

## In vitro antimikrobna osjetljivost *Ureaplasma urealyticum*

### *In vitro antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum**

Dobrinka Petković, Sabina Cviljević, Borislav Vuković, Ankica Musil\*

---

#### Sažetak

Uvod. *Ureaplasma urealyticum* komenzal je donjeg urogenitalnoga trakta, te uzročnik spolno prenosivih bolesti. Antimikrobna rezistencija na tetracikline i makrolide je niska, a na kinolone visoka.

Cilj. Određivanje i usporedba prevalencije i in vitro antimikrobne osjetljivosti *U. urealyticum* nađenih u urogenitalnim uzorcima žena reproduktivne dobi u razdoblju od lipnja 2005. do lipnja 2006. godine i u 2015. godini.

Materijali i metode. U razdoblju od lipnja 2005. do lipnja 2006. godine evaluirana je in vitro antimikrobna osjetljivost *U. urealyticum* urogenitalnih uzoraka 72 bolesnice s uretralnim sindromom, te su rezultati uspoređeni s podacima 181 izolata *U. urealyticum* dobivenih iz urogenitalnog trakta bolesnica s ginekološkom problematikom iz 2015. godine. Za identifikaciju *U. urealyticum* korišten je Mycoplasma IST 2 kit. In vitro antimikrobna osjetljivost izolata visoke koncentracije  $\geq 10^4$  CCU/ml određivana je metodom dilucije u bujonu na 7 antibiotika: doksiciklin, tetraciklin, azitromicin, eritromicin, klaritromicin, ciprofloksacin, ofloksacin.

Rezultati. U razdoblju 2005./2006. godine prevalencija *U. urealyticum* u urogenitalnim uzorcima žena reproduktivne dobi iznosila je 28%, a 2015. 22,7%, ( $p = 0,516$ ). Rezultati in vitro antimikrobne osjetljivosti *U. urealyticum* za 2005./2006. godinu i 2015. godinu bili su sljedeći: osjetljivost na doksiciklin 100% i 98,7%, na tetraciklin 100% i 98,7%, na klaritromicin 93,7% i 89,5%, na eritromicin 90,3% i 85,6%, na azitromicin 87% i 81,2%, na ofloksacin 62% i 59,7%, na ciprofloksacin 40,3% i 28,9%. Bilježi se mala stopa rezistencije na doksiciklin i tetraciklin (2,2%) i na makrolide (klaritromicin 6,3% i 10,5%; eritromicin 9,7% i 14,4%; azitromicin 13% i 18,8%), te viša na kinolone (ofloksacin 38% i 40,3%; ciprofloksacin 59% i 71,1%), a razlike u rezistencijama nisu bile statistički značajne.

Zaključak. U našoj studiji nije registrirana statistički značajna razlika u prevalenciji *U. urealyticum* u žena reproduktivne dobi u promatranom vremenskom razdoblju u razmaku od deset godina. Rezultati in vitro antimikrobne osjetljivosti *U. urealyticum* pokazivali su trend porasta rezistencija, ali razlike u rezistencijama nisu bile statistički značajne. Unatoč visokoj osjetljivosti *U. urealyticum* na tetracikline i makrolide kao prvoj liniji terapije s obzirom na trend porasta rezistencije potrebno je kontinuirano praćenje antimikrobne osjetljivosti in vitro na lokalnoj razini radi adekvatnog izbora antimikrobika.

**Ključne riječi:** *Ureaplasma urealyticum*, antimikrobna osjetljivost in vitro

---

#### Summary

Introduction. *Ureaplasma urealyticum* is the commensal of the lower genitourinary tract and causes sexually transmitted diseases. Antimicrobial resistance to tetracyclines and macrolides is low, and to quinolones high.

Objective. To determine and compare the prevalence and in vitro antimicrobial susceptibility of *U. urealyticum* in urogenital samples of women of reproductive age in the period from June 2005 to June 2006 and in 2015.

Materials and methods. In the period from June 2005 to June 2006 in vitro antimicrobial susceptibility of *U. urealyticum* from urogenital samples of 72 female patients with urethral syndrome were evaluated and the results were compared with 181 isolates of *U. urealyticum* from the genitourinary tract of patients with gynaecological issues in year 2015. The *U. urealyticum*. Mycoplasma IST 2 kit was used for identification. In

---

\* Opća županijska bolnica Požega, Odjel infektologije (Dobrinka Petković, dr. med.), Odjel mikrobiologije (Sabina Cviljević, dr. med.), Odjel za neurologiju (Borislav Vuković, dr. med.); Ordinacija obiteljske medicine, Požega (mr. sc. Ankica Musil, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Dobrinka Petković, dr. med., Opća županijska bolnica Požega, Odjel infektologije, Osječka 107, 34 000 Požega; E-mail: dobrinka.petkovic@po.htnet.hr

Primljeno/Received 2017-01-29; Ispravljeno/Revised 2017-02-26; Prihvaćeno/Accepted 2017-03-15

*in vitro* antimikrobna osjetljivost izolata visokim koncentracijama  $\geq 10^4$  CCU / ml određena je metodom razrjeđivanja u bujonu 7 antibiotika: doxycycline, tetracycline, azithromycin, erythromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, ofloxacin.

