



Mycoplasma genitalium İnfeksiyonları, Tanı ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar

Mycoplasma genitalium Infections, Recent Approaches in Diagnosis and Treatment

Muhammed Cihan IŞIK(iD), Pınar ZARAKOLU(iD)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Işık MC, Zarakolu P. *Mycoplasma genitalium* infeksiyonları, tanı ve tedavide güncel yaklaşımlar. FLORA 2022;27(3):363-70.

ÖZ

Mycoplasma genitalium sıklıkla asemptomatik genitoüriner semptomlara neden olan cinsel yolla bulaşan bir bakteridir. *M. genitalium*'un erkeklerde üretrit ile ilişkisi gösterilmiştir ve non-gonokoksik üretritler (NGU)'in %15-20'sinden, *Chlamydia* dışı NGU'in %20-25'inden, inatçı veya tekrarlayan üretritlerin %40'undan sorumludur. Kadınlarda *M. genitalium* ile servisit ve pelvik inflamatuvar hastalık (PİH) arasında ilişki gösterilmiş, tanı alanların %10-30'unda *M. genitalium* tespit edilmiştir. Tanıda kullanılan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT)'nin sensitivitesi %78-100, spesifitesi %96-99 olarak belirtilmektedir. İnatçı veya tekrarlayan üretrit, servisit veya PİH semptomları ile başvuran hastaların ve cinsel eşlerinin *M. genitalium* açısından NAAT ile taranması önerilirken, asemptomatik bireyler için rutin tarama önerilmemektedir. Tedavinin makrolid direnç testine göre planlanması idealdir. Başlangıçta yedi gün doksisisiklin (2 x 100 mg), sonrasında makrolid duyarlı olması durumunda üç gün azitromisin (ilk gün 1 gr, ardından iki gün 1 x 500 mg); makrolid dirençli olması veya direnç testi yapılamayan durumda yedi gün moksifloksasin (1 x 400 mg) verilmesi uygundur. PİH için önerilen rutin tedaviler *M. genitalium* için etkisiz kalacağı için tanı konulduğunda başlanan doksisisiklin (2 x 100 mg) tedavisinin 14 güne tamamlanması, *M. genitalium* saptanması durumunda tedaviye moksifloksasin (1 x 400 mg) eklenmesi ve 14 gün süreyle verilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: *M. genitalium*; Non-gonokoksik üretrit; Cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar

ABSTRACT

Mycoplasma genitalium Infections, Recent Approaches in Diagnosis and Treatment

Muhammed Cihan IŞIK, Pınar ZARAKOLU

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

Mycoplasma genitalium is a sexually transmitted bacteria causing asymptomatic infections frequently. *M. genitalium* is associated with urethritis in men and is the cause of approximately 15%–20% of non-gonococcal urethritis (NGU), 20%–25% of nonchlamydial NGU, and 40% of persistent or recurrent urethritis. Among women, *M. genitalium* has been associated with cervicitis and pelvic inflammatory disease (PID) in 10%–30% of women. Diagnosis is achievable by nucleic acid amplification testing (NAAT) with sensitivity of 78-100% and specificity of 96-99%. Patients with persistent and recurrent symptoms of urethritis, cervicitis, PID, and their partners must be

Geliş Tarihi/Received: 25/03/2022 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 01/04/2022

©Telif Hakkı 2022 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 12.09.2022

screened for *M. genitalium* by NAAT. Routine screening is not recommended for asymptomatic individuals. Treatment is guided according to macrolide resistance, ideally. Initially doxycycline (2 x 100 mg) is provided for seven days, then if macrolide-sensitive, azithromycin will be given for three days (1 g on the first day, then 1 x 500 mg for two days); if macrolide-resistant or resistance testing is not available, moxifloxacin will be used (1 x 400 mg) for seven days. Since the recommendation of the routine treatment for PID will be ineffective for *M. genitalium*, it is recommended to complete the doxycycline (2 x 100 mg) treatment for 14 days. In the case of detection of *M. genitalium*, it is advocated to add moxifloxacin (1 x 400 mg) for 14 days.

Key Words: *M. genitalium*; Non-gonococcal urethritis; Sexually transmitted infections

GİRİŞ

Mycoplasma genitalium, Mollicutes sınıfında Mycoplasmataceae ailesinde yer alan, kendi replikasyonunu sağlayabilen, bilinen en küçük bakteridir^[1,2]. Hücre duvarı yoktur ve Gram boyama yöntemi ile boyanıp görülemez. Hücre kültüründe ideal koşullarda bile üretilmesi zordur, son derece yavaş ürer^[3]. İlk kez 1981 yılında non-gonokoksik üretrit (NGU) tanısı alan iki erkek hastanın üretral sürüntü örneğinden izole edilmiştir^[4]. Kadın ve erkekte genitoüriner sistemde bulunur, genitoüriner sistem dışında infeksiyon etkeni olduğu hususunda yeterli kanıt yoktur^[1,3].

