ainult neli. Varasemad uuringud on näidanud korüünebakterite sagedast esinemist mees-suguteedes (36–38). Mõnede nukleotiidi-põhiste uuringute põhjal on leitud, et prostatiidi sündroomiga patsientide eesnäärme sekreedis või uriinis on korüünebakterid kõige levinumad bakterid ning olulisel määral haigusega seotud (24, 39).

Mükoplasmadest on meie uuringu andmetel kõige olulisemalt prostatiidiga seotud *Ureaplasma parvum*, mida leiti kuuendikul prostatiidiga patsientidel ning mida tervelt meestelt ei leitud. *Mycoplasma genitalium*'i esines vaid NIH IIIA kategooria patsientidel, samas on leitud juhtude arv liiga väike lõplike järelduste tegemiseks. Paljude varasemate uuringute probleemiks on *U. urealyticum*'i ja *U. parvum*'i mitteeristamine, kuna need liigid lahutati alles 1999. aastal (40). Uuematel andmetel on esimene neist liikidest seotud eelkõige uretriidi ja viljatusega, teine aga pigem prostatiidiga (33, 41). *M. genitalium*'i peetakse oluliseks mittegonokokilise uretriidi tekitajaks (42), kuid teda on seostatud ka prostatiidiga (15). See mükoplasmade liik võib mõjutada ka viljakust, kuna ta on võimeline seostuma spermatoosoididega ning muutma need liikumatuks (43).

Seega, meie laiendatud mikrobioloogiliste uuringute tulemused viitavad infektsioosse komponendi olulisele rollile prostatiidi etiopatogeneesis. Samal ajal on mikrobioloogiliste rutiinuuringute vähene tulemuslikkus ilmselt oluliseks põhjuseks, mis mõjutab arstide valmisolekut neid uuringuid tellida. Mõnede uuringute andmetel ei sõltu ravi uuringute tulemustest (44, 45). Ilmselt on see osaliselt seotud ka asjaoluga, et arst

saab analüüsi tulemused teada pärast ravi määramist. Teisalt on esmavaliku ravimiks väga sageli kõikide prostatiidivormide puhul fluorokinolonid (44, 46). Hoolimata sellest, et nende tõhusus on mõlemas kontrollitud katses osutunud võrreldavaks platseeboga (12, 47), on usk fluorokinolonide mõjusse küllaltki tugev, kuna rohkem kui pooled arstid kirjutavad neid välja isegi pärast eelneva fluorokinolonravi ebaõnnestumist (45). Selline praktika on üks komponent fluorokinolonide ülekasutusest, mille Taylor jt (48) on hinnanud seitsmekordseks. Siiski oleks võimalik fluorokinolonravi kasutegurit suurendada – nimelt on loomkatses näidatud, et lükopeen (β -karoteen, mis annab tomatile punase värvi) potentsiibrib fluorokinolooni toimet *in vivo* (49). Lisaks on leitud, et tomatitoodete rohke tarvitamine aitab ära hoida eesnäärmevähki (50). Seega võiks soovitada patsiendil vähemalt fluorokinolonravi ajal tarvitada tomatirikast toitu (eriti ketšupit ja tomatikastmeid) või arbuusi, millel on väga suur lükopeeni sisaldus.

Prostatiidi polümikroobne olemus ning komplekssete mikrobioloogiliste uuringute kõrge hind tingivad vajaduse potentsiaalsete etioloogiliste tegurite antibiootikumitundlikkuse andmete järele. Korüünebakterid on enamasti tundlikud penitsilliinide ja vankomütsiini suhtes, samas kui resistentsus makroliidide ja linkosamiidide suhtes, sh MLSb resistentsusmuster, on laialt levinud (51, 52). Viimast kinnitas ka meie uuring. Korüünebakterite antibiootikumitundlikkuse spekter on pigem liigi- ja tüve- kui perekonnaspetsiifiline. Liigispetsiifilisteks tunnusteks on näiteks *C. seminale* mõõdukas doksütsükliiniresistentsus ja ühe liigi – *C. resistens*'i – multiresistentsus, mille järgi see liik on nime saanud (52–54). Erinevalt varasematest uuringutest (55, 56) ei olnud meie *C. seminale*'d ja *C. jeikeium*'id nitrofurantoiinitundlikud ning fluorokinolonitundlikkuse skaalal ei tekkinud bimodaalset jaotust kaheks selgelt eristuvaks rühmaks, mida vaatlesid Fernandez jt (57).