**Rezultati.** U 2005/2006. godine, prevalencija *U. urealyticum* u žena u reproduktivnoj dobi iznosila je 28% i 22.7% u 2015. (p = 0.516). Rezultati *in vitro* antimikrobne osjetljivosti u razdoblju od lipnja 2005. do lipnja 2006. i u 2015. godine bili su sljedeći: osjetljivost na doxycycline 100% i 97.8%, tetracycline 100% i 97.8%, clarithromycin 93.7% i 89.5%, erythromycin 90.3% i 85.6%, azithromycin 87% i 81.2%, ofloxacin 62 i 59.7%, ciprofloxacin 40.3% i 28.9%. Niska stopa otpornosti na doxycycline i tetracycline (2.2%) i makrolide (clarithromycin 6.3% i 10.5%; erythromycin 9.7% i 14.4%; azithromycin 13% i 18.8%) i visoka na quinolone (ofloxacin 38% i 40.3%; ciprofloxacin 59% i 71.1%) registrirani su, a nisu statistički značajne razlike u otpornosti.

**Zaključak.** U našem istraživanju, statistički značajne razlike u prevalenciji *U. urealyticum* u žena u reproduktivnoj dobi nisu registrirane u promatranoj vremenskoj razini. Rezultati *in vitro* antimikrobne osjetljivosti *U. urealyticum* pokazuju trend povećanja otpornosti, ali nisu statistički značajne razlike. Iako je visoka osjetljivost *U. urealyticum* na tetracycline i makrolide kao prvu liniju terapije, zbog trenda povećanja otpornosti, potrebno je kontinuirano pratiti *in vitro* antimikrobnu osjetljivost u lokalnoj regiji radi adekvatnog izbora antibiotika.

**Key words:** *Ureaplasma urealyticum*, antimikrobna osjetljivost *in vitro*

*Med Jad* 2017;47(3-4):145-152

## Uvod

Genitalne mikoplazme (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* i *Mycoplasma genitalium*) taksonomski su smještene u razred *Mollicutes*, red *Mycoplasmatales* i obitelj *Mycoplasmataceae* s dva roda *Mycoplasma spp.* i *Ureaplasma spp.* Poznato je 14 serotipova ureaplazmi podijeljenih u dvije vrste – *Ureaplasma parvum* (biovar 1, uključuje serotipove 1, 3, 6 i 14) i *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2, uključuje preostalih 10 serotipova).<sup>1,2</sup> Mikoplazme su najmanji prokarioti koji se samostalno razmnožavaju, malenog su genoma 0,84-0,95 Mbp, nemaju staničnu stijenku, već troslojnu membranu, te su rezistentne na beta-laktamske antibiotike.<sup>3</sup> U patogenezi *Ureaplasma spp.* važan je MBA-antigen (prema engl. multiple-band antigen) koji potiče upalnu reakciju domaćina, kao i A1-proteaza, koja razgrađuje imunoglobuline na Fab i Fc-fragmente, te drugi čimbenici virulencije – ureaza, fosfolipaza A i C.<sup>4,5,6</sup> Mikoplazme koloniziraju sluznice ororespiratornog i genitalnog trakta, ponašajući se najčešće kao komenzali. Kolonizacija urogenitalnim mikoplazmama može biti prisutna već u novorođenčadi i obično nestaje nakon druge godine života. U odrasloj dobi iznosi oko 45-75% i nastaje spolnim kontaktom.<sup>2,7,8</sup> Neosporna je etiološka povezanost ureaplazmi s brojnim patološkim stanjima kod muškaraca, kao npr. non-gonokokni uretritis (NGU), non-klamidijalni uretritis, epididimitis, orhitis i prostatitis.<sup>4,9,10</sup> Kod žena uzrokuju cervicitis, uretralni sindrom, endometritis, sappingitis, upalnu bolest male zdjelice, te se povezuje s infertilitetom i patologijom trudnoće – korioamnionitis, ponovljeni spontani poba-

čaji, prijevremene rupture vodenjaka, prijevremeni porod, niska porođajna težina novorođenčeta, postpartalna febrilna stanja.<sup>7,11,12,13</sup> Kod novorođenčadi ureaplazma može uzrokovati pneumoniju, kroničnu plućnu bolest (bronhopulmonalnu displaziju), prematurnu retinopatiju, sepsu i meningoencefalitis.<sup>14,15,16,17</sup> Moguć je uzročnik nefrolitijaze, te septičkog artritisa i osteomijelitisa kod bolesnika s hipogamaglobulinemijom, a kod imunokompetentnih posreduje i u razvoju reaktivnog artritisa, često popraćenog uretritisom i konjuktivitisom u sklopu Reiterovog sindroma.<sup>4,18,19</sup> Također perzistentne infekcije povećavaju rizik od prijenosa i nastanka HIV infekcije.<sup>20</sup> Prema europskim izvješćima iz 2016. godine *Ureaplasma urealyticum* uzrokuje akutni NGU u 11-26% slučajeva, dok taj podatak za US iznosi 24%. Također perzistentni NGU očekuje se u 15-25%, a rekurentna infekcija u 10-20% bolesnika.<sup>21</sup> Stopa kolonizacije ovisi o dobi, rasnoj pripadnosti, socijalno-ekonomskom položaju, kontracepciji, promjenama u menopauzi i trudnoći.<sup>2,4</sup> U RH prevalencija *U. urealyticum* iznosila je u Osječko-baranjskoj županiji 2010./2011. godine 35%, a na zagrebačkom području 2013. godine 34.4%.<sup>22,23</sup> Različiti su podaci u svijetu, tako je npr. prevalencija u Rusiji 12,8%, Norveškoj 17,9%, Italiji 28%, Mađarskoj 6%, Japanu 8,9%, Iranu 2-40%, Kini (Šangaju) 49%, Južnoj Africi 76%.<sup>24-32</sup> Za dokazivanje mikoplazmi u kliničkim uzorcima rabe se molekularne metode, kultivacija, kao i komercijalni kitovi.<sup>2,4,33</sup> Ispitivanje antimikrobne osjetljivosti izolata je standardizirano i preporučuju se metode dilucije u bujonu.<sup>34,35</sup> Koncentraciju ureaplazmi u izolatima donjeg urogenitalnoga trakta u niskom titru  $< 10^4$  CCU/ml (engl. *color changing units*) smatramo