Bakteri hücre yüzeyine tutunma ve girişi için özel bağlanma yapılarına sahiptir. Hücre içine girdiğinde, lenfosit aktivasyonu ve sitokin salınımına neden olur ve konak immün yanıtından kaçır. Kronik epitelyal hasar sonucu proinflamatuvar sitokin yanıtı oluşur ve bu durum fagositoz yapan hücreler için güçlü kemotaktik sinyal oluşturur^[5]. Doku hasarı daha çok konak immün yanıtının oluşturduğu etki ile gelişmekle birlikte, salgılanan mikoplazmal toksinler, hidrojen peroksit gibi toksik metabolitler hasar sürecine katkı sağlar^[6]. *M. genitalium*'un hücre kültüründe fallop tüplerinin hücre yüzeyinde silia hasarı yaptığı gösterilmiştir^[7]. Hücre içinde ve dışında çoğalabilmesi ile kronik infeksiyonlara sebep olabilmektedir^[1].

Tüm dünyada *M. genitalium* prevalansının erkeklerde %1-4, kadınlarda %1-6.4 olduğu tahmin edilmektedir^[8-10]. ABD'de 18-27 yaş aralığında genç yetişkinler arasında yapılan bir çalışmada *Neisseria gonorrhoeae* prevalansı %0.4, *Chlamydia trachomatis* prevalansı %4.2 iken *M. genitalium* prevalansı %1 olarak belirlenmiştir^[11]. Birleşik Krallık'ta 16-44 yaş aralığında kişilerde *M. genitalium* prevalansı; erkeklerde %1.2,

kadınlarda %1.3 olarak saptanmıştır^[12]. Genitoüriner sistem hastalıkları kliniklerinde *M. genitalium* prevalansı %4-38'e yükselmektedir^[7]. Çeşitli çalışmalarda *M. genitalium* infeksiyonu gelişiminde risk faktörleri; genç yaş, beyaz olmayan etnik köken, sigara kullanımı, yakın dönem korunmasız cinsel ilişki, cinsel partner sayısının artışı olarak belirlenmiştir^[3,12]. *M. genitalium* infeksiyonlarının *C. trachomatis* infeksiyonlarına kıyasla kadın veya erkekte daha ileri yaşlarda görülmekte olduğu da belirtilmektedir^[7].

Mikroskopi, kültür, seroloji gibi geleneksel mikrobiyolojik yöntemler *M. genitalium* infeksiyonunun tanısında yol gösterici değildir^[13]. Mikrobiyolojik tanıda nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) kullanılmaktadır. Tanıda kullanılan NAAT panelleri tüm sağlık merkezlerinde bulunmamaktadır. Hangi hasta grubunun *M. genitalium* için tetkik edilmesi gerektiği ile ilgili farklı yaklaşım ve öneriler mevcuttur^[13]. Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi *M. genitalium* infeksiyonlarının tedavisinde zorluklara neden olan güncel bir sorundur^[3,6,7]. Bu derlemede erkek ve kadında *M. genitalium*'un ilişkisi tanımlanmış klinik sendromlar ele alınmış, tanı ve tedavideki güncel gelişme ve yaklaşımların sunulması amaçlanmıştır.

İlişkili Klinik Sendromlar

M. genitalium direkt mukozal temas ile cinsel yolla bulaşır. Cinsel yolla bulaştığı infekte kişilerin eşlerinde kontrol grubuna göre daha sık rastlanması ve kişiler ile eşlerde saptanan susların genetik olarak identik olduğunun gösterilmesi ile kanıtlanmıştır^[14].

M. genitalium infeksiyonu sıklıkla asemptomatik seyretmekte ve hastalık oluşturmamaktadır^[6]. Erkeklerde semptom olduğunda dizüri, idrar yaparken zorlanma, üretral meatusta kaşıntı,

yanma ve fizik muayenede üretral meatusta mukopürülan/pürülan akıntı görülebilir^[3,13,15]. *M. genitalium* infeksiyonu ile en güçlü etiyolojik ilişki erkeklerde üretrit tablosu ile gösterilmiştir. Üretritin en sık etkenleri *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* iken *M. genitalium* da üretrit etkenleri arasında yer almaktadır^[15]. *M. genitalium* NGU etkenlerinin %15-20'sinden, *Chlamydia* dışı NGU etkenlerinin %20-25'inden, inatçı veya tekrarlayan üretritlerin %40'ından sorumludur^[1,6]. Bununla birlikte *M. genitalium* saptanan erkeklerin ancak %10 kadarında NGU geliştiği bildirilmektedir^[6]. *C. trachomatis* infeksiyonu tespit edilenlerin %40'ı semptomatik iken, *M. genitalium* infeksiyonu tespit edilenlerin %70'inin semptomatik olduğu belirtilmektedir^[3].

