

Kliničko značenje urogenitalnih mikoplazma

Clinical Significance of Genital Mycoplasmas

Ivana Mareković

KBC Zagreb

Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma* spp. dokazani su patogeni koji mogu uzrokovati urogenitalne, a kod imunokompromitiranih osoba i novorođenčadi i generalizirane infekcije. *M. genitalium* dokazani je uzročnik nagonokoknog uretritisa kod muškaraca. Mikoplazme mogu sudjelovati u slijedu zbijanja koja dovode do prijevremenog porođaja i ostalih komplikacija u trudnoći. Dvojbe još postoje jer se u većini istraživanja o utjecaju mikoplazma na ishod trudnoće zanemaruje bakterijska vaginoza u kojoj sudjeluje velik broj različitih vrsta bakterija te se ne razdvaja njihov utjecaj od samoga neovisnog utjecaja mikoplazma. Mikrobiološka dijagnostika temelji se na dokazivanju mikoplazma u kliničkim uzorcima molekularnim metodama i izolacijom na hranjivim podlogama. Za *M. genitalium* molekularne su metode glavni način dijagnostike. Ispitivanje osjetljivosti urogenitalnih mikoplazma nedavno je standardizirano te se za ispitivanje osjetljivosti preporučuju metode dilucije u agaru ili bujonu kojima se određuju minimalne inhibitorne koncentracije.

Gljučne riječi: urogenitalne mikoplazme, urogenitalne infekcije, trudnoća, liječenje

Summary *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* spp. are proven pathogens causing urogenital infections, as well as generalized infections in immunocompromised patients and neonates. *M. genitalium* is a causative agent of nongonococcal urethritis in men. Mycoplasmas may be involved in preterm birth and other complications in pregnancy. The controversy remains due to the investigations that neglect bacterial vaginosis, which involves a large number of diverse bacteria, and due to the failure to differentiate their role from that of mycoplasmas. Microbiological diagnosis is based on the detection of mycoplasmas in clinical specimens by applying molecular methods and isolation on nutrient media. For *M. genitalium* molecular methods are the main diagnostic tool. Antimicrobial susceptibility testing of mycoplasmas has been recently standardized and agar dilution or broth dilution method for determination of minimal inhibitory concentrations is recommended.

Key words: genital mycoplasmas, urogenital infections, pregnancy, treatment

Taksonomija i nomenklatura

Mikoplazme taksonomski pripadaju u razred *Mollicutes* koji obuhvaća pet porodica s više od 200 vrsta. Od ukupno 17 vrsta koliko ih je otkriveno kod čovjeka, za 8 je vrsta primarno mjesto kolonizacije urogenitalni sustav (tablica 1) (1-3).

U rodu *Mycoplasma* dokazani patogeni za urogenitalni sustav čovjeka jesu *M. hominis* i *M. genitalium*. U novije vrijeme *M. fermentans* navodi se kao mogući uzročnik kroničnog artritisa i oportunističkih infekcija kod bolesnika s infekcijom virusom humane imunodeficiencije (HIV, prema engl. *human immunodeficiency virus*), a *M. penetrans* povezuje se s HIV-infekcijom i *Kaposijevim* sarkomom (4-6).

U rodu *Ureaplasma* razlikuju se dvije vrste, *U. urealyticum* i *U. parvum* (7). Razlika u patogenosti i kliničkom značenju između ove dvije vrste ureaplazmi tek se istražuje (8).

Tablica 1. Mikoplazme izolirane iz urogenitalnog sustava čovjeka

Vrsta	Urogenitalni sustav kao primarno mjesto kolonizacije
<i>M. hominis</i>	+
<i>M. fermentans</i>	+
<i>M. primatum</i>	+
<i>M. genitalium</i>	+
<i>M. spermatophilum</i>	+
<i>M. penetrans</i>	+
<i>M. pirum</i>	?*
<i>U. urealyticum</i>	+
<i>U. parvum</i>	+

* *M. pirum* izolirana je iz rektuma i urina, ali primarno mjesto kolonizacije još je nepoznato.

Grada i metabolizam mikoplazma

Mikoplazme su po veličini stanice i genoma najmanji mikroorganizmi sposobni za samostalno umnožavanje. Za razliku od ostalih bakterija nemaju staničnu stijenkicu već troslojnu membranu koja sadržava sterol. Zbog nedostatka stanične stijenske imaju pleomorfni oblik i rezistentne su na betalaktamske antimikrobne lijekove. Oblik im može varirati od kokoidnog promjera 0,2 do 0,3 µm kao kod *Ureaplasma* spp. i *M. hominis*, do štapićastog dužine 1 do 2 µm i širine 0,1 do 0,2 µm kao kod *M. penetrans* (1, 2).