Korüünebakteritel nimelt puudub üks kahest märklauast, millesse toimivad fluorokinolonid, s.o topoisomeraas IV (52). Küll aga võiks prostatiidi korral korüünebakterite (ja ka teiste grampositiivsete bakterite) ülekasvu puhul abi olla penitsilliinidest, aga ka TMP/SMXist. Üldlevinud teadmise kohaselt imenduvad penitsilliinid eesnäärmesse halvasti, kuid on siiski erandeid – ampitsilliin saavutab *prostate*'s kaks korda suurema kontsentratsiooni kui veres (58). Samuti on leitud, et piperatsilliin-tasobaktaam on *prostate*-biopsiajärgse infektsiooni vältimiseks parem kui tsiprofloksatsiin (59). Vähemalt pooled prostatiidiga seotud *Corynebacterium*'i G-grupi tüvedest ei olnud meie uuringus tundlikud prostatiidi ravis kasutatavate antibiootikumide suhtes, samas olid kõik tüved *in vitro* penitsilliinitundlikud. Korüünebakterid teadaolevalt β -laktamaase ei tooda, kuigi Eesti peptostreptokokkidest tootis 2003. aasta andmetel β -laktamaasi 18,6% tüvedest (60). Valik ampitsilliini ja ampitsilliin-sulbaktaami vahel võiks seetõttu sõltuda konkreetse patsiendi mikrobioloogilisest analüüsist ja resistentsuse andmetest.

Mükoplasmainfektsiooni korral võiks lähtuda uretriidiuuringutest saadud andmetest, mille kohaselt on mükoplasmad tundlikumad makroliidide ja tetratsükliinide suhtes kui fluorokinolonide suhtes. Mükoplasmade vastu tetratsükliinide kasutamise üks eeliseid on see, et need on ka hea klamüüdiavastase toimega ning tapavad vähem tõenäoliselt normaalsesse mikrofloorasse kuuluvat korüneformi *C. seminale*. Samas ei põhine soovitus prostatiidi korral penitsilliinide või tetratsükliinide kasutamiseks kliinilistel uuringutel, vaid pigem võiks see julgustada traditsioonilise ravi ebaõnnestumise järel muutma strateegiat, et teha mikrobioloogiline uuring ja/või suunata ravi ülaltoodud võimalike tekitajate vastu. Kuna tõenäoliselt on osa prostatiidi sündroomi juhte ka mitteinfektsioosset päritolu, on oma koht ka teistel ravimeetoditel, eelkõige α -blokaatoritel, mis on andnud häid tulemusi kontrollitud uuringutes (8–13).

JÄRELDUSED

Kroonilise prostatiidi etioloogias on tõenäoliselt oluline roll infektsioosel komponendil, sest nende patsientide spermaproovides esineb suure kontsentratsiooniga polümükröobne mikrobiotsönoos, mis koosneb nii anaeroobsetest kui ka aeroobsetest bakteritest. Korüneformsed bakterid moodustavad nendes kooslustes märkimisväärselt osa ning *Corynebacterium*'i G-grupp võib osaleda prostatiidi etiopatogeneesis häirunud mikroobiotsüüsi ühe komponendina. Penitsilliinid ja TMP/SMX on parimad *in vitro* inhibiitorid sperma korüünebakteritele.

Mükoplasmasid leidub prostatiidipatsientidel oluliselt sagedamini kui tervetel ning mõned liigid (*U. parvum*, *M. genitalium*) võivad olla prostatiidiga seotud.

TÄNU

Autorid tänavad toetuse ja abi eest Kristo Ausmeest, Krista Fischerit, Kristin Loidet, Silvi Truusi, Agnes Laasimeri, Karin Virrot ja Signe Tepperit. Uuringut toetasid Eesti Teadusfond (grant nr 4398 ja 5701), Haridus- ja Teadusministeerium (sihtfinantseerimine SF0180132s08) ning Euroopa Komisjon (grant QLRT-2001-02911).