Erkeklerde proktit, prostatit, epididimit, postinfektif artrit ile ilişki bildirilmiş olsa da daha fazla çalışma ve kanıt gereksinim vardır^[6]. *M. genitalium*'un rektal hassasiyet ve/veya akıntı ile karakterize proktit tablosu ile ilişkisi erkeklerle seks yapan erkeklerde (MSM) gösterilmiştir^[6]. Bir çalışmada proktiti olan MSM grubu kişilerin (n= 154) %25'inde *N. gonorrhoeae*, %19'unda *C. trachomatis*, %18'inde herpes simpleks virus (HSV) saptanırken, *M. genitalium* oranı %12'dir^[17]. Akut prostatit daha çok genç ve orta yaş erkeklerde görülmekte, etiyolojiden sıklıkla gram-negatif basiller (*Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp.) ve gram-pozitif koklar (*Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*) sorumlu iken *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis*'in de akut prostatit yaptığı bilinmektedir^[18]. Kronik prostatiti olan 135 hastadan alınan biyopsi örneklerinde %4 oranında *M. genitalium* saptanmıştır^[19]. Epididimit daha çok 35 yaş altı genç erkeklerde görülür, en sık saptanan etken *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* iken yaşlı erkeklerde üretral tıkanıklık ile ilişkili olarak başta *E. coli* olmak üzere enterik bakteriler etiyolojide yer almaktadır^[20]. Bir çalışmada 40 yaşından küçük 56 epididimit vakasının %50'sinde *C. trachomatis*, %8'inde *M. genitalium* saptanmıştır^[21]. *M. genitalium* infeksiyonlarına bağlı komplikasyonlar oldukça nadirdir. *M. genitalium* ile ilişkisi gösterilmiş reaktif artrit vakaları literatürde mevcuttur, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır^[22].

M. genitalium infeksiyonları kadınlarda da sıklıkla asemptomatik seyirlidir. *M. genitalium* saptanan kadınların ancak %5 kadarında semptomatik hastalık gelişmektedir^[23]. Kadınlarda *M. genitalium* ile servisit ve pelvik inflamatuvar hastalık (PİH) arasında ilişki gösterilmiştir^[3,13]. Akut servisit çoğunlukla infeksiyöz sebeplerle meydana gelmekte ancak etkenlerin spesifik olarak ayırımı çoğu zaman yapılamamaktadır^[24]. En sık izole edilen etkenler *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae*'dir. HSV, *M. genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, bakteriyel vajinozis, grup A streptokoklar ve tüberküloz infeksiyonu da diğer etkenler arasındadır. Genital kanalda kolonize olan *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, sitomegalovirüs ve grup B streptokokların servisit ile ilişkisi hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır^[13]. Kronik servisit ise genelde infeksiyöz olmayan (mekanik veya kimyasal iritasyon gibi) süreçlerle ilgilidir^[24]. Klinik olarak servisit tanısı alanların %10-30'unda *M. genitalium* tespit edilmiştir^[13]. Servisit ve *M. genitalium* ilişkisi erkeklerde gelişen üretrit ilişkisi kadar güçlü değildir^[6]. Bununla birlikte yirmi çalışmadan oluşan bir meta-analizde servisit ile *M. genitalium* arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu meta-analiz 719 kadın katılımcı ile yapılmış, NAAT ile *M. genitalium* saptanan hastalarda mukopürülan servisit varlığı *M. genitalium* saptanmamış olanlardan daha yüksek bulunmuştur (%48 ve 28.6)^[3]. Buna karşılık, cinsel yolla bulaşan infeksiyon (CYBİ) açısından risk grubunda olan kadınlarda yapılan çalışmalarda yüksek oranda *M. genitalium* saptanmasına rağmen servisit ile arasında ilişki gösterilememiştir^[25]. Çalışmalardan çıkan farklı sonuçların servisit tanısında standart bir tanımın olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir^[3].