Mikoplazme imaju izrazito malen genom, a najmanji je genom *M. genitalium* (oko 580 kbp). Zbog toga imaju ograničene biosintetske sposobnosti, osjetljive su na uvjete u okolini, a za rast zahtijevaju obogaćene hranjive podloge (9, 10).

Mikoplazme su većinom fakultativni anaerobi. Rastu sporo s generacijskim vremenom od 1 sat kod *Ureaplasma* spp. do 16 sati kod *M. genitalium*. Mikoplazme mogu stvarati energiju razgradnjom glukoze i aminokiselina (npr. arginina), a *Ureaplasma* spp. ima sposobnost razgradnje uree (1, 2).

S obzirom na to da nemaju staničnu stijenkicu, glavne antigenske determinante mikoplazma jesu membranski glikolipidi i proteini. Ovi antigeni pokazuju križnu reaktivnost s antigenima ljudskih tkiva i drugih bakterija (11, 12).

Činitelji patogenosti

Osnovni je preduvjet za patogenost mikoplazma njihova adhezija na stanicu domaćina s pomoću membranskih adhezivnih proteina ili lipoproteina. Među adhezivima urogenitalnih mikoplazma najbolje je istražen adheziv MgPa kod *M. genitalium*. Mikoplazme mogu adherirati na površinu epitelnih stanica, spermatozoida, eritrocita i makrofaga (13).

Kod nekih mikoplazma (npr. kod *M. genitalium*) pronađen je jedinstveni način pokretljivosti *klizanjem* (prema engl. *gliding*). Ovaj način pokretljivosti ne može se tumačiti do sada poznatim mehanizmima bakterijske pokretljivosti kao što je to pokretljivost s pomoću flagela. Pokretljivost klizanjem temelji se na stvaranju membranskog izdanka na jednom polu stanice kojim se mikoplazme vežu za čvrstu površinu i po njoj klize (14).

Mikoplazme putem receptora sličnog *Tollu* (TLR) aktiviraju makrofage i monocite uzrokujući sekreciju proupalnih citokina kao što su TNF- α , interleukini i interferon γ (15). Citokini potiču sintezu i oslobađanje prostaglandina, što dovodi do stvaranja proteaza i drugih aktivnih tvari koje mogu utjecati na ishod trudnoće. Osim toga postoje dokazi da mikoplazme koje metaboliziraju arginin kao što je *M. hominis* posjeduju membranski aktivne tvari koje imaju hemolitičko djelovanje (3).

Kod *Ureaplasma* spp. važnost za nastanak infekcije ima MBA-antigen (prema engl. *multiple-band antigen*) za koji se pretpostavlja da potiče upalnu reakciju kod domaćina.

In vitro je ovaj antigen podložan čestim varijacijama, što bi mogao biti jedan od mehanizama na koji ovaj mikroorganizam izbjegava obranu domaćina (16).

Nakon adhezije mikoplazme mogu oštetiti stanicu domaćina na nekoliko načina:

- direktnom citotoksičnošću stvaranjem vodikova peroksida ili superoksidnih radikala,
- citolizom koja nastaje zbog kemotaksije mononukleara ili reakcije antigen-protutijelo i
- iskorištavaju metabolizam stanice domaćina i njezine hranjive tvari.

Ureaplasma spp. posjeduje i specifičnu A1-proteazu koja razgrađuje imunoglobuline na Fab i Fc-fragmente. Njezina sposobnost razgradnje uree smatra se mehanizmom u nastanku kamenaca u mokraćnom sustavu.

Zbog uske priljubljenosti uz stanicu domaćina moguća je međusobna izmjena antigena. Tako mikoplazme mogu izbjeći imunosti odgovor domaćina, ali i izazvati autoimunosne reakcije (1-3, 10).

Kliničko značenje

Kolonizacija

Činjenica da mikoplazme u urogenitalnom sustavu čovjeka mogu biti prisutne kao kolonizacija razlog je da njihovo kliničko značenje kod bolesnika katkad nije lako protumačiti.

