INFEKTOL GLASN 2022;42(3):86-107
https://doi.org/10.37797/ig.42.3.2

Pregledni rad | Review paper

Mycoplasma genitalium: cjelovit pregled s posebnim osvrtom na antimikrobnu rezistenciju i najnovije protokole liječenja

Mycoplasma genitalium: a complete overview with special reference to antimicrobial resistance and recent treatment protocols

Tian Košar[1], Sunčanica Ljubin-Sternak[1,2]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[2] Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar", Zagreb

Ključne riječi:
spolno prenosive bolesti
Mycoplasma genitalium
antimikrobna rezistencija
azitromicin
kinoloni

Keywords:
sexually transmitted diseases
Mycoplasma genitalium
antimicrobial resistance
azithromycin
quinolones

Sažetak

Rod *Mycoplasma* čini velik broj vrsta koje kao komenzali ili patogeni žive na sluznicama ljudi i životinja. Ova se skupina bakterija razlikuje od ostalih prokariota po odsutnosti stanične stijenke, zbog čega su svi pripadnici intrinzično rezistentni na antibiotike koji blokiraju sintezu peptidoglikana.

Mycoplasma genitalium (*M. genitalium*) emergentni je patogen i danas poznati uzročnik spolno prenosivih infekcija. Zbog reduciranoga genoma i značajnih restrikcija u metabolizmu, ova se bakterija izrazito teško kultivira te izravno ovisi o domaćinu kako bi preživjela. Ona posjeduje nekoliko čimbenika virulencije koji joj omogućuju prilagodbu na parazitski način života, od kojih je najvažnija terminalna struktura s adhezinima.

Kao uzročnik spolno prenosivih infekcija, *M. genitalium* prenosi se izravnim kontaktom sluznica zaraženih osoba. Povećanu učestalost zaraze nalazimo u određenim rizičnim skupinama, dok je prevalencija u općoj populaciji niska. Najčešći sindromi koje ova mikoplazma uzrokuje jesu negonokokni uretritis, cervicitis te upalna zdjelična bolest, a perzistentna infekcija može dovesti do neplodnosti u oba spola. Sve do razvoja molekularnih metoda, dijagnostika ove bakterije bila je gotovo nemoguća.

Sindromsko liječenje navedenih infekcija jednokratnom dozom azitromicina potaknulo je selekciju sojeva rezistentnih na makrolide i njihovo ubrzano širenje, posebice među visoko rizičnim populacijama. Posljedično, dolazi do povećane upotrebe moksifloksacina u liječenju infekcija uzrokovanih ovom bakterijom. Međutim, ubrzo je prepoznat i gen za rezistenciju na fluorokinolone, a sve se češće bilježi i kombinirana rezistencija na oba antibiotika. Zbog toga se javlja potreba za revizijom postojećih terapijskih opcija, kao i redovit nadzor nad rezistentnim sojevima u populaciji. U konačnici, mikrobiološka pretraga na *M. genitalium* treba biti dio dijagnostičkog protokola kod sumnje na spolno prenosivu infekciju, uz uvođenje obveznoga kontrolnog testa za procjenu uspješnosti po završetku liječenja, kako bi se suzbilo daljnje širenje rezistencije.

Primljeno: 21-07-2023
Received: 21-07-2023

Prihvaćeno: 19-10-2023
Accepted: 19-10-2023

Summary

The genus *Mycoplasma* encompasses a large number of species that live as commensals or pathogens on the mucous membranes of humans and animals. This group of bacteria distinguishes itself from other prokaryotes by the absence of a cell wall, rendering all its members intrinsically resistant to antibiotics that inhibit peptidoglycan synthesis.

Mycoplasma genitalium (*M. genitalium*) is an emerging pathogen and a recognized cause of sexually transmitted infections. Due to its reduced genome and significant metabolic restrictions, cultivating this bacterium is extremely challenging, and it directly relies on the host for survival. It possesses several virulence factors that enable it to adapt to a parasitic way of life, with the terminal organelle being the most important among them.