Kadınlarda uterus, fallop tüpü ve overler gibi üst genital sistem organlarını ilgilendiren, eş zamanlı diğer pelvik organların da dahil olabildiği akut veya subklinik infeksiyonlara PİH denir. PİH; endometrit, salpenjit, ooforit, peritonit, perihepatit ve tubo-ovaryen apse şeklinde ortaya çıkabilir^[26]. PİH vakalarının %85'i CYBİ etkeni patojenler ve bakteriyel vajinozis ilişkili bakterilerle meydana gelmekte; geri kalan kısmı enterik veya solunum sistemi kaynaklı etkenlerin alt genital sistem kolonizasyonu

sonrası gelişmektedir. Cinsel aktif her kadın CYBİ ilişkili PİH açısından risk altındadır. Ayrıca serviks veya uterusu yerleştirilen aletler asendan enfeksiyona neden olmaktadır^[26]. Gebeliğin 12. haftası sonrasında mukus plakları oluşumu ve desidua tabakasının uterusu asendan enfeksiyonlara karşı koruyucu rol oynaması ile PİH oranı düşmektedir. Yaşlı kadınlarda PİH nadirdir, olursa da CYBİ dışı sebeplerle meydana gelmektedir^[26]. Bir kısım kadında PİH, klinik semptomları belirgin olmaksızın infertilite sebebi araştırılırken saptanmaktadır^[26]. PİH saptanan kadınlarda *M. genitalium* prevalansı %4-22 oranında bildirilirken, *M. genitalium* PİH tanılı kadınların serviks veya endometriyumunda, PİH tanısı olmayan kadınlara göre daha sık tespit edilmiştir^[13]. Klinik olarak PİH şüphesi olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, *M. genitalium* ile ilişkili PİH tanısı olan kadınların, *N. gonorrhoeae* enfeksiyonu olan kadınlara kıyasla sistemik inflamatuvar belirteçlerde veya lökosit sayısında artış ve mukopürülan servisit ile başvurma veya yüksek ağrı skorları bildirme olasılıkları daha düşük saptanmıştır^[27]. Vaka kontrollü serolojik çalışmalardan ve klinik çalışmaların meta-analizinden elde edilen veriler *M. genitalium*'un kadınlarda infertiliteye neden olmada potansiyel rolüne işaret etmekle birlikte bu çalışmalar ilişkiyi ortaya koymakta yetersizdir^[13]. Birleşik Krallık Cinsel Sağlık ve HIV Derneği (BASHH) 2018 *M. genitalium* kılavuzunda, İngiltere'de her yıl yaklaşık 3000 *M. genitalium* ilişkili PİH vakası olduğu ve yaklaşık 90 kadında infertiliteye sebep olduğu raporlanmıştır^[28]. Gebelik sürecinde enfeksiyonlara sebep olduğuna; perinatal komplikasyonlara, erken doğuma, spontan abortusa ve düşük doğum ağırlıklı doğuma sebep olduğuna dair veriler yeterli değildir. Benzer şekilde ektopik gebeliğe veya neonatal *M. genitalium* enfeksiyonuna yol açtığına dair veriler sınırlıdır^[13].

Laboratuvar Tanısı

Üretrit: Üretral akıntı, dizüri ve üretral iritasyon şikayetleri ile başvuran semptomatik erkekte aşağıda belirtilen inflamasyon bulgularından en az birinin saptanması halinde üretrit tanısı konur^[13,15].

- Mukoid, mukopürülan veya pürülan akıntının varlığı

- Gram boyamada
 - o Her mikroskop sahasında ≥ 2 polimorf nüveli lökosit (PMNL), CYBİ prevalansının düşük olduğu bölgelerde ≥ 5 PMNL üretrada inflamasyonu gösterir^[13]. Her koşulda ≥ 5 PMNL varlığını anlamlı kabul eden yayınlar da mevcuttur^[29].
 - o Üretral akıntısı olan erkek hastada her mikroskop sahasında $\geq 2-5$ PMNL ve hücre içerisinde yerleşim gösteren gram-negatif diplokok görülmesi *N. gonorrhoeae* enfeksiyonu olarak değerlendirilir. Hücre içerisinde gram-negatif diplokok görülmemesi durumunda NGU tanısı konur ve *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* için NAAT yapılması önerilir^[13]. *M. genitalium* için NAAT yapılmasını da öneren yayınlar da mevcuttur^[29].
- İlk akım idrar örneğinin sedimentinin direkt mikroskopik incelemesinde 40x'lık büyütmede her mikroskop sahasında ≥ 10 PMNL saptanması veya lökosit esteraz testinin pozitif olması^[3,13].

Semptomu olan hastalarda mikroskopik inceleme yapılamayan durumlarda veya mikroskopik incelemede inflamasyon bulgusu olmayan hastalarda *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* NAAT ile araştırılmalıdır^[13,15]. CDC 2021 CYBİ tedavi kılavuzunda sadece inatçı veya tekrarlayan hastalık durumunda *M. genitalium* araştırılması önerilmektedir^[13]. Birleşik Krallık, Avrupa ve Avustralya kılavuzlarında üretrit semptom ve bulguları olan kişilerde *M. genitalium*'un NAAT paneli içerisinde yer alması önerilmektedir^[7,30].