kolonizacijom, a koncentracije u visokom titru  $\geq 10^4$  CCU/ml infekcijom, što indicira antimikrobno liječenje. Ukoliko se radi o izolatima gornjeg urogenitalnoga trakta, provodi se antimikrobno liječenje neovisno o koncentraciji ureaplazmi.<sup>7,36</sup> U tretmanu ureaplazma infekcija, još uvijek su visoko učinkoviti makrolidi i tetraciklini, dok kinoloni poglavito ciprofloksacin nisu lijekovi prvog izbora zbog visoke rezistencije. U trudnica se može primijeniti azitromicin i eritromicin tijekom cijele trudnoće, te doksiciklin tijekom prvog trimestra. U liječenju infekcija novorođenčadi rabe se makrolidi, osobito eritromicin estolat.<sup>2,4,21,37,38</sup> Za rezistenciju na tetraciklin odgovoran je gen tetM.<sup>4,39</sup> Makrolidna rezistencija vezna je uz mutacije na 23S rRNA alelu ili supstituciju aminokiselina na ribosomalnim proteinima L4/L22.<sup>40</sup> Rezistencija na kinolone rezultat je supstitucije aminokiselina na determinirajućim regijama kinolonske rezistencije DNA giraze (GyrA i GyrB gen) i DNA topoizomeraze IV (ParC i ParE gen).<sup>41, 42</sup> U Republici Hrvatskoj je 2014. godine zabilježena rezistencija na doksiciklin i tetraciklin u 3%, azitromicin i eritromicin u 8% , te ofloksacin u 22% slučajeva.<sup>43</sup> Rezistencija na tetraciklin u Južnoj Africi zabilježena je u 73%, na eritromicin u 80%, na levofloksacin u 41%, te moksifloksacin u 2% slučajeva, dok je prevalencija tetM ureaplazmi registrirana u Tunisu u 22%, a u Kini u < 10% slučajeva.<sup>32,44,45,46</sup> Talijani navode rezistenciju na ciprofloksacin u 41%, Mađari rezistenciju na ofloksacin u 25%, dok Kinezi navode rezistenciju na ciprofloksacin u > 40% slučajeva.<sup>26,27,47</sup> Razlog inkohherentnim rezultatima rezistencija je i primjena različitih metodologija i interpretacija rezultata testova, međutim razlike u kontroli potrošnje antimikrobnih lijekova različitih regija imaju bitan utjecaj na antimikrobnu osjetljivost ureaplazmi, kao i različitosti u socioekonomskim prilikama i standardu.<sup>4,48</sup>

### Cilj

Određivanje i usporedba prevalencije i in vitro antimikrobne osjetljivosti *Ureaplasma urealyticum* u urogenitalnim uzorcima žena generativne dobi u vremenskom razmaku od deset godina (od lipnja 2005. do lipnja 2006. godine i u 2015. godini) u Općoj županijskoj bolnici Požega.

### Materijal i metode

Za 2005./2006. godinu korišteni su podaci prospektivnog, randomiziranog kliničkog ispitivanja, odobrenog od Ministarstva zdravstva pod nazivom „Djelotvornost i podnošljivost klaritromicina u

tretmanu akutnog uretralnog sindroma uzrokovanog *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* u usporedbi s doksiciklinom“, a provedenog na Infektološkom odjelu Opće županijske bolnice Požega.<sup>49</sup> Evaluacija in vitro antimikrobne osjetljivosti *U. urealyticum* odnosila se na kliničke uzorke urogenitalnog trakta (obrisi endocerviksa i uretre) za 72 ambulantne bolesnice s dijagnozom uretralnog sindroma u dobi iznad 18 godina, s tim da trudnice nisu uključivane u ispitivanje. Standardnim mikrobiološkim metodama isključene su koinfekcije genitalnog trakta drugim mikroorganizmima – gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *C. albicans*, genitalna herpes infekcija. U usporedbi lokalne antimikrobne osjetljivosti *U. urealyticum* u vremenskom razmaku od 10 godina, za 2015. godinu korišteni su podaci bolničkog informatičkog sustava (BIS) Mikrobiološkog laboratorija Opće županijske bolnice Požega za 181 izolat *U. urealyticum* iz urogenitalnog trakta (obrisi endocerviksa i uretre) ambulantnih bolesnica reproduktivne dobi s ginekološkom problematikom (cervicitis, uretritis, sterilitet, cervikalna displazija, salpingitis i sl.). Za identifikaciju *U. urealyticum* korišteni su komercijalni testovi Mycoplasma IST 2 (bioMérieux, France). Detekcija mikoplazmi bazirana je na njihovoj metaboličkoj aktivnosti, odnosno metaboliziranju uree i arginina, što je vidljivo promjenom boje pH indikatora. In vitro antimikrobna osjetljivost izolata izražena je minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK), a korištena je standardizirana metoda dilucije u bujonu na 7 antibiotika: doksiciklin, tetraciklin, azitromicin, eritromicin, klaritromicin, ciprofloksacin i ofloksacin. Rezultati su očitavani nakon 48 sati inkubacije na 37°C kao „osjetljivo“, „intermedijarno“ i „rezistentno“ prema Comité de l'antibiogramme de la Société française de Microbiologie (CA-SFM) protokolima.<sup>35</sup> U ispitivanje antimikrobne osjetljivosti uključeni su samo izolati *U. urealyticum* visokih koncentracija  $\geq 10^4$  CCU/ml. U statističkoj obradi podataka korišten je  $\chi^2$  test, uz razinu značajnosti  $p < 0,05$ .

