Dokaz bakterije Mycoplasma genitalium u muškaraca sa sindromom kroničnog prostatitisa: prevalencija, dijagnostički kriteriji te rutinski probir

Topić, Antea

Doctoral thesis / Disertacija

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:732061

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

Središnja medicinska knjižnica

Topić, Antea (2011) ***Dokaz bakterije Mycoplasma genitalium u muškaraca sa sindromom kroničnog prostatitisa: prevalencija, dijagnostički kriteriji te rutinski probir [Detection of Mycoplasma genitalium in men with chronic prostatitis syndrome: prevalence, diagnostic criteria and population-based screening].*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/1005

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Antea Topić

Dokaz bakterije *Mycoplasma genitalium* u muškaraca sa sindromom kroničnog prostatitisa: prevalencija, dijagnostički kriteriji te rutinski probir

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Antea Topić

Dokaz bakterije *Mycoplasma genitalium* u muškaraca sa sindromom kroničnog prostatitisa: prevalencija, dijagnostički kriteriji te rutinski probir

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Ovaj doktorski rad izrađen je u u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i dio je istraživanja obuhvaćenog znanstveno-istraživačkim projektom Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa "Dijagnostika i liječenje bolesnika sa sindromom prostatitisa" (br. 143-1080002-0050), kao i projektom Nacionalne zaklade za znanost, visoko školstvo i tehnologijski razvoj Republike Hrvatske „Istraživanje etiologije, epidemiologije, dijagnostike i liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa“, kojih je glavni istraživač prof.dr.sc. Višnja Škerk.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Višnja Škerk, dr.med.

Zahvaljujem svojoj mentorici, poštovanoj prof.dr.sc. Višnji Škerk na nesebičnoj pomoći, poticaju i strpljenju pri izradi ovog rada.

Na izvrsnoj suradnji i razumijevanju zahvaljujem medicinskim sestrama i liječnicima Ambulante za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, a posebno kolegi Miramu Pasiniju koji je svojim radom, kritičnošću i trudom značajno pomogao ovo istraživanje privesti kraju.

Zahvaljujem svim suradnicima Zavoda za kliničku mikrobiologiju i Odjela za medicinsku biokemiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ na ukazanoj pomoći u svakodnevnom radu.

Zahvaljujem doc.dr.sc. Vandi Plečko bez čije pozitivne energije izrada ovog rada ne bi bila moguća. Također zahvaljujem djelatnicima Laboratorija za molekularnu dijagnostiku Kliničkog zavoda za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC Zagreb na stručnoj suradnji pri izradi rada.

Zahvaljujem dr.sc. Ivanu Krešimiru Lukiću na pomoći u prijelomnim trenutcima.

I na kraju od srca zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci.

SADRŽAJ

stranica

1. **POPIS OZNAKA I KRATICA** 1
2. **UVOD** 3
2.1. VAŽNOST PROBLEMA 4
2.2. EPIDEMIOLOGIJA 4
2.3. POVIJEST 4
2.4. PODJELA SINDROMA PROSTATITISA 5
2.5. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA 7
2.5.1. Akutni i kronični bakterijski prostatitis 7
2.5.2. Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli 8
2.5.3. Asimptomatski upalni prostatitis 10
2.6. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA 10
2.6.1. Akutni bakterijski prostatitis 10
2.6.2. Kronični bakterijski prostatitis 11
2.6.3. Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli 13
2.7. LIJEČENJE 15
2.7.1. Akutni bakterijski prostatitis 15
2.7.2. Kronični bakterijski prostatitis 15
2.7.3. Kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli 16
2.8. „ATIPIČNI“ UZROČNICI KRONIČNOG PROSTATITISA I NOVE DIJAGNOSTIČKE MOGUĆNOSTI 18
2.9. OBILJEŽJA MIKOPLAZMI 19
2.9.1. Taksonomija i nomenklatura 19
2.9.2. Morfologija i metabolizam 19
2.9.3. Patogeneza 20
2.9.4. Kliničko značenje 20
2.9.5. Mikrobiološka dijagnostika 21
2.9.6. Osjetljivost na antimikrobne lijekove 22
2.10. POVEZANOST *M. genitalium* I SINDROMA KRONIČNOG PROSTATITISA 23
3. **CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA** 25
4. **HIPOTEZE** 27
5. **ISPITANICI I METODE** 29
5.1. ISPITANICI 30
5.2. METODE ISTRAŽIVANJA 33
5.3. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA 35
6. **REZULTATI** 37
6.1. OSNOVNA OBILJEŽJA ISPITANIKA 38
6.1.1. Dob ispitanika 38
6.1.2. Razlog dolaska ispitanika 38
6.1.3. Trajanje tegoba bolesnika 39
6.1.4. Godišnja pogoršanja tegoba bolesnika 40
6.1.5. Liječenje antibioticima u posljednjih godinu dana 40
6.1.6. Komorbiditet ispitanika 41
6.2. REZULTATI ODGOVORA NIH-CPSI UPITNIKA 41
6.3. REZULTATI PRETRAGA 43
7. **RASPRAVA** 47
8. **ZAKLJUČCI** 56
9. **SAŽETAK** 58
10. **SUMMARY** 60
11. **LITERATURA** 62
12. **ŽIVOTOPIS** 76
13. **PRIVITAK** 78
13.1. PRIVITAK 1: UPITNIK O SIMPTOMIMA KRONIČNOG PROSTATITISA (NIH-CPSI) 79
13.2. PRIVITAK 2: UPITNIK ISPITANIKU 83
14. **POPIS TABLICA I SLIKA** 85

1. POPIS OZNAKA I KRATICA

C. – oznaka roda *Chlamydia*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (od engl. *deoxyribonucleic acid)*

EPS – eksprimat prostate tj. sekret prostate istisnut digitalnom masažom (od engl. *expressed prostate secretion*)

M. – oznaka roda *Mycoplasma*

MgPa – protein tj. glavni athezin *M. genitalium*

NIH – državni zavod za zaštitu zdravlja SAD-a (od engl. *National Institutes of Health*)

NIH-CPSI – upitnik za objektivnu procjenu težine simptoma prostatitisa kojeg je preporučio Državni zavod za zaštitu zdravlja SAD-a (od engl. *National Institutes of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index*)

PCR – lančana rakcija polimerazom (od engl. *polymerase chain reaction)*

PSA – prostatični specifični antigen

pH – mjera kiselosti ili lužnatosti otopine

RNA – ribonukleinska kiselina (od engl. *ribonucleic acid)*

spp. – vrsta (od lat. *species)*

T. – oznaka roda *Trichomonas*

U. – oznaka roda *Ureaplasma*

VB 1 – prvih 5-10 ml mokraće u pokusu „četiri čaše“, predstavlja uretralnu floru (od engl. *voided bladder* 1)

VB 2 – mokraća iz mokraćnog mjehura u pokusu „četiri čaše“ (od engl. *voided bladder* 2)

VB 3 – prvih 5-10 ml mokraće neposredno nakon masaže prostate u pokusu „četiri čaše“ (od engl. *voided bladder* 3)

2. UVOD

2.1. VAŽNOST PROBLEMA

Sindrom kroničnog prostatisa je kompleksan klinički entitet, nerijetko nepoznate etiologije (1). Kod većine muškaraca sa simptomima i znakovima kroničnog prostatitisa ne uspije se dokazati bakterijska etiologija njihovih tegoba, a liječenje je često dugotrajno, frustrirajuće pa i neučinkovito. Stoga ne iznenađuje podatak da je kronični prostatitis nedavno definiran kao „klinička enigma u razvoju“ (2). Široko prihvaćene koncepte i paradigme oko klasifikacije, etiologije, dijagnoze i liječenja sindroma kroničnog prostatitisa potrebno je učestalo revidirati, s obzirom na intenzivna istraživanja stručnjaka i novih saznanja na području urologije, osobito u posljednja dva desetljeća (3, 4). U tom razdoblju počinje i istraživanje genitalne mikoplazme (*Mycoplasma genitalium,* dalje *M. genitalium*) (5) kao uzročnika kroničnog prostatitisa. S obzirom da su dosadašnja istraživanja skromna, prerano je reći je li potrebno rutinski testirati populaciju. Zbog toga su potrebne dodatne informacije o prevalenciji i prirodnom tijeku bolesti uzrokovane *M. genitalium*.

2.2. EPIDEMIOLOGIJA

Sindrom prostatitisa je naziv za niz poremećaja funkcije prostate, a očituje se simptomima bolesti donjeg dijela urogenitalnog sustava i perineuma (6-9). Etiologija bolesti ostaje često neprepoznata, uz izostanak jasnih dijagnostičkih kriterija. Sindrom prostatitisa je i vrlo važan klinički problem, te polovica muškaraca barem jedanput u životu ima simptome prostatitisa (10-12). U mladih, zdravih muškaraca to je najčešća urološka dijagnoza te čini četvrtinu svih urooloških pregleda (13-15). Za razliku od karcinoma prostate ili benigne prostatične hiperplazije koja se obično javlja kod starijih muškaraca, sindrom prostatitisa zahvaća sve dobne skupine, bez obzira na rasnu pripadnost ili demografske karakteristike (16-18).

2.3. POVIJEST

Sindrom prostatitisa je kao poseban klinički entitet izdvojen u razdoblju od 1850. g. do 1920. g., kada je i započelo istraživanje etiologije i liječenja (19, 20). Početkom 20. stoljeća učinjena je prva mikroskopska analiza sekreta prostate, kao i prva kultura prostatičnog sekreta kod bolesnika sa simptomima prostatitisa. Ubrzo su nastavljena brojna istraživanja u kojima je potvrđena bakterijska etiologija prostatitisa i važnost nalaza povećanog broja leukocita u

eksprimatu prostate. Uočena je djelotvornost masaže prostate u liječenju prostatitisa, te su uvedeni antibiotici i termoterapija (21-24). Od sredine 20. stoljeća naglašava se važnost nebakterijskog prostatitisa te se pokušavaju uvesti smjernice u razumijevanju sindroma prostatitisa. Meares i Stamey, 1968. g. objavljuju svoj rad u kojem zaključuju da kronični bakterijski prostatitis nije rijedak te se dijagnosticira samo onda kada je broj uropatogenih bakterija veći u eksprimatu prostate ili mokraći uzetoj neposredno nakon masaže prostate, nego broj bakterija u inicijalnom ili srednjem mlazu mokraće (25). Do danas je njihov pokus „četiri čaše“ ostao zlatni standard u dijagnostici kroničnog prostatitisa. Osim uvođenja smjernica u dijagnostici, naglasak je stavljen na klasifikaciju sindroma prostatitisa te su postavljeni temelji racionalne antimikrobne terapije (26). Tada se činilo da sindrom prostatitisa više nije klinički problem, pa je nastupila kratkotrajna stagnacija u njegovom daljnjem istraživanju do pred kraj 20. stoljeća, kada ponovno nastupa razdoblje intenzivnog istraživanja etiologije i liječenja te su razrađene nove klasifikacije sindroma prostatitisa, kao i novi upitnici o simptomima i njihovoj učestalosti (27, 28).

2.4. PODJELA SINDROMA PROSTATITISA

Dijagnoza sindroma prostatitisa temelji se na anamnezi, kliničkom statusu te laboratorijskim pretragama, iako nema ni specifičnog kliničkog znaka niti specifičnog laboratorijskog testa (3, 29). Osim toga, za većinu bolesnika, ograničena su znanja o patofiziologiji i optimalnom liječenju njihove bolesti. Kako bi se poboljšalo razumijevanje sindroma prostatitisa, vremenom su se razvijale razne klasifikacije tog sindroma. Povijesno je prostatitis podijeljen u četiri kategorije. Temelj svake, pa i ove klasične podjele su klinički simptomi i znakovi bolesti, trajanje simptoma, prisutnost leukocita i bakterija u selektivno uzimanim uzorcima mokraće te u eksprimatu prostate (30-32).

Klasična podjela razlikuje:

I. Akutni bakterijski prostatitis,
II. Kronični bakterijski prostatitis,
III. Nebakterijski prostatitis,
IV. Prostatodiniju.

Iako ova podjela i danas ima svoje zagovornike, ipak joj nedostaje praktičnost podjele kroničnog prostatitisa na kronični bakterijski prostatitis (uzrokovan „tipičnim“ ili „atipičnim“ uzročnicima) (33) te na kronični upalni prostatitis kod kojeg ni primjenom najsuvremenijih metoda nije dokazan uzročnik bolesti. Osim toga, umjesto naziva prostatodinija u međunarodnu je urološku nomenklaturu uveden novi termin: zdjelična nelagoda, zdjelična mialgija ili sindrom zdjelične boli.

U pokušaju unapređenja klasifikacije, u prosincu 1995. g. Državni zavod za zaštitu zdravlja SAD-a (engl. *NIH – National Institutes of Health*), donosi novu podjelu sindroma prostatitisa (27, 32) koja razlikuje:

I. Akutni bakterijski prostatitis,
II. Kronični bakterijski prostatitis,
III. Kronični prostatitis/Sindrom kronične zdjelične boli
    a) upalni oblik
    b) neupalni oblik,
IV. Asimptomatski upalni prostatitis.

Ovaj sustav klasifikacije temelji se na dokazu leukocita i bakteriološkog nalaza u mokraći i eksprimatu prostate dobivenog u pokusu „četiri čaše“ (25). Prema definiciji, i akutni i kronični bakterijski prostatitis uzrokovani su infekcijom prostate, ali odgovarajuće liječenje i jednog i drugog stanja zahtijeva ispravnu dijagnozu (34). Što se tiče III. i IV. kategorije, još uvijek postoje rasprave o njihovoj patogenezi, s obzirom da etiologija može biti upalne, imunološke, neurološke, psihosomatske ili anatomske geneze (24, 35-39). Situaciju još više komplicira činjenica da dio bolesnika nema nikakvih tegoba, a da u uzorcima tkiva ili eksprimatu prostate ima dokazanu upalu.

Prema duljini trajanja kliničkih simptoma, prostatitis je akutan ako simptomi traju kraće od 3 mjeseca, tj. kroničan ako su simptomi prisutni 3 mjeseca ili dulje (4, 10).

2.5. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

2.5.1. AKUTNI I KRONIČNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS

Iako naziv prostatitis označava upalu, samo 5-10% bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa ima dokazanu bakterijsku infekciju (40). Međutim 50% bolesnika sa sličnim simptomima i znakovima ima povećan broj leukocita u eksprimatu prostate. Upravo je nalaz povećanog broja leukocita u eksprimatu prostate najvažniji čimbenik za prepoznavanje upalnog procesa prostate (25).

Najčešći uzročnici akutnog i kroničnog bakterijskog prostatitisa su bakterije, tzv. „tipični" ili uobičajeni uzročnici koji se razmnožavaju u prostati, dokazuju u eksprimatu prostate te mogu uzrokovati rekurentne upale mokraćnog sustava (41-43). Vodeći uzročnik je *Escherichia coli,* a slijede *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella spp*., *Enterococcus spp*. te nešto rjeđe *Pseudomonas aeruginosa*. Uloga gram-pozitivnih bakterija u etiologiji akutnog i kroničnog prostatitisa, još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (44). Neka su istraživanja u zadnjih desetak godina ukazala na povećan broj izolata gram-pozitivnih bakterija, kao što su *Staphylococcus aureus*, koagulaza-negativni stafilokoki, *Corynebacterium spp.*, te neki streptokoki (45, 46), iako rezultati opsežnog istraživanja Kriegera i suradnika ne potvrđuju tu činjenicu (47). Ipak, isti je autor opisao bakterijski prostatitis uzrokovan *Staphylococcus epidermidis*, a eradikacija bakterije iz prostatičnog sekreta korelirala je sa smanjenjem kliničkih simptoma i nestankom leukocita iz eksprimata prostate. Također je *Staphylococcus aureus* označen kao uzročnik bolnički stečenog prostatitisa kod bolesnika s trajnim urinarnim kateterom (47).

Rjeđi, ali ne manje važni uzročnici bakterijskog prostatitisa su „atipični" ili neuobičajeni uzročnici, kao što su *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae,* neki anaerobi (12, 48, 49), virusi i gljivice, dok je *Trichomonas vaginalis* (50) jedini parazit koji se spominje u etiologiji sindroma prostatitisa. Dokaz ovih uzročnika, od koji su neki važni i sa stajališta spolno prenosivih bolesti, je moguć samo uz primjenu suvremenih dijagnostičkih metoda.

U etiologiji infekcioznog granulomatoznog prostatitisa (upalna bolest prostate karakterizirana stvaranjem granuloma) sudjeluju različite bakterije, gljivice, virusi i paraziti. Gljivice i *Mycobacterium tuberculosis* su uobičajeni uzročnici. Mikobakterijski prostatitis

najčešće je posljedica sistemske tuberkuloze ili komplikacija *Bacillus Calmette-Guérin* imunoterapije u sklopu liječenja karcinoma mokraćnog mjehura (51).
Bez obzira na etiologiju sindroma prostatitisa, infekcija prostate može nastati:

1. Ascendentno, od infekcije mokraćne cijevi,
2. Refluksom inficiranog urina u prostatične vodove,
3. Prodorom bakterija iz rektuma (izravno ili limfogenim širenjem),
4. Hematogenim putem.

Kod akutnog prostatitisa dolazi do brzog razmnožavanja bakterija i lokalnog odgovora koji zahvaća cijelu prostatu, te narušavanja integriteta prostatične kapsule. Vodovi i acinusi prostate začepljeni su bakterijama te dolazi do edema cijele prostate (40).
Kronični bakterijski prostatitis je fokalna bolest (52-54), a razbacana žarišta upale često nemaju komunikaciju s prostatičnim vodovima. Bakterije se obično nalaze duboko u acinusima i vodovima ili su atherirane na stijenkama prostatičnih vodova, na površini uvedenog katetera ili na kamencima u urotraktu. Životinjski modeli su pokazali da kronična infekcija uzrokuje stvaranje biofilma tj. polisaharidne ovojnice oko bakterija u prostatičnim acinusima. To znači da patogeni uzročnici formiraju kolonije s posebnim zahtjevima rasta, a nastanak biofilma jedan je od najvažnijih uzroka refrakternih infekcija. Mikroskopski je dokazano da su bakterije uklopljene u polisaharidni matriks u kojem imaju dovoljan dotok kisika i hranjivih tvari za održavanje mikrobne aktivnosti i reprodukciju. Na taj način biofilm omogućava sporiji metabolizam patogena, uz stvaranje enzima koji razgrađuju antibiotike. Stoga je perzistencija bakterija ili njihovih antigena unutar fokusa stalan podražaj imunološkom sustavu. Tako dolazi do stvaranja ožiljaka s posljedičnim taloženjem kalcija tj. stvaranja prostatolita. Razni provokacijski čimbenici (hladnoća, konzumiranje alkohola ili jakih začina, vožnja biciklom) uzrokovat će izraženiji imunološki odgovor, što će rezultirati nastankom kliničkih simptoma.

2.5.2. KRONIČNI PROSTATITIS/SINDROM KRONIČNE ZDJELIČNE BOLI

Etiologija ove kategorije je često nepoznata, te još nije znanstveno dokazano radi li se samo o bolesti prostate ili su u patogenetski mehanizam uključeni okolni organi i tkiva (29, 55, 56). Ova kategorija je podijeljena u dvije skupine; upalni i neupalni oblik ovisno o prisustvu ili

nepostojanju leukocita u eksprimatu prostate tj. uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate. Upalni oblik korelira s tradicionalnom klasifikacijom kroničnog nebakterijskog prostatitisa, a neupalni oblik s prostatodinijom. Međutim, simptomi upalnog i neupalnog sindroma se ne razlikuju (6).

U patogenezi sindroma kroničnog prostatitisa/kronične zdjelične boli spominje se nekoliko različitih mehanizama. Iako po definiciji, ova kategorija ne spada u infekcije, ipak postoje podatci da je infekcija nezaobilazan etiološki čimbenik (57-59). Schaeffer i suradnici (60) su PCR metodom (lančana reakcija polimerazom, od engl. *polymerase chain reaction*) pronašli različite prokariotske DNA sekvence u nekih bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa. Ovo istraživanje sugerira na postojanje mikroorganizama koji su spororastući ili kulturom nedektabilni, kao uzročnih čimbenika, a to bi mogli biti *T. vaginalis*, razne gljivice i virusi, kao i „atipične bakterije“ (61, 62).

Često se spominje da pacijenti sa sindromom kronične zdjelične boli imaju simptome funkcionalne opstrukcije tijekom mokrenja (63). Nedovoljna relaksacija vrata mokraćnog mjehura tijekom mikcije dovodi do turbulencije u toku mokraće i posljedičnog refluksa mokraće u prostatične vodove (64, 65). Ovakvo stanje rezultira kemijskom upalom prostate i otpuštanjem medijatora upale. Konačni rezultat je stimuliranje živčanih završetaka odgovornih za bolne podražaje.

Neke studije su ukazale na postojanje povišenih vrijednosti proupalnih citokina te snižene vrijednosti antiupalnih citokina, kao dokaz autoimunih procesa u patogenezi kronične zdjelične boli (66-69).

Iako ovo otkriće još nije definitivno potvrđeno, američki istraživači su zaključili da intersticijski cistitis i sindrom kronične zdjelične boli dijele slične karakteristike uroepitelne disfunkcije (70).

I konačno, kao jedan od patogenetskih mehanizama spominje se neuropatska bol. Proces može biti potaknut bilo kojim čimbenikom (primjerice infekcijom, traumom, autoimunošću, disfunkcijom mokrenja) (71, 72) koji uzrokuje inflamaciju ili neurološko oštećenje u i oko prostate (dno zdjelice, mokraćni mjehur, međica). Ako se u ranoj fazi ne pristupi odgovarajućem liječenju, nastaje podražaj perifernog i centralnog živčanog sustava, što rezultira neuromuskularnom disfunkcijom dna zdjelice. Jednom kada viši moždani centri počinju modulirati osjećaj boli, započinje ciklus kronične neuropatske boli.

Sa stajališta etiopatogeneze, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdila uzročno-posljedična veza između kronične zdjelične boli i ostalih bolesti, kao što su kardiovaskularne, razne neurološke bolesti te psihijatrijske i infektivne bolesti (73).