Servisit ve PİH: Servisit tanısı pürülan veya mukopürülan servikal akıntı varlığında veya serviks pamuklu çubuk ile dokunulduğunda dahi kanayacak kadar hassas olması ile klinik olarak konulmaktadır. Servisit şüphesi olan her hasta PİH açısından da değerlendirilmeli, *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* NAAT ile araştırılmalıdır^[24]. Birleşik Krallık, Avrupa ve Avustralya kılavuzlarında PİH semptom ve bulguları olan kişilerde *M. genitalium*'un mültepleks

NAAT paneli içinde yer alması önerilmektedir^[6]. Mukopürülan servisit şikayet ve bulguları, özellikle de koitus sonrası kanama şikayeti olan kişilerde *M. genitalium* araştırılması önerilmektedir^[7]. CDC 2021 CYBİ tedavi kılavuzu sadece inatçı veya tekrarlayan hastalıkta *M. genitalium* için test yapılmasını önermektedir^[13]. Gram boyamada PMNL saptanması servisit tanısı için yeterli değildir. PİH tanısı yukarıda belirtilen semptom ve bulguların varlığı ile birlikte altta belirtilen ek kriterlerden en az birinin varlığı ile daha spesifik hale gelir; vücut sıcaklığının $>38.3^{\circ}\text{C}$ olması, servikal akıntı (pürülan veya mukopürülan), servikal kanamaya yatkınlık, direkt mikroskopide bol PMNL saptanması, eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artış, C-reaktif protein (CRP) artışı, servikal sürüntü örneğinde *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* infeksiyonu saptanması^[13,26].

M. genitalium Kimlerde Aranmalıdır?

Mikroskopi, kültür, seroloji gibi geleneksel mikrobiyolojik yöntemler *M. genitalium* infeksiyonunun tanısında yol gösterici değildir^[13]. Mikrobiyolojik tanıda NAAT kullanılmaktadır. NAAT ile antibiyotik direnç genlerini belirlemek de mümkün hale gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA)'nın onayladığı NAAT testlerinin sensitivitesi %78-100, spesifitesi %96-99 olarak saptanmıştır^[3]. Erkeklerde üretral sürüntü örneği veya 10-20 mL ilk akım idrarı ile yapılan NAAT'nin sensitivitesi benzerdir. Kadınlarda NAAT uygulamasında vajinal sürüntü, endoservikal sürüntü ve ilk akım idrar örnekleri kullanılabilir ancak vajinal sürüntü örneğinin diğer örneklerle göre daha uygun örnek türü olduğu bildirilmektedir^[3].

CDC 2021 CYBİ tedavi kılavuzu; ampirik tedaviye rağmen inatçı veya tekrarlayan üretrit, servisit veya PİH semptomları ile başvuran hastaların *M. genitalium* açısından NAAT ile taranmasını önermektedir. Teste ulaşabiliyorsa makrolid direnci de NAAT ile araştırılmalıdır. NAAT imkanı olmayan koşullarda inatçı veya tekrarlayan üretrit, servisit veya PİH düşünülen hastalarda tedavi planlaması sırasında *M. genitalium* göz önünde bulundurulmalıdır^[3,13].

BASHH 2018 *M. genitalium* kılavuzuna göre NGU saptanan erkekler, PİH saptanan kadınlar, *M. genitalium* saptanan kişilerin partnerleri

M. genitalium için test edilmelidir. Mukopürülan servisit şikayet ve bulguları özellikle de koitus sonrası kanama şikayeti olanlar, epididimit tanısı alanlar ve cinsel temasa bağlı proktit saptanan kişiler de *M. genitalium* için taranmalıdır şeklinde önerilmektedir. Asemptomatik bireyler için rutin tarama önerilmemektedir^[7,28]. CDC 2021 CYBİ tedavi kılavuzu, reinfeksiyon riskinin partner tedavisi ile azaldığını gösteren yeterli çalışma olmaması sebebi ile asemptomatik partnerin taranmasını önermemektedir^[13]. Buna karşın Birleşik Krallık, Avrupa ve Avustralya kılavuzları inatçı veya tekrarlayan semptomla gelen hastaların partnerlerinin, *M. genitalium* saptanan hastaların partnerlerinin *M. genitalium* açısından NAAT ile tetkik edilmesini önermektedir. Partner taramalarında inkübasyon süresi net olarak tanımlanmamış olmakla beraber, 60 gün öncesine kadar cinsel öykünün göz önünde bulundurulması önerilir^[3]. Risk grubunda olsa bile asemptomatik kişilere tedavi vermenin PİH'i, gebelikle ilgili komplikasyonları ve HIV bulaşını önlediğine dair kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle asemptomatik kişilerin *M. genitalium* açısından taranması önerilmemektedir^[23]. İrlanda'da 2018-2019 yılları arasında yürütülen bir çalışmada semptomatik kadınlarda *M. genitalium* infeksiyonu sıklığı %0.77 saptanmış, geniş tabanlı toplum taramasına gerek olmadığı sonucuna varılmıştır^[31].