Kolonizacija urogenitalnim mikoplazmama može biti prisutna već u novorođenačkoj dobi. Ona je najčešće posljedica kontakta koji nastaje tijekom porođaja prolaskom novorođenčeta kroz inficirani porođajni kanal. Zbog toga je kolonizacija rjeđa kod novorođenčadi rođene carskim rezom. Učestalost kolonizacije kod novorođenčadi ovisi o stopi kolonizacije trudnica u nekoj populaciji. U trudnoći na kolonizaciju utječu imunosti i hormonske promjene (17).

Kolonizacija obično nestaje nakon druge godine života, a ako perzistira, onda je to češće kod djevojčica (18). Za razliku od *Ureaplasma* spp. i *M. hominis*, prijenos *M. genitalium* s majke na dijete nastaje rijetko unatoč činjenici da je prisutnost ove mikoplazme detektirana u endometriju, cerviksu i vagini (1, 3).

U odrasloj dobi kolonizacija nastaje spolnim kontaktom. Kolonizacija *Mycoplasma hominis* prisutna je u otprilike 15% spolno aktivnih muškaraca i žena, a *Ureaplasma* spp. kod njih 45-75%. Stopa kolonizacije ovisi i o dobi, rasnoj pripadnosti, socijalno-ekonomskom položaju, kontracepciji te promjenama u menopauzi i trudnoći (1, 3). Stopa kolonizacije *Mycoplasma genitalium* kod žena varira od 0,7% do 9% (19-21).

Infekcije uzrokovane urogenitalnim mikoplazmama

Smatra se da *M. hominis* uzrokuje oko 5% svih pijelonefritisa, a kao predisponirajući čimbenici obično su prisutni opstrukcija ili zahvat na mokraćnom sustavu (22, 23). *M. hominis* kod žena može uzrokovati upalnu bolest male zdjelice te postabortalna i postpartalna febrilna stanja kada u rijetkim slučajevima može doći do diseminacije u mokraćni i zglobove (24-27). *M. hominis* prisutna je kod 75% žena s bakterijskom vaginozom. Inače rezistentna na metronidazol, ona nestaje primjenom ovog antimikrobnog lijeka djelotvornog u liječenju bakterijske vaginoze. Objašnjenje se možda nalazi u tome da ostale bakterije stvaraju povoljne uvjete za *M. hominis*, a kad zbog antimikrobnog liječenja nestanu, nestaje i *M. hominis*. Zbog toga je još nejasno je li kod bakterijske vaginoze *M. hominis* uopće stvarni patogen ili joj je za iskazivanje patogenosti potrebna prisutnost ostalih bakterija (3, 28). Povezanost ostalih mikoplazma s bakterijskom vaginozom još se istražuje (29-31). Točna uloga *M. hominis* u nastanku neplodnosti još je nepoznata (32).

Kod novorođenčadi *M. hominis* može uzrokovati sepsu i češće negoli *Ureaplasma* spp. meningitis na koji treba posumnjati kada je istodobno prisutna neka anatomska nepravilnost (npr. spina bifida) te kad rezultati uobičajenih bakterioloških bojenja i kultura ostanu negativni (33). Rijetko može uzrokovati pneumoniju kod novorođenčadi (3).

M. hominis kod odraslih može uzrokovati infekcije izvan urogenitalnog sustava u obliku sepse, infekcije zglobova, središnjega živčanog sustava, respiratornog sustava i infekcije rana. Supurativni je artritis, osim kod žena u postpartalnom razdoblju, opisan i kod bolesnika s hipogamaglobulinemijom. Katkad je istodobno prisutna i *Ureaplasma* spp. (34, 35). Infekcije rana mogu se javiti u obliku medijastinitisa nakon kirurških zahvata na srcu i plućima, osobito transplantacije (36, 37). Većina ekstragenitalnih infekcija nastaje kod imunosuprimiranih bolesnika (38). Pneumonije su opisane i kod imunokompetentnih bolesnika, ali uz prisutne predisponirajuće čimbenike kao što su trauma, promijenjena plućna funkcija itd. (39).

Ureaplasma spp. kod muškaraca uzrokuje negonokokni uretritis i prostatitis koji mogu imati i kronični tijek (40). Nastanak kroničnog oblika bolesti može se objasniti činjenicom da ureaplazme imaju sposobnost stvaranja biofilma (41). *Ureaplasma* spp. sudjeluje u nastanku mokraćnih kamenaca jer stvara enzim ureazu (42). Rijetki je uzročnik upalne bolesti male zdjelice i tu je obično prisutna istodobno s drugim patogenima (23). Značenje *Ureaplasma* spp. u nastanku neplodnosti nije pouzdano dokazano iako se povezuje sa smanjenom pokretljivošću spermija (43).