2.5.3. ASIMPTOMATSKI UPALNI PROSTATITIS

Asimptomatski upalni prostatitis se može dijagnosticirati kod pacijenata koji nemaju nikakvih simptoma od strane genitourinarnog sustava. Takvi pacijenti se obično javljaju urologu radi povišenih vrijednosti prostatičnog specifičnog antigena (PSA) (74, 75) te moraju obaviti biopsiju prostate radi isključenja karcinoma prostate (76, 77). Također, to su muškarci koji se obrađuju radi neplodnosti (78) te imaju ≥10 leukocita u eksprimatu prostate uz negativnu urinokulturu. S obzirom da su ti pacijenti prema definiciji bez tegoba, ovaj entitet obično nema kliničkog značenja i uglavnom ne podliježe terapijskim postupcima, osim preoperativno u slučajevima potvrde karcinoma prostate ili benigne prostatične hiperplazije, te kod dokazane upale u infertilnih, inače zdravih muškaraca.

2.6. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

2.6.1. AKUTNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS

Akutni bakterijski prostatitis se očituje burnom kliničkom slikom, obično s naglim početkom, vrućicom (s ili bez zimica i tresavica), općim algičkim sindromom, bolovima u donjem dijelu trbuha, u leđima i međici, bolnim, urgentnim mokrenjem, a katkad i opstruktivnim poremećajima sve do retencije mokraće (79). Prostatični apsces je moguća komplikacija, dok je najozbiljnija komplikacija sindrom sepse.

Dijagnoza akutnog prostatitisa liječniku obično ne predstavlja veći problem te se postavlja na temelju simptoma i znakova bolesti. Kako je bolest najčešće uzrokovana gram-negativnim uzročnicima, prisutnost bakterija i leukocita u srednjem mlazu mokraće povezana je s infekcijom prostate i mokraćnog mjehura (42). U sklopu evaluacije stanja potrebno je učiniti transabdominalni ultrazvuk mokraćnog mjehura, kako bi se isključila retencija mokraće, a sumnja na prostatični apsces potvrđuje se transrektalnim ultrazvukom, a ponekad i kompjuteriziranom tomografijom ili magnetskom rezonancijom (4).

Prostata je prilikom digitorektalnog pregleda izrazito bolna (radi čega se pretraga izbjegava), povećana i napeta. Masaža prostate je kontraindicirana, radi moguće bakteriemije.

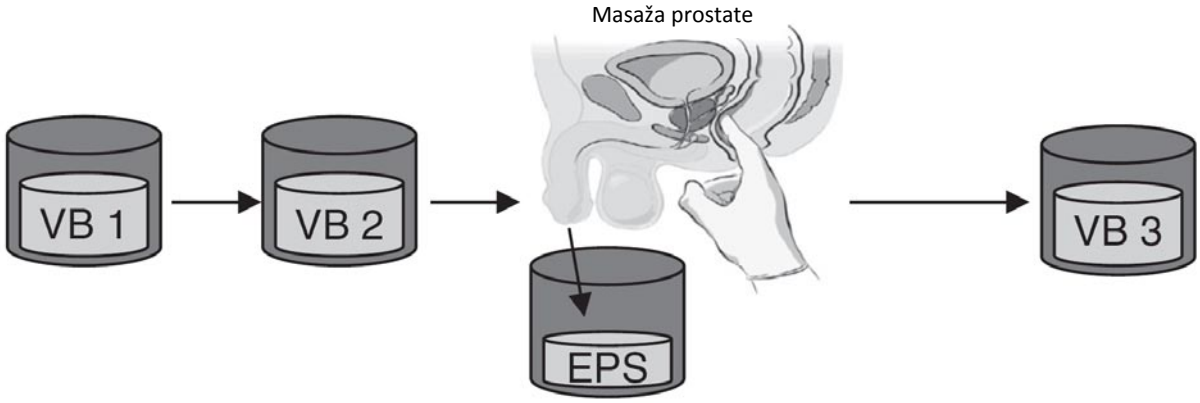
Kod bolesnika s akutnim prostatitisom može se u serumu dokazati povišena vrijednost PSA (74, 80). PSA izlučuju epitelne stanice prostate, funkcionalno je proteaza i osobito je povišen kod karcinoma prostate, benigne prostatične hiperplazije i akutnog prostatitisa. Nešto niže vrijednosti bilježe se nakon biopsije prostate, transuretralne resekcije ili mikrovalne termoterapije, a minimalno se povisuje nakon digitorektalnog pregleda, masaže prostate ili transrektalnog ultrazvuka (81). Ako se kod bolesnika s akutnim prostatitisom dokaže povišena PSA vrijednost, pretragu je potrebno ponoviti nakon završenog liječenja, radi isključenja karcinoma prostate.

Približno 5-13% muškaraca s dijagnozom akutnog bakterijskog prostatitisa razvije kronični bakterijski prostatitis (82).

2.6.2. KRONIČNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS

Kronični bakterijski prostatitis je najčešći uzrok relapsirajućih infekcija mokraćnog sustava kod muškaraca (21, 83). Klinički simptomi traju 3 mjeseca ili duže, a bolest se očituje dužim asimptomatskim razdobljima između rekurentnih epizoda bolnosti, smetnji s mokrenjem ili seksualne disfunkcije. Simptomi kroničnog bakterijskog prostatitisa teško se razlikuju od sindroma kronične zdjelične boli (14). To su: 1. simptomi od strane mokraćne cijevi i mjehura (učestalo, otežano, urgentno i noćno mokrenje, pečenje kod mokrenja, tanak, isprekidan mlaz, uretralni iscjedak); 2. simptomi od strane prostate (pritisak ili bol u međici ili preponama, napetost u testisima, bol ili nelagoda u donjem dijelu trbuha i leđa, te anorektalna osjetljivost); 3. seksualni poremećaji (otežana erekcija, gubitak libida, bolna ejakulacija) te 4. ostali simptomi (slabost, opći algički sindrom). Međutim, kod kroničnog bakterijskog prostatitisa česte su rekurentne infekcije mokraćnog sustava, obično istim patogenom. Nalaz prostate pri digitorektalnom pregledu nije patognomoničan; prostata je obično posve normalna, a rjeđe je bolna, tvrđa ili neravna. Stoga je ključ dijagnoze izolacija uropatogena, koji je prisutan u visokoj koncentraciji u prostati. U tu svrhu koristi se pokus „četiri čaše“ kao konačan laboratorijski test, kojeg su opisali Meares i Stamey (25), a sastoji se od određivanja broja leukocita i kvantitativnim bakteriološkim kulturama triju mlazova mokraće i eksprimata prostate (slika 1.).

Slika 1. Pokus "četiri čaše". Metoda sekvencijalnog uzimanja uzorka mokraće i eksprimata prostate [prilagođeno prema (84)]



VB 1 (od engl. *voided bladder*) – prvih 5-10 ml mokraće (predstavlja uretralnu floru),
VB 2 – mokraća iz mokraćnog mjehura
EPS (od engl. *expressed prostate secretion*) – sekret prostate istisnut digitalnom masažom
VB 3 – prvih 5-10 ml mokraće neposredno nakon masaže prostate

Meares-Stamey–ev pokus "četiri čaše". Prvih 10 ml mokraće (VB 1) predstavlja uretralnu floru. Srednji mlaz mokraće od 150-200 ml (VB 2) je mokraća iz mokraćnog mjehura. Nakon uzimanja drugog uzorka mokraće slijedi masaža prostate, nakon koje se sakuplja prostatični sekret (EPS). Konačno, zadnji uzorak je 5-10 ml mokraće neposredno nakon masaže prostate (VB 3). Svaki uzorak se analizira biokemijski (na prisutnost leukocita) i mikrobiološki.

Na upalnu prirodu bolesti upućuje nalaz od ≥10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta eksprimata prostate ili sedimenta uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate, te centrifugiranja tijekom pet minuta na dvije tisuće okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem (85, 86).

Kriterij za dijagnozu kroničnog bakterijskog prostatitisa je nalaz od $\geq 10^3$ gram-negativnih ili $\geq 10^4$ gram-pozitivnih bakterija u mililitru eksprimata prostate ili u mililitru mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate uz istodobnu prisutnost ≥ 10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta tih uzoraka gledano pod velikim povećanjem (87, 88).

Na dijagnozu kroničnog bakterijskog prostatitisa upućuje i nalaz od 10 i više puta većeg broja bakterija u eksprimatu prostate i uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže, nego u prvom i srednjem mlazu mokraće (87).

Pokus „četiri čaše" se u praksi pokazao skupim i kompliciranim. Kako bi se olakšala dijagnostika, rutinski se često izvodi pokus „dvije čaše" ili modificirani Meares-Stamey test, kao jednostavnija i jeftinija metoda. Pretražuju se dva uzorka mokraće; srednji mlaz mokraće koji je uzet prije masaže prostate (53, 89) i uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate. Nalaz povećanog broja leukocita u sedimentu uzorka mokraće uzetom nakon masaže prostate uz nalaz bilo kojeg broja bakterija, uz sterilan uzorak mokraće prije masaže

prostate označava bakterijski prostatitis. Značajna bakteriurija u oba uzorka mokraće označava istodobno postojanje bakterijskog prostatitisa i cistitisa.

Potvrdu upalne prirode bolesti mogu potkrijepiti i nalazi ceruloplazmina, frakcije C3 komplementa, leukocitne esteraze i elastaze, interleukina 8, ali rutinski se te pretrage ne koriste u dijagnostici kroničnog bakterijskog prostatitisa (90, 91).

2.6.3. KRONIČNI PROSTATITIS/SINDROM KRONIČNE ZDJELIČNE BOLI

Klinička slika ove kategorije može biti prilično raznolika (92). Međutim, kod većine pacijenata dominantni simptom je bol (93-95), najčešće anorektalnog i genitalnog područja, ali ponekad može zahvaćati cijelo područje zdjelice (96). Često mogu biti prisutni simptomi koji upućuju na opstrukciju toka mokraće (primjerice tanak, isprekidan mlaz) i simptomi nadražaja donjeg dijela mokraćnog sustava, slično simptomima kod benigne prostatične hiperplazije. Seksualna disfunkcija se obično očituje bolnom ili preuranjenom ejakulacijom te erektilnom disfunkcijom. Simptomi su prisutni najmanje 3 mjeseca unutar posljednjih 6 mjeseci te posljedično značajno smanjuju kvalitetu života oboljelih muškaraca (97, 98).

Za objektivnu procjenu težine simptoma koriste se različiti upitnici, ali je danas širom svijeta u uporabi upitnik kojeg je preporučio Državni zavod za zaštitu zdravlja SAD-a tzv. NIH-CPSI upitnik (od engl. *National Institutes of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index*) (28) (privitak 1.). NIH-CPSI upitnik sadržava devet pitanja koja su podijeljena u tri skupine. Prva skupina odnosi se na bol ili nelagodu, tj. na njenu lokalizaciju, težinu i učestalost. Druga skupina pitanja odnosi se na smetnje s mokrenjem koje mogu biti nadražajne ili opstruktivne, dok treća skupina pitanja odražava utjecaj simptoma na kvalitetu života. Kvaliteta života ovih pacijenata slična je doživljaju kvalitete života bolesnika s akutnim srčanim infarktom, nestabilnom *anginom pectoris* ili aktivnom Crohn-ovom bolešću (99, 100). Osim toga, rezultati brojnih istraživanja su ukazali da upravo ukupna ocjena NIH-CPSI upitnika služi za evaluaciju težine postojećih tegoba prije i nakon liječenja (99, 101-105).

Među dijagnostičkim metodama ne postoji zlatni standard za kronični prostatitis/sindrom kronične zdjelične boli. Simptomi koji upućuju na kroničnu zdjeličnu bol kod muškaraca bez dokumentirane infekcije podržavaju dijagnozu. Kako bi sa sigurnošću isključili kronični bakterijski prostatitis i razlikovali upalni od neupalnog oblika ove III. kategorije koristi se već

spomenuti pokus „četiri čaše“ (25). Međutim već se i pokusom „dvije čaše“ (89) s 95% točnošću može razlikovati II., III.a i III.b kategoriju, kako je prikazano u tablici 1.

Tablica 1. Interpretacija pokusa „dvije čaše“

NIH kategorija	**Uzorak mokraće prije masaže prostate**	**Uzorak mokraće nakom masaže prostate**
Kategorija II. Mikroskopski nalaz mokraće	Poneki leukocit	≥10 leukocita u vidnom polju
Urinokultura	Moguć pozitivan nalaz kulture tipičnim uropatogenima	Pozitivan nalaz kulture tipičnim uropatogenima
Kategorija III.a Mikroskopski nalaz mokraće	Poneki leukocit	≥10 leukocita u vidnom polju
Urinokultura	Negativan nalaz kulture	Negativan nalaz kulture ili dokaz atipičnih uzročnika
Kategorija III.b Mikroskopski nalaz mokraće	Poneki leukocit	<10 leukocita u vidnom polju
Urinokultura	Negativan nalaz kulture	Negativan nalaz kulture/nema dokaza atipičnih uzročnika

Bolesnici s upalnim oblikom sindroma kronične zdjelične boli bez dokazane infekcije („nebakterijski prostatitis“) imaju upalni nalaz, tj. nalaz od ≥10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta eksprimata prostate ili sedimenta uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate, te centrifugiranja tijekom pet minuta na dvije tisuće okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem. U tih se bolesnika standardnim mikrobiološkim metodama ne može odrediti bakterijska etiologija bolesti.

Bolesnici s neupalnim oblikom sindroma kronične zdjelične boli bez dokazane infekcije („prostatodonija“) nemaju upalnog nalaza u eksprimatu prostate, odnosno u uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate. U tih se bolesnika primjenom najsuvremenijih mikrobioloških ili molekularnih metoda ne mogu dokazati uzročnici prostatitisa.

Ukoliko postoji sumnja na opstruktivne smetnje mokrenja treba osigurati urodinamsko ispitivanje (ispitivanje tlaka i protoka) (106). Rutinski se cistoskopija, kompjutorizirana tomografija ili magnetska rezonancija prostate ne preporuča (107).

2.7. LIJEČENJE

Vrsta i duljina liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa ovisi primarno o vrsti (kategoriji) prostatitisa, ali i o težini i trajanju tegoba (108). Kod bolesnika s bakterijskim oblicima prostatitisa koristi se antimikrobno liječenje (109, 110), međutim kako u tu skupinu spada samo 5-10% svih oblika prostatitisa, značajno veći problem predstavlja liječenje bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa tj. kronične zdjelične boli.
Vrednovanje djelotvornosti provedenog liječenja treba provoditi u svih bolesnika, i to praćenjem kliničkih simptoma i znakova bolesti te laboratorijskom kontrolom mokraće i eksprimata prostate 4-6 tjedana te 6 mjeseci nakon završenog antimikrobnog liječenja (41).

2.7.1. AKUTNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS

Bolesnici s akutnim bakterijskim prostatitisom nerijetko se hospitaliziraju radi značajno poremećenog općeg stanja i potrebe parenteralnog liječenja. Antimikrobno liječenje započinje se empirijski, a nakon dokaza uzročnika infekcije i nalaza njegove antimikrobne osjetljivosti, liječenje se po potrebi prilagođava. S obzirom da je integritet prostatične kapsule narušen, dolazi do brzog ulaska antibiotika u prostatično tkivo te se za empirijsko liječenje preporučuju beta-laktamski antibiotici, aminoglikozidi, fluorokinoloni i kotrimoksazol (34). Danas su lijek izbora fluorokinoloni, a kako duljina liječenja nije standardizirana, preporuča se liječenje najmanje 2 do 4 tjedna (111). Učestalost rekurentnih infekcija kod akutnog bakterijskog prostatitisa je 5-13% (82).
Ukoliko postoji rezidualni urin primjenjuju se blokatori α-receptora, a ako prostatitis uzrokuje retenciju mokraće potrebno je postaviti suprapubični kateter (112).
Liječenje akutnog apscedirajućeg prostatitisa je kirurško, incizijom i drenažom.

2.7.2. KRONIČNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS

Liječenje kroničnog bakterijskog prostatitisa podrazumijeva primjenu antimikrobnih lijekova u trajanju 4 do 8 tjedana, a nerijetko i do 6 mjeseci (113). Izbor lijeka ovisi o vrsti dokazanog

ili očekivanog uzročnika, o njegovoj antimikrobnoj osjetljivosti ali i o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim osobinama lijeka (114, 115). Za prolazak lijeka kroz intaktnu prostatičnu kapsulu te ulazak u kronično promijenjenu prostatu, lijek mora biti neioniziran u plazmi (s mogućnošću ionizacije u sekretu prostate), ne smije biti vezan na proteine plazme te mora biti topljiv u lipidima (116, 117). U kroničnom prostatitisu raste pH prostate (normalno je pH prostate niži od pH plazme) te se mijenjaju uvjeti za ionizaciju lijeka i njegov prolazak kroz prostatičnu kapsulu. Stoga su lijek prvog izbora u liječenju kroničnog bakterijskog prostatitisa fluorokinoloni budući da imaju osobine i kiselina i baza, pa u prostati mogu dosezati potrebne terapijske vrijednosti (8). Ako je uzročnik rezistentan na fluorokinolone, preporuča se liječenje kotrimoksazolom tijekom najmanje 3 mjeseca (26, 118, 119).

Liječenje kroničnog klamidijskog prostatitisa i kroničnog prostatitisa uzrokovanog urogenitalnim mikoplazmama, koji su nerijetki uzročnici kroničnog prostatitisa, najčešće se provodi azitromicinom (u obliku pulsne terapije svakih 7-10 dana u dozi 1-1,5 g tjedno, tijekom četiri ili više tjedana) ili doksiciklinom u trajanju 4 do 6 tjedana (120-124). Istodobno treba liječiti i spolnu partnericu/partnera.

Za prevenciju rekurentnih infekcija mokraćnog sustava može se primijeniti dugotrajna supresivna antimikrobna profilaksa niskim dozama fluorokinolona, nitrofurantoina ili kotrimoksazola, najmanje 6 mjeseci ili intermitentno liječenje koje se započinje kod pojave prvih novih kliničkih simptoma bolesti (56).

Mikrovalna termoterapija prostate ponekad se primjenjuje radi bolje difuzije antimikrobnog lijeka kroz prostatičnu kapsulu (125, 126).

Kirurško liječenje je zadnji izbor (127); kod bolesnika s upornim simptomima rekurentnih infekcija ponekad se primjenjuje transuretralna resekcija prostate radi uklanjanja većih žarišta prostatičnog tkiva. No, prije operacije, bolesnika je potrebno upozoriti na mogući izostanak očekivanog rezultata, te moguće komplikacije (inkontinencija mokraće, impotencija).

2.7.3. KRONIČNI PROSTATITIS/SINDROM KRONIČNE ZDJELIČNE BOLI

Iako većina muškaraca sa sindromom prostatitisa nema bakterijsku etiologiju bolesti, već se desetljećima u kliničkoj praksi primjenjuje tradicionalno antimikrobno i antiupalno liječenje (112, 128, 129).

Suvremene smjernice terapijskog pristupa se razlikuju od „klasičnog“ liječenja, s naglaskom da učinkovitog, brzog i djelotvornog liječenja nema, te da je cilj liječenja ublažavanje simptoma bolesti (108, 130). U tu svrhu koriste se različite vrste liječenja.

Antimikrobno liječenje

Fluorokinoloni su lijekovi prvog izbora za liječenje akutnog i kroničnog bakterijskog prostatitisa, a izlječenje se očekuje kod 65% bolesnika (131). Iako pacijenti sa sindromom kronične zdjelične boli nemaju dokazanog uzročnika bolesti, njih približno 50% može očekivati poboljšanje nakon terapije fluorokinolonima (132). Zbog toga većina urologa preporuča liječenje fluokorinolonima ili kotrimoksazolom 4 do 6 tjedana, ako simptomi bolesti ne traju dugo te ako pacijenti nisu bili prethodno višekratno liječeni različitim metodama (131, 133-136). Antimikrobno liječenje se prekida ukoliko nakon dva tjedna liječenja nema poboljšanja (132).

Blokatori α-receptora

Blokatori α-receptora (selektivni blokatori α_1 receptora u glatkom mišiću prostate) koriste se kod pacijenata kod kojih dominiraju opstruktivne smetnje mokrenja, a preporuča se liječenje tijekom 6 mjeseci (137-139). Tri randomizirana, kontrolirana istraživanja, evaluirala su djelovanja tamsulosina (140), terazosina (141) i alfuzosina (142) i ukazala na značajno statističko i kliničko poboljšanje nakon njihove primjene. Slično kao i nakon primjene antimikrobnog liječenja, bolji rezultati se očekuju kod pacijenata s kraćim trajanjem tegoba i prethodno neliječenom bolešću (143).

Antiflogistici i mišićni relaksansi

Nesteroidni antiupalni lijekovi blokiraju sintezu prostaglandina i stoga se primjenjuju kod pacijenata kod kojih je vodeći simptom bol (144). Ukoliko su tegobe izraženije, za analgeziju su katkad potrebni narkotici (145). Od mišićnih relaksansa najboljim se pokazao diazepam, a ponekad se u liječenje mogu uključiti i antidepresivi (osobito triciklički antidepresivi) (146).

Fitoterapija

U Europi i Aziji, fitoterapija različitim pripravcima biljnog porijekla se koristi u prevenciji i liječenju smetnji donjeg dijela urinarnog sustava (147-149). Njihova učinkovitost u smislu poboljšanja iritativnih i opstruktivnih tegoba, potvrđena je u više istraživanja. U primjeni su ekstrakti biljnog porijekla dobiveni iz plodova, sjemenki, korijena ili kore različitih biljaka, ali najviše je *in vitro* eksperimentalih istraživanja provedeno s američkom patuljastom palmom (*Serrenoa repens*). Spominju su različiti mehanizmi djelovanja, no naglasak je na tri

mehanizma: inhibicija enzima 5α-reduktaze, djelovanje na čimbenike rasta te protuupalni i protuproliferacijski učinak. Međutim za potvrdu učinkovitosti potrebna su daljnja klinička ispitivanja (150).

Hormoni

Hormonskim liječenjem može se pokušati zaustaviti djelovanje testosterona na prostatu. Pokazalo se da inhibitori 5α-reduktaze, primjerice finasterid smanjuje žljezdanu komponentu, a na taj način se povećava protok mokraće i djelomično se ublažavaju tegobe (151).

Kirurško liječenje

Kirurško liječenje se preporuča pacijentima koji su refraktorni na bilo koji prethodno navedeni način liječenja. Najčešće se koriste transuretralna ablacija ili transuretralna mikrovalna termoterapija, dok se transuretralna resekcija prostate i klasična prostatektomija izbjegavaju, s obzirom da nema dovoljno podataka o njihovom terapeutskom učinku (152).

