

Urogenitalinių ureaplazmų klinikinė reikšmė, diagnostikos ir gydymo pagrįstumas

Elada Indrišiūnaitė¹, Tatjana Karmazienė²

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University Faculty of Medicine

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Clinic of Infectious Diseases, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University Faculty of Medicine

El. paštas: elada.indriunaite@gmail.com

Santrauka

Darbo tikslas. Įvertinti urogenitalinių ureaplazmų klinikinę reikšmę, siekiant nustatyti jų galimą vaidmenį cervicito ir vyrų negonokokinio uretrito patogenezėje bei apibrėžti diagnostikos ir gydymo būtinybę.

Tyrimo metodai. Analizė apėmė klinikinius tyrimus, metaanalizes bei atvejo ir kontrolės studijas, nagrinėjančias *Ureaplasma* rūšių sąsajas su cervicitu, uretritu bei diagnostikos ir gydymo būtinybę. Siekiant užtikrinti išsamią ir reprezentatyvią tyrimų apžvalgą, literatūros paieška atlikta naudojantis tarptautinėmis duomenų bazėmis.

Tyrimo rezultatai. *Ureaplasma* rūšys dažnai nustatomos moterų, sergančių nespecifiniu cervicitu, gimdos kaklelio gleivinėje, tačiau jų patogeniškumas nėra galutinai įrodytas. Šie mikroorganizmai gali turėti įtakos cervicito patogenezėi, tačiau jų poveikį moduliuoja šeimininko imuninė sistema bei gretutinės infekcijos. *Ureaplasma urealyticum* dažnai nustatoma vyrams, sergantiems ūminiu bei lėtiniu negonokokiniu uretritu, o didelė šių bakterijų koncentracija gali būti susijusi su uždegiminių procesų vystymusi šlaplėje. *Ureaplasma parvum* vaidmuo vyrų uretrito patogenezėje yra neaiškus, reikšmingas tik esant didelėms koncentracijoms.

Išvados. Dabartiniai moksliniai duomenys nepakankami, kad būtų galima tvirtai teigti apie *Ureaplasma* rūšių patogeninį vaidmenį cervicito ir vyrų negonokokinio uretrito patogenezėje. Šių mikroorganizmų diagnostika ir gydymas turi būti taikomi tik pacientams, kurie turi aiškių klinikinių simptomų. Tokia diferencijuota strategija padeda išvengti nereikalingo antibiotikų vartojimo, sumažina antimikrobinio atsparumo riziką ir užtikrina efektyvesnį pacientų gydymą.

Reikšminiai žodžiai: *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, cervicitas, negonokokinis uretritas, diagnostika, gydymo pagrįstumas.

ĮVADAS

Ureaplasma spp., priklausančios *Mollicutes* klasei ir *Mycoplasmataceae* šeimai, yra vienos mažiausių žinomų autonomiškai gyvenančių bakterijų, kurių dydis svyruoja tarp 200 nm ir 300 nm [1, 2]. Šie mikroorganizmai išsiskiria tuo, kad neturi ląstelės sienelės, todėl yra atsparūs ląstelės sienelę veikiantiems antibakteriniams preparatams, įskaitant β-laktaminius antibiotikus [3, 4]. *Ureaplasma* genties bakterijos gali prisitvirtinti prie šeimininko ląstelių ir sukelti oksidacinį stresą, išskirdamos vandenilio peroksidą ir superoksido radikalus. Šis oksidacinis pažeidimas aktyvuoja įgimtą imuninį atsaką, sukeldamas chemotaksį ir citokinų išsiskyrimą, ir tai gali turėti citotoksinį poveikį [1, 5]. *U. urealyticum* ir *U. parvum* dažnai aptinkamos žmogaus urogenitaliniuose takuose ir anksčiau buvo siejamos su įvairiomis infekcijomis, tokiomis kaip cervicitas ir vyrų negonokokinis uretritas (NGU). Tačiau jų klinikinė reikšmė tebėra ginčytina, o patikimų įrodymų stoka kelia klausimų dėl jų diagnostikos ir gydymo pagrįstumo [6]. Šio tyrimo tikslas yra įvertinti *Ureaplasma spp.* klinikinę reikšmę, nustatyti jų galimą vaidmenį

cervicito ir vyrų negonokokinio uretrito patogenezėje bei apibrėžti diagnostikos ir gydymo būtinumą.