### Rezultati

U razdoblju 2005./2006. godine testirano je ukupno 250 urogenitalnih uzoraka (obrisi endocerviksa i uretre) ambulantnih bolesnica s dijagnozom uretralnog sindroma. U 72 bolesnice identificirana je *U. urealyticum* u visokoj koncentraciji  $\geq 10^4$  CCU/ml. Prevalencija je iznosila 28%. Rezultati evaluacije in vitro antimikrobne osjetljivosti Mycoplasma IST2 kitom bili su sljedeći: 100% osjetljivost na doksiciklin i tetraciklin, 98,7% osjetljivih izolata na josamicin i

pristinamicin, 93,7% osjetljivih izolata na klaritromicin, 90,3% osjetljivih na eritromicin, 87% osjetljivih na azitromicin, 62% osjetljivih na ofloksacin i 40,3% osjetljivih izolata na ciprofloksacin (Tablica 1).

Tijekom 2015. godine u Mikrobiološkom laboratoriju Opće županijske bolnice Požega testirana su ukupno 792 urogenitalna uzorka ambulantnih bolesnica (775 (97,8%) obrisaka endocerviksa i 17 (2,14%) obrisaka uretre). U 181 (22,8%) uzorku identificirana je *U. urealyticum*, a u 27 (3,4%) uzoraka *Mycoplasma hominis*. Rezultati in vitro antimikrobne osjetljivosti za izolate *Ureaplasma urealyticum* bili su sljedeći: 97,8% osjetljivih izolata na doksiciklin i tetraciklin, 89,5% osjetljivih izolata na klaritromicin, 85,6% osjetljivih na eritromicin, 81,2% osjetljivih na azitromicin, 59,7% osjetljivih na ofloksacin i 28,9% osjetljivih izolata na ciprofloksacin (Tablica 2).

Rezultati upućuju na visoku osjetljivost izolata *Ureaplasma urealyticum* na doksiciklin i tetraciklin u razmaku od 10 godina, odnosno bilježi se samo mali porast rezistencije u 2015. od 2,2%. Također i na ispitivane makrolidne antibiotike u ispitivanim godinama antimikrobna osjetljivost je iznad 80%. Rezistencija na klaritromicin 2005./2006. godine iznosila je 6,3%, a 2015. godine 10,5%, što znači da se bilježi porast od 4,2%. Rezistencija na eritromicin u 2005./2006. godini iznosila je 9,7%, a 2015. godine 14,4%, što znači da se bilježi porast od 4,7%. Rezistencija na azitromicin u 2005./2006. godini iznosila je 13%, a 2015. godine 18,8 %, dakle bilježi se porast od 5,8%. Na ispitivane kinolone antimikrobna osjetljivost je umjerena do niska s tendencijom pada u razmaku od 10 godina sa 60% na 30%.

Tablica 1. In vitro antimikrobna osjetljivost *Ureaplasma urealyticum* iz urogenitalnih uzoraka bolesnica s uretralnim sindromom (2005./2006.godina.)

Table 1 In vitro antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* isolated from the urogenital specimens of patients with urethral syndrome (2005/2006)

<i>Ureaplasma urealyticum</i> ( <i>Mycoplasma</i> IST 2 kit) – vrste antibiotika <i>Ureaplasma urealyticum</i> ( <i>Mycoplasma</i> IST 2 kit) – antimicrobial agent									
Antimikrobna osjetljivost <i>Antimicrobial Susceptibility</i>	DOX	JOS	OFL	ERY	TET	CIP	AZI	CLA	PRI
Osjetljiv (S) % <i>Sensitive (S) %</i>	100	98,7	62	90,3	100	40,3	87	93,7	98,7
Rezistentan (R)% <i>Resistant (R) %</i>	0	1,3	38	9,7	0	59,7	13	6,3	1,3

Tablica 2. In vitro antimikrobna osjetljivost *Ureaplasma urealyticum* iz urogenitalnih uzoraka bolesnica s ginekološkom problematikom (2015. godina.)