Ureaplasma spp. može uzrokovati komplikacije u trudnoći u obliku korioamnionitisa, ponovljenih spontanih pobačaja te niske porođajne težine novorođenčeta. O samom učinku antimikrobnog liječenja trudnica koloniziranih *Ureaplasma* spp. na navedene posljedice nema novijih istraživanja (44).

Ureaplasma spp. češće negoli *M. hominis* kod novorođen-

čadi može uzrokovati pneumoniju, a povezuje se i s nastankom kronične plućne bolesti (bronhopulmonalne displazije). Kod novorođenčadi je mogući uzročnik sepse i meningoencefalitisa. Značenje urogenitalnih mikoplazma u nastanku novorođenačkog konjunktivitisa još nije potpuno poznato (3).

Mikoplazme bez sumnje mogu izazvati upalni odgovor i tako sudjelovati u slijedu zbivanja koja dovode do prijevremenog porođaja i ostalih već navedenih komplikacija u trudnoći. Dvojbe još postoje jer se u većini istraživanja o utjecaju mikoplazma na ishod trudnoće zanemaruje bakterijska vaginoza u kojoj sudjeluje velik broj bakterija te se ne razdvaja njihov utjecaj od samoga neovisnog utjecaja mikoplazma (3).

Zajedno s *M. hominis*, *Ureaplasma* spp. mogući je uzročnik septičkog artritisa i osteomijelitisa kod bolesnika s hipogamaglobulinemijom koji može perzistirati mjesecima unatoč antimikrobnom i protuupalnom liječenju. Kod imunokompetentnih osoba moguć je nastanak reaktivnog artritisa koji nastaje nakon infekcije urogenitalnog sustava kao posljedica imunostne reakcije sinovijalnih mononuklearnih stanica na antigene mikoplazma, a može biti popraćen uretritisom i konjunktivitisom (Reiterov sindrom) (23, 45).

M. genitalium otkrivena je 1980. godine kod muškaraca s negonokoknim uretritisom (46). Zbog izrazito zahtjevne i dugotrajne kulture ove mikoplazme podaci o njezinoj kliničkoj relevantnosti pojavili su se tek 10 godina kasnije primjenom molekularnih metoda, odnosno lančane reakcije polimerazom (PCR, prema engl. *polymerase chain reaction*) (47). *M. genitalium* je kod muškaraca važan uzročnik akutnog i perzistentnoga negonokoknog uretritisa. U novije vrijeme povezuje se i s drugim bolestima muškog i ženskog urogenitalnog sustava. Kod žena se smatra mogućim uzročnikom cervicitisa, upalne bolesti male zdjelice i neplodnosti, a kod muškaraca mogućim uzročnikom epididimitisa i prostatitisa. Povezuje se i s nastankom reaktivnog artritisa te konjunktivitisa. Za sada nije utvrđena povezanost ove urogenitalne mikoplazme s bakterijskom vaginozom, kao ni njezin utjecaj na tijek i ishod trudnoće. Neka istraživanja pokazuju da perzistentna infekcija *Mycoplasma genitalium* zbog njezina intracelularnog preživljavanja u epitelnim stanicama sluznice rezultira upalom koja povećava rizik od prijenosa i nastanka HIV-infekcije (3, 4, 23, 48-50).

Mikrobiološka dijagnostika urogenitalnih mikoplazma

Adekvatni klinički uzorci za mikrobiološku dijagnostiku mikoplazma iz urogenitalnog sustava jesu obrisak endocerviksa kod žena te obrisak uretre i ekspirat prostate kod muškaraca. Uzorak treba odmah nakon uzimanja staviti u transportni medij, čuvati na 4 °C i transportirati u laboratorij što je prije moguće. Ako transport nije moguć u roku od 48 sati, uzorke treba smrznuti na -70 °C.

Za dokazivanje mikoplazma u kliničkim uzorcima rabe se

molekularne metode i izolacija na krutim i tekućim obogaćenim hranjivim podlogama.