reet.mandar@ut.ee

KIRJANDUS

- Domingue GJ, Hellstrom WJG. Prostatitis. Clin Microbiol Rev 1998;11:604–13.
- Schaeffer AJ. Epidemiology and demographics of prostatitis. Andrologia 2003;35:252–7.
- McNaughton Collins M, Barry MJ. Epidemiology of chronic prostatitis. Curr Opin Urol 1998;8:33–7.
- Mehik A, Hellström P, Lukkarinen O, et al. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. BJU Int 2000;86:443–8.
- Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, et al. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study. Urology 2005;66:935–40.
- Clemens JQ, Markossian T, Calhoun EA. Comparison of economic impact of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology 2009;73:743–6.
- Weninger K, Heiman JR, Rothman I, et al. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. J Urol 1996;155:965–8.
- Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. J Urol 2003;169:592–6.
- Mehik A, Alas P, Nickel JC, et al. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. Urology 2003;62:425–9.
- Sivkov AV, Oshchepkov VN, Egorov AA. Double-blind placebo-controlled trial of terazosin efficacy in patients with chronic bacterial prostatitis. Urologija 2005;1:47–53.
- Nickel JC, Narayan P, McKay J, et al. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. J Urol 2004;171:1594–7.
- Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. Ann Intern Med 2004;141:581–9.
- Evliyaoglu Y, Burgut R. Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic non-bacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin; versus placebo. Int Urol Nephrol 2002; 34:351–6.
- Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999;282:236–7.
- Krieger JN, Riley DE. Prostatitis: what is the role of infection. Int J Antimicrob Agents 2002;19:475–9.
- Esfandiari N, Saleh RA, Abdoos M, et al. Positive bacterial culture of semen from infertile men with asymptomatic leukocytospermia. Int J Fertil Womens Med 2002;47:265–70.
- Cottell E, Harrison RF, McCaffrey M, et al. Are seminal fluid microorganisms of significance or merely contaminants? Fertil Steril 2000;74:465–70.
- Nickel JC. The prostatitis manual. Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing, Chipping Norton; 2002.
- Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR, et al. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009;12:177–83.
- Szöke I, Török L, Dósa E, et al. The possible role of anaerobic bacteria in chronic prostatitis. Int J Androl 1998;21:163–8.
- Nickel JC, Costerton JW, McLean RJ, et al. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 1994;33:31–41.
- Domingue GJ Sr. Cryptic bacterial infection in chronic prostatitis: diagnostic and therapeutic implications. Curr Opin Urol 1998;8:45–9.
- Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S, et al. Ureaplasma urealyticum in the urogenital tract of patients with chronic prostatitis or related symptomatology. Br J Urol 1993;72:918–21.
- Tanner MA, Shoskes D, Shahed A, et al. Free in PMC Prevalence of corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and “nonbacterial” prostatitis. J Clin Microbiol 1999;37:1863–70.
- Kermes K, Punab M, Löivukene K, et al. Anaerobic seminal fluid micro-flora in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients. Anaerobe 2003;9:117–23.
- Mändar R, Raukas E, Türk S, et al. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients. Scand J Urol Nephrol 2005;39:479–82.
- Türk S, Korrovits P, Punab M, et al. Coryneform bacteria in semen of chronic prostatitis patients. Int J Androl 2007;30:123–8.
- Türk S, Punab M, Mändar R. Antimicrobial susceptibility patterns of Coryneform bacteria isolated from semen. Open Infect Dis J 2009;3:31–36.
- National Institutes of Health Summary Statement. National Institute of Health/National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease workshop on