Table 2 In vitro antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* isolated from the urogenital specimens of patients with gynaecological issues (2015)

<i>Ureaplasma urealyticum</i> ( <i>Mycoplasma</i> IST 2 kit) – vrste antibiotika <i>Ureaplasma urealyticum</i> ( <i>Mycoplasma</i> IST 2 kit) – antimicrobial agent									
Antimikrobna osjetljivost <i>Antimicrobial Susceptibility</i>	DOX	JOS	OFL	ERY	TET	CIP	AZI	CLA	PRI
Osjetljiv (S) % <i>Sensitive (S) %</i>	98,7	/	59,7	85,6	98,7	28,9	81,2	89,5	/
Rezistentan (R)% <i>Resistant (R) %</i>	2,2	/	40,3	14,4	2,2	71,1	18,8	10,5	/

Tako je rezistencija na ofloksacin 2005./2006. godine bila 38%, a 2015. godine 40,3%, što znači da se bilježi porast rezistencije od 2,3%. Rezistencija na ciprofloksacin 2005./2006. godine je 59,7%, a 2015. godine 71,7%, dakle bilježi se porast od 11,4 %. Statistički se ne verificira signifikantni porast rezistencija u razmaku od 10 godina (2005./2006. i 2015.) za izolate *Ureaplasma urealyticum* na ispitivane antibiotike: doksiciklin, tetraciklin, klaritromicin, eritromicin, azitromicin, ofloksacin i ciprofloksacin ( $p = 0,416$ ,  $p = 0,416$ ,  $p = 0,415$ ,  $p = 0,422$ ,  $p = 0,353$ ,  $p = 0,851$ ,  $p = 0,122$ ). Prevalencija *U. urealyticum* u Požeško-slavonskoj županiji među ženskom populacijom 2015. godine iznosila je 22%, bez statistički značajne razlike u odnosu na 2005/2006. godinu ( $p = 0,516$ ).

### Rasprava

Rezultati obrade urogenitalnih uzoraka iz 2005./2006. godine na *Ureaplasma urealyticum* među ženskom populacijom s dijagnozom uretralnog sindroma u Općoj županijskoj bolnici Požega ukazivali su na prevalenciju od 28%. U 2015. godini stopa prevalencije *U. urealyticum* u izolatima urogenitalnog trakta bolesnica s ginekološkom patologijom bila je 22%. Slične rezultate bilježe i domaći autori, te se uklapaju u europske stope prevalencije od oko 30%. U Osječko-baranjskoj županiji u 2010./2011. godini prevalencija *U. urealyticum* u obriscima cerviksa trudnica iznosila je 35%.<sup>22</sup> U Međimurskoj županiji u petogodišnjem razdoblju od 2005. do 2009. godine najčešći izolat iz urogenitalnog sustava opće populacije bila je *U. urealyticum* u 17% uzoraka.<sup>36</sup> Na zagrebačkom području 2013. godine prevalencija je iznosila 34,4%.<sup>23</sup> Prema europskim izvješćima iz 2016. godine *U. urealyticum* uzrokuje akutni NGU u 11-26% slučajeva, a taj podatak za US iznosi 24%.<sup>21</sup> Prevalencija *U. urealyticum* u urogenitalnim uzorcima spolno aktivnih osoba u Mađarskoj od 2008. do 2011. godine iznosila je 6%, kod žena 12%, te kod muškaraca 4%.<sup>50</sup> Italija bilježi prevalenciju genitalnih mikoplazmi u urogenitalnim izolatima odraslih osoba u oko 19-28%,<sup>26</sup> Norveška u 17,9%,<sup>25</sup> te Rusija u 12,8% slučajeva<sup>24</sup>. Naime, stopa kolonizacije *U. urealyticum* ovisi o dobi, rasnoj pripadnosti, socijalno ekonomskom položaju, kontracepciji, promjenama u menopauzi i trudnoći.<sup>24</sup> Tako su u Kini stope prevalencije nešto veće u odnosu na Europu. U radu iz 2014. Song T. navodi kako se u 55% slučajeva izoliraju urogenitalne mikoplazme kod žena s različitim patološkim ginekološkim manifestacijama.<sup>51</sup> Nadalje, Huang C. 2015. nalazi značajnu povezanost

između *U. urealyticum* i muške neplodnosti sa stopom prevalencije od 42%.<sup>52</sup> Recentne studije iz Južne Afrike detektiraju visoku prevalenciju *Ureaplasma spp.* u oko 76% trudnica, od kojih je 40% koinficirano s *M. hominis*.<sup>32</sup> U radu autora iz Tunisa oko 15% infertiliteta muškaraca povezano je s infekcijom genitalnim ureaplazmama, a podaci o nalazu *U. urealyticum* u ejakulatu infertilnih muškaraca kreću se od 5-42%.<sup>53</sup> Prema podacima iz Irana iz 2016. godine, prevalencija u muškaraca je od 2-40% i signifikantno je viša u neplodnih muškaraca, a kod žena 2-43%.<sup>30</sup> Japanski autori navode nižu prevalenciju *U. urealyticum* od 8,9% u zdravih žena,<sup>29</sup> dok Takahashi S. nalazi *U. urealyticum* u urinu asimptomatskih muškaraca u 12% slučajeva<sup>28</sup>. Rezultati evaluacije in vitro antimikrobne osjetljivosti izolata *U. urealyticum* upotrebom Mycoplasma IST2 kita u 2005./2006. godini ukazuju na vrlo visoku osjetljivost (100%) na tetraciklinske preparate, dobru osjetljivost od 87-93% na makrolide (azitromicin, eritromicin, klaritromicin), umjerenu na ofloksacin od 62%, te nižu na ciprofloksacin – 40,3%. 2015. godine bilježi se također visoka stopa antimikrobne osjetljivosti na doksiciklin i tetraciklin od 97,7%, na makrolide od 81,2% do 89,5%, odnosno u razmaku od 10 godina porasla je rezistencija na klaritromicin sa 6,3% na 10,5%, na eritromicin sa 9,7% na 14,4%, te na azitromicin sa 13% na 18,8%. Najviše rezistencije zabilježene su na kinolone i za ofloksacin – 2005. godine iznosila je 38%, a 2015. godine 40,3% s manjim porastom od 2,3 %, dok je rezistencija na ciprofloksacin 2005. godine bila 59,7%, dok je 2015. godine visoka – 71,7%, te s najvećim porastom od 11,4% za ispitivane antibiotike, ali statistički neznačajnim. Rezultati naše studije uklapaju se u zaključke recentnih studija o učinkovitost tetraciklina i makrolida u 70-90% slučajeva tretmana urogenitalnih infekcija uzrokovanih *U. urealyticum*, uz općenito visoku stopu rezistencije na kinolone koja je rezultat ekstenzivne upotrebe ciprofloksacina u različitim indikacijama od respiratornih do urogenitalnih infekcija.<sup>4,9,10,37,38</sup> Studije o rezistenciji genitalnih mikoplazmi općenito su inkohrentnih rezultata. Jedan od razloga tome je i primjena različitih metodologija i interpretacija rezultata testova. Također, razlike u kontroli potrošnje antimikrobnih lijekova različitih regija imaju utjecaj na antimikrobnu osjetljivost ureaplazmi, kao i različitosti u socioekonomskim prilikama i standardu.<sup>2,4,48</sup> Prema rezultatima domaćih autora, 2004. godine u RH zabilježena je rezistencija na tetraciklin u manje od 1% (0,6%) izolata *Ureaplasma spp.*, odnosno zabilježena je visoka stopa osjetljivost na doksiciklin od 97,5%, eritromicin od 83%, ofloksacin od 83%, te visoka rezistencija na klindamicin od 63,3%.<sup>54</sup> Također, domaći autori