Na krutoj hranjivoj podlozi za porast *M. hominis* potrebno je oko 7 dana. Stvara kolonije karakteristična izgleda poput "jaja pečenog na oko" s centralnom granularnom zonom u kojoj mikoplazme rastu duboko u agar te prozirnrom perifernom zonom gdje postoji samo površinski rast. Kolonije su 200 do 300 µm u promjeru i vidljive samo pod povećalom ili malim povećanjem mikroskopa. *Ureaplasma* spp. na krutoj hranjivoj podlozi za 1 do 2 dana stvara manje kolonije, promjera od 15 do 60 µm, zbog čega su ureaplazme u početku nazivale T-sojevima (prema engl. *tiny – sićušan*) (1-3, 11, 12).

Unatoč malom broju studija kvantitativne izolacije, uobičajeno je da se broj prisutnih mikoplazma od 10⁴ CCU/mL (prema engl. *color-changing units*) u kliničkim uzorcima smatra značajnim (51). Međutim u nekim istraživanjima utvrđeno je da i manji broj mikoplazma od navedenoga može biti klinički značajan kod bolesnika s uretralnim sindromom i cervicitisom, odnosno kod bolesnika s kroničnim prostatitisom kod kojih su isključeni ostali mogući uzročnici (52).

Danas se u mikrobiološkoj dijagnostici mikoplazma sve više rabe molekularne metode. Različite vrste mikoplazma s pomoću ovih metoda mogu se otkriti i u samo jednoj reakciji (*multiplex PCR*) (53, 54). Za *M. genitalium* molekularne su metode glavni način dijagnostike. Većina amplifikacijskih metoda za *M. genitalium* detektira sekvencu unutar gena za adhezin *MgPa*. Rabe se i sekvence unutar gena koji kodira rRNK, ali je zbog sličnosti između *M. genitalium* i *M. pneumoniae* specifičnost i osjetljivost ovih početnica i proba upitna. U budućnosti će osobitu važnost imati *real-time PCR* jer će kvantitativnim rezultatima *M. genitalium* DNK moći dati odgovor na pitanja koja još treba istražiti kao što su djelotvornost liječenja i kliničko značenje broja DNK-kopija u kliničkom uzorku. Iako još nije dovoljno istraženo koja je vrsta kliničkog uzorka optimalna za detekciju *M. genitalium*, čini se da kod muškaraca najveću osjetljivost pokazuju uzorci urina, a kod žena će osjetljivost biti veća ako se uzme više uzoraka. Budući da još ne postoje validirani i odobreni komercijalni molekularni testovi za detekciju *M. genitalium*, nužno je da laboratoriji prije rutinske upotrebe svojih *in-house* metoda naprave evaluaciju i validaciju ovih metoda, da provode unutarnje kontrole te sudjeluju u vanjskim kontrolama kvalitete (55).

Za dokazivanje i ispitivanje osjetljivosti urogenitalnih mi-

koplazma na antimikrobne lijekove do sada su se uglavnom rabili komercijalni kitovi (*Mycoplasma Duo*, Bio Rad S.A., Francuska). Ispitivanje osjetljivosti urogenitalnih mikoplazma nedavno je standardizirano te se za ispitivanje osjetljivosti preporučuju metode dilucije u agaru ili bujonu kojima se određuju minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) (56).

Liječenje

S obzirom na to da je *M. hominis* prirodno rezistentna na makrolide, u liječenju infekcija uzrokovanih ovom mikoplazmom mogu se rabiti tetraciklini (npr. doksiciklin). U slučaju rezistencije, kao i tijekom trudnoće može se primijeniti klindamicin. Kod *Ureaplasma* spp. i *M. hominis* opisan je gen tetM odgovoran za rezistenciju na tetraciklin. Prema istraživanju provedenom 2004. godine u Hrvatskoj je rezistencija na tetraciklin bila prisutna kod oko 10% izolata *M. hominis* te kod manje od 1% izolata *Ureaplasma* spp. U istom istraživanju *Ureaplasma* spp. i *M. hominis* pokazale su dobru osjetljivost na doksiciklin kod 97,5%, odnosno 96,8% izolata (57).

Tetraciklini se mogu rabiti i za liječenje infekcija uzrokovanih *Ureaplasma* spp. Kod rezistencije na tetraciklin mogu se rabiti makrolidi (osobito klaritromicin) ili kinoloni. Klaritromicin je u usporedbi s ostalim makrolidima djelotvorniji na *Ureaplasma* spp., a uz to bolje od ostalih makrolida prolazi kroz placentu (58, 59). Međutim prema klasifikaciji lijekova Američke agencije za hranu i lijekove azitromicin nosi kategoriju B i smatra se lijekom sigurnim za primjenu u trudnoći, dok klaritromicin nosi kategoriju C (60).