2.8. „ATIPIČNI“ UZROČNICI KRONIČNOG PROSTATITISA I NOVE DIJAGNOSTIČKE MOGUĆNOSTI

Posljednjih nekoliko godina došlo je do bitnog pomaka u poznavanju etiologije i patogeneze sindroma prostatitisa, do napretka u brzini i preciznosti postavljanja dijagnoze, a time i do poboljšanja učinkovitosti provedenog liječenja. Međutim bolesnici sa sindromom kronične zdjelične boli i dalje predstavljaju osobit problem, s obzirom da je njih više od 50% od ukupnog broja bolesnika sa sindromom prostatitisa (16). Cilj njihovog liječenja je smanjenje tegoba i poboljšanje kvalitete života, ali je unatoč primjeni najsuvremenijih načina to liječenje često nezadovoljavajuće (153-155).

Razvidno je stoga da sindrom kroničnog prostatitisa tj. kronične zdjelične boli predstavlja izazov u dijagnostici, a time i razjašnjavanju etiologije ovog sindroma (97).

Sa stajališta spolno prenosivih bolesti od posebnog značenja su *Chlamydia trachomatis* (dalje *C. trachomatis*) i urogenitalne mikoplazme (*Ureaplasma urealyticum*, dalje *U. urealyticum* i *Mycoplasma hominis*, dalje *M. hominis*), a tek se u novije vrijeme spominje i *M. genitalium* kao mogući uzročnik sindroma kroničnog prostatitisa (12, 61, 62).

2.9. OBILJEŽJA MIKOPLAZMI

2.9.1. TAKSONOMIJA I NOMENKLATURA

Mikoplazme taksonomski pripadaju razredu *Mollicutes*, koji sadrži tri glavne obitelji (156-158); *Mycoplasmataceae* (koloniziraju i inficiraju ljude i životinje), *Spironoplasmataceae* (mikoplazme biljaka) i *Acholeplasmataceae* (mikoplazme ptica). Četvrta i peta obitelj (*Anaeroplasmataceae* i *Entomoplasmataceae*) inficiraju životinje i biljke. U obitelj *Mycoplasmataceae* spadaju dva roda: *Mycoplasma* (s oko stotinu vrsta, od kojih najmanje 13 ima ulogu u humanoj patologiji, a to su *M. hominis*, *M. orale*, *M. pneumoniae*, *M. salivarium*, *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. lipophilum*, *M. primatum*, *M. pirum*, *M. spermatophilum*, *M. penetrans*) i *Ureaplasma*, iz kojeg su za čovjeka najvažnije vrste *U. urealyticum* i *Ureaplasma parvum* (157).

2.9.2. MORFOLOGIJA I METABOLIZAM

Mikoplazme su najmanji prokarioti koji se mogu samostalno umnožavati (159). Nedostaje im stanična stijenka, a njihova citoplazmatska membrana sadrži sterole koje ne nalazimo ni kod virusa niti kod bakterija. Godinama se vjerovalo da su mikoplazme virusi, međutim za razliku od virusa, mikoplazme imaju i DNA i RNA, a za njihovu izolaciju nisu potrebne stanične kulture (160). Od 30-tih godina prošlog stoljeća, kada je koncept virusa postao jasniji, smatralo se da su mikoplazme L-forme bakterija, međutim taj oblik bakterija je samo privremen i reverzibilna je reakcija na uvjete u okolini (161). Nedostatak stanične stijenke određuje pleomorfni oblik mikoplazmi, rezistenciju na beta-laktamske antibiotike, nemogućnost bojanja po Gramu te njihov patogeni učinak. Upravo su prema tim obilježjima, početkom 60-tih godina prošlog stoljeća mikoplazme našle svoje mjesto u taksonomskom sustavu (162). Urogenitalne mikoplazme *U. urealyticum* i *M. hominis* imaju kokoidni oblik promjera 150 do 250 nm, a njihov genom je sadržan u kružnom kromosomu koji je građen od dvolančane DNA. Zbog malenog genoma (163, 164) imaju ograničene biosintetske mogućnosti, pa su za njihovu izolaciju potrebne hranjive podloge obogaćene kolesterolom i prekursorima nukleinskih kiselina.

Većina mikoplazmi su fakultativni anaerobi (165). Neke od njih stvaraju energiju fermentacijom ugljikohidrata, dok druge razgrađuju aminokiseline. *U. urealyticum* ima sposobnost hidrolize ureje, ali vjerojatno to nije jedini izvor energije za ovaj mikroorganizam.
U vanjskoj sredini mikoplazme vrlo brzo ugibaju; *in vitro* najbolje se mogu održati na temperaturi od -70^{o}C, a na temperaturi od +40^{o}C ugibaju za desetak minuta. Na ultraljubičasto zračenje mikoplazme su otpornije od ostalih bakterija, ali su na dezinficijense osjetljive kao i većina bakterija.
Mikoplazme rastu sporije od ostalih bakterija, prosječno generacijsko vrijeme je 1 do 2 sata, dok ono za *M. genitalium* iznosi 12 ili više sati.

2.9.3. PATOGENEZA

Mikoplazme možemo definirati „optimalnim parazitima“, budući da rijetko ubijaju svog domaćina, kao što i rijetko izazivaju fulminantne infekcije, već je tijek bolesti često kroničan (166). Mikoplazme uzrokuju infekciju primarno kao ekstracelularni paraziti, tj. atheriraju na površinu cilijarnih i necilijarnih epitelnih stanica, spermija, eritrocita i makrofaga, pomoću tzv. „terminalnih struktura“ (skupina interaktivnih proteina) koje su smještene na jednom polu stanice (167, 168). Točan patogenetski mehanizam nakon atherencije nije u potpunosti jasan, ali oštećenje najvjerojatnije nastaje na nekoliko načina (169, 170): 1. direktnom citotoksičnošću vodikovog peroksida ili superoksidnih radikala; 2. citolizom koja nastaje nakon upalnog odgovora posredovanog kemotaksijom mononuklearnih stanica ili reakcijom antigen-antitijelo; 3. korištenjem metabolizma stanice domaćina.
Sposobnost *U. urealyticum* da razgrađuje ureju, smatra se mehanizmom u nastanku urolitijaze (159).
Mikoplazme mogu interferirati s mnogim komponentama imunološkog sustava, inducirajući aktivaciju makrofaga i proizvodnju citokina. Osim toga, vješto mogu izbjeći imunološkom odgovoru domaćina izmjenom antigena (171, 172), ali isto tako mogu djelovati kao superantigeni te izazvati autoimune reakcije (173).

2.9.4. KLINIČKO ZNAČENJE

U humanoj populaciji urogenitalne mikoplazme često nalazimo kao dio normalne flore urogenitalnog sustava, a kao patogeni uglavnom uzrokuju blage i kronične bolesti (174-176).

Stoga njihov dokaz u urogenitalnom sustavu nije siguran dokaz infekcije, pa kliničko značenje može biti veliki problem. Prevalencija ureaplazmi kod zdravih, spolno aktivnih žena je visoka, od 60% do 70%, dok je kod muškaraca taj postotak značajno niži (od 10% do 20%) (177). Kolonizacija urogenitalnim mikoplazmama počinje već u novorođenačkoj dobi, kao posljedica perinatalne transmisije te obično traje do druge godine života. Ukoliko pak perzistira, onda je to češće kod djevojčica, a mikoplazme se mogu dokazati u respiratornom i urogenitalnom sustavu. U odrasloj dobi kolonizacija nastaje kao posljedica spolnih odnosa, a stopa kolonizacije raste s brojem seksualnih partnera, veća je u osoba mlađih od 50 godina, kod crnaca te osoba nižeg socioekonomskog statusa.

U. urealyticum je opće prihvaćeni uzročnik uretroprostatitisa (178-181). Ureaplazme su otkrivene kasnih pedesetih godina prošlog stoljeća i pretpostavljeno je da imaju ulogu u negonokoknom uretritisu (182-184) radi njihove prevalencije, rezistencije na penicilin, osjetljivosti na tetracikline i činjenice da su spolno prenosivi uzročnici. Danas se ureaplazme spominju u etiologiji orhiepididimitisa, uretralnog sindroma, cervicitisa, neplodnosti, komplikacija u trudnoći u obliku korioamnionitisa, spontanih pobačaja te niske porođajne težine novorođenčeta (185-187). Osim toga, odgovorne su za nastanak urolitijaze i Reiterovog sindroma (188).

M. hominis se generalno češće povezuje s infekcijama genitalnog sustava žene, dok se u muškaraca izolira iznimno, obično kao dio miješane infekcije (179, 189). Kod žena može uzrokovati upalnu bolest zdjelice, a smatra se da uzrokuje 5% svih pijelonefritisa te je značajni uzročnik febrilnih stanja nakon pobačaja ili poroda (190).

U novorođenačkoj dobi mikoplazme mogu uzrokovati sepsu, pneumoniju ili upalu središnjeg živčanog sustava (191-193), dok se kod imunokompromitiranih bolesnika povezuju s kroničnim osteomijelitisom, endokarditisom, septičkim artritisom ili peritonitisom (194-196).

2.9.5. MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Za detekciju urogenitalnih mikoplazmi moraju se uzeti odgovarajući uzorci (186), a to su obrisak endocervikalnog kanala, obrisak uretre i eksprimat prostate. Uzorak po uzimanju treba staviti u transportni medij (197) i čuvati na +4^{o}C i čim prije (unutar 24 sata) transportirati u mikrobiološki laboratorij; u protivnom uzorak treba pohraniti na -70^{o}C (198).

Mikoplazme se mogu kultivirati na krutim i tekućima obogaćenim hranjivim podlogama (199). Najčešće se koristi *beefheart* bujon obogaćen svježim ekstraktom kvasca i konjskim serumom, uz dodatak antibiotika (primjerice penicilina) kako bi se inhibirao rast drugih bakterija.

M. hominis na krutoj podlozi stvara kolonije koje izgledaju poput „jaja pečenih na oko“, veličine 200-300 µm u promjeru te su vidljive pod malim povećanjem mikroskopa. Kolonije *U. urealyticum* su promjera 15-60 µm, zbog čega je prvotno imala naziv T-soj (od engl. *tiny* – sićušan) (165).

Porast mikoplazmi u tekućim podlogama bilježi se na temelju njihovih metaboličkih karakteristika (165); *U. urealitycum* razgrađuje ureju u amonijak te se boja medija mijenja iz žute u crvenu, dok *M. hominis* metabolizira arginin u amonijak te nastaje slična promjena boje. Ako promjena boje indikatora ukaže na porast mikoplazmi, vrši se presađivanje na krutu podlogu te je ovaj postupak najosjetljiviji za izolaciju urogenitalnih mikoplazmi. Za porast *U. urealyticum* potrebna su 1 do 2 dana, a za *M. hominis* oko 7 dana. Osjetljivost mikoplazmi na antimikrobne lijekove određuje se metodom dilucije u agaru ili bujonu, a danas postoje i komercijalni testovi za dokazivanje i testiranje osjetljivosti urogenitalnih mikoplazmi.

PCR metoda za amplifikaciju DNA koristi se primarno za detekciju *M. genitalium*, a manje za dokaz ostalih urogenitalnih mikoplazmi (200, 201).

Serološka dijagnostika se ne koristi za dokaz urogenitalnih mikoplazmi, već samo za praćenje seroprevalencije, s obzirom da se antitijela pojavljuju vrlo kasno u tijeku infekcije, a četverostruki porast titra je u slaboj korelaciji s dokazom uzročnika (202, 203). Međutim valja istaknuti da postoji snažna križna reaktivnost između *M. genitalium* i *M. pneumoniae* (204, 205), što umanjuje vrijednost epidemiološkog istraživanja. Tijekom godina razvijene su brojne serološke metode, a najčešće se koriste imunoenzimski i različiti „blotting“ testovi (206, 207).

2.9.6. OSJETLJIVOST NA ANTIMIKROBNE LIJEKOVE

Generalno, mikoplazme su osjetljive na tetracikline i kinolone (208), iako danas među mikoplazmama postoji oko 10% tetraciklin-rezistentnih sojeva (209, 210). Samo *M. hominis* ima prirođenu rezistenciju na makrolide, ali su u kliničkim ispitivanjima azitromicin i

klaritromicin ipak ostvarili dobar klinički odgovor (211-213). Za liječenje djece koristi se eritromicin, a za *M. hominis* infekcije klindamicin (214, 215).

2.10. POVEZANOST *M. genitalium* I SINDROMA KRONIČNOG PROSTATITISA

M. genitalium je prvi put izolirana 1980. g. iz obriska uretre dva od trinaest muškaraca s negonokoknim uretritisom (5), kulturom na SP4 mediju. Porast mikroorganizma je bio prilično spor; bilo je potrebno dulje od 50 dana samo za promjenu boje medija. Sojevi koji su inicijalno označeni kao G-37 i M-30 serološki su se razlikovali od ostalih poznatih mikoplazmi i nešto kasnije su nazvani *M. genitalium*. Od tada je taj mikroorganizam postao jedan od kandidata u etiopatogenezi uretritisa, ali ta njegova uloga dugo nije potvrđena radi poteškoća tijekom izolacije metodom kulture (spororastući /1-2 mjeseca/ i vrlo zahtjevan uzročnik). Novih izolata nije bilo do 1996. g. kada su Jensen i suradnici kultivirali uzročnika na obogaćenoj krutoj podlozi (216). Početkom 90-ih godina prošlog stoljeća, razvojem PCR metode omogućena je detekcija uzročnika te započinje razdoblje njegovog intenzivnog istraživanja (217-219). Po biološkim i strukturnim svojstvima te sposobnosti da invadira epitelne stanice slična je *M. pneumoniae*, a svakako je mikoplazma s najmanjim (580 kb), ali u potpunosti definiranim genomom (220). *M. genitalium* je pokretna bakterija, oblika tikvice te koristi terminalne strukture za atheriranje na stanice domaćina (221). Glavni athezin *M. genitalium* je protein nazvan MgPa, a druga važna athezijska komponenta je protein P32, dok su njihovi receptori najvjerojatnije dugolančani sijalooligosaharidi (222-225). *In vitro* istraživanja pokazala su sposobnost *M. genitalium* da atherira na površinu genitalnih epitelnih stanica, a nakon ulaska u stanicu aktiviranjem citokina uzrokuje upalni odgovor (173). Osim toga, *M. genitalium* atherira na površinu spermija i na taj način je omogućen horizontalni prijenos uzročnika i potencijalni patogeni učinak u genitalnom sustavu žene (226, 227). Istraživanja na čovjekolikim majmunima pokazala su patogenost *M. genitalium* kod mužjaka i ženki, tj. ako se inokulira intrauretralno uzrokuje uretritis (228, 229).

Kao u ostalih mikoplazmi, i u *M. genitalium* se događaju brojne antigene varijacije MgPa segmenta, što joj omogućava izbjegavanje imunološkog odgovora domaćina (167, 168). Osim toga, prethodno spomenuti *in vitro* intracelularni prodor *M. genitalium*, mogao bi objasniti perzistentni i kronični recidivirajući tijek urogenitalne infekcije (230, 231). Ponaša li se *M. genitalium* kao fakultativni intracelularni mikroorganizam *in vivo* još uvijek nije potvrđeno.

Brojnim dosadašnjim ispitivanjima utvrđena je jasna povezanost *M. genitalium* i uretritisa u muškaraca i žena (232-238). U navedenim istraživanjima ističe se da je prevalencija *M. genitalium* uretritisa kod muškaraca 13-42%, dok je prevalencija *M. genitalium* u asimptomatskih osoba 0-15%. Također je i broj leukocita iz obriska uretre muškaraca s *M. genitalium* uretritisom značajno viši nego kod muškaraca s bakteriološki nedokazanim uretritisom. Ovaj podatak ukazuje na upalni potencijal *M. genitalium*. Kod žena, *M. genitalium* se češće dokazuje kod onih sa simptomima i znakovima urogenitalne bolesti te ukoliko je uzročnik dokazan i kod seksualnog partnera. Osim navedenog uretritisa, cervicitisa (239, 240) i endometritisa (241, 242), *M. genitalium* uzrokuje salpingitis (243-245), tj. dokazana je u jajovodima, a serološka istraživanja su ukazala na snažnu povezanost između stare infekcije *M. genitalium* i tubarne neplodnosti (206, 246, 247). Povezanost urogenitalne bolesti uzrokovane *M. genitalium* i reaktivnog artritisa (248), konjunktivitisa (249) te perinatalnih infekcija (250) je diskutabilna i predmetom je različitih ispitivanja.

Zadnjih godina pokušava se utvrditi povezanost *M. genitalium* i sindroma prostatitisa, ali su postojeća istraživanja malobrojna (251-254). Nedavno istraživanje estonskih znanstvenika nedvojbeno je potvrdilo tu povezanost (253). Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost urogenitalnih mikoplazmi u prostatičnom sekretu osoba sa sindromom kroničnog prostatitisa. Najčešći uzročnik je bila *U. parvum*, ali je i potvrđena veća prevalencija *M. genitalium* u sekretu prostate osoba sa sindromom prostatitisa (20%) nego u asimptomatskih muškaraca (4%). Osim toga, dva su istraživanja potvrdila da *M. genitalium* u prostatičnom sekretu uzrokuje nepokretnost spermija, čime utječe na fertilitet (227, 255). Uz određivanje prevalencije, neka istraživanja (256, 257) ukazuju na potrebu liječenja, tj. dokazuju da primjena odgovarajućeg antimikrobnog liječenja smanjuje tegobe i mogućnost perzistencije i posljedične rekurentne infekcije. Jasno definiranih smjernica liječenja prostatitisa uzrokovanog *M. genitalium* nema, a liječenje se provodi antibioticima koji inhibiraju sintezu proteina. Radi otežane izolacije, postoji tek nekoliko izvješća o minimalnim inhibitornim koncentracijama određenih antibiotika, a smatra se da je profil osjetljivosti *M. genitalium* sličan onome kod *M. pneumoniae* (258, 259). Stoga se u liječenju koriste tetraciklini, eritromicin i azitromicin i neki fluorokinoloni (levofloksacin, ciprofloksacin, ofloksacin, moksifloksacin) (121, 213, 260-263). Lijek izbora bi bio azitromicin, a u slučaju neuspjeha liječenja primjenjuje se moksifloksacin.

3. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA

Zbog malobrojnih dosadašnjih istraživanja, nasuprot važnosti problema, nameće se potreba ovakvog ispitivanja sa sljedećim ciljevima:

Glavni cilj:

1. Istražiti prevalenciju *M. genitalium* u muškaraca sa sindromom kroničnog prostatitisa.

Specifični ciljevi:

1. Utvrditi potrebu osnovnog probira populacije.
2. Procijeniti pouzdanost dijagnostičkih metoda.

Znanstveni doprinos

Znanstveni doprinos istraživanja je u dopuni sadašnjeg znanja o moguće novom uzročniku u etiologiji sindroma kroničnog prostatitisa, uvođenjem suvremenih dijagnostičkih metoda, a u cilju uspješnijeg liječenja i poboljšanja kvalitete života bolesnika.

4. HIPOTEZE

1. *M. genitalium* se češće dokazuje u muškaraca sa simptomima kroničnog prostatitisa nego u kontrolnoj skupini.
2. *M. genitalium* se češće dokazuje u muškaraca s izraženijim tegobama uz dokaz upalne prirode bolesti (≥10 leukocita u eksprimatu prostate ili trećem mlazu mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate).

5. ISPITANICI I METODE

Mjesto ispitivanja:

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" Zagreb, Ambulanta za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti.

Ovo istraživanje je dio znanstvenog istraživanja obuhvaćenog projektom Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa pod nazivom "Dijagnostika i liječenje bolesnika sa sindromom prostatitisa" (br. 143 -1080002-0050), kao i projektom Nacionalne zaklade za znanost, visoko školstvo i tehnologijski razvoj Republike Hrvatske „Istraživanje etiologije, epidemiologije, dijagnostike i liječenja bolesnika sa sindromom prostatitisa“, kojih je glavni istraživač prof.dr.sc. Višnja Škerk.

Dio istraživanja vezan za dijagnostiku *M. genitalium* izveden je u sklopu projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa „Molekularna detekcija mikroorganizama: utjecaj na uporabu antimikrobnih lijekova“ (br. 108-1080114-0014), pod vodstvom doc.dr.sc. Vande Plečko.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" 19. svibnja 2009. g. i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 17. rujna 2009. g.

Vrijeme ispitivanja:

01. veljače 2010. g. – 01. kolovoza 2010. g.

Vrsta istraživanja:

Presječno istraživanje.

5.1. ISPITANICI

Ukupno je obrađen 91 bolesnik stariji od 18 godina sa simptomima kroničnog prostatitisa, u trajanju duljim od 3 mjeseca. Bolesnici su se žalili na simptome iz jedne ili više od sljedećih skupina: 1. simptomi od strane mokraćne cijevi i mjehura – „uretralni simptomi“ (učestalo, otežano, urgentno i noćno mokrenje, pečenje kod mokrenja, tanak, isprekidan mlaz, uretralni iscjedak); 2. simptomi od strane prostate (pritisak ili bol u međici ili preponama, napetost u testisima, bol ili nelagoda u donjem dijelu trbuha i leđa, anorektalna osjetljivost);

3. seksualni poremećaji (otežana erekcija, gubitak libida, bolna ejakulacija) te 4. ostali simptomi (slabost, opći algički sindrom).

Dodatno smo obradili 26 asimptomatskih ispitanika kontrolne skupine, bez simptoma i znakova kroničnog prostatitisa. To su bile osobe: 1) čije se partnerice liječe od uretritisa, cervicitisa i uretralnog sindroma; 2) čije su partnerice s jednim ili više spontanih pobačaja ili ektopičnom trudnoćom u anamnezi; 3) muškarci tijekom obrade neplodnosti i 4) muškarci koji se pretražuju zbog straha od zaraze.

Dijagnostički kriteriji za pojedine kategorije sindroma prostatitisa

Kriteriji uključenja za kronični bakterijski prostatitis bili su:

- prisutnost kliničkih simptoma sindroma prostatitisa
- nalaz od ≥10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta eksprimata prostate (EPS) ili uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate (VB 3) nakon centrifugiranja tijekom 5 minuta na 2000 okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem
- nalaz od $\geq 10^3$ gram-negativnih ili $\geq 10^4$ gram-pozitivnih bakterija u mililitru eksprimata prostate ili u mililitru mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate
- nalaz broja bakterija u eksprimatu prostate i uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate koji je 10 ili više puta veći nego u nalazu prvog i srednjeg mlaza mokraće.