As a causative agent of sexually transmitted infections, *M. genitalium* spreads through direct contact between the mucous membranes of infected individuals. Increased infection rates are observed in specific high-risk groups, while its prevalence in the general population remains low. The most common syndromes associated with this mycoplasma are non-gonococcal urethritis, cervicitis, and pelvic inflammatory disease, with persistent infection potentially leading to infertility in both sexes. Molecular diagnostic methods revolutionized the detection of this bacterium, which was previously exceedingly challenging.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Sunčanica Ljubin-Sternak, prim. dr. med.
Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar"
Mirogojska 16, 10000 Zagreb
e-pošta: sljsternak@stampar.hr

A single dose of azithromycin used as a syndromic treatment has led to the selection and rapid spread of macrolide-resistant strains, particularly among the high-risk populations, consequently increasing the use of moxifloxacin. However, the emergence of fluoroquinolone resistance genes has been recognised, and combined resistance to both antibiotics is increasingly being reported. Therefore, existing therapeutic options should be reevaluated and regular surveillance of resistant strains in the population should be implemented. Ultimately, this bacterium should be included in the diagnostic protocol for the management of sexually transmitted infections, along with the introduction of mandatory test of cure to assess treatment success to curb further resistance spread.

Uvod

Rod *Mycoplasma*, iz porodice *Mycoplasmataceae*, obuhvaća brojne vrste bakterija koje su prepoznate kao komenzali ili patogeni u ljudi i životinja. U čovjeka, ove bakterije obično obitavaju na sluznicama respiratornog i spolno-mokraćnog sustava. Genitalne mikoplazme prvenstveno nastanjuju spolno-mokraćni sustav, a za kliničku medicinu značajne su *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) i srodne im ureaplazme.[1] Druge genitalne mikoplazme: *Mycoplasma fermentans, Mycoplasma penetrans, Mycoplasma primatum i Mycoplasma spermatophilum* smatraju se nepatogenim stanovnicima spolno-mokraćnog sustava i nisu klinički značajne u imunokompetentnih osoba.[1]

Za razliku od ostalih bakterija, pripadnici ove porodice ne sadrže staničnu stijenku. Uz to, citoplazmatska im membrana sadrži visok udio sterola. Zahvaljujući dvjema navedenim osobinama, ove su bakterije posebnost prokariotskoga svijeta. Nadalje, odsutnost stanične stijenke donijela im je određene karakteristike koje im omogućavaju preživljavanje i prilagodbu na parazitski način života. To je u prvom redu intrinzična otpornost na antibiotike koji inhibiraju sintezu peptidoglikana, kao što su β-laktami i glikopeptidni antibiotici. Važnost ove otpornosti na navedene skupine antimikrobnih lijekova dodatno je naglašena činjenicom da se radi o antibioticima niske toksičnosti, koji imaju brojne skupine lijekova, kao i da su to najčešće korišteni antibiotici.[1]

Budući da nemaju stanične stijenke, mikoplazme se ne mogu klasificirati bojenjem po Gramu. Isto tako, zbog odsutnosti stijenke, stanice pokazuju značajan pleomorfizam, što onemogućava morfološku podjelu bakterija. Međutim, sekvenciranje i analiza 16S rRNA pokazala je kako se ovaj rod bakterija razvio iz zajedničkog gram-pozitivnoga pretka. Prema tome je postavljena teorija redukcijske evolucije, što znači da se razvojem novih vrsta bakterijski kromosom smanjivao i tako postupno gubio gene, kao one za sintezu stanične stijenke, što je razlog zašto danas neke mikoplazme imaju toliko reducirani genom.[2]

M. genitalium je prvi put izolirana 1981. godine iz uretralnih obrisaka dvojice muškaraca s negonokoknim uretritisom (NGU, engl. *nongonococcal urethritis*) te je temeljem osnovnih zajedničkih osobina utvrđeno da se radi o mikoplazmama. Međutim, daljnjom analizom otkriveno je kako ove bakterije ne reagiraju s protutijelima razvijenima za otkrivanje do tada poznatih pripadnika ovoga roda.[3] Stoga je utvrđeno da se radi o novootkrivenoj vrsti koja naseljava spolno-mokraćni sustav, a koja će s vremenom biti prepoznata kao jedan od najznačajnijih uzročnika spolno prenosivih bolesti.