Liječenje mikoplazma za vrijeme trudnoće na čiji tijek mikoplazme mogu utjecati još je kontroverzno. Ostaje neriješeno pitanje treba li liječenje započeti čim se detektira njihova prisutnost u genitalnom sustavu ili treba liječiti bakterijsku vaginozu antimikrobnim lijekovima koji će istodobno djelovati i na mikoplazme (3).

U liječenju infekcija novorođenčadi uzrokovanih mikoplazmama najčešće se rabe makrolidi, osobito eritromicin. Eritromicin estolat koji se kao jedini dostupni pripravak rabi u Hrvatskoj kao nuspojavu ima hepatotoksičnost. U slučaju *M. hominis* rabi se i klindamicin (57, 61, 62).

Za liječenje infekcija uzrokovanih *Mycoplasma genitalium* preporučuje se azitromicin, a u slučaju perzistentnih infekcija moksifloksacin (63, 64).

Literatura

1. Mycoplasma and Ureaplasma. U: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, ur. Medical Microbiology, 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier 2009: 421-5.
2. BROOKS GF, CARROLL KC. Mycoplasmas & cell wall-defective bacteria. U: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morsa SA, Mietzner TA, ur. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, 25th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc 2010:313-7.
3. WAITES KB, KATZ B, SCHELONKA RL. Mycoplasmas and Ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev 2005;18(4):757-89.
4. TAYLOR-ROBINSON D, LAMONT RF. Mycoplasmas in pregnancy. BJO 2011;118:164-74.
5. JIAN-RU W, BEI W, HAO C, JUI-SHUI X, XI-PING H. Mycoplasmas in the urine of HIV-1 infected men. Epidemiol Infect 2011;27:1-6.
6. TAYLOR-ROBINSON D. Mycoplasma genitalium – an update. Int J STD AID 2002;13:145-51.
7. ROBERTSON JA, STEMKE GW, DAVIS JW i sur. Proposal of *Ureaplasma parvum* sp. nov. and emended description of *Ureaplasma urealyticum* (Shepard i sur. 1974). Int J Syst Evol Microbiol 2002;52:587-97.
8. XIAO L, GLASS JI, PARALANOV V i sur. Detection and characterization of human *Ureaplasma* species and serovars by real-time PCR. J Clin Microbiol 2010;(4888):2715-23.
9. ELSNER M. Small but not simple. Nat Biotechnol 2010;28(1):42.
10. WEGRZYŃ G. The minimal genome paradox. J Appl Genet 2001;42(3): 385-92.
11. KALENIĆ S. Mikoplazme. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija, 2. izd. Zagreb; Merkur ABD 2001:315-9.
12. MAREKOVIĆ I. *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis* – dosadašnje spoznaje. Infektološki glasnik 2002;22(4):153-7.
13. RAZIN S, JACOBS E. Mycoplasma adhesion. J Gen Microbiol 1992;138:407-22.
14. MIYATA M. Unique centipede mechanism of *Mycoplasma gliding*. Annu Rev Microbiol 2010;64:519-37.
15. TRUCHETET ME, BEVEN L, RENAUDIN H i sur. Potential role of *Mycoplasma hominis* in interleukin (IL)-17-producing CD4+ T-cell generation via induction of IL-23 secretion by human dendritic cells. J Infect Dis 2011;204(11):1796-805.
16. SUNG TJ. Ureaplasma infection in pre-term infants: Recent information regarding the role of *Ureaplasma* species as neonatal pathogens. Korean J Pediatr 2010;53(12):989-93.
17. FURR PM, TAYLOR-ROBINSON D. Factors influencing the ability of different mycoplasmas to colonize the genital tract of hormone-treated female mice. Int Exp Pathol 1993;74:97-101.