Tedavi

Üretrit, servisit veya PİH kliniği ile gelen hastalarda etkenin bilinmediği koşullarda ampirik tedavi verilmektedir. Tedavi en sık karşılaşılan etken olan *C. trachomatis*'i kapsamakta ve tedavide doksisisiklin (2 x 100 mg, yedi gün) veya azitromisin (1 gr, tek doz) önerilmektedir. *M. genitalium* açısından yedi günlük doksisisiklin tedavisi bakteri yükünü azaltsa da mikrobiyolojik yanıt %30-40 oranında düşük kalmaktadır^[13]. Bununla birlikte azitromisin direnci tedavi başarısızlığına neden olacak kadar yüksek düzeydedir. Bu sebeplerle inatçı veya tekrarlayan semptomlarla gelen, tedavi başarısızlığı gözlenen hastalarda *M. genitalium* tetkik edilmeli, tedavi süreçleri gözden geçirilmelidir. İlk başvuruda *M. genitalium* saptamaya yönelik test yapılmadıysa test yapılmalı, test sonucuna göre tedavi planlanmalıdır.

M. genitalium'ün hücre duvarı olmaması sebebi ile hücre duvarı sentez inhibitörleri tedavide kullanılmamaktadır. CDC 2021 CYBİ tedavi kılavuzu üretrit tedavi planının makrolid direnç testi yapıp yapılmamasına göre belirlenmesini önermektedir. İlk önce yedi gün doksisisiklin (2 x 100 mg) tedavisi sonrasında makrolid duyarlı olması durumunda üç gün azitromisin (ilk gün 1 gr, ardından iki gün 1 x 500 mg); makrolid dirençli olması veya direnç testi yapılamayan durumda yedi gün moksifloksasin (1 x 400 mg) verilmesi önerilmektedir. Doksisisiklinin ilk yedi gün verilmesi ile bakteri yükünün azaltıldığı, ardından uygulanan tedavi ile organizmadan arınmanın hızlandığı gösterilmiştir^[3]. PİH için önerilen rutin tedaviler *M. genitalium* için etkisiz kalmaktadır. Klinik olarak tanı konulduğunda başlanan doksisisiklin (2 x 100 mg) tedavisinin 14 güne tamamlanması, *M. genitalium* saptanması durumunda tedaviye moksifloksasin (1 x 400 mg) eklenmesi ve 14 gün verilmesi önerilir^[13]. BASHH 2018 *M. genitalium* kılavuzu komplike olmayan hastalarda moksifloksasin tedavisinin 10 gün süreyle verilmesini, komplike hastalarda (PİH veya epididimit gibi) moksifloksasin tedavisinin 14 güne çıkarılmasını önermektedir^[7,14].

Doksisisiklin, NGU tedavisinde rutin kullanılmasına rağmen tek başına kullanıldığında *M. genitalium* için tedavi başarısı %30-40 oranındadır^[3]. Doksisisiklin direncinde artış gözlenmemektedir^[30]. Daha önceki yıllarda *M. genitalium* tedavisinde azitromisin ilk önerilen antibiyotik iken 23S rRNA geninde oluşan nokta mutasyonu ile makrolid direnci gözlenmektedir^[7]. Bir sistemik derleme ve meta-analizde 2019 yılına kadar 21 farklı ülkede yapılan 57 çalışma değerlendirilmiş ve *M. genitalium* makrolid direncini gösteren mutasyonun 2016-2017 yıllarındaki prevalansı, 2010 yılından önceki döneme göre %10 artış göstermiş, %51.4 olarak saptanmıştır^[32]. Avrupa bölgesinde 2012-2018 yılları arasında birçok ülkede %50'yi geçen oranlarda makrolid direnci saptanmıştır^[33]. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada azitromisin direnci %73, Avustralya'da MSM grubu kişilerde azitromisin direnci %82 olarak tespit edilmiştir^[7]. Moksifloksasin etkinliğini inceleyen bir meta-analizde mikrobiyolojik yanıtın %96 olduğu bildirilmiştir^[34]. Florokinolon direnci