Osnovne osobine i čimbenici virulencije *M. genitalium*

Kao ni ostali pripadnici porodice *Mycoplasmataceae*, ni *M. genitalium* ne posjeduje staničnu stijenku. To za posljedicu ima raznolikost oblika među različitim vrstama. Ono što obilježava *M. genitalium* jest postojanje terminalne strukture, posebnog kompleksa proteina na jednom kraju stanice. Zahvaljujući tomu, bakterije ove vrste poprimaju neuobičajen izgled poput boce. Iako nije specifična za jednu vrstu, terminalna struktura predstavlja jedan od najvažnijih čimbenika patogenosti za ovu bakteriju budući da joj omogućava pokretljivost, ali i prianjanje na epitelne stanice spolno-mokraćnog sustava.[4]

Genom *M. genitalium* sadrži svega 580 kb te se tako smatra najmanjim genomom u bakterija koje se mogu samostalno razmnožavati.[5] U njemu postoji oko 470 gena koji su ključni za njezino preživljavanje. Međutim, redukcija u veličini genetskog materijala dovela je do značajnih restrikcija metabolizma. Upravo je to jedan od razloga zbog kojih se ova bakterija teško uzgaja na hranjivim podlogama, a kako joj nedostaju gotovo svi važni enzimi za sintezu aminokiselina, *de novo* sintezu nukleinskih kiselina te biosintezu masnih kiselina, *M. genitalium* ovisi o svojem domaćinu kako bi preživjela.[4]

Iako je prvi put izolirana iz obrisaka uretre dvojice muškarca u 1981., prošlo je skoro deset godina dok se nisu razvile pouzdane metode detekcije *M. genitalium* kako bi se mogla potvrditi uzročnikom spolno prenosivih bolesti.[6] Danas se zna da je njezina veza s razvojem infekcije spolno-mokraćnog sustava neupitna, međutim način na koji infekciju uzrokuje i dalje nije u potpunosti razjašnjen. Posebno je zanimljiva činje-

nica kako uspijeva uspostaviti zarazu usprkos malom genomu i ograničenom metabolizmu. Unatoč tomu, razvila je nekoliko čimbenika virulencije koji joj omogućuju preživljenje, izbjegavanje imunološkog sustava domaćina, pa čak i uspostavu perzistentne infekcije.[7,8] Najznačajniji čimbenici su sposobnost adhezije, antigenska varijacija, sinteza enzima te fakultativna unutarstanična lokalizacija.[9,10]

Adhezija za stanice genitourinarnoga sustava temeljna je sposobnost mikoplazme te primarni faktor za uspostavu kolonizacije. Ovaj je proces posredovan proteinima, od kojih se većina nalazi na terminalnoj strukturi, što pokazuje koliko važnu ulogu taj dio stanice igra u patogenezi. Upravo je i na njoj najveća koncentracija dva najvažnija adhezina, P140 (MgPa) i P110 (MgPc). Uloga je proteina P140 vezanje za stanične receptore, dok P110 tu vezu dodatno stabilizira.[10] Međutim, receptori koji vežu adhezine još uvijek nam nisu poznati, iako istraživanja pokazuju nekoliko mogućih kandidata, kao što su ciklofilin A i histon H2B.[11-13] Uz navedene adhezine, posebno treba istaknuti i proteine gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenazu (GAPDH, engl. *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*) i piruvat dehidrogenazu (PDH, engl. *pyruvate dehydrogenase*) koje *M. genitalium* izražava na svojoj staničnoj membrani. Iako su ti proteini iznimno važni u metabolizmu stanice, prepoznato je da imaju i mogućnost vezanja za mucin, što bakteriji može predstavljati alternativni način adhezije koja nije posredovana terminalnom strukturom.[14] Ovakva sposobnost promjene funkcije proteina ovisno o njihovoj lokalizaciji u stanici pokazuje kako *M. genitalium* maksimalno iskorištava svoj ograničeni genom u svrhu povećanja patogenosti i preživljenja.[10]