Kriteriji uključenja za kronični prostatitis uzrokovan *M. genitalium* bili su:

- prisutnost kliničkih simptoma sindroma prostatitisa
- nalaz od ≥10 leukocita u sedimentu centrifugiranog EPS ili VB 3
- dokaz *M. genitalium* u eksprimatu prostate ili uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate
- odsutnost drugih mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa
- odsutnost *M. genitalium* iz obriska uretre.

Kriteriji uključenja za kronični klamidijski prostatitis bili su:

- prisutnost kliničkih simptoma sindroma prostatitisa
- nalaz od ≥10 leukocita u sedimentu centrifugiranog EPS ili VB 3
- dokaz *C. trachomatis* u eksprimatu prostate ili uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate
- odsutnost drugih mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa
- odsutnost *C. trachomatis* iz obriska uretre.

Kriteriji uključenja za kronični prostatitis uzrokovan *M. hominis* i *U. urealyticum* bili su:

- prisutnost kliničkih simptoma sindroma prostatitisa
- nalaz od ≥10 leukocita u sedimentu centrifugiranog EPS ili VB 3
- dokaz *M. hominis*/*U. urealyticum* u eksprimatu prostate ili uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate
- odsutnost drugih mogućih uzročnika kroničnog prostatitisa
- odsutnost *M. hominis*/*U. urealyticum* iz obriska uretre.

Kriteriji uključenja za upalni oblik sindroma kronične zdjelične boli/nebakterijski prostatitis bili su:

- prisutnost kliničkih simptoma sindroma prostatitisa
- nalaz od ≥10 leukocita u sedimentu centrifugiranog EPS ili VB 3
- prisutnost ostalih mogućih nebakterijskih uzročnika, kao što su *T. vaginalis* u EPS ili VB 3
- odsutnost atipičnih uzročnika u obrisku uretre kao i tipičnih uropatogena u EPS ili VB 3.

Kriteriji uključenja za neupalni oblik kroničnog prostatitisa/sindroma kronične zdjelične boli bili su:

- prisutnost kliničkih simptoma sindroma prostatitisa
- nalaz od <10 leukocita u sedimentu centrifugiranog EPS ili VB 3
- odsutnost svih mogućih uzročnika u obrisku uretre, EPS ili VB 3.

Kriteriji isključenja

- akutni prostatitis ili akutna infekcija mokraćnog sustava
- uretritis tj. dokaz uretralnih patogena
- prisutnost urinarnog katetera, cistostome ili ureterostome
- benigna prostatična hiperplazija ili karcinom prostate
- prethodni kirurški zahvat prostate, makrolitijaza ili opsežna fibroza prostate te
- uzimanje antibiotika do dva tjedna prije početka ispitivanja.

Prije uključivanja u ovo istraživanje svaki je ispitanik bio upoznat s ciljem, metodama, svrhom i mogućim rizicima ispitivanja, te je potpisao informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

5.2. METODE ISTRAŽIVANJA

Svim ispitanicima je kod dolaska na pregled u Ambulantu za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti uzeta anamneza te je učinjen klinički pregled uz digitorektalni pregled prostate. Nakon uzimanja anamneze, simptomi kroničnog prostatitisa vrednovani su prema NIH-CPSI upitniku (28), prevedenim na hrvatski jezik, kojeg je svaki ispitanik ispunio (privitak 1. i 2.). Slijedio je klinički pregled, a zatim su svakom ispitaniku uzeta tri obriska uretre (uz uvjet da prethodna 4 sata nije mokrio), a radi isključenja uretritisa. Selektivni uzorci urina i eksprimat prostate su uzeti metodom "četiri čaše" (određivanje broja leukocita uz sekvencijalne kvantitativne bakteriološke kulture triju mlazova mokraće i eksprimata prostate, kako je već prethodno opisano). Završno je za ispitanike koji recentno nisu imali ultrazvučni nalaz, učinjen transabdominalni ultrazvučni pregled zdjelice u Odjelu za radiološku i ultrazvučnu dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti. Ultrazvučnim pregledom određen je volumen i morfologija prostate te prisutnost prostatolita, a nalaz je definiran kao uredan ili patološki. Urednim ultrazvučnim nalazom prostate opisana je prostata urednog volumena (do 20 grama, odnosno do 40 grama za osobe starije od 50 godina), uredne ehogenosti i bez prostatolita. Patološkim ultrazvučnim nalazom prostate opisana je povećana ili smanjena prostata, uz znakove fibroze i prisutnost prostatolita, a bez drugih strukturalnih ili funkcionalnih abnormalnosti.

Uzorci mokraće i eksprimat prostate analizirani su nakon centrifugiranja tijekom 5 minuta na 2000 okretaja u minuti, određivanjem broja leukocita u svakom vidnom polju pod velikim povećanjem. Postupak se izvodio u Odjelu za medicinsku biokemiju Klinike za infektivne bolesti. Broj leukocita te gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija u uzorcima mokraće i eksprimatu prostate određivan je u uzorcima od 1 ml (broj bakterija određen je kvantitativnom pretragom uzoraka urina i eksprimata prostate u Odjelu za bakteriologiju Klinike za infektivne bolesti). Nalaz od 10 ili više leukocita u eksprimatu prostate ili uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate upućivao je na upalnu prirodu bolesti.

Nakon uzimanja svih uzoraka (obrisci uretre, tri uzorka mokraće te eksprimat prostate), isti su analizirani u odgovarajućim mikrobiološkim laboratorijima (Odjelu za protočnu citometriju i molekularnu dijagnostiku, Odjelu za bakteriologiju i Odjelu za parazitologiju Klinike za infektivne bolesti, te u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku Kliničkog zavoda za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC Zagreb).

Obrisak uretre se analizirao na *M. genitalium, C. trachomatis, M. hominis* i *U. urealyticum*.

U eksprimatu prostate i trećem mlazu mokraće tražila se *M. genitalium, U. urealyticum, M. hominis, C. trachomatis* i *T. vaginalis*, dok su u sva tri uzorka mokraće i eksprimatu prostate kulturom identificirane gram-pozitivne i gram-negativne bakterije.

M. genitalium dijagnosticirana je trima PCR metodama čiji su ciljni geni MgPa gen glavnog athezijskog proteina te 16S rRNA gen. S obzirom na veliku varijabilnost MgPa gena i relativno stabilan slijed 16S rRNA gena, korištenjem komplementarnih metoda postiže se bolja detekcija *M. genitalium.*

Standardizirana PCR metoda čiji je ciljni gen MgPa gen glavnog athezijskog proteina kao i PCR metoda usmjerena na 16S rRNA gen izvodile su se u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku Kliničkog zavoda za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC Zagreb. *Real-time* PCR, kao visoko specifična i osjetljiva PCR metoda, usmjerena na 16S rRNA gen izvedena je u Odsjeku za bakteriologiju Statens Serum Instituta u Kopenhagenu, Danska ljubaznošću prof.dr.sc. J.S. Jensena.

C. trachomatis detektirana je metodom detekcije nukleinskih kiselina tj. DNA hibridizacijskom metodom – Digene Hybrid Capture II CT-ID test (Digene, Silver Spring, MD, SAD) u Odjelu za protočnu citometriju i molekularnu dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti. Nakon uzimanja uzoraka, a prema uputama proizvođača, uzorci su prije obrade pohranjeni u odgovarajući transportni medij. Osnovni princip testa je hibridizacija

kemiluminiscentno obilježene DNA-probe sa species-specifičnom sekvencijom klamidijske 16S rRNA, uz amplifikaciju signala nakon hibridizacije, a kemiluminiscencija se kvantitativno mjeri luminometrom.

M. hominis i *U. urealyticum* dokazane su komercijalnim Mycoplasma Duo i SIR Mycoplasma testom (Bio-Rad, Marnes la Coquette, Francuska). Slijedeći upute proizvođača, svaki uzorak je inokuliran u Mycoplasma Duo tekući medij, a prije nasađivanja u Mycoplasma duo kit. Princip testa je istodobna identifikacija uz određivanje koncentracije oba uzročnika, a metoda se temelji na njihovim metaboličkim svojstvima. *M. hominis* hidrolizira arginin, dok *U. urealyticum* hidrolizira ureju, s posljedičnim otpuštanjem amonijaka i alkaliziranjem medija. Reakcija se vizualizira promjenom boje pH indikatora iz žute u crvenu.

Dokaz *M. hominis* i *U. urealyticum*, kao i identifikacija gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija obavljala u Odjelu za bakteriologiju Klinike za infektivne bolesti. Izolacija i identifikacija bakterija vršila se standardnim bakteriološkim metodama uz ispitivanje osjetljivosti bakterija na antibiotike (antibiogram).

Dijagnoza trihomonijaze postavila se dokazivanjem uzročnika u Odjelu za parazitologiju Klinike za infektivne bolesti, kultivacijom na modificiranoj hranjivoj podlozi - akseničnom Diamondovom hranilištu. Hranjiva podloga je prije upotrebe stajala u termostatu jedan sat na temperaturi 37°C, a služila je i kao transportni medij. Zasijani uzorci su se inkubirali kroz 24, 48 i 72 sata uz provjeravanje svježeg pripravka mikroskopskim pregledom svaka 24 sata.

U slučaju dokaza samo *M. genitalium* PCR metodom iz eksprimata prostate ili uzorka mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate, utvrđuje se njena prevalencija u ispitivanoj skupini.

5.3. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Podatci su prikupljeni posebnim upitnikom, valjanim i pogodnim za kompjutorsku obradu podataka.

Kategorične varijable prikazane su frekvencijama i udjelima. Kontinuirane varijable su, ovisno o distribuciji, prikazane s pomoću srednje vrijednosti i standardne devijacije (za normalno distribuirane varijable), odnosno s pomoću medijana i interkvartilnog raspona (u slučaju nenormalne distribucije).

Osnovna obilježja ispitanika, kao i rezultati odgovora NIH-CPSI upitnika prikazani su deskriptivnom statistikom.

Mann-Whitneyevim testom ispitalo se postoje li razlike u odgovorima na NIH-CPSI upitniku između pripadnika ispitivane i kontrolne skupine.

Za usporedbu rezultata pretraga (dokaz infektivne etiologije prostatitisa, nalaz leukocita u EPS ili VB 3, UZV nalaz prostate) između ispitivane i kontrolne skupine koristio se χ^2 test.

Konačno, u analizi povezanosti mikrobiološkog nalaza iz EPS ili VB 3 s ostalim obilježjima bolesnika, te povezanosti mikrobiološkog nalaza iz EPS ili VB 3 s odgovorima NIH-CPSI upitnika bolesnika i ispitanika kontrolne skupine koristio se Mann-Whitneyev test.

Vrijednosti $P<0.05$ smatrane su statistički značajnima.

Statistička analiza provedena je uporabom paketa MedCalc (Mariakerke, Belgija).

6. REZULTATI

6.1. OSNOVNA OBILJEŽJA ISPITANIKA

6.1.1. Dob ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 117 ispitanika prema ranije navedenim kriterijima, a razvrstani su u dvije skupine:

1. bolesnici – ispitanici sa simptomima ili znakovima kroničnog prostatitisa (91 ispitanik)
2. ispitanici kontrolne skupine – ispitanici bez simptoma ili znakova kroničnog prostatitisa (26 ispitanika).

U tablici 2. je prikazana dob bolesnika i ispitanika kontrolne skupine, raspodjela po dobnim skupinama, te prosječna vrijednost i raspon.

Tablica 2. Dob ispitanika

Dob (godine)	Bolesnici (N=91)	Kontrolna skupina (N=26)
	N (%)	N (%)
18-29	12 (13,19)	6 (23,08)
30-39	34 (37,36)	13 (50,00)
40-49	20 (21,98)	5 (19,23)
50-59	15 (16,48)	2 (7,69)
≥60	10 (10,99)	0 (0,00)
srednja vrijednost	41,75*	36,23
SD	11,66	8,63
raspon	20-67	20-55
*P=0,0108		

Statistički značajna razlika za dob između bolesnika i kontrolne skupine ispitanika dokazana je Welchovim t-testom za nezavisne uzorke, uzimajući u obzir nejednake varijance (P=0,0108). Ta razlika uvjetovana je specifičnošću kontrolne skupine, tj. dobrovoljno se obrađuju uglavnom muškarci u najproduktivnijoj reproduktivnoj dobi, a zbog poznate urogenitalne bolesti partnerice. Međutim, kako je najviše ispitanika sa simptomima ili znakovima kroničnog prostatitisa bilo u dobnoj skupini 30-39 godina (37%, tj. 34 bolesnika), smatramo da navedena razlika nije utjecala na daljnju uspješnu provedbu istraživanja.

6.1.2. Razlog dolaska ispitanika

Razlog dolaska na pregled predstavlja dominantne subjektivne tegobe, koje su podijeljene u četiri skupine: 1. smetnje vezane uz prostatu (pritisak ili bol u međici ili preponama; napetost

u testisima; bol ili nelagoda u donjem dijelu trbuha i leđa; anorektalna osjetljivost); 2. smetnje s mokrenjem (učestalo, otežano ili noćno mokrenje; pečenje kod mokrenja; tanak ili isprekidan mlaz; uretralni iscjedak); 3. seksualne smetnje (otežana erekcija; gubitak libida; bolna ejakulacija) i 4. kombinacija navedenih tegoba, a prikazane su tablicom 3.

Tablica 3. Tegobe bolesnika

Vrsta tegoba	N (%)
1. Smetnje vezane uz prostatu	24 (26,37)
2. Smetnje s mokrenjem	54 (59,34)
3. Seksualne smetnje	5 (5,49)
4. Kombinacija tegoba	8 (8,80)

Većina bolesnika (59%) navela je različite simptome iz skupine smetnji s mokrenjem razlogom dolaska na pregled, što tumačimo činjenicom da opstrukcija toka mokraće igra značajnu ulogu u patogenezi sindroma kroničnog prostatitisa. Bolnost ili nelagoda kao značajni simptom bolesnika s kroničnim prostatitisom bila je dominantna u 26% bolesnika, a najčešći simptom vezan za smetnje s prostatom bila je bol/nelagoda u testisima.

Razlozi dolaska ispitanika kontrolne skupine, s obzirom na nedostatak subjektivnih tegoba, prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Razlozi dolaska ispitanika kontrolne skupine

Razlog dolaska	N (%)
1. Urogenitalna bolest partnerice	23 (88,46)
2. Obrada neplodnosti	2 (7,69)
3. Strah od zarazne bolesti	1 (3,85)

Najveći broj ispitanika kontrolne skupine (88%, tj. 23 ispitanika), unatoč nedostatku simptoma obrađivan je radi rekurentnih urogenitalnih bolesti partnerice.

6.1.3. Trajanje tegoba bolesnika

Trajanje tegoba bolesnika prikazano je tablicom 5.

Tablica 5. Trajanje tegoba bolesnika

Trajanje tegoba	N (%)
<3 mjeseca	1 (1,10)
3-6 mjeseci	29 (31,87)
6-12 mjeseci	15 (16,48)
>12 mjeseci	46 (50,55)

Jedini bolesnik u istraživanju iz skupine trajanja tegoba kraćeg od 3 mjeseca (po definiciji akutni prostatitis), ipak je uključen u istraživanje jer je ispunjavanjem upitnika naznačio više godišnjih pogoršanja tegoba te učestalo korištenje antibiotika, a samo zadnja epizoda tegoba je trajala kraće od 3 mjeseca.

U polovice bolesnika (50%, tj. 46 bolesnika) tegobe su trajale dulje od 12 mjeseci, što potvrđuje kronicitet bolesti.

6.1.4. Godišnja pogoršanja tegoba bolesnika

Tablicom 6. prikazana su godišnja pogoršanja tegoba bolesnika.

Tablica 6. Godišnja pogoršanja tegoba bolesnika

Broj pogoršanja	N (%)	P
0*	27 (29,67)	<0,001**
1	15 (16,48)	
2	13 (14,29)	
3	5 (5,49)	
4 i više	31 (34,07)	
*Bolesnici kojima je ovo prva pojava bolesti, koja traje dulje od 3 mjeseca. **χ^2 test		

Prema definiciji, kronični bakterijski prostatitis očituje se asimptomatskim razdobljima između rekurentnih epizoda različitih tegoba. U ovom je istraživanju, statistički značajno najmanji broj bolesnika bio s većim brojem pogoršanja tegoba.

6.1.5. Liječenje antibioticima u posljednjih godinu dana

Broj uzimanja antibiotske terapije u posljednjih godinu dana skupine bolesnika prikazan je tablicom 7.

Tablica 7. Liječenje antibioticima u posljednjih godinu dana

Broj uzimanja antibiotske terapije	N (%)
0×	35 (38,46)
1×	21 (23,08)
2×	13 (14,29)
3×	6 (6,59)
≥4×	16 (17,58)

Bolesnici najčešće nisu u posljednjih godinu dana uzimali antibiotsku terapiju (38%, tj. 35 bolesnika) što je u nesrazmjeru s brojem godišnjih pogoršanja (prikazano tablicom 6.). Ovakav nalaz se može tumačiti činjenicom da antimikrobno liječenje pridonosi subjektivnom

poboljšanju u manjeg broja bolesnika, dok su ostali skloniji temeljitoj obradi u potrazi za odgovarajućim liječenjem.

6.1.6. Komorbiditet ispitanika

Komorbiditet bolesnika i ispitanika kontrolne skupine prikazan je tablicom 8.

Tablica 8. Pristutnost ostalih bolesti ispitanika

Prisutnost	Bolesnici (N=91)	Kontrolna skupina (N=26)	P
	N (%)	N (%)	
ima	25 (27,47)	4 (15,38)	0,3166*
nema	66 (72,53)	22 (84,62)	
*χ^2 test			

Između bolesnika i ispitanika kontrolne skupine nije bilo statistički značajne razlike u prisutnosti ostalih bolesti (P=0,3166), koje su popisane u tablici 9.

Tablica 9. Ostale bolesti ispitanika

Bolesnici N=91		Kontrolna skupina N=26	
Bolesti	N (%)	Bolesti	N (%)
Hipertezija	9 (9,89)	Hipertenzija	2 (7,70)
KOBP	2 (2,19)	KOBP	1 (3,85)
Kronični gastritis	2 (2,19)	Kronični gastritis	1 (3,85)
Degenerativne promjene zglobova	3 (3,29)		
Diabetes mellitus	2 (2,19)		
PTSP	2 (2,19)		
Heptatitis	1 (1,09)		

Najčešća bolest ispitanika obje skupine bila je hipertenzija (ukupno 11 ispitanika, tj. 9 bolesnika i 2 ispitanika kontrolne skupine), ali je samo 5 bolesnika uzimalo antihipertenzivnu terapiju. Svi ispitanici sa šećernom bolešću, KOBP-om, kroničnim gastritisom i PTSP-om uzimali su odgovarajuću terapiju, dok bolesnik s kroničnim hepatitsom C te trojica s degenerativnim promjenama zglobova u vrijeme ispitivanja nije uzimalo nikakve lijekove.

6.2. REZULTATI ODGOVORA NIH-CPSI UPITNIKA

Rezultati dobiveni analizom ispunjenih NIH-CPSI upitnika za ocjenu boli i mokraćnih simptoma prikazani su tablicom 10.

Tablica 10. Ocjena boli i mokraćnih simptoma (srednja vrijednost ± standardna devijacija) u NIH-CPSI upitniku*

Ocjena	Bolesnici N=91	Kontrolna skupina N=26
Bol	5,35±5,45**	1,15±1,29
Mokraćni simptomi	4,59±2,55**	0,42±0,70
*Najviša vrijednost ocjene boli u NIH-CPSI upitniku je 21, a mokraćnih simptoma je 10. **P<0,001; Mann-Whitney test za nezavisne uzorke.		

Rezultati dobiveni analizom ispunjenih NIH-CPSI upitnika za ocjenu razine simptoma prikazani su tablicom 11.

Tablica 11. Ocjena razine simptoma u NIH-CPSI upitniku*

	Bolesnici N=91	Kontrolna skupina N=26
	N (%)	N (%)
Skupina: blagi simptomi (ocjena 0-9) umjereni simptomi (ocjena 10-18) teški simptomi (ocjena 19-31)	 45 (49,45) 41 (45,05) 5 (5,50)	 26 (100) - -
srednja vrijednost ± SD raspon	9,97±5,80** 0-25	1,58±1,86 0-5
*Ocjena razine simptoma odgovara zbroju ocjene boli i mokraćnih simptoma u upitniku. **P<0,001; Mann-Whitney test za nezavisne uzorke.		

Rezultati dobiveni analizom ispunjenih NIH-CPSI upitnika za ocjenu kvalitete života prikazani su tablicom 12.

Tablica 12. Ocjena kvalitete života u NIH-CPSI upitniku*

	Bolesnici N=91	Kontrolna skupina N=26
	N (%)	N (%)
Skupina: zadovoljstvo (ocjena 0-4) umjereno nezadovoljstvo (ocjena 5-7) izraženo nezadovoljstvo (ocjena 8-12)	 18 (19,78) 38 (41,76) 35 (38,46)	 25 (96,15) - 1 (3,85)
srednja vrijednost ± SD raspon	2,19±0,74** 0-12	1,08±0,39 0-8
*Najviša vrijednost ocjene kvalitete života u NIH-CPSI upitniku je 12. **P<0,001; Mann-Whitney test za nezavisne uzorke.		

Ukupna ocjena upitnika dobivena analizom ispunjenih NIH-CPSI upitnika prikazana je tablicom 13.

Tablica 13. Ukupna ocjena u NIH-CPSI upitniku*

Ocjena		Bolesnici N=91	Kontrolna skupina N=26
Ukupna ocjena	srednja vrijednost ± SD raspon	16,38±8,30** 0-36	2,88±3,23 0-9
*Zbroj ocjena razine simptoma i kvalitete života (raspon 0-43). **P<0,001; Mann-Whitney test za nezavisne uzorke.			