DNA giraz (*gyrA* ve *gyrB*) ve DNA topoizomeras (*parC* ve *parE*) gen bölgelerindeki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır^[7]. Bu mutasyonların saptanması florokinolon tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur^[3]. Yirmi beş çalışmadan oluşan bir sistemik derlemede *M. genitalium* tespit edilen izolatların %7.7'sinde florokinolon ilişkili dirençten sorumlu mutasyon saptanmıştır^[3]. Avrupa bölgesinde yapılan bir başka derlemede direnç oranı %5 olarak saptanmıştır^[33]. Kullanımın yaygın olduğu Asya Pasifik bölgesinde direnç oranları daha yüksektir^[7]. Direnç gelişiminin yanısıra QT uzaması, kalıcı nörolojik veya iskelet sistemi yan etkileri, moksifloksasin kullanımını sınırlandıran diğer faktörlerdir^[3]. Florokinolon ve azitromisin dirençli olgularda protein sentez inhibitörü olan pristnamisin tedavisinin %95'ten fazla başarı sağladığı bildirilmektedir^[7]. Bir diğer dördüncü kuşak florokinolon olan sitafloksasin, moksifloksasine dirençli olgularda kullanılmaktadır^[7]. Genişletilmiş spektrumlu floroketolid grubunda olan solitromisin, azitromisin dirençli olgularda teorik olarak umut vadetmektedir ancak daha çok klinik çalışma ile etkinliğinin kanıtlanmasına ihtiyaç vardır^[7].

Takip

CDC 2021 CYBİ tedavi kılavuzu tedavi sonrası asemptomatik olan kişilerde kontrol tetkiki önermemektedir^[13]. BASHH 2018 *M. genitalium* kılavuzu tedavi başlangıcından beş hafta sonra yapılan kontrol tetkiki ile organizmanın vücuttan arındığının gösterilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır^[7,28].

SONUÇ

M. genitalium sıklıkla asemptomatik seyretmekle birlikte genitöüriner semptomlara neden olan cinsel yolla bulaşan bir bakteridir. Erkeklerde üretrit, kadınlarda servisit ve PİH arasında ilişki gösterilmiştir. Mikrobiyolojik tanıda NAAT kullanımı önerilmektedir. Asemptomatik bireylerin rutin taranması önerilmezken; inatçı veya tekrarlayan üretrit, servisit veya PİH semptomları ile başvuran hastaların *M. genitalium* açısından NAAT ile taranması önerilir. Tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı direnç önemli düzeydedir. Doksisisiklin etkinliği %30-40 oranındadır, dirençte artış yoktur. Makrolid ve moksifloksasin direnci

takip edilmelidir. Tedaviye yol göstermek açısından günümüzde direnç testleri önem kazanmıştır^[13,30].