Osim adhezije, P140/P110 kompleks mikoplazmi omogućava dodatna svojstva kojima izbjegava imunološki sustav, a to su pokretljivost te ulazak u stanice domaćina.[4,6,10] Pokretljivost je u mikoplazmama kompleksan proces čiji mehanizam i dalje nije u potpunosti objašnjen. Stanica mikoplazmi ne sadržava bičeve ni srodne organele koje omogućuju pokretanje pa se smatra da veliku ulogu u tom procesu ima terminalna struktura s adhezinima i posebno organiziranim podležećim citoskeletom.[10,15,16] P140/P110 kompleks važan je jer posreduje hvatanje, vezanje i otpuštanje bakterijske stanice kretnjama nalik stonozi, a što joj omogućava klizanje i penetraciju kroz mukozni sloj do epitelnih stanica.[4,10,15] Osim toga, taj kompleks omogućava internalizaciju bakterije u stanice domaćina.[6,17] Iako se prije vjerovalo da je *M. genitalium* lokalizirana isključivo ekstracelularno na sluznicama te da su njena citotoksična svojstva posredovana aktivacijom imunološkog sustava, danas se zna da je ulazak u epitelne stanice jedan od važnih čimbenika virulencije. Po ulasku u stanicu, mikoplazma se tipično lokalizira perinuklearno, ali može prodrijeti i u samu jezgru gdje uzrokuje degradaciju stanične DNA i tako potiče morfološke promjene nalik apoptozi.[10,17] Naime, *M. genitalium* na svojoj membrani izražava protein MG186 koji ima funkciju nukleaze ovisne o kalcijevim ionima.[18] Iako je jedan od rijetkih enzima koje bakterija sintetizira, navedena joj je nukleaza od iznimne važnosti za preživljenje budući da procesom razgradnje nukleinskih kiselina dobiva vrijedne supstrate potrebne za sintezu vlastitog genoma. Također, cijepanjem nukleinskih kiselina omogućena joj je razgradnja neutrofilnih izvanstaničnih zamki (NETs, engl. *neutrophil extracellular traps*), posebnih struktura nalik mrežama koje čini stanična DNA, a u koju su uloženi različiti peptidi i proteini koji pokazuju antimikrobnu aktivnost.[19] NETs-ove luče neutrofili u svrhu obrane od izvanstaničnih patogena, a mogućnost razgradnje DNA komponente ovih struktura omogućava mikoplazmi da izbjegne imunološki odgovor, čime povećava vlastitu patogenost.[10,18,19] Uza sve navedeno, intracelularna lokalizacija također je poznati mehanizam izbjegavanja domaćinova imunološkog sustava, kao i zaštita od djelovanja antibiotika, a dodatno omogućava uspostavljanje perzistentne infekcije koja je kod mikoplazmi opisana.[6,10,20]