18. TIBALDI C, CAPPELLO N, LATINO MA, MASUELLI G, MARINI S, BENEDETTO C. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: risk factors and rates of occurrence. Clin Microbiol Infect 2009;15:670-9.
19. OAKESHOTT P, HAY P, TAYLOR-ROBINSON D i sur. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in early pregnancy and relationship between its presence and pregnancy outcome. BJOG 2004;111:1464-7.
20. OAKESHOTT P, AGHAIZU A, HAY P i sur. Is *Mycoplasma genitalium* in women "The new Chlamydia"? Community based prospective cohort study. Clin Infect Dis 2010;51:1160-6.
21. LAWTON BA, ROSE SB, BROMHEAD C, GAITANOS LA, MacDONALD EJ, LUND KA. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* in women presenting for termination of pregnancy. Contraception 2008;77:294-8.
22. THOMSEN AC. Occurrence and pathogenicity of *Mycoplasma hominis* in the upper urinary tract: a review. Sex Transm Dis 1983;10(4):323-6.
23. TAYLOR-ROBINSON D. Infections Due to Species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: An Update. Clin Infect Dis 1996;23:671-84.
24. MØLLER BR, MARDH PA, AHRONS S, NÜSSLER E. Infection with *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* and *Neisseria gonorrhoeae* in patients with acute pelvic inflammatory disease. Sex Transm Dis 1983;8(3):198-202.
25. AI MASALMA M, DRANCOURT M, DIFUOR H, RAOULT D, FOURNIER PE. *Mycoplasma hominis* brain abscess following uterus curettage: a case report. J Med Case Reports 2011;5:278.
26. ZHENG X, OLSON DA, TULLY JG i sur. Isolation of *Mycoplasma hominis* from a brain abscess. J Clin Microbiol 1997;35(4):992-4.
27. PHUAH CL, JAVID B, ALIYU SH, LEVER AM. A case of *Mycoplasma hominis* septic arthritis postpartum. J Infect 2007;55(5):135-7.
28. KOUTSKY LA, STAMM WE, BRUNHAM RC i sur. Persistence of *Mycoplasma hominis* after therapy: importance of tetracycline resistance and of coexisting vaginal flora. Sex Transm Dis 1983;10(4):374-81.
29. KEANE FE, THOMAS BJ, GILROY CB, RENTON A, TAYLOR-ROBINSON D. The association of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* with bacterial vaginosis: observations on heterosexual women and their male partners. Int J STD AIDS 2000;11(6):356-60.
30. HERNANDEZ-RODRIGUEZ C, ROMERO-GONZALEZ R, ALBANI-CAMPANARIO M, FIGUEROA-DAMIAN R, MERAZ-CRUZ N, HERNANDEZ-GUERRERO C. Vaginal microbiota of healthy pregnant Mexican women is constituted by four *Lactobacillus* species and several vaginosis-associated bacteria. Infect Dis Obstet Gynecol 2011;2011:851485
31. HAGGERTY CL, TOTTEN PA, FERRIS M i sur. Clinical characteristics of bacterial vaginosis among women testing positive for fastidious bacteria. Sex Transm Infect 2009;85(4):242-8.
32. IMUDIA AN, DETTI L, PUSCHECK EE, YELIAN FD, DIAMOND MP. The prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections, and rubella status of patients undergoing an initial infertility evaluation. J Assist Reprod Genet 2008;25(1):43-6.
33. HATA A, HONDA Y, ASADA K, SASAKI Y, KENRI T, HATA D. *Mycoplasma hominis* meningitis in a neonate: Case report and review. J Infect 2008;57(4):338-43.
34. TAYLOR-ROBINSON D, THOMAS BJ, FURR PM, KEAT AC. The association of *Mycoplasma hominis* with arthritis. Sex Transm Dis 1983;10:341-4.