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: From chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011;24(3):498-514. <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-11>
2. Manhart LE. *Mycoplasma genitalium*: An emergent sexually transmitted disease? *Infect Dis Clin North Am* 2013;27(4):779-92. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.08.003>
3. David H, Martin M. *Mycoplasma genitalium* infection in males and females. In: TW P, editor. *UpToDate*. Last updated: Nov 05, 2021 ed. Waltham, MA: UpToDate.
4. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, Rose DL. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981;1(8233):1288-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)92461-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)92461-2)
5. McGowin CL, Annan RS, Quayle AJ, Greene SJ, Ma L, Mancuso MM, et al. Persistent *Mycoplasma genitalium* infection of human endocervical epithelial cells elicits chronic inflammatory cytokine secretion. *Infect Immun* 2012;80(11):3842-9. <https://doi.org/10.1128/IAI.00819-12>
6. Horner PJ, Martin DH. *Mycoplasma genitalium* infection in men. *J Infect Dis* 2017;216(suppl_2):S396-S405. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix145>
7. Pinto-Sander N, Soni S. *Mycoplasma genitalium* infection. *BMJ* 2019;367:l5820. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5820>
8. Cazanave C, Manhart LE, Bebear C. *Mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogen. *Med Mal Infect* 2012;42(9):381-92. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2012.05.006>
9. Svenstrup HF, Dave SS, Carder C, Grant P, Morris-Jones S, Kidd M, et al. A cross-sectional study of *Mycoplasma genitalium* infection and correlates in women undergoing population-based screening or clinic-based testing for Chlamydia infection in London. *BMJ Open* 2014;4(2):e003947. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003947>
10. Walker J, Fairley CK, Bradshaw CS, Tabrizi SN, Twin J, Chen MY, et al. *Mycoplasma genitalium* incidence, organism load, and treatment failure in a cohort of young Australian women. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1094-100. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1210>
11. Manhart LE, Holmes KK, Hughes JP, Houston LS, Totten PA. *Mycoplasma genitalium* among young adults in the United States: An emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health* 2007;97(6):1118-25. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2005.074062>
12. Sonnenberg P, Ison CA, Clifton S, Field N, Tanton C, Soldan K, et al. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16-44 years: Evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Int J Epidemiol* 2015;44(6):1982-94. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv194>
13. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(4):1-187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>
14. Hjorth SV, Bjornelius E, Lidbrink P, Falk L, Dohn B, Berthelsen L, et al. Sequence-based typing of *Mycoplasma genitalium* reveals sexual transmission. *J Clin Microbiol* 2006;44(6):2078-83. <https://doi.org/10.1128/JCM.00003-06>
15. Bachmann LH. Urethritis in adult males. In: TW P, editor. *UpToDate*. Last updated: Oct 07, 2021 ed. Waltham, MA: UpToDate.
16. Bachmann LH, Kirkcaldy RD, Geisler WM, Wiesenfeld HC, Manhart LE, Taylor SN, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection, antimicrobial resistance mutations, and symptom resolution following treatment of urethritis. *Clin Infect Dis* 2020;71(10):e624-e32. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa293>
17. Bissessor M, Tabrizi SN, Bradshaw CS, Fairley CK, Hocking JS, Garland SM, et al. The contribution of *Mycoplasma genitalium* to the aetiology of sexually acquired infectious proctitis in men who have sex with men. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(3):260-5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.016>
18. Alain Meyrier TF. Acute bacterial prostatitis. In: TW P, editor. *UpToDate*. Last updated: Oct 25, 2021. ed. Waltham, MA: UpToDate.
19. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996;34(12):3120-8. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.12.3120-3128.1996>
20. Myron S Cohen ACS. Approach to infectious causes of dysuria in the adult man. In: TW P, editor. *UpToDate*. Last updated: Sep 20, 2021. ed. Waltham, MA: UpToDate.
21. Ito S, Tsuchiya T, Yasuda M, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. Prevalence of genital mycoplasmas and ureaplasmas in men younger than 40 years-of-age with acute epididymitis. *Int J Urol* 2012;19(3):234-8. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02917.x>
22. Chrisment D, Machelart I, Wirth G, Lazaro E, Greib C, Pellegrin JL, et al. Reactive arthritis associated with *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;77(3):278-9. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.015>
23. Golden MR, Workowski KA, Bolan G. Developing a public health response to *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis* 2017;216(Suppl 2):S420-S6. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix200>

24. Anna Maya Powell PN. Acute cervicitis. In: TW P, editor. UpToDate, 2021. ed. Waltham, MA: UpToDate.
25. Casin I, Vexiau-Robert D, De La Salmoniere P, Eche A, Grandry B, Janier M. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* in the lower genitourinary tract of women attending a sexually transmitted disease clinic in Paris, France. *Sex Transm Dis* 2002;29(6):353-9. <https://doi.org/10.1097/00007435-200206000-00008>
26. Jonathan Ross MRC. Pelvic inflammatory disease: Clinical manifestations and diagnosis. In: TW P, editor. UpToDate. Last updated:2021. ed. Waltham, MA: UpToDate.
27. Short VL, Totten PA, Ness RB, Astete SG, Kelsey SF, Haggerty CL. Clinical presentation of *Mycoplasma genitalium* infection versus *Neisseria gonorrhoeae* infection among women with pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 2009;48(1):41-7. <https://doi.org/10.1086/594123>
28. Soni S, Horner P, Rayment M, Pinto-Sander N, Naous N, Parkhouse A, et al. British association for sexual health and HIV national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium* (2018). *Int J STD AIDS* 2019;30(10):938-50. <https://doi.org/10.1177/0956462419825948>
29. 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;27(11):928-37. <https://doi.org/10.1177/0956462416648585>
30. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(5):641-50. <https://doi.org/10.1111/jdv.17972>
31. Brehony C, Eogan M, Lambert JS, Drew RJ. Evaluation of molecular testing for *Mycoplasma genitalium* for symptomatic women. *Ir J Med Sci* 2022 Aug;191(4):1771-5. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02782-1>
32. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, Jensen JS, Unemo M, Murray G, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20(11):1302-14. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30154-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30154-7)
33. Fernandez-Huerta M, Barbera MJ, Serra-Pladevall J, Esperalba J, Martinez-Gomez X, Centeno C, et al. *Mycoplasma genitalium* and antimicrobial resistance in Europe: A comprehensive review. *Int J STD AIDS* 2020;31(3):190-7. <https://doi.org/10.1177/0956462419890737>
34. Li Y, Le WJ, Li S, Cao YP, Su XH. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating *Mycoplasma genitalium* infection. *Int J STD AIDS* 2017;28(11):1106-14. <https://doi.org/10.1177/0956462416688562>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Pınar ZARAKOLU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye
E-posta: zarakolu@hacettepe.edu.tr