Rezultati dobiveni analizom ispunjenih NIH-CPSI upitnika u svim domenama (ocjena boli; ocjena mokraćnih simptoma, ocjena razine simptoma, ocjena kvalitete života, ukupna ocjena) su pokazali statistički značajnu razliku (P<0,0001) između simptomatskih osoba i kontrolne skupine ispitanika. Ovakvi rezultati potvrđuju nedvojbenu sposobnost upitnika u razlikovanju osoba sa sindromom kroničnog prostatitisa i zdravih ispitanika. Analizirajući ocjenu razine simptoma, polovica ispitanika (49%) je imala blage simptome, a 45% umjerene simptome, dok je tek 5% ispitanika imalo teške simptome. Međutim, ocjenjujući kvalitetu života čak 80% ispitanika bilo je umjereno ili izrazito nezadovoljno životom, što je vjerojatno posljedica dugotrajnosti tj. kroničnosti tegoba, kao i svjesnosti o postojanju kronične boli.

6.3. REZULTATI PRETRAGA

Rezultati pretrage broja leukocita u EPS/VB 3 i UZV nalaza prostate prikazani su u tablici 14.

Tablica 14. Rezultati pretrage broja leukocita u EPS/VB 3 i UZV prostate

Pretraga	Bolesnici N=91	Kontrolna skupina N=26	P
	N (%)	N (%)	
Broj leukocita*: <10 ≥10	 81 (89,01) 10 (10,99)	 26 (100) -	 0,1707**
UZV nalaz: uredan patološki	 85 (93,41) 6 (6,59)	 26 (100) -	 0,4008**
*Broj leukocita u svakom vidnom polju sedimenta eksprimata prostate (EPS) ili uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate (VB3) nakon centrifugiranja tijekom 5 minuta na 2000 okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem. **χ^2 test.			

Od 91 bolesnika sa simptomima kroničnog prostatitisa, samo je 10 ispitanika (10%) imalo potvrđenu upalnu prirodu bolesti, što se nije pokazalo statistički značajnim u odnosu na zdrave ispitanike (P=0,1707). Patološki ultrazvučni nalaz prostate (blago povećana prostata) utvrđen je u 6 bolesnika (6%), i to bez statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu

skupinu ispitanika, što je u skladu s činjenicom da je prostata u osoba sa sindromom kroničnog prostatitisa najčešće posve urednog nalaza.

Etiologija kroničnog prostatitisa ispitanika uključenih u istraživanje prikazana je u tablici 15.

Tablica 15. Etiologija kroničnog prostatitisa

Uzročnik	Bolesnici N=91		Ispitanici kontrolne skupine N=26	
	N (%)		N (%)	
	pozitivan izolat	dokazana upala[1]	pozitivan izolat	dokazana upala[1]
Mycoplasma genitalium	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chlamydia trachomatis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mycoplasma hominis	1 (1,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ureaplasma urealyticum	1 (1,09)	0 (0)	2 (7,69)	0 (0)
Trichomonas vaginalis	4 (4,36)	1 (1,09)	1 (3,84)	0 (0)
Escherichia coli	2 (2,18)	0 (0)	1 (3,84)	0 (0)
Klebsiella pneumoniae	1 (1,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KNS[2]	1 (1,09)	0 (0)	2 (7,69)	0 (0)
Streptococcus agalactiae	2 (2,18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Miješana infekcija[3]	4 (4,36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ukupno[4]	16 (17,59)	1 (1,09)	6 (23,08)	0 (0,0)

[1]Dokazana upalna priroda bolesti (≥10 leukocita u EPS/VB 3).
[2]Koagulaza-negativni-stafilokok
[3]*Enterococcus* i *Enterobacter* ili *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum*
[4]χ^2 test; P=0,578

Infektivna etiologija potvrđena je u 16 (17%) bolesnika, međutim samo je u jednoga (1%), s dokazanim *T. vaginalis* dokazana upalna priroda bolesti. *M. hominis* bila je uzročnik u jednog bolesnika (1%), *U. urealyticum* također, *T. vaginalis* u četvorice (4%), *E. coli* i *S. agalactiae* u dvojice (2%), *K. pneumoniae*, kao i KNS u 1 bolesnika (1%), dok je miješana infekcija potvrđena u četvorice (4%). Nije dokazana statistički značajna razlika između bolesnika s izoliranim uzročnikom uz dokaz upalne prirode bolesti i kontrolne skupine (P=0.578). Jednako tako nije dokazana statistički značajna razlika između bolesnika bez dokazanog uzročnika ali uz dokazanu upalnu prirodu bolesti i kontrolne skupine (P=0,276).

U tablici 16. prikazana je analiza povezanosti mikrobiološkog nalaza iz EPS ili VB 3 s ostalim obilježjima bolesnika (dob, vrsta tegoba, trajanje tegoba, broj godišnjih pogoršanja, liječenje antibioticima u posljednjih godinu dana, komorbiditet), kao i s nalazom leukocita u EPS ili VB3 te UZV prostate. Analizom korelacije nije dokazana statistička značajnost niti za jedno obilježje bolesnika, tj. rezultat biokemijske i ultrazvučne pretrage te pozitivnog mikrobiološkog nalaza EPS ili VB 3.

Povezanost mikrobiološkog nalaza iz EPS ili VB 3 s odgovorima NIH-CPSI upitnika bolesnika i ispitanika kontrolne skupine prikazana je u tablici 17. Analizom korelacije odgovora NIH-CPSI upitnika s pozitivnim mikrobiološkim nalazima EPS ili VB 3 nije dokazana statistička značajnost niti za jednu skupinu ispitanika.

Tablica 16. Povezanost mikrobiološkog nalaza iz EPS ili VB 3 s ostalim obilježjima bolesnika

	Dob (godine)		Tegobe (N)					Trajanje tegoba		Godišnja pogoršanja		Liječenje antibioticima		Ostale bolesti (N)			Broj leukocita u EPS/VB 3 (N)			UZV prostate (N)		
	Srednja vrijednost ± SD	P	Prostatične	Mokraćne	Seksualne	Kombinacija	P	Medijan (interkvartilni raspon)	P	Medijan (interkvartilni raspon)	P	Medijan (interkvartilni raspon)	P	ima	nema	P	≥10	<10	P	patološki	uredan	P
pozitivan nalaz	44,68 ± 11,50	0,2898[1]	4	10	1	1	0,9761[2]	3,0 (2,0-4,0)	0,5982[1]	1,5 (0,0-3,0)	0,3265[1]	1,0 (0,75-1,25)	0,5875[1]	4	12	0,9486[2]	1	15	0,8201[2]	2	14	0,6214[2]
negativan nalaz	41,12 ± 11,67		20	44	4	7		4,0 (2,0-4,0)		2,0 (0,0-4,0)		1,0 (0,0-2,25)		21	54		9	66		4	71	

[1]Mann-Whitney test
[2]χ^2-test

Tablica 17. Povezanost mikrobiološkog nalaza iz EPS ili VB 3 s odgovorima NIH-CPSI upitnika

Skupina		Ocjena boli		Ocjena mokraćnih simptoma		Ocjena razine simptoma		Ocjena kvalitete života		Ukupna ocjena	
		Medijan (interkvartilni raspon)	P[1]	Medijan (interkvartilni raspon)	P[1]	Medijan (interkvartilni raspon)	P[1]	Medijan (interkvartilni raspon)	P[1]	Medijan (interkvartilni raspon)	P[1]
Bolesnici	pozitivan nalaz	3,0 (1,5-7,0)	0,9456	4,5 (2,5-8,0)	0,8008	1,0 (1,0-2,0)	0,8249	2,0 (2,0-3,0)	0,9911	7,0 (5,5-8,0)	0,8339
	negativan nalaz	3,0 (2,0-9,0)		5,0 (3,25-6,0)		1,0 (1,0-2,0)		2,0 (2,0-3,0)		7,0 (5,0-9,0)	
Kontrolna skupina	pozitivan nalaz	1,0 (0,0-2,0)	0,8241	0,0 (0,0-0,0)	0,5413	1,0 (1,0-1,0)	1,0	1,0 (1,0-1,0)	0,6929	0,5 (0,0-2,0)	1,0
	negativan nalaz	0,5 (0,0-2,0)		0,0 (0,0-1,0)		1,0 (1,0-1,0)		1,0 (1,0-1,0)		0,5 (0,0-2,5)	

[1]Mann-Whitney test

7. RASPRAVA

Sindrom prostatitisa je ozbiljan klinički problem, a činjenica da je etiologija prostatitisa nepoznata u više od 90% bolesnika predstavlja enigmu već desetljećima (264). Većina muškaraca sa sindromom kroničnog prostatitisa ima smetnje s mokrenjem, smetnje od strane prostate ili poremećaj seksualne funkcije, gotovo bez dokaza bakterijske kolonizacije ili infekcije prostate. Unatoč tomu, najčešće se u liječenju propisuju antibiotici koji pružaju tek određeni stupanj poboljšanja. Na taj način, iako paradoksalno, infekcija dobiva empirijsku potvrdu u etiopatogenezi prostatitisa. Uobičajeni ili „tipični" uropatogeni, koji mogu biti uzročnici akutnog i kroničnog bakterijskog prostatitisa također uzrokuju i infekcije mokraćnog sustava (265). To su *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Morganella* spp, *Enterococcus* spp te rjeđe *P. aeruginosa*. Ovi patogeni imaju sposobnost repliciranja u prostati, uzrokuju relapse mokraćnih infekcija te se mogu dokazati u eksprimatu prostate. Mogu li drugi uzročnici, poput koagulaza negativnih stafilokoka, *S. aureus*, mikrokoka, difteroida, streptokoka izvan skupine D uzrokovati bakterijski prostatitis ostaje predmetom rasprava (44, 45, 266). Od posebnog interesa je *Streptococcus agalactiae* koji često kolonizira rodnicu, uzrokuje mokraćne infekcije i perinatalne komplikacije, a muškarci se zaraze tijekom spolnog odnosa. *S. aureus* i *S. epidermidis* imaju svoje mjesto u etiologiji bolničkih prostatitisa (47).

U ovom istraživanju infektivna etiologija u bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa dokazana je gore navedenim uzročnicima u 7 ispitanika (7%); *E. coli* detektirana je u 2 (2%) ispitanika, *K. pneumoniae* u 1 (1%), *S. agalactiae* u 2 (2%), koagulaza-negativan stafilokok u 1 (1%) dok su dvojica ispitanika (2%) imala miješanu infekciju. Međutim niti jednom ispitaniku s dokazanim „ tipičnim" uzročnikom nije potvrđena upalna priroda bolesti tj. nalaz od ≥10 leukocita u eksprimatu prostate ili trećem mlazu mokraće, svi su imali uredan ultrazvučni nalaz prostate te blage ili umjerene simptome u ocjeni razine simptoma.

U pokušaju daljnjeg razjašnjavanja etiologije sindroma kroničnog prostatitisa analizirali smo pojavnost neuobičajenih ili „atipičnih" uzročnika. Definicija „atipičnih" mikroorganizama odnosi se na one uzročnike koji se ne mogu izolirati standardnom kulturom urina ili eksprimata prostate i obično ih ne identificiramo u muškaraca iz skupine akutnog bakterijskog prostatitisa, a to su: *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, herpes simplex virusi (tip 1 i 2), citomegalovirus, gljivice, anaerobne bakterije, neke gram-pozitivne bakterije i dr. (266). Mnogi od tih uzročnika slični su „tipičnim" uropatogenima; najčešći put kolonizacije je ascendentan, često se može dokazati upalna priroda bolesti i nerijetko se nakon primijenjene antimikrobne terapije

postiže kliničko poboljšanje. Osim toga, većina tih uzročnika je povezana sa sindromom uretritisa.

C. trachomatis je intracelularna bakterija s posebnim obilježjima životnog ciklusa i uvjetima rasta. Ona je svakako najčešći bakterijski uzročnik spolno prenosivih bolesti i epididimitisa u muškaraca do 35 godina. Prevalencija *C. trachomatis* u etiologiji prostatitisa kreće se od 1 do 40% u različitim istraživanjima (12, 13, 16). U ovom istraživanju niti jedan ispitanik nije ispunio dijagnostičke kriterije klamidijskog prostatitisa, što se razlikuje od rezultata ostalih istraživanja iz Ambulante za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti naše Klinike, u kojima se *C. trachomatis* detektira u 10-20% ispitanika te se čak predlaže svrstavanje klamidijskog prostatitisa u skupinu kroničnog bakterijskog prostatitisa (120, 122). Općenito se pojavnost kroničnog klamidijskog prostatitisa u Hrvatskoj nije značajno mijenjala u posljednjih desetak godina, te je njegova prevalencija oko 10%, bez obzira što se učestalost klamidijske infekcije u adolescenata smanjila (267). Rezultati ovog istraživanja posljedica su veličine našeg uzorka, što je sukladno rezultatima istraživanja slične veličine uzorka, bez obzira na različite metode detekcije (kultura, DNA-RNA hibridizacija, PCR) (13, 16). S obzirom na ograničenja ovog istraživanja, zaključujemo da naši rezultati ne bi trebali podcijeniti ulogu *C. trachomatis* u etiologiji kroničnog prostatitisa te se i dalje preporučuje testiranje osoba sa simptomima i znakovima ovog sindroma.

Značajan broj istraživanja je utvrdio povezanost između *T. vaginalis* i sindroma kroničnog prostatitisa, ali se prevalencije značajno razlikuju (33, 42, 50). U jednom istraživanju je prevalencija *T. vaginalis* bila viša od 85% u muškaraca bez kliničkog poboljšanja nakon provedene antimikrobne terapije. Tako velike razlike u prevalenciji treba tumačiti različitim metodama detekcije, a koje su različite specifičnosti i osjetljivosti. *T. vaginalis* je u ovom radu bio uzročnikom u 4 ispitanika, što predstavlja 4% pacijenata s etiološki potvrđenim kroničnim prostatitisom, ali je samo jedan ispitanik (1%) imao dokazanu upalnu prirodu bolesti tj. utvrđen upalni oblik sindroma kronične zdjelične boli. Iako je prihvaćen kao uzročnik uretritisa, točna uloga *T. vaginalis* u nebakterijskom prostatitisu ostaje nedefinirana.

Uloga urogenitalnih mikoplazmi, posebice *U. urealyticum* kao uzročnika kroničnog prostatitisa nije dvojbena (121). Posebno ističem zanimljivo istraživanje Mändara i suradnika (253), u kojem su ispitane četiri urogenitalne mikoplazme (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *U. parvum*) u ejakulatu ispitanika sa sindromom kroničnog prostatitisa. U četvrtine ispitanika dokazane su mikoplazme u ejakulatu, a taj je postotak bio i nešto viši u

skupini III.a prema NIH-u. Mikoplazme su bile prisutne samo u 1/25 zdravih ispitanika. Najčešće dokazana mikoplazma bila je *U. parvum* i to samo u skupini ispitanika sa znakovima i simptomima prostatitisa (25%). *M. genitalium* je dokazana PCR metodom u 6% ispitanika sa sindromom kroničnog prostatitisa (slično kao i za *U. urealyticum*), međutim u kontrolnoj skupini nije bilo pozitivnih rezultata. Osim toga, *M. genitalium* je dokazana samo u skupini III.a sindroma prostatitisa prema NIH-u. U istom istraživanju, *M. hominis* koja se općenito povezuje s urogenitalnim infekcijama žena, pronađena je u niskim koncentracijama samo u jednog ispitanika. Konačno autori zaključuju da se mikoplazme češće dokazuju u ispitanika sa sindromom prostatitisa nego u zdravih ispitanika, a da je najčešća vrsta *U. parvum*.

U nekim prethodnim istraživanjima *U. urealyticum* je bila dominantni izolat iz ejakulata s prevalencijom koja je varirala od 10 do 40% (226, 268, 269). Međutim u tim istraživanjima nije rađena distinkcija između *U. urealyticum* i *U. parvum* koja je tek nedavno postala samostalna vrsta (270), te nije uzeto u obzir da *U. urealyticum* često kolonizira asimptomatske muškarce. U istraživanju Knoxa i suradnika (271), *U. parvum* je također češći izolat u muškaraca sa sindromom prostatitisa.

U našem radu *U. urealyticum* dokazana je u jednog (1%) ispitanika sa sindromom kroničnog prostatitisa, te u sklopu miješane infekcije s *M. hominis* u još njih trojice (3%), ali bez potvrde inflamatorne prirode bolesti. Takav nalaz potvrđuje navod iz literature prema kojem infekcija specifičnim uropatogenima, primjerice *U. urealyticum* nije nužno povezana s dokazanom upalom prostate (12), iako prema Kriegeru i suradnicima ovakav nalaz može jednostavno značiti prisutnost „normalne“ bakterijske flore na prostatičnoj razini (33). Međutim isti autori dokazuju statistički značajnu korelaciju između kliničkog poboljšanja i bakteriološke eradikacije tih uzročnika, što još jednom potvrđuje važnost netradicionalnih uzročnika u etiologiji kroničnog bakterijskog prostatitisa.

Uvriježeno je mišljenje da postoji jasna povezanost između mikrobiološkog nalaza, mikroskopskog nalaza broja leukocita i težine simptoma kroničnog prostatitisa prema NIH-CPSI upitniku, pa je stoga zanimljivo iznijeti i rezultate ovog istraživanja.

NIH-CPSI upitnik je već godinama međunarodni, standardizirani upitnik za evaluaciju simptoma prostatitisa. Rezultati mnogobrojnih istraživanja pokazali su da je upravo ukupna ocjena upitnika odličan pokazatelj težine simptoma i služi za njihovo praćenje tijekom vremena tj. nakon provedenog liječenja (99, 103). Međutim jedino su ocjena boli i kvalitete života pouzdani i valjani indikatori težine bolesti, za razliku od ocjene mokraćnih simptoma

koja nema takva obilježja. Rezultati ovog istraživanja nisu potvrdili povezanost težine simptoma (određene ocjenom razine simptoma) s upalnom prirodom bolesti, kao niti s većom učestalošću pojave pozitivnog mikrobiološkog nalaza, ali polovica ispitanika s dokazanom infekcijom ima kvalitetu života koja ih čini nesretnima ili užasnutima. To tumačimo činjenicom da već sama svjesnost o postojanju kronične bolesti urogenitalnog sustava ili osjećaja boli utječe na sve aspekte ljudskog života. Ovakvi rezultati su u skladu s istraživanjem Schneidera i suradnika (104), koji naglašavaju da dugotrajnost tegoba povećava percepciju boli te da je zbog toga uloga upitnika kao jedinog dijagnostičkog oruđa upitna. Osim toga pitanja u upitniku ne razlikuju na odgovarajući način sindrom kroničnog prostatitisa i ostala urološka stanja, a valja uzeti u obzir stupanj edukacije ispitanika, kao i njihovu sposobnost razumijevanja pitanja u upitniku. Stoga temeljem ovog istraživanja zaključujemo da je potreban oprez u interpretaciji upitnika kao dijagnostičke metode sindroma kroničnog prostatitisa, tim više što je njegova etiologija raznolika.

S obzirom na prisutnost leukocita u eksprimatu prostate i/ili u trećem mlazu mokraće uzetom nakon masaže prostate, u ovom smo istraživanju, upalnu prirodu bolesti dokazali smo u 10 (10%) ispitanika sa simptomima i znakovima kroničnog prostatitisa, od kojih je samo jedan imao pozitivan mikrobiološki izolat (*T. vaginalis*) i prema tomu je ispunio dijagnostičke kriterije skupine IIIa. prema NIH-u. Ovakvi rezultati u skladu su s rezultatima nekih istraživanja (87, 97) prema kojima je uloga leukocita u urinu i eksprimatu prostate u evaluaciji bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa/kronične zdjelične boli kao prediktor upalne prirode bolesti diskutabilna. U istraživanju Kriegera i suradnika, signifikantan broj leukocita u eksprimatu prostate zabilježen je u 31% od 488 ispitanika, a samo 8% je imalo dokazanog uzročnika (87). U istom istraživanju utvrdili su da prisutnost povećanog broja leukocita u trećem mlazu mokraće uzetom nakon masaže prostate s velikom vjerojatnošću upućuje na sličan nalaz u eksprimatu prostate (osjetljivost 91,9% i specifičnost 98,9%), ali da povećan broj leukocita ne korelira s težinom simptoma, kao niti s pozitivnom kulturom. Ovakvi podatci upućuju na ostale poznate i nepoznate čimbenike osim upale i bakterija, koji pridonose simptomima kroničnog prostatitisa. Valja ipak istaknuti da u našem istraživanju niti u jednog asimptomatskog muškarca nismo dokazali upalnu prirodu bolesti, iz čega se može zaključiti da je i dalje potrebno određivati broj leukocita, a osobe s povećanim brojem leukocita u eksprimatu prostate ili trećem mlazu mokraće potrebno temeljito dijagnostički obraditi.

Uzimajući u obzir navedene istražene uzročnike u korelaciji s težinom simptoma i upalnom prirodom bolesti, i ovaj je rad potvrdio rezultate dosadašnjih istraživanja o tome kako je više od 90% sindroma kroničnog prostatitisa etiološki neverificirano, velikim dijelom i zbog nemogućnosti identifikacije potencijalnih specifičnih urogenitalnih patogena.

Upravo je otkriće nove mikoplazme – *M. genitalium* iz urogenitalnog sustava 1980. g. (5) omogućilo razotkrivanje barem malog dijela etiologije nerazjašnjenih urogenitalnih infekcija. Za dokaz prevalencije *M. genitalium* iz urogenitalnog sustava provedena su mnogobrojna istraživanja. Među prvima bilo je ono Taylor-Robinsona i suradnika (272), neposredno nakon otkrića uzročnika, a u istraživanju su koristili izolaciju metodom kulture i serologiju. Iako je izolacija bila pretpostavljena jer se temeljila samo na promjeni boje medija, *M. genitalium* je dokazana u 32% ispitanika s negonokoknim uretritisom, u 42% ispitanika s negonokoknim i neklamidijskim uretritisom te u 10% ispitanika bez uretritisa. Koristeći mikroimuno-fluorescenciju, četverostruki porast titra protutijela dokazan je u 29% ispitanika s negonokoknim uretritisom i 12% ispitanika bez uretritisa. Nažalost samo u jednog ispitanika s negonokoknim uretritisom pretpostavljena je izolacija *M. genitalium*.

Hooton i suradnici (273) istražili su istodobno pojavljivanje *M. genitalium* i ostalih urogenitalnih uzročnika, koristeći molekularne metode (DNA probe). *M. genitalium* detektirali su u 14% ispitanika s gonokoknim uretritisom, u 10% ispitanika s klamidijskim uretritisom, u 13% ispitanika s akutnim neklamidijskim i negonokonim uretritisom te u 27% ispitanika s perzistentnim ili rekurentnim negonokoknim uretritisom.