TYRIMO METODAI

Atlikta sisteminė literatūros analizė, orientuota į didelio patikimumo mokslinius tyrimus. Analizės objektu pasirinkti klinikiniai tyrimai, metaanalizės bei atvejo ir kontrolės studijos, nagrinėjančios *Ureaplasma spp.* paplitimą, jų sąsajas su cervicitu ir vyrų negonokokiniu uretritu bei diagnostikos ir gydymo būtinumą. Paieška atlikta naudojant raktinius žodžius: *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, cervicitis, non-gonococcal urethritis, diagnostics, treatment. Tyrimų atranka vyko keliais etapais: pirmame etape analizuoti tyrimų pavadinimai ir santraukos, siekiant nustatyti jų atitiktį kriterijams, o kitame etape atlikta išsami viso teksto peržiūra, vertinant metodologinį patikimumą, imties dydį, statistinę analizę ir duomenų tikslumą. Į galutinę atranką įtraukti tik tie tyrimai, kurie atitiko griežtus metodologinius ir kokybės standartus. Apžvalga apima *Ureaplasma spp.* aptikimo duomenis vyrų ir moterų populiacijose, siekiant

įvertinti jų diagnostikos ir gydymo pagrįstumą bei ryšį su cervicitu ir vyrų negonokokiniu uretritu.

REZULTATAI

Ureaplasma spp. ir jų sąsaja su cervicitu

Cervicito etiologija išlieka svarbia ir aktualia tyrimų tema dėl neaiškios daugelio atvejų kilmės. Ypač svarbi yra nespecifinio cervicito (NSC) patogenezė, kuri sudaro dalį gimdos kaklelio uždegimo atvejų ir kurios priežastys dar nėra iki galo ištytos [7]. *Ureaplasma spp.* paplitimas tarp moterų, sergančių NSC, kai kuriais atvejais viršija 50 %, kas leidžia manyti, kad šie mikroorganizmai gali būti svarbūs cervicito vystymuisi [8]. Visgi jų patogeniškumas išlieka diskutuotinas, nes šios bakterijos dažnai aptinkamos sveikų, simptomų neturinčių moterų gimdos kaklelio mėginiuose, ir tai kelia klausimų dėl jų tiesioginio poveikio cervicito patogenizei. Pietų Korėjos moterims *U. parvum* buvo dažniausiai nustatomas lytiškai plintantis patogenas, o jo paplitimas tarp iki 30 metų ir 30–39 metų moterų, neturinčių jokių simptomų, buvo atitinkamai 50 % ir 40,7 % [7, 9, 10]. Didesnė *Ureaplasma spp.* koncentracija gimdos kaklelyje gali būti susijusi su padidėjusia nespecifinio cervicito rizika. Atliktų tyrimų duomenimis, NSC sergančių moterų gimdos kaklelio mėginiuose šių bakterijų koncentracija buvo reikšmingai didesnė nei kontrolinėje grupėje. Tai rodo, kad ne tik mikroorganizmų buvimas, bet ir jų kiekis gali prisidėti prie uždegiminio proceso vystymosi gimdos kaklelyje, tačiau tiesioginis priežastinis ryšys vis dar nėra nustatytas [11]. Be to, *Ureaplasma spp.* patogeniškumas gali priklausyti nuo specifinių serovarų ar biovarų. Tam tikri *U. parvum* serotipai gali sukelti stipresnį imuninį atsaką ir būti labiau susiję su cervicito išsivystymu [12]. Taip pat teigiama, kad *Ureaplasma* genties bakterijų vaidmuo gimdos kaklelio uždegimo patogenezėje yra daugialypis ir priklauso ne tik nuo mikroorganizmo koncentracijos, bet ir nuo šeiminingo imuninės sistemos atsako [11, 13].