2010./2011. godine registriraju i dalje visoku stopu osjetljivosti *U. urealyticum* iz urogenitalnih izolata na doksiciklin od 97,2%, tetraciklin od 95,4%, azitromicin od 92,3% i eritromicin od 92,9%. Osjetljivost na ofloksacin bila je nešto niža – 78,5%, a rezistencija na klindamicin u daljem porastu – 99,2%.<sup>43</sup> Na zagrebačkom području u simptomatskih i asimptomatskih žena reproduktivne dobi, osjetljivost *U. urealyticum* bila je 100% na doksiciklin, josamicin, eritromicin, tetraciklin, klaritromicin i pristinamicin, na azitromicin 99%, na ofloksacin 42%, a niska na ciprofloksacin – 24%.<sup>23</sup> Za područje Europe rezultati su slijedeći: u Engleskoj i Welsu u razdoblju od 2007. do 2013. registrirana je niska rezistencija *Ureaplasma spp* na antimikrobne agense: na tetraciklin u 2,3% i ciprofloksacin u 1,5% slučajeva, a na levofloksacin, mofloksacin, kao i na makrolide nije nađena.<sup>14</sup> Švicarski autori 2014. također izvještavaju o niskoj stopi rezistencije ureaplazmi na klaritromicin od 4,9%, eritromicin od 1,9%, azitromicin od 1%, te tek nešto višoj na ciprofloksacin od 19% i ofloksacin od 9,7%, dok na josamicin, pristinamicin, tetraciklin i doksiciklin nije zabilježena rezistencija.<sup>48</sup> Recentna talijanska studija u izolatima genitalnog trakta žena bilježi rezistenciju *Ureaplasma urealyticum* na ciprofloksacin u 41%, na eritromicin u 19%, na klaritromicin u 15%, te na ofloksacin, azitromicin, tetraciklin, doksiciklin, josamicin i pristinamicin < 10% slučajeva.<sup>26</sup> Mađarski autori osjetljivost *U. urealyticum* na tetraciklin bilježe u 95%, na doksiciklin u 97% i na azitromicin u 85% slučajeva, te rezistenciju na eritromicin u 81%, klindamicin u 75% i ofloksacin u 25% slučajeva.<sup>27</sup> Američki autori navode rezistenciju na *U. urealyticum* na levofloksacin u 5%, ciprofloksacin u 68%, tetraciklin u svega 4% slučajeva, dok rezistencija na makrolide nije zabilježena.<sup>55</sup> U nekim regijama bilježe se rezistencije na tetraciklin više od 10%. 2002. godine u Rusiji je verificirano 25% tetraciklin rezistentnih ureaplazmi.<sup>56</sup> Također, u Tunisu je 2012. godine prevalencija tetM ureaplazmi bila 22%.<sup>44</sup> Kineska studija izvještava o visokoj rezistenciji na kinolone >40%, dok je rezistencija na makrolide < 30% i tetracikline < 10%.<sup>47</sup> Također 2016. u Šangaju Meilling H. navodi nižu rezistenciju na minociklin od 6,5%, doksiciklin 7%, josamicin 13%, gatifloksacin 8%, te višu na eritromicin 41%, roksitromicin 47% i klindamicin 74%.<sup>31</sup> Indijska studija iz 2012. godine navodi visoku osjetljivost *U. urealyticum* na doksiciklin i josamicin, na ofloksacin u 77%, azitromicin u 71% slučajeva, te nisku rezistenciju na tetraciklin < 5%.<sup>57</sup> Međutim podaci iz Južne Afrike navode visoku rezistenciju na tetraciklin od 73%, na levofloksacin od 41%, moksifloksacin od 2% i eritromicin od 80%.<sup>32</sup>

## Zaključak

Ureaplazma, osim što se smatra komenzalom donjeg urogenitalnog trakta, uzročnik je i spolno prenosivih bolesti, povezuje se s infekcijama urogenitalnog trakta, infertilitetom, komplikacijama trudnoće, bronhopulmonalnom displazijom novorođenčadi i sl. Promptna dijagnostika i liječenje važni su u prevenciji komplikacija bolesti. Stoga se nameće potreba kontinuiranog praćenja trenda antimikrobne osjetljivosti in vitro na lokalnoj razini zbog detekcije rezistentnih izolata i pravilnoga izbora antimikrobne terapije. U našoj studiji nije registrirana statistički značajna razlika u prevalenciji *U. urealyticum* u žena reproduktivne dobi u promatranom vremenskom razdoblju. Rezultati in vitro antimikrobne osjetljivosti *U. urealyticum* pokazuju trend porasta rezistencija, ali razlike u rezistencijama nisu bile statistički značajne.