U prvom kliničkom istraživanju koje je koristilo PCR metodu (274) analizirani su uretralni, rektalni te obrisci ždrijela 99 muškaraca. *M. genitalium* DNA detektirana je u 17% ispitanika samo iz obriska uretre, potvrđujući pretpostavku da je urogenitalni sustav primarno sijelo infekcije. Značajno više muškaraca s negonokoknim uretritisom (27%) je bilo pozitivno na *M. genitalium* nego onih bez uretritisa (9%). Nadalje, *M. genitalium* je češće dokazana u muškarca s negonokoknim i neklamidijskim uretritisom (35%) nego u onih s klamidijskim uretritisom (7%), dokazujući da ova dva mikroorganizma mogu nezavisno uzrokovati uretritis.

I ostala istraživanja (275-277) su potvrdila da je *M. genitalium* češće povezana sa simptomatskim nego asimptomatskim uretritisom. Prevalencija *M. genitalium* u muškaraca s asimptomatskim uretritisom bila je od 8 do 10%, a u onih sa simptomatskim negonokoknim uretritisom oko 20%. Slični rezultati dobiveni su i u brojnim drugim istraživanjima (240, 256,

278-282). Osim toga, u svim tim istraživanjima prevalencija *M. genitalium* u skupini ispitanika s negonokoknim uretritisom je bila oko 20% u usporedbi s prevalencijom *C. trachomatis* od oko 28%. Autori zaključuju da se ovi uzročnici ponašaju samostalno u izazivanju infekcije, te da je prevalencija *M. genitalium* oko 2/3 prevalencije *C. trachomatis* u muškaraca sa uretritisom.

M. genitalium je nedvojbeno uzročnik negonokoknog i neklamidijskog uretritisa ali se u određenim, iako malobrojnim istraživanjima povezuje sa sindromom prostatitisa (33, 42, 252). U tim istraživanjima je *M. genitalium* dokazana PCR metodom češće u ispitanika sa sindromom kroničnog prostatitisa nego u kontrolnoj skupini. Također je *M. genitalium* dokazana samo u skupini III.a sindroma prostatitisa prema NIH-u. Osim toga, poznato je da *M. genitalium* atherira na površinu spermija, čini ih nepokretnima i posljedično uzrokuje neplodnost, što dodatno govori u prilog povezanosti ovog mikroorganizma i prostatičnog sekreta (169, 227, 283).

U istraživanju Schaeffera i suradnika (284) zanimljivo je usporediti populaciju bolesnika s perzistentnim/rekurentnim negonokoknim uretritisom i onih s kroničnim prostatitisom tj. sa sindromom kronične zdjelične boli. Obje populacije je vrlo teško liječiti, obično su to muškarci u 30-im godinama i spolno su aktivniji od kontrolne skupine. Leukociti su u obrisku uretre dokazani u svih bolesnika s uretritisom te u 50% onih sa sindromom kroničnog prostatitisa. Uspoređujući simptome prema NIH-CPSI upitniku, tri simptoma – bol tj. nelagoda u spolovilu, učestalo i bolno mokrenje – su uobičajena u obje populacije. Ostala četiri simptoma (bol tj. nelagoda u perineumu, testisima, mokraćnom mjehuru te bolnost nakon ejakulacije) nisu česta u bolesnika s uretritisom. Međutim uretralni iscjedak koji je karakterističan za uretritis, vrlo rijetko se javlja u bolesnika sa sindromom kroničnog prostatitisa.

S obzirom na sličnosti obje populacije, u našem smo istraživanju isključili sve pacijente s kliničkim ili laboratorijskim dokazom uretritisa, svjesni činjenice da smo na taj način sigurno isključili i neke ispitanike sa sindromom prostatitisa.

U istraživanju smo koristili PCR metode koje se danas uspješno primijenjuju u detekciji *M. genitalium*.

Međutim, prvo desetljeće nakon njene izolacije, s obzirom na dijagnostičke poteškoće bilo je više obilježeno frustracijama nego stjecanjem novog znanja o kliničkom značaju infekcije. Sljedeći pokušaji izolacije *M. genitalium* iz urogenitalnog sustava nisu bili uspješni (272).

Samra i suradnici su istraživali različite kliničke uzorke, koristeći SP4 medij i modificirani medij s dodatkom konjskog seruma, ali među 513 ispitanika nije bilo niti jednog pozitivnog izolata (285). Čak je jedno istraživanje u 1988. g. (286) potaklo na razmišljanje je li infekcija *M. genitalium* rezervirana samo za urogenitalni sustav. No iako su tada istraživači izvijestili o četiri izolata *M. genitalium* iz respiratornog sustava, niti jedan sličan rad kasnije nije objavljen. Tek 1996. g. poboljšanjem metode kulture izolirano je još nekoliko sojeva *M. genitalium* (216), međutim temelj dijagnostike postaju molekularne metode nakon što je prvi PCR test izveden 1991. g. (287). U dijagnostičke svrhe, do danas je razvijeno više PCR testova, a svi koriste MgPa gen kao ciljni gen (218, 288-290). Međutim upravo je regija MgPa, koja kodira glavni athezijski protein, a obuhvaćena je *primerima* MgPa-1 i MgPa-3 hipervarijabilna (291) te posljedično, dijagnostički pridonosi lažno negativnim rezultatima. Stoga su se počeli koristiti komplementarni PCR testovi koji kao ciljni gen koriste gen za 16S rRNA koji je relativno stabilan i bez polimorfizma u populaciji *M. genitalium* (292, 293). Korištenjem ovih dviju metoda postiže se dobra osjetljivost i specifičnost, ali svakako najveću specifičnost i osjetljivost dijagnostičkog PCR-a uz mogućnost kvantifikacije i pojednostavljeno izvođenje ima kvantitativni PCR u realnom vremenu (od engl. *quantitative real-time* PCR, qrt-PCR) (294, 295).

U našem istraživanju koristili smo tri PCR metode detekcije *M. genitalium* (dvije PCR metode usmjerene prema genima koje kodiraju MgPa protein te 16S rRNA te jedan qrt-PCR usmjeren prema genu koji kodira 16S rRNA), upravo stoga što su u dosadašnjim istraživanjima pokazale visoku osjetljivost i specifičnost (292-295). Iako su ispitanici ispunjavali dijagnostičke kriterije sindroma kroničnog prostatitisa uzrokovanog rijetkim patogenima, u istraživanim uzorcima, niti jednom metodom nije detektirana *M. genitalium*, a sasvim krivo bi bilo tumačiti nepozdanost dijagnostičkih metoda razlogom takvih rezultata. Očekivano, u kontrolnoj skupini nije bilo pozitivnih rezultata, što odgovara podatcima iz literature (251, 279, 295) o prevalenciji *M. genitalium* u općoj populaciji. Ona je niska i iznosi oko 1%, međutim temeljem rezultata tih istraživanja naglašava se važnost definiranja algoritama o rizičnim čimbenicima ponašanja kako bi se selektirale osobe s višom prevalencijom infekcije. Međutim sa sadašnjim znanjem, nemoguće je predvidjeti hoće li takav selektivni probir pridonijeti prevenciji urogenitalih i reproduktivnih komplikacija. U ovom istraživanju prevalencija *M. genitalium* u skupini ispitanika s dijagnostičkim kriterijima kroničnog prostatitisa je 0% (0/91), što je pomalo iznenađujući nalaz uzimajući u obzir rezultate

dosadašnjih istraživanja (240, 252, 256, 275-282). Posljedično, obje hipoteze ovog istraživanja nisu potvrđene. Poznati su neki čimbenici koji mogu direktno ili indirektno utjecati na ovakav rezultat, a to su varijacije u prevalenciji u simptomatskih osoba tijekom vremena s obzirom na zemljopisne razlike, seksualne navike te prevalenciju virulentnih sojeva.

Potencijalni uzroci iznimno niske prevalencije dijelom sigurno proizlaze iz ograničenja istraživanja, a to su trajanje istraživanja, te mali i prigodan uzorak ispitanika. Osim toga još uvijek nije sasvim sigurno koji dio urogenitalnog sustava *M. genitalium* preferira niti je poznata njena relativna gustoća u različitim dijelovima tog sustava. Intracelularno preživljavanje unutar epitelih stanica, kao i nedostatak stanične stijenke *M. genitalium* radi čega je iznimno osjetljiva na lizu u urinu i prostatičnom sekretu, svakako može utjecati na osjetljivost metode. Kao i u ostalim, tako su i u našem istraživanju uzimani višestruki obrisci uretre svakom ispitaniku, što smanjuje količinu uzorka i vjerojatno osjetljivost detekcije po uzorku. Rukovanje uzorcima prije testiranja, mogućnost kontaminacije, kao i volumen originalnog uzorka su dodatni čimbenici koji mogu pridonijeti niskoj detekciji uzročnika.

Zaključno, potrebno je još mnogo istraživanja i stjecanja znanja o *M. genitalium* infekciji, koja moraju biti jednako usmjerena na klinički i dijagnostički aspekt. Na temelju dosadašnjeg znanja i zaključaka ovog rada ipak je moguće donijeti određene preporuke. S obzirom na zanemarivu prevalenciju u istraživanoj populaciji, čini se da je rutinski probir na *M. genitalium* u sklopu sindroma kroničnog prostatitisa za sada nepotreban. Međutim, razumno bi bilo testirati muškarce sa simptomatskim negonokoknim i neklamidijskim uretritisom, s obzirom da 2/3 inficiranih osoba ima perzistentnu infekciju i rekurirajuće simptome nakon provedene terapije. Tek će ispitivanja na većem broju ispitanika utvrditi postoji li jasna povezanost između *M. genitalium* i upalnih zdjeličnih bolesti kako bi se opravdala potreba i troškovi rutinskog probira (296). Ukoliko se pristupa testiranju populacije opravdano je koristiti komplementarne PCR metode usmjerene prema različitim genima (1. geni koji kodiraju antigenim varijacijama sklone athezine; 2. geni koji kodiraju prilično stabilnu 16sRNA).

8. ZAKLJUČCI

Temeljem rezultata ovog istraživanja može se zaključiti slijedeće:

1. *M. genitalium* nije dokazana niti u jednom uzorku uretre, eksprimata prostate ili mlaza mokraće dobivenom nakon masaže prostate ispitanika sa simptomima ili znakovima sindroma kroničnog prostatitisa. Također nije bilo pozitivnog nalaza među pripadnicima kontrolne skupine.

2. *M. genitalium* nije dokazana u navedenim uzorcima niti jednom od tri suvremene i sofisticirane dijagnostičke metode (dvije PCR metode usmjerene prema genima koje kodiraju MgPa protein te 16S rRNA te jedan *real-time* PCR usmjeren prema 16S rRNA).

3. S obzirom da u ovom istraživanju *M. genitalium* nije dokazana niti u jednog bolesnika, zaključujemo da je rutinski probir na *M. genitalium* u sklopu sindroma kroničnog prostatitisa za sada nepotreban. Međutim, uzimajući u obzir ograničenja istraživanja za detaljnije razumijevanje etiologije ovog sindroma, potrebno je proširiti istraživanje na veći broj ispitanika.

9. SAŽETAK

Cilj ovog presječnog istraživanja bio je istražiti prevalenciju *M. genitalium* u muškaraca sa sindromom kroničnog prostatitisa. Nadalje, specifični ciljevi bili su utvrditi potrebu osnovnog probira populacije te procijeniti pouzdanost dijagnostičkih metoda. Svrha doktorskog rada bila je dopuna dosadašnjeg znanja o moguće novom uzročniku u etiologiji sindroma kroničnog prostatitisa uvođenjem suvremenih dijagnostičkih metoda, a u cilju uspješnijeg liječenja.

U istraživanje je uključen 91 bolesnik sa simptomima kroničnog prostatitisa i 26 asimptomatskih muškaraca, koji su obrađeni u Ambulanti za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 01. veljače do 01. kolovoza 2010. g. Nakon uzimanja anamneze, svaki ispitanik je ispunio hrvatski prijevod upitnika o simptomima kroničnog prostatitisa, a zatim je obavljen klinički pregled. Slijedilo je uzimanje obrisaka uretre te selektivnih uzoraka urina i eksprimata prostate metodom „četiri čaše“. Završno je učinjen ultrazvučni pregled zdjelice. Broj leukocita te gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija u mokraći i eksprimatu prostate određivan je u uzorcima od 1 ml, a nalaz od ≥10 leukocita u EPS ili VB 3 upućivao je na upalnu prirodu bolesti. Obrisak uretre se analizirao na *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *M. hominis* i *U. urealyticum*. U EPS i VB 3 tražila se *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *M. hominis, U. urealyticum* i *T. vaginalis*, dok su u sva tri uzorka mokraće i EPS kulturom identificirane gram-negativne i gram-pozitivne bakterije. Infektivna etiologija sindroma kroničnog prostatitisa potvrđena je u 16 (17%) bolesnika, međutim samo je u jednoga (1%) dokazana upalna priroda bolesti tj. utvrđen je upalni oblik sindroma kronične zdjelične boli uzrokovan *T. vaginalis*. *M. genitalium* nije dokazana niti u jednom uzorku uretre, EPS ili VB 3 ispitanika sa simptomima ili znakovima sindroma kroničnog prostatitisa, korištenjem bilo koje od tri suvremene dijagnostičke metode (standardizirana PCR metoda čiji je ciljni gen MgPa gen glavnog athezijskog proteina, PCR metoda usmjerena na 16S rRNA i *real-time* PCR također usmjeren 16S rRNA). Također nije bilo pozitivnog nalaza među pripadnicima kontrolne skupine.

S obzirom da u ovom istraživanju *M. genitalium* nije dokazana niti u jednog ispitanika, zaključujemo da je rutinski probir na *M. genitalium* u sklopu sindroma kroničnog prostatitisa za sada nepotreban, međutim potrebno je proširiti istraživanje na veći broj ispitanika.

10. SUMMARY

In the study, there were 91 patients with chronic prostatitis symptoms and 26 asymptomatic men enrolled, all treated at the Outpatient department for urogenital infections and sexually transmitted diseases of the University hospital for infectious diseases "Dr. Fran Mihaljević" in the period February 1 to August 1, 2010. After initial patient history, every patient filled out the Croatian translation of the NIH chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI), followed by a clinical examination. Urethral swabs were performed and selective collection of urine and expressed prostatic secretion (EPS) samples by the Meares-Stamey 4-glass test followed. Finally, an ultrasound examination of the pelvis was performed. The number of leukocytes, gram-positive and gram-negative bacteria in urine and EPS was determined in 1 ml samples, and a finding of ≥10 leukocytes in EPS or VB 3 signified an inflammatory nature of the disease. Urethral swabs were analyzed for *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *M. hominis*, and *U. urealyticum*. EPS and VB 3 were analyzed for the presence of *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, and *T. vaginalis*; while all three urine and EPS samples were cultured to identify gram-positive and gram-negative bacteria. An infectious etiology of the chronic prostatitis syndrome was confirmed in 16 patients (17%), while only in one (1%) was there a confirmed inflammatory nature of the disease, ie. an inflammatory case of the chronic pelvic pain syndrome by *T. vaginalis* was determined. *M. genitalium* was not proven in any of the urethral, EPS or VB 3 samples of the patients with symptoms or signs of chronic prostatitis syndrome, by any of the three modern diagnostic methods (a standardized PCR method with a MgPa target gene of the main adhesion protein; a PCR method for 16S rRNA; and a real-time PCR also for 16S rRNA). Also, there were no positive findings in the control group.

As *M. genitalium*, in this study, was not proven in any of the subjects, we conclude that routine sampling for *M. genitalium* within the chronic prostatitis syndrome, at this time, is not warranted, but the problem should be further investigated in a larger number of patients.

Detection of *Mycoplasma genitalium* in men with chronic prostatitis syndrome: prevalence, diagnostic criteria and population-based screening.

11. LITERATURA

1. Nickel JC. Prostatitis: myths and realities. Urology 1998;51:362-6.
2. Nickel JC, Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. Urology 2005;66:2-8.
3. Lloyd GL, Schaeffer AJ. The New Age of Prostatitis. Curr Infect Dis Rep 2001;3:534-9.
4. Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. Int J Antimicrob Agents 1999;11:205-11; discussion 13-6.
5. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, Rose DL. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. Lancet 1981;1:1288-91.
6. Habermacher GM, Chason JT, Schaeffer AJ. Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Annu Rev Med 2006;57:195-206.
7. Kermes K, Punab M, Loivukene K, Mandar R. Anaerobic seminal fluid micro-flora in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients. Anaerobe 2003;9:117-23.
8. Nickel JC. Prostatitis: evolving management strategies. Urol Clin North Am 1999;26:737-51.
9. Roberts RO, Jacobsen SJ. Epidemiology of prostatitis. Curr Urol Rep 2000;1:135-41.
10. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 1998;159:1224-8.
11. Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O, Sarpola A, Jarvelin M. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. BJU Int 2000;86:443-8.
12. Škerk V, Krhen I, Schönwald S*, i sur.* The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. Int J Antimicrob Agents 2004;24 Suppl 1:S53-6.
13. Krieger JN, Lee SW, Jeon J*, i sur.* Epidemiology of prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2008;31 Suppl 1:S85-90.
14. Moon TD, Hagen L, Heisey DM. Urinary symptomatology in younger men. Urology 1997;50:700-3.
15. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. J Urol 2001;165:842-5.
16. Krieger JN, Ross SO, Riley DE. Chronic prostatitis: epidemiology and role of infection. Urology 2002;60:8-12; discussion 3.
17. Ku JH, Kim SW, Paick JS. Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. Int J Androl 2005;28:317-27.
18. Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS*, i sur.* Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study. J Urol 2002;168:593-8.
19. Hemline RB. Prostatitis and seminal vesiculitis: acute and chronic. JAMA 1943;123:608.
20. Nickel AC. The localization in animals of bacteria isolated from focci of infection. JAMA 1926;87:1117-22.
21. Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. Urology 1996;48:568-74.
22. Barbalias GA, Meares EM, Jr., Sant GR. Prostatodynia: clinical and urodynamic characteristics. J Urol 1983;130:514-7.
23. Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? J Urol 1978;120:266.
24. Keltikangas-Jarvinen L, Jarvinen H, Lehtonen T. Psychic disturbances in patients with chronic prostatis. Ann Clin Res 1981;13:45-9.
25. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:492-518.
26. Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J*, i sur.* The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. Eur Urol 1998;34:457-66.
27. Krieger JN, Nyberg L, Jr., Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999;282:236-7.

28. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Jr*., i sur.* The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol 1999;162:369-75.
29. Nickel JC. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain: the syndrome. J Urol 2009;182:18-9.
30. de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, Stolk-Engelaar MV, Debruyne FM. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. Urology 1993;41:301-7.
31. Naber KG, Giamarellou H. Proposed study design in prostatitis. Infection 1994;22 Suppl 1:S59-60.
32. Schaeffer AJ. Classification (traditional and National Institutes of Health) and demographics of prostatitis. Urology 2002;60:5-6; discussion -7.
33. Krieger JN, Takahashi S, Riley DE. Chronic prostatitis: role of uncomon organisms. Eur Urol Suppl 2003;2:19-22.
34. Millan-Rodriguez F, Palou J, Bujons-Tur A*, i sur.* Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. World J Urol 2006;24:45-50.
35. Berghuis JP, Heiman JR, Rothman I, Berger RE. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. J Psychosom Res 1996;41:313-25.
36. Hellstrom WJ, Schmidt RA, Lue TF, Tanagho EA. Neuromuscular dysfunction in nonbacterial prostatitis. Urology 1987;30:183-8.
37. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ*, i sur.* Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 2002;59:603-8.
38. Parsons CL, Albo M. Intravesical potassium sensitivity in patients with prostatitis. J Urol 2002;168:1054-7.
39. Potts J, Payne RE. Prostatitis: Infection, neuromuscular disorder, or pain syndrome? Proper patient classification is key. Cleve Clin J Med 2007;74 Suppl 3:S63-71.
40. Nickel JC, Olson ME, Costerton JW. Rat model of experimental bacterial prostatitis. Infection 1991;19 Suppl 3:S126-30.
41. Krhen I, Škerk V, Schonwald S, Mareković Z. [Classification, diagnosis and treatment of prostatitis syndrome]. Liječ Vjesn 2002;124:89-98.
42. Krieger JN, Riley DE. Prostatitis: what is the role of infection. Int J Antimicrob Agents 2002;19:475-9.
43. Škerk V, Schönwald S, Krhen I*, i sur.* Aetiology of chronic prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2002;19:471-4.
44. Bergman B. On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis. Infection 1994;22 Suppl 1:S22.
45. Bundrick W, Heron SP, Ray P*, i sur.* Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. Urology 2003;62:537-41.
46. Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. Int J Antimicrob Agents 2000;14:143-9.
47. Krieger JN, Ross SO, Limaye AP, Riley DE. Inconsistent localization of gram-positive bacteria to prostate-specific specimens from patients with chronic prostatitis. Urology 2005;66:721-5.
48. Lee JC. Microbiology of the prostate. Curr Urol Rep 2000;1:159-63.
49. Szoke I, Torok L, Dosa E, Nagy E, Scultety S. The possible role of anaerobic bacteria in chronic prostatitis. Int J Androl 1998;21:163-8.
50. Škerk V, Schönwald S, Granić J*, i sur.* Chronic prostatitis caused by Trichomonas vaginalis--diagnosis and treatment. J Chemother 2002;14:537-8.
51. Stillwell TJ, Engen DE, Farrow GM. The clinical spectrum of granulomatous prostatitis: a report of 200 cases. J Urol 1987;138:320-3.
52. Drach GW. Prostatitis: Man's hidden infection. Urol Clin North Am 1975;2:499-520.