Ureaplasma spp. ir jų sąsaja su vyrų negonokokiniu uretritu

Ureaplasma spp., įskaitant *U. urealyticum* ir *U. parvum*, dažnai tiriamos kaip galimos vyrų negonokokinio uretrito (NGU) sukėlėjos, tačiau jų vaidmuo šios būklės patogenezėje tebėra diskutuotinas. Atliktame tyrime nustatyta, kad iš 479 vyrų, turinčių uretrito simptomų, 4,8 % buvo rasta *U. parvum*, o 14,4 % – *U. urealyticum*, o iš 256 vyrų be jokių simptomų *U. parvum* buvo nustatyta 21,9 %, *U. urealyticum* – 22,3 %. Šie duomenys rodo, kad *Ureaplasma spp.* aptinkamos tiek ūminiu, tiek lėtiniu negonokokiniu uretritu sergančių pacientų šlapime, tačiau sveikų vyrų grupėje jos randamos gerokai dažniau [14]. *U. parvum* nustatoma vyrų, sergančių lėtiniu NGU, šlaplėje, nors jos patogeninis vaidmuo yra neaiškus ir reikalauja tolesnių tyrimų [14–17]. Nors *U. parvum* dažnai aptinkama lėtiniu NGU sergantiems vyrams, ji laikoma mažo patogeniškumo mikroorganizmu, kuris sukelia simptomus tik esant didelėms bakterijų koncentracijoms arba sąveikai su kitais mikroorganizmais [18]. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, jog *U. parvum* gali būti susijusi su lėtiniu uretritu

vyrams, tačiau jos patogeninis vaidmuo yra mažiau reikšmingas, palyginti su kitais mikroorganizmais. Be to, *Ureaplasma* genties bakterijų aptikimas sveikų vyrų šlaplėje kelia klausimų dėl jų patogeniškumo. Nors šie mikroorganizmai dažnai aptinkami vyrams, sergantiems uretritu, jų buvimas ne visada koreliuoja su klinikiniais simptomais, kas leidžia manyti, jog *Ureaplasma spp.* gali būti natūralios vyrų urogenitalinės mikrofloros komponentas, o ne aiškiai patogeniniai mikroorganizmai [19].

Diagnostikos ir gydymo būtinumas

Ureaplasma spp. diagnostika ir gydymas yra sudėtingi dėl šių mikroorganizmų biologinių savybių ir potencialaus patogeninio poveikio. Vienas iš efektyviausių ir plačiausiai naudojamų diagnostikos metodų yra polimerazės grandininė reakcija (PGR), kuri leidžia tiksliai nustatyti *U. urealyticum* ir *U. parvum* DNR sekas. Šis metodas pasižymi itin dideliu jautrumu ir gebėjimu aptikti net minimalius bakterijų DNR kiekius, todėl PGR yra pranašesnis už tradicinius kultūrų metodus, ypač tais atvejais, kai mėginyje yra nedidelis kiekis mikroorganizmų arba mėginiai sunkiai pasiekiami. Be to, PGR metodui taikyti nereikia, kad bakterijos būtų gyvos, kas užtikrina patikimus rezultatus ir išplečia šio metodo pritaikymo galimybes. Rekomenduojama tiriamoji medžiaga šiam diagnostiniam metodui apima tepinėlių iš gimdos kaklelio moterims ir pirmąjį rytinį šlapimą vyrams, kas užtikrina optimalią mėginio kokybę ir didina tyrimo jautrumą [20]. Tačiau, nepaisant šių privalumų, būtina atkreipti dėmesį į tam tikras diagnostikos ir klinikinio valdymo problemas, susijusias su PGR metodu. Šis metodas plačiai taikomas pagrindinių lytiškai plintančių infekcijų (LPI) sukėlėjų, tokių kaip *Chlamydia trachomatis* ir *Neisseria gonorrhoeae*, identifikavimui, o į tyrimų paletes dažnai įtraukiamos ir *Ureaplasma spp.* Dėl to *Ureaplasma spp.* dažnai nustatomos kartu su kitais LPI sukėlėjais, net jei šie mikroorganizmai nesukelia jokių klinikinių simptomų. Kadangi *Ureaplasma* genties bakterijos gali būti normali urogenitalinės mikrofloros dalis, jų aptikimas ne visada reiškia, kad jos sukelia klinikinius simptomus. Dėl to kyla rizika, kad *Ureaplasma spp.* nustatymas gali lemti nereikalingą gydymą antibiotikais, kuris gali ne tik nesuteikti naudos, bet ir būti žalingas pacientui. Ši situacija pabrėžia būtinybę kruopščiai vertinti PGR tyrimų rezultatus ir jų sąsają su klinikiniais požymiais, siekiant išvengti nereikalingo gydymo ir užtikrinti, kad būtų gydoma tik tada, kai yra aiški klinikinė indikacija [21].