## Literatura

1. Kalenic S. Mikoplazme. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E. ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2. izd. Zagreb; Merkur ABD 2001, str. 315-9.
2. Mareković I. Kliničko značenje urogenitalnih mikoplazma. *Medicus* 2012;21:103-108.
3. Waites KB, Taylor-Robinson D. Mycoplasma and Ureaplasma. In: Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller M, editors. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed Washington DC: ASM Press; 2007, str. 1004-20.
4. Kokkayil P, Dhawan B. Ureaplasma: Current perspectives. *Indian J Med Microbiol* 2015;33:205-14.
5. Paralanov V, Lu J, Duffy LB, et al. Comparative genome analysis of 19 *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* strains. *BMC Microbiol.* 2012;12:88.
6. Zheng X, Teng LJ, Watson HL, Glass JI, Blanchard A, Cassell GH. Small repeating units within the *Ureaplasma urealyticum* MB antigen gene encode serovar specificity and are associated with antigen size variation. *Infect Immun.* 1995;63:891-8.
7. Kasprzykowska U, Elias J, Elias M, Maczynska B, Sobieszczanska BM. Colonisation of the lower urogenital tract with *Ureaplasma parvum* can cause asymptomatic infection of the upper reproductive system in women: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289:1129-1134.
8. Razin S, Jacobs E. Mycoplasma adhesion. *J Gen Microbiol.* 1992;138:407-22.
9. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates : a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013;56:934-942.
10. Khosropour CM, Manhart LE, Colombara DV, et al. Suboptimal adherence to doxycycline and treatment outcomes among men with non-gonococcal urethritis: a prospective cohort study. *Sex Transm Infect.* 2014;90:3-7.

11. Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N, Celik O. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e90-5.
12. Namba F, Hasagawa T, Nakayama M, et al. Placental features of chorioamnionitis colonized with *Ureaplasma* species in preterm delivery. *Pediatr Res*. 2010;67:166-72.
13. Lee SE, Romero K, Kim EC, Yoon BH. A high Nugent score but not a positive culture for genital mycoplasmas is a risk factor for spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:212-7.
14. Beeton ML, Chalker VJ, Jones LC, Maxweel NC, Spiller OB. Antibiotic resistance among clinical *Ureaplasma* isolates recovered from neonates in England and Wales between 2007 and 2013. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:52-56.
15. Viscardi RM. *Ureaplasma* species: role in neonatal morbidities and outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:F87-92.
16. Kasper DC, Mechtler TP, Bohm J, et al. In utero exposure to *Ureaplasma* spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *J Perinat Med*. 2011;39:331-6.
17. Kallapur SG. *Ureaplasma* and BPD. *Semin Perinatol*. 2013;37:94-101.
18. Miano R, Germani S, Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. *Urol Int*. 2007;79 Suppl 1:32-6.
19. Sethi S, Sharma M, Gill SS. Septic arthritis due to *Ureaplasma urealyticum*. *Indian Pediatr*. 2000;37:552-4.
20. Martinelli F, Garrafa E, Turano A, Caruso A. Increased frequency of detection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* in AIDS patients without urethral symptoms. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2042-4.
21. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Center for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64 (No.RR3);1-137.
22. Ruzman N, Miskulin M, Rudan S, Bošnjak Z. The prevalence and the risk factors of the cervical colonization by the genital mycoplasmas among pregnant women from Eastern Croatia. *Coll antropol*. 2013;37:135-40.
23. Hunjak B, Sabol I, Vojnović G, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in women of reproductive age. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:407-412.
24. Berle LM, Fisova N, Kalashnik A et al. *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in clinical and non-clinical settings, Arkhangelsk Oblast, Russia. *Int JSTD AIDS*. 2012;23:781-4.
25. Paulsen LK. Prevalence of *M. genitalium* and *U. urealyticum* in urine tested for *C. trachomatis*. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016;136:121-5.
26. De Francesco MA, Caracciolo S, Bonfanti C, Manca N. Incidence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* isolated in Brescia, Italy, over 7 years. *J Infect Chemother*. 2013;19:621-7.
27. Ponyaki K, Mihalik N, Ostorhazi E, et al. Incidence and antibiotic susceptibility of genital mycoplasmas in sexually individuals in Hungary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:1423-6.
28. Takahashi S, Takeyama K, Miyamoto S, et al. Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* DNAs in urine from asymptomatic healthy young Japanese men. *J Infect Chemother*. 2006;12:269-71.
29. Yamazaki T, Matsumoto M, Matsuo J, Abe K, Minami K, Yamaguchi H. Frequency of *Chlamidia trachomatis* in *Ureaplasma*–positive healthy women attending their first prenatal visit in a community hospital in Sapporo, Japan. *BMC Infect Dis*. 2012;12:82.
30. Ahmadi MH, Mirsalehian A, Bahador A. Prevalence of Urogenital Mycoplasmas in Iran and their effects on fertility potential: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2016;45:409-22.
31. He M, Xie Y, Zhang R et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Mycoplasmas* and *Chlamydiae* in patients with genital tract infections in Shanghai, China. *J Infect Chemother*. 2016;22:548-552.
32. Redelinghuys MJ, Ehlers MM, Dreyer AW, Lombaard HA, Kock MM. Antimicrobial susceptibility patterns of *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* in pregnant women. *BMC Infect Dis*. 2014;14:171.
33. Waites KB, Xiao L, Paralanov V, Viscardi RM, Glass JI. Molecular methods for the detection of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* infections in humans: A paper from the 2011 William Beaumont Hospital Symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2012;14:437-50.
34. Waites KB, Duffy LB, Bébéar CM, et al. Standardized methods and quality control limits for agar and broth microdilution susceptibility testing of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Microbiol*. 2012;50:3542-7.
35. Recommendations 2015 du CA-SFM-EUCAST;V2.0 juillet 2015. [http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFMV2\\_030915.pdf](http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFMV2_030915.pdf)
36. Vršić Kristofić V. Učestalost i dijagnostika uzročnika urogenitalnih infekcija u Međimurskoj županiji u petogodišnjem razdoblju (2005-2009). *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 2011;7.
37. Horner P, Blee K, O'Mahony C, Muir P, Evans C, Radcliffe K. Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV. 2015 UK National Guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27:85-96.
38. Bebear CM, Renaudin H, Charron A, Gruson D, Ledrancois M, Bebear C. In vitro activity of trovafloxacin compared to those of five antimicrobials against mycoplasmas including *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* fluoroquinolone – resistant isolates that have been genetically characterized. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2557-2560.
39. Blanchard A, Crabb DM, Dybvig K, Duffy LB, Cassell GH. Rapid detection tetM in *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* by PCR: tet M confers resistance to tetracycline but not necessarily to doxycycline. *FEMS Microbiol Lett*. 1992;74:277-81.