53. Nickel JC, Costerton JW. Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. Prostate 1993;23:107-14.
54. Štimac G, Dimanovski J, Reljić A. New prospects for chronic prostatitis. Acta Clin Croat 2001;40:109-16.
55. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N*, i sur.* Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. J Urol 2007;178:2411-5; discussion 5.
56. Weidner W, Ludwig M. Diagnostic management of chronic prostatitis. U: Weidner W, Madsen PO, Schiefer HG, urednici. Prostatitis: etiopathology, diagnosis and therapy. Berlin: Springer-Verlag; 1994, s. 158-74.
57. Berger RE, Krieger JN, Rothman I, Muller CH, Hillier SL. Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. J Urol 1997;157:863-5.
58. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. J Clin Microbiol 1996;34:3120-8.
59. Riley DE, Berger RE, Miner DC, Krieger JN. Diverse and related 16S rRNA-encoding DNA sequences in prostate tissues of men with chronic prostatitis. J Clin Microbiol 1998;36:1646-52.
60. Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ. Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. J Urol 2000;163:127-30.
61. Badalyan RR, Fanarjyan SV, Aghajanyan IG. Chlamydial and ureaplasmal infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. Andrologia 2003;35:263-5.
62. Weidner W, Diemer T, Huwe P, Rainer H, Ludwig M. The role of Chlamydia trachomatis in prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2002;19:466-70.
63. Kaplan SA, Ikeguchi EF, Santarosa RP*, i sur.* Etiology of voiding dysfunction in men less than 50 years of age. Urology 1996;47:836-9.
64. Hetrick DC, Ciol MA, Rothman I*, i sur.* Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. J Urol 2003;170:828-31.
65. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. Br J Urol 1982;54:729-31.
66. Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE*, i sur.* Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. Urology 2000;56:1025-9.
67. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ*, i sur.* Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. J Urol 2002;167:753-6.
68. Orhan I, Onur R, Ilhan N, Ardicoglu A. Seminal plasma cytokine levels in the diagnosis of chronic pelvic pain syndrome. Int J Urol 2001;8:495-9.
69. Paulis G, Conti E, Voliani S*, i sur.* Evaluation of the cytokines in genital secretions of patients with chronic prostatitis. Arch Ital Urol Androl 2003;75:179-86.
70. Pontari MA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: are they related? Curr Urol Rep 2006;7:329-34.
71. Alexander RB, Brady F, Ponniah S. Autoimmune prostatitis: evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins. Urology 1997;50:893-9.
72. Naslund MJ, Strandberg JD, Coffey DS. The role of androgens and estrogens in the pathogenesis of experimental nonbacterial prostatitis. J Urol 1988;140:1049-53.
73. Pontari MA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in elderly men: toward better understanding and treatment. Drugs Aging 2003;20:1111-25.
74. Nadler RB, Collins MM, Propert KJ*, i sur.* Prostate-specific antigen test in diagnostic evaluation of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 2006;67:337-42.
75. Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. J Urol 2000;164:1550-3.

76. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. J Urol 2004;172:S6-11; discussion S-2.
77. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. BJU Int 1999;84:976-81.
78. Lee SW, Liong ML, Yuen KH*, i sur.* Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 2008;71:79-84.
79. Meares EM, Jr. Prostatitis. Med Clin North Am 1991;75:405-24.
80. Hara N, Koike H, Ogino S, Okuizumi M, Kawaguchi M. Application of serum PSA to identify acute bacterial prostatitis in patients with fever of unknown origin or symptoms of acute pyelonephritis. Prostate 2004;60:282-8.
81. Horcajada JP, Vilana R, Moreno-Martinez A*, i sur.* Transrectal prostatic ultrasonography in acute bacterial prostatitis: findings and clinical implications. Scand J Infect Dis 2003;35:114-20.
82. Weidner W, Wagenlehner FM, Marconi M*, i sur.* Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. Andrologia 2008;40:105-12.
83. Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, Weidner W. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. Andrologia 2008;40:100-4.
84. Murphy AB, Macejko A, Taylor A, Nadler RB. Chronic prostatitis: management strategies. Drugs 2009;69:71-84.
85. Lackner J, Schatzl G, Horvath S, Kratzik C, Marberger M. Value of counting white blood cells (WBC) in semen samples to predict the presence of bacteria. Eur Urol 2006;49:148-52; discussion 52-3.
86. Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Ludecke G, Weidner W. Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage--a means to diagnose chronic prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrome. Urology 2000;55:175-7.
87. Krieger JN, Ross SO, Deutsch LA, Fritsche TR, Riley DE. Counting leukocytes in expressed prostatic secretions from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 2003;62:30-4.
88. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR*, i sur.* Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. J Urol 2002;168:1048-53.
89. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y*, i sur.* How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? J Urol 2006;176:119-24.
90. Krieger JN, Ross SO, Deutsch L, Riley DE. Seminal fluid analysis in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Andrologia 2003;35:266-70.
91. Ludwig M, Vidal A, Diemer T*, i sur.* Chronic prostatitis/chronic pelvic pain pyndrome): seminal markers of inflammation. World J Urol 2003;21:82-5.
92. Bartoletti R, Mondaini N, Pavone C, Dinelli N, Prezioso D. Introduction to chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). Arch Ital Urol Androl 2007;79:55-7.
93. Krieger JN, Egan KJ, Ross SO, Jacobs R, Berger RE. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis". Urology 1996;48:715-21; discussion 21-2.
94. Schneider H, Wilbrandt K, Ludwig M, Beutel M, Weidner W. Prostate-related pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int 2005;95:238-43.
95. Wesselmann U, Burnett AL, Heinberg LJ. The urogenital and rectal pain syndromes. Pain 1997;73:269-94.
96. Strohmaier WL, Bichler KH. Comparison of symptoms, morphological, microbiological and urodynamic findings in patients with chronic prostatitis/pelvic pain syndrome. Is it possible to differentiate separate categories? Urol Int 2000;65:112-6.

97. Krieger JN, Jacobs RR, Ross SO. Does the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from nonbacterial prostatitis and prostatodynia? J Urol 2000;164:1554-8.
98. Krieger JN, Ross SO, Penson DF, Riley DE. Symptoms and inflammation in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 2002;60:959-63.
99. Propert KJ, McNaughton-Collins M, Leiby BE*, i sur.* A prospective study of symptoms and quality of life in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort study. J Urol 2006;175:619-23; discussion 23.
100. Walz J, Perrotte P, Hutterer G*, i sur.* Impact of chronic prostatitis-like symptoms on the quality of life in a large group of men. BJU Int 2007;100:1307-11.
101. Litwin MS. A review of the development and validation of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. Urology 2002;60:14-8; discussion 8-9.
102. Nickel JC, McNaughton-Collins M, Litwin MS. Development and use of a validated outcome measure for chronic prostatitis. J Clin Outcomes Manag 2001;8:30-7.
103. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ*, i sur.* Low agreement between previous physician diagnosed prostatitis and national institutes of health chronic prostatitis symptom index pain measures. J Urol 2004;171:279-83.
104. Schneider H, Brahler E, Ludwig M*, i sur.* Two-year experience with the german-translated version of the NIH-CPSI in patients with CP/CPPS. Urology 2004;63:1027-30.
105. Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, Berger R. Validity and responsiveness of the national institutes of health chronic prostatitis symptom index. J Urol 2003;169:580-3.
106. Kaplan SA, Te AE, Jacobs BZ. Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. J Urol 1994;152:2063-5.
107. Weidner W, Anderson RU. Evaluation of acute and chronic bacterial prostatitis and diagnostic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with special reference to infection/inflammation. Int J Antimicrob Agents 2008;31 Suppl 1:S91-5.
108. Dimitrakov JD, Kaplan SA, Kroenke K, Jackson JL, Freeman MR. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: an evidence-based approach. Urology 2006;67:881-8.
109. Naber KG, Sorgel F. Antibiotic therapy--rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. Andrologia 2003;35:331-5.
110. Nickel JC, Downey J, Ardern D, Clark J, Nickel K. Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol 2004;172:551-4.
111. Koulis H, Lam H. Prostatitis: a review of clinical management. US Pharmacist 2006;31:107-16.
112. Nickel JC. The three As of chronic prostatitis therapy: antibiotics, alpha-blockers and anti-inflammatories. What is the evidence? BJU Int 2004;94:1230-3.
113. Pust RA, Ackenheil-Koppe HR, Gilbert P, Weidner W. Clinical efficacy of ofloxacin (tarivid) in patients with chronic bacterial prostatitis: preliminary results. J Chemother 1989;1:869-71.
114. Stamey TA, Meares EM, Jr., Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol 1970;103:187-94.
115. Winningham DG, Nemoy NJ, Stamey TA. Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. Nature 1968;219:139-43.
116. Fair WR, Cordonnier JJ. The pH of prostatic fluid: a reappraisal and therapeutic implications. J Urol 1978;120:695-8.
117. Pfau A, Perlberg S, Shapira A. The pH of the prostatic fluid in health and disease: implications of treatment in chronic bacterial prostatitis. J Urol 1978;119:384-7.
118. Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 1999;11:189-96; discussion 213-6.
119. Stamey TA, Bushby SR, Bragonje J. The concentration of trimethoprim in prostatic fluid: nonionic diffusion or active transport? J Infect Dis 1973;128:Suppl:686-92 p.

120. Škerk V, Krhen I, Čajić V*, i sur.* The role of Chlamydia trachomatis in prostatitis syndrome--our experience in diagnosis and treatment. Acta Dermatovenerol Croat 2007;15:135-40.
121. Škerk V, Mareković I, Markovinović L*, i sur.* Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by Ureaplasma urealyticum. Chemotherapy 2006;52:9-11.
122. Škerk V, Sternak SL, Roglić S, Lisić M. Diagnosis and treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. J Chemother 2005;17:570-1.
123. Škerk V, Krhen I, Lisić M*, i sur.* Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by Chlamydia trachomatis. Int J Antimicrob Agents 2004;24:188-91.
124. Škerk V, Schönwald S, Krhen I*, i sur.* Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. Int J Antimicrob Agents 2003;21:457-62.
125. Kastner C, Hochreiter W, Huidobro C, Cabezas J, Miller P. Cooled transurethral microwave thermotherapy for intractable chronic prostatitis--results of a pilot study after 1 year. Urology 2004;64:1149-54.
126. Nickel JC, Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires. J Urol 1996;155:1950-4; discussion 4-5.
127. Leskinen MJ, Kilponen A, Lukkarinen O, Tammela TL. Transurethral needle ablation for the treatment of chronic pelvic pain syndrome (category III prostatitis): a randomized, sham-controlled study. Urology 2002;60:300-4.
128. Shoskes DA, Hakim L, Ghoniem G, Jackson CL. Long-term results of multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol 2003;169:1406-10.
129. Weber JT. Appropriate use of antimicrobial drugs: a better prescription is needed. JAMA 2005;294:2354-6.
130. Nickel JC. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a decade of change. AUA Update Series 2006;25:309-16.
131. Nickel JC, Downey J, Clark J*, i sur.* Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. Urology 2003;62:614-7.
132. Nickel JC, Downey J, Johnston B, Clark J. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. J Urol 2001;165:1539-44.
133. Drusano GL, Preston SL, Van Guilder M*, i sur.* A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2046-51.
134. Nickel JC, Zadeikis N, Spivey JM, Wu SC. Clinical significance and management of chronic prostatitis associated with Gram-positive bacteria. Eur Urol Suppl 2005;4:95.
135. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. J Urol 1999;161:207-11.
136. Siegrist HH, Nepa MC, Jacquet A. Susceptibility to levofloxacin of clinical isolates of bacteria from intensive care and haematology/oncology patients in Switzerland: a multicentre study. J Antimicrob Chemother 1999;43 Suppl C:51-4.
137. 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.
138. Lee SW, Liong ML, Yuen KH, Liong YV, Krieger JN. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: role of alpha blocker therapy. Urol Int 2007;78:97-105.
139. Mishra VC, Browne J, Emberton M. Role of alpha-blockers in type III prostatitis: a systematic review of the literature. J Urol 2007;177:25-30.
140. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. J Urol 2004;171:1594-7.

141. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH*, i sur.* Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. J Urol 2003;169:592-6.
142. Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A, Helstrom PJ. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. Urology 2003;62:425-9.
143. Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ*, i sur.* Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. Ann Intern Med 2004;141:581-9.
144. Nickel JC, Pontari M, Moon T*, i sur.* A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. J Urol 2003;169:1401-5.
145. Nickel JC. Opioids for chronic prostatitis and interstitial cystitis: lessons learned from the 11th World Congress on Pain. Urology 2006;68:697-701.
146. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Int J Antimicrob Agents 2008;31 Suppl 1:S112-6.
147. Egert S, Wolffram S, Bosy-Westphal A*, i sur.* Daily quercetin supplementation dose-dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans. J Nutr 2008;138:1615-21.
148. Elist J. Effects of pollen extract preparation Prostat/Poltit on lower urinary tract symptoms in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Urology 2006;67:60-3.
149. Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L, Buck AC. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. Br J Urol 1993;71:433-8.
150. Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A Prospective, 1-Year Trial Using Saw Palmetto Versus Finasteride in the Treatment of Category III Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. The Journal of Urology 2004;171:284-8.
151. Nickel JC, Downey J, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). BJU Int 2004;93:991-5.
152. Le BV, Schaeffer AJ. Genitourinary pain syndromes, prostatitis, and lower urinary tract symptoms. Urol Clin North Am 2009;36:527-36, vii.
153. Schaeffer AJ. Etiology and management of chronic pelvic pain syndrome in men. Urology 2004;63:75-84.
154. Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, Berger R. Health concerns of patients with nonbacterial prostatitis/pelvic pain. Arch Intern Med 2005;165:1054-9.
155. Weidner W, Ludwig M, Miller J. Therapy in male accessory gland infection--what is fact, what is fiction? Andrologia 1998;30 Suppl 1:87-90.
156. Baseman JB, Daly KL, Trevino LB, Drouillard DL. Distinctions among pathogenic human mycoplasmas. Isr J Med Sci 1984;20:866-9.
157. Baum SG. Introduction to mycoplasma diseases. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, urednici. Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol. 2. Philadeplpha, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005, s. 2269-71.
158. van Belkum A, Struelens M, de Visser A, Verbrugh H, Tibayrenc M. Role of genomic typing in taxonomy, evolutionary genetics, and microbial epidemiology. Clin Microbiol Rev 2001;14:547-60.
159. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev 1998;62:1094-156.
160. Woese CR, Maniloff J, Zablen LB. Phylogenetic analysis of the mycoplasmas. Proc Natl Acad Sci U S A 1980;77:494-8.
161. Rogers MJ, Simmons J, Walker RT*, i sur.* Construction of the mycoplasma evolutionary tree from 5S rRNA sequence data. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82:1160-4.

162. Freundt EA, Whitcomb RF, Barile MF*, i sur.* Proposal of Minimal Standards for Descriptions of New Species of the Class Mollicutes: International Committee on Systematic Bacteriology Subcommittee on the Taxonomy of Mollicutes. Int J Syst Bacteriol 1979;29:172-80.
163. Himmelreich R, Hilbert H, Plagens H*, i sur.* Complete sequence analysis of the genome of the bacterium Mycoplasma pneumoniae. Nucleic Acids Res 1996;24:4420-49.
164. Himmelreich R, Plagens H, Hilbert H, Reiner B, Herrmann R. Comparative analysis of the genomes of the bacteria Mycoplasma pneumoniae and Mycoplasma genitalium. Nucleic Acids Res 1997;25:701-12.
165. Tully JG, Baseman JB. Mycoplasma. Lancet 1991;337:1296.
166. Tully JG, Whitcomb RF, Clark HF, Williamson DL. Pathogenic mycoplasmas: cultivation and vertebrate pathogenicity of a new spiroplasma. Science 1977;195:892-4.
167. Baseman JB, Lange M, Criscimagna NL, Giron JA, Thomas CA. Interplay between mycoplasmas and host target cells. Microb Pathog 1995;19:105-16.
168. Dallo SF, Baseman JB. Intracellular DNA replication and long-term survival of pathogenic mycoplasmas. Microb Pathog 2000;29:301-9.
169. Razin S, Jacobs E. Mycoplasma adhesion. J Gen Microbiol 1992;138:407-22.
170. Rottem S, Yogev D. Mycoplasma interaction with eukaryotic cells. Subcell Biochem 2000;33:199-227.
171. Arber W. Genetic variation: molecular mechanisms and impact on microbial evolution. FEMS Microbiol Rev 2000;24:1-7.
172. Moxon ER, Rainey PB, Nowak MA, Lenski RE. Adaptive evolution of highly mutable loci in pathogenic bacteria. Curr Biol 1994;4:24-33.
173. Rottem S. Interaction of mycoplasmas with host cells. Physiol Rev 2003;83:417-32.
174. Taylor-Robinson D, Furr PM. Models of infection due to mycoplasmas, including Mycoplasma fermentans, in the genital tract and other sites in mice. Clin Infect Dis 1993;17 Suppl 1:S280-2.
175. Taylor-Robinson D, Tully JG, Furr PM*, i sur.* Urogenital mycoplasma infections of man: a review with observations on a recently discovered mycoplasma. Isr J Med Sci 1981;17:524-30.
176. Mareković I. Ureaplasma urealyticum i Mycoplasma hominis - dosadašnje spoznaje. Infektol Glasn 2002;22:153-7.
177. Kenny GE. Genital mycoplasmas: Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, and Ureaplasma species. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, urednici. Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol. 2. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005, s. 2280-3.
178. Brunner H, Weidner W, Schiefer HG. Quantitative studies on the role of Ureaplasma urealyticum in non-gonococcal urethritis and chronic prostatitis. Yale J Biol Med 1983;56:545-50.
179. Brunner H, Weidner W, Schiefer HG. Studies on the role of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in prostatitis. J Infect Dis 1983;147:807-13.
180. Weidner W, Brunner H, Krause W. Quantitative culture of ureaplasma urealyticum in patients with chronic prostatitis or prostatosis. J Urol 1980;124:622-5.
181. Weidner W, Krause W, Schiefer HG, Brunner H, Friedrich HJ. Ureaplasmal infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. Urol Int 1985;40:5-9.
182. Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Role of Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum in acute and chronic nongonococcal urethritis. Clin Infect Dis 2001;32:995-1003.
183. Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S, Nakashima T, Fujita S. Ureaplasma urealyticum in the urogenital tract of patients with chronic prostatitis or related symptomatology. Br J Urol 1993;72:918-21.
184. Povlsen K, Bjornelius E, Lidbrink P, Lind I. Relationship of Ureaplasma urealyticum biovar 2 to nongonococcal urethritis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:97-101.

185. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002;8:3-13.
186. Taylor-Robinson D. Genital mycoplasma infections. Clin Lab Med 1989;9:501-23.
187. Taylor-Robinson D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. Clin Infect Dis 1996;23:671-82; quiz 83-4.
188. Horowitz S, Horowitz J, Taylor-Robinson D*, i sur.* Ureaplasma urealyticum in Reiter's syndrome. J Rheumatol 1994;21:877-82.
189. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H. Role of Chlamydia trachomatis and mycoplasmas in chronic prostatitis. A review. Urol Int 1988;43:167-73.
190. Eschenbach DA. Ureaplasma urealyticum as a cause of postpartum fever. Pediatr Infect Dis 1986;5:S258-61.
191. Alonso-Vega C, Wauters N, Vermeylen D, Muller MF, Serruys E. A fatal case of Mycoplasma hominis meningoencephalitis in a full-term newborn. J Clin Microbiol 1997;35:286-7.
192. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT. Perinatal mycoplasmal infections. Clin Perinatol 1991;18:241-62.
193. Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Systemic neonatal infection due to Ureaplasma urealyticum. Clin Infect Dis 1993;17 Suppl 1:S131-5.
194. Cohen JI, Sloss LJ, Kundsin R, Golightly L. Prosthetic valve endocarditis caused by Mycoplasma hominis. Am J Med 1989;86:819-21.
195. Mohiuddin AA, Corren J, Harbeck RJ*, i sur.* Ureaplasma urealyticum chronic osteomyelitis in a patient with hypogammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol 1991;87:104-7.
196. Taylor-Robinson D, Furr PM, Webster AD. Ureaplasma urealyticum in the immunocompromised host. Pediatr Infect Dis 1986;5:S236-8.
197. Smith TF, Weed LA, Pettersen GR, Segura JW. Recovery of Chlamydia and Genital Mycoplasma transported in sucrose phosphate buffer and urease color test medium. Health Lab Sci 1977;14:30-4.
198. Furr PM, Taylor-Robinson D. Long-term viability of stored mycoplasmas and ureaplasmas. J Med Microbiol 1990;31:203-6.
199. Hopps HE, Del Giudice RA. Cell culture models as ancillary tools in the isolation and characterization of mycoplasmas. Isr J Med Sci 1984;20:927-30.
200. Göbel UB, Geiser A, Stanbridge EJ. Oligonucleotide probes complementary to variable regions of ribosomal RNA discriminate between Mycoplasma species. J Gen Microbiol 1987;133:1969-74.
201. van Kuppeveld FJ, van der Logt JT, Angulo AF*, i sur.* Genus- and species-specific identification of mycoplasmas by 16S rRNA amplification. Appl Environ Microbiol 1992;58:2606-15.
202. Furr PM, Taylor-Robinson D. Microimmunofluorescence technique for detection of antibody to Mycoplasma genitalium. J Clin Pathol 1984;37:1072-4.
203. Uldum SA, Jensen JS, Sondergard-Andersen J, Lind K. Enzyme immunoassay for detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies to Mycoplasma pneumoniae. J Clin Microbiol 1992;30:1198-204.
204. Lind K. Serological cross-reactions between "Mycoplasma genitalium" and M. pneumoniae. Lancet 1982;2:1158-9.
205. Taylor-Robinson D, Furr PM, Tully JG. Serological cross-reactions between Mycoplasma genitalium and M. pneumoniae. Lancet 1983;1:527.
206. Clausen HF, Fedder J, Drasbek M*, i sur.* Serological investigation of Mycoplasma genitalium in infertile women. Hum Reprod 2001;16:1866-74.
207. Wang RY, Grandinetti T, Shih JW*, i sur.* Mycoplasma genitalium infection and host antibody immune response in patients infected by HIV, patients attending STD clinics and in healthy blood donors. FEMS Immunol Med Microbiol 1997;19:237-45.
208. Taylor-Robinson D, Bebear C. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. J Antimicrob Chemother 1997;40:622-30.