Ureaplasma spp. gydymas yra iššūkis dėl šių mikroorganizmų atsparumo tokiems β-laktaminiams antibiotikams, kaip penicilinai. Gydymui dažniausiai vartojami makrolidų, tetraciklinų ar fluorochinolonų grupės antibiotikai, kurie ne visada užtikrina visišką bakterijų eliminavimą [1, 3, 6, 16, 22]. Nepagrįstas arba perteklinis gydymas gali skatinti antibiotikams atsparių *Ureaplasma spp.* štamų vystymąsi bei atsparumą kitiems urogenitaliniams patogenams, kas gali sunkinti infekcijų valdymą ir gydymą [6]. Dėl šios priežasties tyrimai ir gydymas besimptominių pacientų arba asmenų, neturinčių aiškių infekcijos požymių, paprastai nėra rekomenduojami. Optimalu atlikti tyrimus ir skirti gydymą tik tada, kai nustatomas aiškus ryšys tarp mikroorganizmų ir klinikinių simptomų

ar patologinių pokyčių [6]. Rutininių tyrimų nereikėtų atlikti besimptominiams pacientams, nes tai gali skatinti atsparumo antibiotikams plitimą ir nesuteikti kliniškai reikšmingos informacijos.

DISKUSIJA

Tiriant *Ureaplasma spp.* vaidmenį cervicito ir vyrų negonokokinio uretrito (NGU) patogenezėje, svarbu išanalizuoti šių mikroorganizmų paplitimą, patogeniškumo mechanizmus bei jų ryšį su klinikinėmis būklėmis. *U. urealyticum* ir *U. parvum* bakterijos dažnai aptinkamos sveikų asmenų urogenitaliniame mikrobiome, tačiau jų buvimas ne visada reiškia ligą [6].

Cervicito atveju, kurie dažnai susiję su įvairiomis bakterinėmis infekcijomis, tyrimai rodo, kad *U. urealyticum* gali būti nustatoma tiek besimptomiuose asmenų, tiek pacienčių, sergančių cervicitu, mėginiuose [7]. Didelė *U. urealyticum* koncentracija gali prisidėti prie uždegiminių procesų, tačiau būtina atsižvelgti į kitus galimus etiologinius veiksnius, kadangi cervicitas dažnai yra polimikrobinės kilmės liga [23]. Nors *Ureaplasma spp.* dažnai aptinkamos cervicitu sergančių pacienčių mėginiuose, jų tiesioginis patogeniškumas dar nėra galutinai patvirtintas. Šių mikroorganizmų buvimas gimdos kaklelyje dažnai laikomas atsitiktiniu radiniu, nesusijusiu su klinikiniais simptomais [8, 9]. Tyrimai rodo, kad vyrų negonokokinio uretrito atveju *U. urealyticum* gali būti aptinkama tiek ūminiu, tiek lėtiniu NGU sergančių pacientų šlapime, o didelės bakterijų koncentracijos statistiškai reikšmingai koreliuoja su liga [14]. Vis dėlto, kaip ir cervicito atveju, *Ureaplasma spp.* taip pat dažnai aptinkamos sveikų asmenų šlaplėje, todėl jų vaidmuo NGU patogenezėje vis dar nėra iki galo aiškus.

Įtraukus *Ureaplasma spp.* į diagnostines tyrimų paletes kartu su *Chlamydia trachomatis* ir *Neisseria gonorrhoeae*, kyla perteklinės diagnostikos ir gydymo rizika. Ši situacija pabrėžia būtinybę tobulinti diagnostikos strategijas, atsižvelgiant į tikrąją šių mikroorganizmų klinikinę reikšmę ir tikslinį gydymo poreikį [24]. *Ureaplasma spp.* infekcijų gydymo strategijos susiduria su reikšmingais iššūkiais dėl šių mikroorganizmų specifinių biologinių savybių [6]. Nepaisant taikomų terapinių priemonių, infekcijos gali išlikti organizme, o mikroorganizmai įgyti atsparumą antimikrobinėms medžiagoms, kas gali lemti sunkesnes infekcijas ir sudėtingesnį gydymą ateityje [6].

IŠVADOS

Dabartiniai moksliniai duomenys nepakankami, kad būtų galima tvirtai teigti apie *Ureaplasma spp.* patogeninį vaidmenį cervicito ir vyrų negonokokinio uretrito patogenezėje. Šių mikroorganizmų diagnostika ir gydymas turi būti taikomi tik pacientams, kurie turi aiškių klinikinių simptomų. Tokia diferencijuota strategija padeda išvengti nereikalingo antibiotikų vartojimo, sumažina antimikrobinio atsparumo riziką ir užtikrina efektyvesnį pacientų gydymą.