40. Pereyre S, Gonzales P, De Barbeyrac B, et al. Mutations in 23S rRNA account for intrinsic resistance to macrolides in *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma fermentans* and for acquired resistance to macrolides in *M. hominis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3142-50.
41. Bebear CM, Renaudin H, Charron A, Clerc M, Pereyre S, Bebear C. DNA gyrase and topoisomerase IV mutations in clinical isolates of *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* resistant to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3323-3325.
42. Chang-tai Z, Zhong-yi H, Chun-lei D, Chang-song Z, Mei-zhe W, Yang L. Investigation of *Ureaplasma urealyticum* biovars and their relationship with antimicrobial resistance. *Indian J Med Microbiol.* 2011;29:288-92.
43. Vargovic M, Pasini M, Papic N, et al. Antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*. *Sex Transm Infect.* 2014;90:64-69.
44. Mardassi BB, Aissani N, Moalla I, Dhahri D, Dridi A, Mlik B. Evidence for the predominance of a single tet(M) gene sequence type in tetracycline-resistant *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma hominis* isolates from Tunisian patients. *J Med Microbiol.* 2012;61:1254-61.
45. Xiaofei Z, Min L, Huiling C, Xuewen Y, Chunbing Z. Epidemiology of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in the semen of male outpatients with reproductive disorders. *Exp Ther Med.* 2016;12:1165-1170.
46. Zeng XY, Xin N, Tong XN, Wang JY, Liu ZW. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in Xian, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:1941-1947.
47. Wang QY, Li RH, Zheng LQ, Shang XH. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in female outpatients, 2009–2013. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;49:359-62.
48. Schneider SC, Tinguely R, Droz S, et al. Antibiotic susceptibility and sequence type distribution of *Ureaplasma* species isolated from genital samples in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:6026-6031.
49. Petković D. Comparative analysis of clarithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of urethral syndrome caused by *Ureaplasma urealyticum*. 5. Hrvatski kongres o infektivnim bolestima s međunarodnim sudjelovanjem. Zadar, 2006.
50. Farkaš B, Ostorhazi E, Ponyai K, et al. Frequency and antibiotic resistance of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in genital samples of sexually active individuals. *Orv Hetil.* 2011;152:1689-702.
51. Song T, Ye A, Xie X, et al. Epidemiological investigation and antimicrobial susceptibility analysis of *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* in outpatients with genital manifestations. *J Clin Pathol.* 2014;67:817-820.
52. Huang C, Zhu HL, Xu KR, Wang SY, Fan LQ, Zhu WB. *Mycoplasma* and *Ureaplasma* infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2015;3:809-16.
53. Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, et al. Assessment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. *J Androl.* 2008;29:198-206.
54. Mareković I, Mateša S, Škerk V, Begovac J, Tambić-Andrašević A, Škerk V. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* susceptibility to antimicrobial agents. *J Chemother.* 2007;19:465-6.
55. Fernández J, Karau MJ, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. Antimicrobial susceptibility and clonality of clinical ureaplasma isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60:4793-8.
56. Soroka AE, Akopian TA, Taraskina AE, Baitur MV, Savicheva AM, Govorun VM. *Genetika.* 2002;38:1463-9.
57. Dhawan B, Malhotra N, Sreenivas V, et al. *Ureaplasma* serovars & their antimicrobial susceptibility in patients of infertility & genital tract infections. *Indian J Med Res.* 2012;136:991-6.