- chronic prostatitis. Executive Summary, Bethesda, MD, December 1995.
30. Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, et al, eds. Manual of clinical microbiology. 5th ed. Washington; 1991.
 31. Berger RE, Krieger JN, Rothman I, et al. Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. *J Urol* 1997;157:863–5.
 32. Korrovits P, Punab M, Türk S, et al. Seminal microflora in asymptomatic inflammatory (NIH IV category) prostatitis. *Eur Urol* 2006;50:1338–44.
 33. Zeighami H, Peerayeh SN, Yazdi RS, et al. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in semen of infertile and healthy men. *Int J STD AIDS* 2009;20:387–90.
 34. Kilic D, Basar MM, Kaygusuz S, et al. Prevalence and treatment of Chlamydia trachomatis, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:17–20.
 35. Gdoura R, Kchaou W, Znazen A, et al. Screening for bacterial pathogens in semen samples from infertile men with and without leukocytospermia. *Andrologia* 2008;40:209–18.
 36. Rehewy MS, Hafez ES, Thomas A, et al. Aerobic and anaerobic bacterial flora in semen from fertile and infertile groups of men. *Arch Androl* 1979;2:263–8.
 37. Willén M, Holst E, Myhre EB, et al. The bacterial flora of the genitourinary tract in healthy fertile men. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:387–93.
 38. Montagnini Spaine D, Mamizuka EM, Pereira Cedenho A, et al. Microbiologic aerobic studies on normal male urethra. *Urology* 2000;56:207–10.
 39. Lee SR, Chung JM, Kim YG. Rapid one step detection of pathogenic bacteria in urine with sexually transmitted disease (STD) and prostatitis patient by multiplex PCR assay (mPCR). *J Microbiol* 2007;45:453–9.
 40. Kong F, James G, Ma Z, et al. Phylogenetic analysis of *Ureaplasma urealyticum* – support for the establishment of a new species, *Ureaplasma parvum*. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49 Pt 4:1879–89.
 41. Knox CL, Allan JA, Allan JM, et al. *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* are detected in semen after washing before assisted reproductive technology procedures. *Fertil Steril* 2003;80:921–9.
 42. Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:1–11.
 43. Svenstrup HF, Fedder J, Abraham-Peskir J, et al. *Mycoplasma genitalium* attaches to human spermatozoa. *Hum Reprod* 2003;18:2103–9.
 44. Nickel JC, Nigro M, Valiquette L, et al. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. *Urology* 1998;52:797–802.
 45. Ku JH, Paick JS, Kim SW. Factors influencing practices for chronic prostatitis: a nationwide survey of urologists in South Korea. *Int J Urol* 2005;12:976–83.
 46. de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Karthaus HF, et al. Results of a questionnaire among Dutch urologists and general practitioners concerning diagnostics and treatment of patients with prostatitis syndromes. *Eur Urol* 1992;22:14–9.
 47. Nickel JC, Downey J, Clark J, et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology* 2003;62:614–7.
 48. Taylor BC, Noorbaloochi S, McNaughton-Collins M, et al. Urologic diseases in America project. Excessive antibiotic use in men with prostatitis. *Am J Med* 2008;121:444–9.
 49. Han CH, Yang CH, Sohn DW, et al. Synergistic effect between lycopene and ciprofloxacin on a chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1:S102–7.
 50. Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE. Role of lycopene and tomato products in prostate health. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740:202–5.
 51. Rosato AE, Lee BS, Nash KA. Inducible macrolide resistance in *Corynebacterium jeikeium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1982–9.
 52. Funke G, Pünter V, von Graevenitz A. Antimicrobial susceptibility patterns of some recently established coryneform bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2874–8.
 53. Otsuka Y, Kawamura Y, Koyama T, et al. *Corynebacterium resistens* sp. nov., a new multidrug-resistant coryneform bacterium isolated from human infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3713–7.
 54. Sierra JM, Martínez-Martínez L, Vázquez F, et al. Relationship between mutations in the *gyrA* gene and quinolone resistance in clinical isolates of *Corynebacterium striatum* and *Corynebacterium amycolatum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1714–9.
 55. Riegel P, Ruimy R, de Briel D, et al. *Corynebacterium seminale* sp. nov., a new species associated with genital infections in male patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:2244–9.
 56. Soriano F, Zapardiel J, Nieto E. Antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium* species and other non-spore-forming gram-positive bacilli to 18 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:208–14.
 57. Fernandez EP, Vela AI, Las Heras A, et al. Antimicrobial susceptibility of corynebacteria isolated from ewes mastitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:571–4.
 58. Jeppesen N, Frimodt-Møller C. Serum concentrations and penetration into prostate of mecillinam and ampicillin. *Curr Med Res Opin* 1984;9:213–8.
 59. Cormio L, Berardi B, Callea A, et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU Int* 2002;90:700–2.
 60. Lõivukene K, Naaber P. Antibiotic susceptibility of clinically relevant anaerobes in Estonia from 1999 to 2001. *Anaerobe* 2003;9:57–61.

SUMMARY

Seminal microflora in chronic prostatitis patients

Chronic prostatitis is a frequent but poorly understood syndrome whose etiology is largely unknown. Traditional urinary tract pathogens (*Enterobacteriaceae* or *Enterococcus*) are found in only ten per cent of the patients.

AIMS. Our aim was to find out associations between prostatitis and microorganisms beyond routine cultures – anaerobic bacteria, mycoplasmas and coryneform bacteria.

METHODS. Complex microbiological investigations of semen were performed including quantitative cultures of full microflora, the Mycoplasma IST test (BioMerieux) and the PCR method.

RESULTS. In the semen of prostatitis patients abundant polymicrobial communities were found where microbial concentrations and the number of different species were much higher than in controls. Mycoplasmas were found more frequently in prostatitis patients compared with controls and some species were strongly associated with prostatitis – *Ureaplasma parvum* ja *Mycoplasma genitalium*. Of the coryneform bacteria, the *Corynebacterium* group G was detected more frequently in prostatitis patients than in controls. In addition, nine species of coryneforms were found at high concentrations

in prostatitis patients versus only four species in controls. Coryneform bacteria were frequently non-susceptible to fluoroquinolons which are frequently used in treatment of prostatitis; instead, they were highly susceptible to penicillins and TMP-SMX.

CONCLUSIONS. Most probably, chronic prostatitis has an important infectious component since these patients have abundant polymicrobial microbiocenoses containing both anaerobic and aerobic bacteria. Coryneform bacteria form a significant proportion of this microbiota and the *Corynebacterium* group G may be involved in the etiopathogenesis of prostatitis as one component of this microbiota. Some mycoplasma species, e.g. *U. parvum* and *M. genitalium*, may participate in the etiology of chronic prostatitis.