Gauta: 2024 10 01 **Priimta spaudai:** 2024 11 28

Summary

CLINICAL SIGNIFICANCE OF UROGENITAL UREAPLASMAS, JUSTIFICATION OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Elada Indrišiūnaitė, Tatjana Karmazienė

Background. *Ureaplasma* species are commonly found in the genital tract, but their clinical significance remains unclear. This study aimed to evaluate the clinical significance of urogenital ureaplasmas, determining their role in cervicitis and male non-gonococcal urethritis, and defining the necessity of diagnostic and treatment approaches.

Material and methods. The study reviewed clinical trials, meta-analyses, and case-control studies examining the links between *Ureaplasma* species and cervicitis, male non-gonococcal urethritis, and the need for diagnostic and treatment approaches. The literature search was conducted using international databases to ensure a comprehensive and representative review of the studies.

Results. *Ureaplasma* species are frequently detected in women with nonspecific cervicitis, but their pathogenicity is unconfirmed. These microorganisms may contribute to cervicitis pathogenesis, influenced by the host's immune system and coexisting infections. *Ureaplasma urealyticum* is frequently detected in men with acute and chronic non-gonococcal urethritis, with high concentrations potentially linked to inflammatory processes in the urethra. The pathogenicity of *Ureaplasma parvum* in male urethritis is unclear and is considered significant only at high concentrations.

Conclusions. Current scientific data are insufficient to definitively confirm the pathogenic role of *Ureaplasma* species in cervicitis and non-gonococcal urethritis in men. Diagnosis and treatment should be limited to patients with clear clinical symptoms. This targeted approach helps avoid unnecessary antibiotics, reduces antimicrobial resistance risk, and ensures more effective treatment.

Keywords: *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, cervicitis, non-gonococcal urethritis, diagnostics, justification of treatment.

LITERATŪRA

1. Lanao AE, Chakraborty RK, Pearson-Shaver AL. *Mycoplasma* Infections. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536927/>.
2. Hunjak B, Sabol I, Vojnović G, Fistončić I, Erceg AB, Peršić Z, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in women of reproductive age. Arch Gynecol Obstet 2014 Feb; 289(2): 407–12. doi: 10.1007/s00404-013-2980-z. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23912532.