209. Christiansson A, Mardh PA. Tetracycline resistance in Mycoplasma hominis. Sex Transm Dis 1983;10:371-3.
210. 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;10:374-81.
211. Cakan H, Polat E, Kocazeybek B*, i sur.* Assessment of antibiotic susceptibility of Ureaplasma urealyticum from prostitutes and outpatient clinic patients using the E-test and agar dilution method. Chemotherapy 2003;49:39-43.
212. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of Mycoplasma hominis, M. pneumoniae, and Ureaplasma urealyticum to GAR-936, dalfopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalfopristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2604-8.
213. Mareković I, Mateša S, Škerk V, Begovac J, Tambić-Andrašević A. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis susceptibility to antimicrobial agents. J Chemother 2007;19:465-6.
214. Cassell GH, Crouse DT, Waites KB, Rudd PT, Davis JK. Does Ureaplasma urealyticum cause respiratory disease in newborns? Pediatr Infect Dis J 1988;7:535-41.
215. Heggie AD, Bar-Shain D, Boxerbaum B*, i sur.* Identification and quantification of ureaplasmas colonizing the respiratory tract and assessment of their role in the development of chronic lung disease in preterm infants. Pediatr Infect Dis J 2001;20:854-9.
216. Jensen JS, Hansen HT, Lind K. Isolation of Mycoplasma genitalium strains from the male urethra. J Clin Microbiol 1996;34:286-91.
217. Cadieux N, Lebel P, Brousseau R. Use of a triplex polymerase chain reaction for the detection and differentiation of Mycoplasma pneumoniae and Mycoplasma genitalium in the presence of human DNA. J Gen Microbiol 1993;139:2431-7.
218. Palmer HM, Gilroy CB, Furr PM, Taylor-Robinson D. Development and evaluation of the polymerase chain reaction to detect Mycoplasma genitalium. FEMS Microbiol Lett 1991;61:199-203.
219. Risi GF, Jr., Martin DH, Silberman JA, Cohen JC. A DNA probe for detecting Mycoplasma genitalium in clinical specimens. Mol Cell Probes 1987;1:327-35.
220. Fraser CM, Gocayne JD, White O*, i sur.* The minimal gene complement of Mycoplasma genitalium. Science 1995;270:397-403.
221. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Jensen JS. The biology of Mycoplasma genitalium. Venereology 2000;13:119-27.
222. Alvarez RA, Blaylock MW, Baseman JB. Surface localized glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of Mycoplasma genitalium binds mucin. Mol Microbiol 2003;48:1417-25.
223. Inamine JM, Loechel S, Collier AM, Barile MF, Hu PC. Nucleotide sequence of the MgPa (mgp) operon of Mycoplasma genitalium and comparison to the P1 (mpp) operon of Mycoplasma pneumoniae. Gene 1989;82:259-67.
224. Morrison-Plummer J, Jones DH, Daly K*, i sur.* Molecular characterization of Mycoplasma genitalium species-specific and cross-reactive determinants: identification of an immunodominant protein of M. genitalium. Isr J Med Sci 1987;23:453-7.
225. Reddy SP, Rasmussen WG, Baseman JB. Isolation and characterization of transposon Tn4001-generated, cytadherence-deficient transformants of Mycoplasma pneumoniae and Mycoplasma genitalium. FEMS Immunol Med Microbiol 1996;15:199-211.
226. Keck C, Gerber-Schafer C, Clad A, Wilhelm C, Breckwoldt M. Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. Hum Reprod Update 1998;4:891-903.
227. Svenstrup HF, Fedder J, Abraham-Peskir J, Birkelund S, Christiansen G. Mycoplasma genitalium attaches to human spermatozoa. Hum Reprod 2003;18:2103-9.
228. Taylor-Robinson D, Tully JG, Barile MF. Urethral infection in male chimpanzees produced experimentally by Mycoplasma genitalium. Br J Exp Pathol 1985;66:95-101.

229. Tully JG, Taylor-Robinson D, Rose DL*, i sur.* Urogenital challenge of primate species with Mycoplasma genitalium and characteristics of infection induced in chimpanzees. J Infect Dis 1986;153:1046-54.
230. Jensen JS, Blom J, Lind K. Intracellular location of Mycoplasma genitalium in cultured Vero cells as demonstrated by electron microscopy. Int J Exp Pathol 1994;75:91-8.
231. Taylor-Robinson D, Davies HA, Sarathchandra P, Furr PM. Intracellular location of mycoplasmas in cultured cells demonstrated by immunocytochemistry and electron microscopy. Int J Exp Pathol 1991;72:705-14.
232. Deguchi T, Komeda H, Yasuda M*, i sur.* Mycoplasma genitalium in non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS 1995;6:144-5.
233. Deguchi T, Maeda S. Mycoplasma genitalium: another important pathogen of nongonococcal urethritis. J Urol 2002;167:1210-7.
234. Horner PJ, Gilroy CB, Thomas BJ, Naidoo RO, Taylor-Robinson D. Association of Mycoplasma genitalium with acute non-gonococcal urethritis. Lancet 1993;342:582-5.
235. Horner PJ, Taylor-Robinson D. Mycoplasmas and non-gonococcal urethritis. Genitourin Med 1994;70:73-4.
236. Jensen JS. Mycoplasma genitalium: a cause of non-gonococcal urethritis? Genitourin Med 1994;70:363.
237. Maeda S, Tamaki M, Nakano M*, i sur.* Detection of Mycoplasma genitalium in patients with urethritis. J Urol 1998;159:405-7.
238. Taylor-Robinson D, Horner PJ. The role of Mycoplasma genitalium in non-gonococcal urethritis. Sex Transm Infect 2001;77:229-31.
239. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK*, i sur.* Mucopurulent cervicitis and Mycoplasma genitalium. J Infect Dis 2003;187:650-7.
240. Uno M, Deguchi T, Saito A*, i sur.* Prevalence of Mycoplasma genitalium in asymptomatic men in Japan. Int J STD AIDS 1997;8:259-60.
241. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA*, i sur.* Association between Mycoplasma genitalium and acute endometritis. Lancet 2002;359:765-6.
242. Palmer HM, Gilroy CB, Claydon EJ, Taylor-Robinson D. Detection of Mycoplasma genitalium in the genitourinary tract of women by the polymerase chain reaction. Int J STD AIDS 1991;2:261-3.
243. Cohen CR, Mugo NR, Astete SG*, i sur.* Detection of Mycoplasma genitalium in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. Sex Transm Infect 2005;81:463-6.
244. Moller BR, Taylor-Robinson D, Furr PM. Serological evidence implicating Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease. Lancet 1984;1:1102-3.
245. Ross JD. An update on pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect 2002;78:18-9.
246. Baseman JB, Cagle M, Korte JE*, i sur.* Diagnostic assessment of Mycoplasma genitalium in culture-positive women. J Clin Microbiol 2004;42:203-11.
247. Lind K, Kristensen GB. Significance of antibodies to Mycoplasma genitalium in salpingitis. Eur J Clin Microbiol 1987;6:205-7.
248. Henry CH, Hughes CV, Gerard HC, Hudson AP, Wolford LM. Reactive arthritis: preliminary microbiologic analysis of the human temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:1137-42; discussion 43-4.
249. Bjornelius E, Jensen JS, Lidbrink P. Conjunctivitis associated with Mycoplasma genitalium infection. Clin Infect Dis 2004;39:e67-9.
250. Luki N, Lebel P, Boucher M*, i sur.* Comparison of polymerase chain reaction assay with culture for detection of genital mycoplasmas in perinatal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:255-63.
251. Anagrius C, Lore B, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance, and transmission. Sex Transm Infect 2005;81:458-62.
252. Jensen JS. Mycoplasma genitalium: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:1-11.

253. Mandar R, Raukas E, Turk S, Korrovits P, Punab M. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients. Scand J Urol Nephrol 2005;39:479-82.
254. Taylor-Robinson D. Mycoplasma genitalium -- an up-date. Int J STD AIDS 2002;13:145-51.
255. Diemer T, Huwe P, Ludwig M, Hauck EW, Weidner W. Urogenital infection and sperm motility. Andrologia 2003;35:283-7.
256. Gambini D, Decleva I, Lupica L*, i sur.* Mycoplasma genitalium in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication. Sex Transm Dis 2000;27:226-9.
257. Maeda SI, Tamaki M, Kojima K*, i sur.* Association of Mycoplasma genitalium persistence in the urethra with recurrence of nongonococcal urethritis. Sex Transm Dis 2001;28:472-6.
258. Bebear CM, Renaudin H, Bryskier A, Bebear C. Comparative activities of telithromycin (HMR 3647), levofloxacin, and other antimicrobial agents against human mycoplasmas. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1980-2.
259. Renaudin H, Tully JG, Bebear C. In vitro susceptibilities of Mycoplasma genitalium to antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:870-2.
260. Bebear CM, Renaudin H, Charron A*, i sur.* 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;44:2557-60.
261. Hannan PC, Woodnutt G. In vitro activity of gemifloxacin (SB 265805; LB20304a) against human mycoplasmas. J Antimicrob Chemother 2000;45:367-9.
262. Johannisson G, Enstrom Y, Lowhagen GB*, i sur.* Occurrence and treatment of Mycoplasma genitalium in patients visiting STD clinics in Sweden. Int J STD AIDS 2000;11:324-6.
263. Magri V, Trinchieri A, Pozzi G*, i sur.* Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2007;29:549-56.
264. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med 2006;355:1690-8.
265. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H*, i sur.* Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. Infection 1991;19 Suppl 3:S119-25.
266. Naber KG, Weidner W. Chronic prostatitis-an infectious disease? J Antimicrob Chemother 2000;46:157-61.
267. Hiršl-Hećej V, Pustišek N, Šikanić-Dugić N, Domljan LM, Kani D. Prevalence of Chlamydial Genital Infection and Associated Risk Factors in Adolescent Females at an Urban Reproductive Health Care Center in Croatia. Coll Antropol 2006;30:131-7.
268. Baseman JB, Tully JG. Mycoplasmas: sophisticated, reemerging, and burdened by their notoriety. Emerg Infect Dis 1997;3:21-32.
269. Uuskula A, Kohl PK. Genital mycoplasmas, including Mycoplasma genitalium, as sexually transmitted agents. Int J STD AIDS 2002;13:79-85.
270. Kong F, James G, Ma Z*, i sur.* 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.
271. Knox CL, Allan JA, Allan JM*, i sur.* Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum are detected in semen after washing before assisted reproductive technology procedures. Fertil Steril 2003;80:921-9.
272. Taylor-Robinson D, Furr PM, Hanna NF. Microbiological and serological study of non-gonococcal urethritis with special reference to Mycoplasma genitalium. Genitourin Med 1985;61:319-24.
273. Hooton TM, Roberts MC, Roberts PL*, i sur.* Prevalence of Mycoplasma genitalium determined by DNA probe in men with urethritis. Lancet 1988;1:266-8.
274. Jensen JS, Orsum R, Dohn B*, i sur.* Mycoplasma genitalium: a cause of male urethritis? Genitourin Med 1993;69:265-9.

275. Bjornelius E, Lidbrink P, Jensen JS. Mycoplasma genitalium in non-gonococcal urethritis--a study in Swedish male STD patients. Int J STD AIDS 2000;11:292-6.
276. Horner PJ, Taylor-Robinson D. Mycoplasma genitalium and non-gonococcal urethritis. Lancet 1994;343:790-1.
277. Horner PJ, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Do all men attending departments of genitourinary medicine need to be screened for non-gonococcal urethritis? Int J STD AIDS 2002;13:667-73.
278. Dupin N, Bijaoui G, Schwarzinger M*, i sur.* Detection and quantification of Mycoplasma genitalium in male patients with urethritis. Clin Infect Dis 2003;37:602-5.
279. Mena L, Wang X, Mroczkowski TF, Martin DH. Mycoplasma genitalium infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. Clin Infect Dis 2002;35:1167-73.
280. Taylor-Robinson D, Jensen JS, Fehler G, Radebe F, Ballard RC. Observations on the microbiology of urethritis in black South African men. Int J STD AIDS 2002;13:323-5.
281. Totten PA, Schwartz MA, Sjostrom KE*, i sur.* Association of Mycoplasma genitalium with nongonococcal urethritis in heterosexual men. J Infect Dis 2001;183:269-76.
282. Yoshida T, Maeda S, Deguchi T, Ishiko H. Phylogeny-based rapid identification of mycoplasmas and ureaplasmas from urethritis patients. J Clin Microbiol 2002;40:105-10.
283. Mernaugh GR, Dallo SF, Holt SC, Baseman JB. Properties of adhering and nonadhering populations of Mycoplasma genitalium. Clin Infect Dis 1993;17 Suppl 1:S69-78.
284. Schaeffer A, Stern J. Chronic prostatitis. Clin Evid 2002:788-95.
285. Samra Z, Borin M, Bukowsky Y, Lipshitz Y, Sompolinsky D. Non-occurrence of Mycoplasma genitalium in clinical specimens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988;7:49-51.
286. Baseman JB, Dallo SF, Tully JG, Rose DL. Isolation and characterization of Mycoplasma genitalium strains from the human respiratory tract. J Clin Microbiol 1988;26:2266-9.
287. Jensen JS, Uldum SA, Sondergard-Andersen J, Vuust J, Lind K. Polymerase chain reaction for detection of Mycoplasma genitalium in clinical samples. J Clin Microbiol 1991;29:46-50.
288. de Barbeyrac B, Bernet-Poggi C, Febrer F*, i sur.* Detection of Mycoplasma pneumoniae and Mycoplasma genitalium in clinical samples by polymerase chain reaction. Clin Infect Dis 1993;17 Suppl 1:S83-9.
289. Deguchi T, Gilroy CB, Taylor-Robinson D. Comparison of two PCR-based assays for detecting Mycoplasma genitalium in clinical specimens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:629-31.
290. Dutro SM, Hebb JK, Garin CA*, i sur.* Development and performance of a microwell-plate-based polymerase chain reaction assay for Mycoplasma genitalium. Sex Transm Dis 2003;30:756-63.
291. Opitz O, Jacobs E. Adherence epitopes of Mycoplasma genitalium adhesin. J Gen Microbiol 1992;138:1785-90.
292. Eastick K, Leeming JP, Caul EO, Horner PJ, Millar MR. A novel polymerase chain reaction assay to detect Mycoplasma genitalium. Mol Pathol 2003;56:25-8.
293. Jensen JS, Borre MB, Dohn B. Detection of Mycoplasma genitalium by PCR amplification of the 16S rRNA gene. J Clin Microbiol 2003;41:261-6.
294. Svenstrup HF, Birkelund S, Christiansen G. 2002. Development of real-time quantitative PCR for identification and quantification of Mycoplasma genitalium. U: Proceedings of the 14th International Congress of the International Organization for Mycoplasmology, Vol. 76, Vienna, s. 2002.
295. Yoshida T, Deguchi T, Ito M*, i sur.* Quantitative detection of Mycoplasma genitalium from first-pass urine of men with urethritis and asymptomatic men by real-time PCR. J Clin Microbiol 2002;40:1451-5.
296. Calhoun EA, McNaughton Collins M, Pontari MA*, i sur.* The economic impact of chronic prostatitis. Arch Intern Med 2004;164:1231-6.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4. travnja 1969. godine u Puli gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala sam 1993. godine s prosječnom ocjenom 4,89. Nakon odrađenog pripravničkog staža u KB „Sestara milosrdnica“, 1995. godine položila sam stručni ispit. Sljedećih godinu dana radila sam u Policijskoj akademiji u Zagrebu u svojstvu asistenta na Katedri Osnove psihopatologije i forenzičke psihijatrije, a od 1996. godine zaposlena sam u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Školske godine 1997/98. pohađala sam stručni poslijediplomski studije iz infektologije, a 2001/02. razlikovnu godinu znanstvenog poslijediplomskog studija Medicinske znanosti na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Specijalistički ispit iz infektologije položila sam 2001. godine, a magistarski rad "Dijagnostika i terapija asimptomatskih urogenitalnih infekcija uzrokovanih *C. trachomatis*" obranila sam u lipnju 2006. godine.

Istraživač sam na projektu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa pod nazivom „Dijagnostika i liječenje bolesnika sa sindromom prostatitisa“ (br. 143-1080002-0050), čiji je voditelj prof.dr.sc. Višnja Škerk. Također sam dio tima Ambulante za urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ te aktivno sudjelujem u praćenju bolesnika s urogenitalnim infekcijama.

Objavila sam nekoliko znanstvenih i stručnih radova te kongresnih sažetaka u časopisima koji su zastupljeni u CC bazama podataka za biomedicinske znanosti te u drugim bibliografskim bazama podataka.

Član sam Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora te Hrvatskog infektološkog društva.

13. PRIVITAK

13.1. PRIVITAK 1: UPITNIK O SIMPTOMIMA KRONIČNOG PROSTATITISA (NIH-CPSI)

Bol ili nelagoda

1. Jeste li u posljednjih tjedan dana osjetili bol ili nelagodu u sljedećim područjima?

	DA	NE
a) Područje između rektuma i testisa (perineum)	1	0
b) Testisi	1	0
c) Vrh penisa (nevezano uz mokrenje)	1	0
d) Ispod struka, u području pubisa ili mjehura	1	0

2. Jeste li u posljednjih tjedan dana osjetili:

	DA	NE
a) Bol ili žarenje tijekom mokrenja	1	0
b) Bol ili nelagodu tijekom ili nakon spolnog odnosa (ejakulacije)	1	0

3. Koliko ste često, u posljednjih tjedan dana, osjetili bol ili nelagodu u bilo kojem od navedenih područja?

Nikada	0
Rijetko	1
Katkad	2
Često	3
Uobičajeno	4
Uvijek	5

4. Koji broj najbolje opisuje prosječnu jačinu boli ili nelagode koju ste osjetili u posljednjih tjedan dana?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nema boli										Najjača bol koju možete zamisliti

Mokrenje

5. Koliko ste puta, u posljednjih tjedan dana, imali osjećaj da niste potpuno ispraznili mokraćni mjehur nakon završenog mokrenja?

Nikada	0
Manje od 1 od ukupno 5 puta	1
Manje od polovice ukupnog broja puta	2
Otprilike polovicu ukupnog broja puta	3
Više od polovice ukupnog broja puta	4
Gotovo uvijek	5

6. Koliko ste često, u posljednjih tjedan dana, morali ponovno mokriti manje od 2 sata nakon što ste završili mokrenje?

Nikada	0
Manje od 1 od ukupno 5 puta	1
Manje od polovice ukupnog broja puta	2
Otprilike polovicu ukupnog broja puta	3
Više od polovice ukupnog broja puta	4
Gotovo uvijek	5

Učinak simptoma na kvalitetu života

7. Koliko su vas, u posljednjih tjedan dana, simptomi bolesti sprječavali u izvršavanju uobičajenih zadataka?

Nimalo	0
Malo	1
Umjereno	2
Mnogo	3

8. Koliko ste razmišljali o svojim simptomima u posljednjih tjedan dana?

Nimalo	0
Malo	1
Umjereno	2
Mnogo	3

9. Kada biste ostatak života morali provesti s ovim simptomima koje ste imali u posljednjih tjedan dana, kako biste se osjećali?

Presretan	0
Zadovoljan	1
Uglavnom zadovoljan	2
Miješani osjećaj zadovoljstva i nezadovoljstva	3
Uglavnom nezadovoljan	4
Nesretan	5
Užasnut	6

Ocjena simptoma po domenama:

Bol = ___ (zbroj odgovora 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 i 4)

Urinarni simptomi = ___ (zbroj odgovora 5 i 6)

Učinak na kvalitetu života = ___ (zbroj odgovora 7, 8 i 9)

Ocjena razine boli i urinarnih simptoma = ___

/blagi simptomi 0-19; umjereni simptomi 10-18; teški simptomi 19-31/

Ukupna ocjena = ___

/raspon od 0 do 43/

13.2. PRIVITAK 2: UPITNIK ISPITANIKU

Datum: _____

Godina rođenja: _____

Identifikacijski broj ispitanika:_____

1. Razlog dolaska:

a) smetnje vezane uz prostatu (pritisak ili bol u međici ili preponama, napetost u testisima, bol ili nelagoda u donjem dijelu trbuha i leđa, anorektalna osjetljivost)

b) smetnje s mokrenjem (učestalo, otežano, noćno mokrenje, pečenje kod mokrenja, tanak, isprekidan mlaz, uretralni iscjedak)

c) seksualne smetnje (otežana erekcija, gubitak libida, bolna ejakulacija)

d) drugo_____

e) nemam tegoba, ali se obrađujem radi:

- urogenitalne bolesti partnerice
- neplodnosti
- drugo_____

2. Tegobe traju:

a) nemam tegoba

b) do 3 mjeseca

c) 3-6 mjeseci

d) 6-12 mjeseci

e) duže od 12 mjeseci

3. Koliko puta godišnje imate pogoršanje tegoba?

a) 0

b) 1

c) 2

d) 3

e) 4 ili više

4. Koliko ste puta uzimali antibiotike u zadnjih godinu dana radi navedenih tegoba?

a) 0

b) 1

c) 2

d) 3

e) 4 ili više

5. Zadnji dan uzimanja antibiotika_____

6. Koji ste antibiotik tada uzimali?_____

7. Imate li trenutno povišenu tjelesnu temperaturu?

a) da

b) ne

8. Bolujete li od slijedećih bolesti?

a) zdrav sam

b) tumor, druge bolesti ili operacija prostate

c) povišen krvni tlak

d) šećerna bolest

e) bolesti srca

f) bolesti bubrega

g) bolesti pluća

h) bolesti mišićno-koštanog sustava

i) bolesti živčanog sustava

j) druge bolesti_____

9. Koje lijekove uzimate svakodnevno?_____

14. POPIS TABLICA I SLIKA

stranica

Slika 1. Pokus "četiri čaše". Metoda sekvencijalnog uzimanja uzorka mokraće i eksprimata prostate 12

Tablica 1. Interpretacija pokusa „dvije čaše“ 14

Tablica 2. Dob ispitanika 38

Tablica 3. Tegobe bolesnika 39

Tablica 4. Razlozi dolaska ispitanika kontrolne skupine 39

Tablica 5. Trajanje tegoba bolesnika 39

Tablica 6. Godišnja pogoršanja tegoba bolesnika 40

Tablica 7. Liječenje antibioticima u posljednjih godinu dana 40

Tablica 8. Pristutnost ostalih bolesti ispitanika 41

Tablica 9. Ostale bolesti ispitanika 41

Tablica 10. Ocjena boli i mokraćnih simptoma u NIH-CPSI upitniku 42

Tablica 11. Ocjena razine simptoma u NIH-CPSI upitniku 42

Tablica 12. Ocjena kvalitete života u NIH-CPSI upitniku 42

Tablica 13. Ukupna ocjena u NIH-CPSI upitniku 43

Tablica 14. Rezultati pretrage broja leukocita u EPS/VB 3 i UZV prostate 43

Tablica 15. Etiologija kroničnog prostatitisa 44

Tablica 16. Povezanost mikrobiološkog nalaza iz EPS ili VB 3 s ostalim obilježjima bolesnika 45

Tablica 17. Povezanost mikrobiološkog nalaza iz EPS ili VB 3 s odgovorima NIH-CPSI upitnika 46