35. STEUER A, FRANZ A, FURR PM, TAYLOR-ROBINSON D, WEBSTER AD, HUGHES GR. Common variable immunodeficiency presenting as a *Mycoplasma hominis* septic arthritis. *J Infect* 1996;33(3):235-7.
36. HOPKINS PM, WINLAW DS, CHHAJED PN i sur. *Mycoplasma hominis* infection in heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2002;21(1):1225-9.
37. MITSANI D, NGUYEN MH, SILVEIRA FP i sur. *Mycoplasma hominis* pericarditis in a lung transplant recipient: review of the literature about an uncommon but important cardiothoracic pathogen. *Transpl Infect Dis* 2010;12(2):146-50.
38. MEYER RD, CLOUGH W. Extragenital *Mycoplasma hominis* infections in adults: emphasis on immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1993;17(1):243-9.
39. PASCUAL A, PEREZ MH, JATON K i sur. *Mycoplasma hominis* necrotizing pleuropneumonia in a previously healthy adolescent. *BMC Infect Dis* 2010;10:335.
40. WETMORE CM, MANHART LE, LOWENS MS i sur. Demographic, behavioral and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study. *Sex Transm Dis* 2011;38(3):180-6.
41. GARCIA-CASTILLO M, MOROSINI MI, GALVEZ M, BAQUERO F, Del CAMPO R, MESEGUER MA. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among clinical *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1027-30.
42. KAYA S, POYRAZ O, GÖKCE G, KILICARSIAN H, KAYA K, AYAN S. Role of genital mycoplasmas and other bacteria in urolithiasis. *Scand J Infect Dis* 2003;35(5):315-7.
43. ZEIGHAMI H, PEERAYEH SN, YAZDI RS, SOROURI R. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in semen of infertile and healthy men. *Int J STD AIDS* 2009;20(6):387-90.
44. McCORMACK WM, ROSNER B, LEE YH, MUNOZ A, CHARLES D, KASS EH. Effect on birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1987;60(2):202-7.
45. BLOOM KA, CHUNG D, CUNNINGHAM-RUNDLES C. Osteoarticular infections complications in patients with primary immunodeficiencies. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(4):480-5.
46. TULLY JG, TAYLOR ROBINSON D, COLE RM, ROSE DL. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981; i: 1288-91.
47. JENSEN JS, ULDM SA, SØNDERGÅRD-ANDERSEN J, VUNST J, LIND K. Polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1991;29:46-50.
48. BJÖRNELIUS E, JENSEN JS, LIDBRINK P. Conjunctivitis associated with *Mycoplasma genitalium* infection. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):e67-9.
49. McGOWIN CL, ANDERSON-SMITS C. *Mycoplasma genitalium*: An Emerging cause of Sexually Transmitted Disease in Women (2011). *PLoS Pathol* 7(5):e1001324. doi:10.1371/journal.ppat.1001324.
50. NAPIERALA MAVEDZENGE S, WEISS HA. Association of *Mycoplasma genitalium* and HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009;23:611-20.
51. FERANDON C, PEUCHANT O, JANIS C i sur. Development of a real-time PCR targeting the *uidC* gene for the detection of *Mycoplasma hominis* and comparison with quantitative culture. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):155-9.
52. MAREKOVIĆ I. Kliničko značenje nalaza kvantitativnih i semikvantitativnih kultura *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis* u uzorcima iz urogenitalnog sustava (magistarski rad). Medicinski fakultet, Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2004, str. 37.
53. ŽELE-STARČEVIĆ L, PLEČKO V, SKERLEV M. Mikrobiološka dijagnostika spolno prenosivih infekcija. *Medicus* 2009;18(1):17-23.
54. STELLRECHT KA, WORON AM, MISHRIK NG, VENEZIA RA. Comparison of Multiplex PCR Assay with Culture for Detection of Genital Mycoplasmas. *J Clin Microbiol* 2004;42(4): 1528-33.
55. SHIPITSYNA E, SAVICHEVA A, SOLOKOVSKIY E i sur. Guidelines for the laboratory diagnosis of *Mycoplasma genitalium* infections in East European countries. *Acta Derm Venereol* 2010;90:461-7.
56. CLSI. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing for Human Mycoplasmas; Approved Guideline. 2011;31(19):M43-A.
57. MAREKOVIĆ I, MATEŠA S, ŠKERK Vi, BEGOVAC J, TAMBIĆ-ANDRAŠEVIĆ A, ŠKERK Ve. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* susceptibility to antimicrobial agents. *J Chemother* 2007;19:465-6.
58. RENAUDIN H, BEBEAR C. Comparative *in vitro* activity of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and lomefloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9(11):838-41.
59. WITT A, SOMMER EM, CICHNA M i sur. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:816-9.
60. FRANČETIĆ I. Azitromicin u trudnoći i dojenju. *Medicus* 2008;17(2):103-5.
61. TAYLOR-ROBINSON D. The role of mycoplasmas in pregnancy outcome. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(3):425-38.
62. ŠKERK V, BARŠIĆ B, CAR V, SCHOENWALD S, KLINAR I. Comparative analysis of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of female patients with acute urethral syndrome caused by *Ureaplasma urealyticum*. *J Chemother* 2000;12:186-8.
63. WORKOWSKI KA, BERMAN S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-12):1-110.
64. MANHART LE, BROAD JM, GOLDEN MR. *Mycoplasma genitalium*: should we treat and how? *Clin Infect Dis* 2011;53(3):129-42.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Ivana Mareković, dr. med.

KBC Zagreb

Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

e-mail: imarekov@kbc-zagreb.hr

Primljeno/Received:

13. 2. 2012.

February 13, 2012

Prilvačeno/Accepted:

2. 3. 2012.

March 2, 2012