3. Beeton ML, Spiller OB. Antibiotic resistance among *Ureaplasma spp.* isolates: cause for concern? J Antimicrob Chemother 2017 Feb; 72(2): 330–7. doi: 10.1093/jac/dkw425. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27798207.
4. Taylor-Robinson D. Mollicutes in vaginal microbiology: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium*. Res Microbiol 2017 Nov-Dec; 168(9–10): 875–81. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.009. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28263902.
5. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond. Clin Microbiol Rev 2017 Jul; 30(3): 747–809. doi: 10.1128/CMR.00114-16. PMID: 28539503; PMCID: PMC5475226.
6. Horner P, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen JS, Unemo M. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? – a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018 Nov; 32(11): 1845–51. doi: 10.1111/jdv.15146. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29924422.
7. Rodrigues MM, Fernandes PÁ, Haddad JP, Paiva MC, Souza Mdo C, Andrade TC, et al. Frequency of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma species* in cervical samples. J Obstet Gynaecol 2011; 31(3): 237–41. doi: 10.3109/01443615.2010.548880. PMID: 21417648.
8. Lusk MJ, Konecny P. Cervicitis: a review. Curr Opin Infect Dis 2008 Feb; 21(1): 49–55. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282f3d988. PMID: 18192786.
9. Güralp O, Bostancı A, Özerkman Başaran E, Schild-Suhren M, Kaya B. Evaluation of the prevalence of sexually transmitted bacterial pathogens in Northern Cyprus by nucleic acid amplification tests, and investigation of the relationship between these pathogens and cervicitis. Turk J Obstet Gynecol 2019 Dec; 16(4): 242–8. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.80269. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32231855; PMCID: PMC7090263.
10. Kim Y, Kim J, Lee KA. Prevalence of sexually transmitted infections among healthy Korean women: implications of multiplex PCR pathogen detection on antibiotic therapy. J Infect Chemother 2014 Jan; 20(1): 74–6. doi: 10.1016/j.jiac.2013.08.005. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24462432.
11. Liu L, Cao G, Zhao Z, Zhao F, Huang Y. High bacterial loads of *Ureaplasma* may be associated with non-specific cervicitis. Scand J Infect Dis 2014 Sep; 46(9): 637–41. doi: 10.3109/00365548.2014.922696. Epub 2014 Jul 14. PMID: 25017795.
12. Frølund M, Falk L, Ahrens P, Jensen JS. Detection of *ureaplasmas* and bacterial vaginosis associated bacteria and their association with non-gonococcal urethritis in men. PLoS One 2019 Apr 4; 14(4): e0214425. doi: 10.1371/journal.pone.0214425. PMID: 30946763; PMCID: PMC6448876.
13. Allam AB, Alvarez S, Brown MB, Reyes L. *Ureaplasma parvum* infection alters filamin A dynamics in host cells. BMC Infect Dis 2011 Apr 20; 11: 101. doi: 10.1186/1471-2334-11-101. PMID: 21507248; PMCID: PMC3107797.
14. Shimada Y, Ito S, Mizutani K, Sugawara T, Seike K, Tsuchiya T, et al. Bacterial loads of *Ureaplasma urealyticum* contribute to development of urethritis in men. Int J STD AIDS 2014 Mar; 25(4): 294–8. doi: 10.1177/0956462413504556. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24047884.
15. Zhang N, Wang R, Li X, Liu X, Tang Z, Liu Y. Are *Ureaplasma spp.* a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014 Dec 2; 9(12): e113771. doi: 10.1371/journal.pone.0113771. PMID: 25463970; PMCID: PMC4252037.
16. Frølund M, Lidbrink P, Wikström A, Cowan S, Ahrens P, Jensen JS. Urethritis-associated Pathogens in Urine from Men with Non-gonococcal Urethritis: A Case-control Study. Acta Derm Venereol 2016 Jun 15; 96(5): 689–94. doi: 10.2340/00015555-2314. PMID: 26658669.
17. Deguchi T, Shimada Y, Horie K, Mizutani K, Seike K, Tsuchiya T, et al. Bacterial loads of *Ureaplasma parvum* contribute to the development of inflammatory responses in the male urethra. Int J STD AIDS 2015 Dec; 26(14): 1035–9. doi: 10.1177/0956462414565796. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25525054.
18. Cox C, McKenna JP, Watt AP, Coyle PV. *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium* are found to be significantly associated with microscopy-confirmed urethritis in a routine genitourinary medicine setting. Int J STD AIDS. 2016 Sep; 27(10): 861–7. doi: 10.1177/0956462415597620. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26378187.
19. Kawaguchi S, Shigehara K, Sasagawa T, Shimamura M, Nakashima T, Sugimoto K, et al. Liquid-based urine cytology as a tool for detection of human papillomavirus, *Mycoplasma spp.*, and *Ureaplasma spp.* in men. J Clin Microbiol 2012 Feb; 50(2): 401–6. doi: 10.1128/JCM.05219-11. Epub 2011 Nov 30. PMID: 22135257; PMCID: PMC3264174.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*--2014. MMWR Recomm Rep 2014 Mar 14; 63(RR-02):1-19. PMID: 24622331; PMCID: PMC4047970.
21. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS 2016 Oct; 27(11): 928–37. doi: 10.1177/0956462416648585. Epub 2016 May 4. PMID: 27147267.
22. Khosropour CM, Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, Golden MR, Jensen NL, et al. Efficacy of standard therapies against *Ureaplasma* species and persistence among men with non-gonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial. Sex Transm Infect. 2015 Aug; 91(5): 308–13. doi: 10.1136/sextrans-2014-051859. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25616607; PMCID: PMC4509962.
23. Lusk MJ, Garden FL, Rawlinson WD, Naing ZW, Cumming RG, Konecny P. Cervicitis aetiology and case definition: a study in Australian women attending sexually transmitted infection clinics. Sex Transm Infect 2016 May; 92(3): 175–81. doi: 10.1136/sextrans-2015-052332. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26586777.
24. Chan JL, Cerón S, Horiuchi SM, Yap JP, Chihuahua EG, Tsan AT, et al. Development of a Rapid and High-Throughput Multiplex Real-Time PCR Assay for *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* Species. J Mol Diagn 2023 Nov; 25(11): 838–48. doi: 10.1016/j.jmoldx.2023.07.004. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37683891.