Patogeneza infekcije

Vezanje bakterija na epitelne stanice spolno-mokraćnog sustava potiče lučenje raznih proupalnih citokina koji započinju snažan imunološki odgovor.[20] Budući da do sada nisu otkriveni specifični toksini ili čimbenici virulencije koje mikoplazme luče, primarnim pokretačima tog odgovora smatraju se lipoproteini koje bakterije izražavaju na svojim membranama.[4] Ti lipoproteini imaju mogućnost aktivacije NF-κB signalnoga puta vežući se za receptore nalik na Toll 2 i 6 (TLR, engl. *toll-like receptors*), a konačni odgovor je lučenje interleukina 6, 7 i 8, čimbenika stimulacije granulocita-makrofaga (GM-CSF, engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) te čimbenika koji privlači monocite (MCP-1, engl. *monocyte chemoattractant protein-1*).[20,21] Kao posljedica toga, dolazi do mobilizacije stanica imunološkog sustava, u prvom redu polimorfonuklearnih leukocita i makrofaga, u svrhu obrane domaćina, a ujedno ta snažna proupalna reakcija navedenih imunoloških stanica dovodi do destrukcije zdravoga tkiva.[6,20] U daljnjem tijeku infekcije razvijaju se protutijela klase IgA i IgG na glavne adhezine stanične membrane, koja sprječavaju adheziju, onemogućuju pokretanje bakterije te pojačavaju opsonizaciju.[4,22] Međutim, *M. genitalium*

je razvila sposobnost smanjenja učinka protutijela procesom antigenske varijacije koja pogađa upravo adhezine P140 i P110 kao najimunogeničnije dijelove stanice.[10,23] Homolognom rekombinacijom specifičnih DNA sekvenci dolazi do promjene slijeda nukleotida, a time i do promjene antigenske strukture adhezina. Posljedica toga je smanjenje specifičnosti i avidnosti već stvorenih protutijela uz gubitak njihove obrambene funkcije. Nadalje, osim promjena antigenske strukture, u mikoplazmi spontano dolazi i do fazne varijacije u kojoj se smanjuje izražaj navedenih adhezina.[24] Iako takvo svojstvo umanjuje djelovanje humoralne imunosti, gubitkom adhezina smanjuje se i mogućnost prianjanja za epitelne stanice, kretanja i internalizacije u stanice domaćina.[10,17] Ovakav gubitak adhezina može biti i povoljno svojstvo jer bakteriji omogućava brzo oslobađanje od epitelnih stanica i lakše širenje, bilo na udaljenije mjesto istoga domaćina ili na drugog domaćina, a ako je lokalizirana intracelularno, služi kao mehanizam očuvanja energije i supstrata budući da se ne troše na sintezu ovih proteina.[24] U konačnici, obranu od humoralne imunosti, osim već spomenute unutarstanične lokalizacije, mikoplazmi omogućava i kompleks proteina M (MG281) i Duf3. Protein M je pokazao posebnu sposobnost vezanja i λ i κ lanaca imunoglobulina, dok funkcija Duf3 i dalje nije do kraja objašnjena.[25] Međutim, primarna mu je struktura nalik MIP proteinu iz MIB-MIP kompleksa srodnih ureaplazma, a koji ima funkciju proteaze koja cijepa imunoglobuline klase G.[26] Zbog navedenoga se vjeruje kako su i proteini M i Duf3 važni u izbjegavanju imunološkog odgovora jer stvaraju kompleks koji može uništavati domaćinova protutijela.[10]

Osim navedenih, u mikoplazmi je prepoznat još jedan zanimljivi čimbenik koji može doprinijeti izbjegavanju imunološkog odgovora – biofilm. Biofilm je složena zajednica bakterija vezana za neku površinu supstrata i ukomponirana u posebno strukturiran izvanstanični matriks koji same bakterije luče.[27] Ovakav oblik organizacije omogućava im opstanak budući da su zaštićene od negativnih utjecaja okoliša, posebice antibiotika, a omogućava im i periodičko otpuštanje planktonskih formi, čime se potiče daljnje širenje kroz organizam domaćina.[27] U *M. genitalium* pronađen je poli-N-acetilglukozamin kao ekstracelularna polimerna tvar koja podržava formiranje biofilma, uočena je promjena fenotipa bakterija tipična za navedenu strukturu te je opisana pojačana otpornost na antibiotike kod formiranog biofilma.[28] Iako je navedeno za sada dokazano *in vitro*, važno je razmišljati o mogućnosti razvoja biofilma kao jednom od mehanizama uspostave perzistentnih infekcija, ali i mehanizma razvoja antimikrobne rezistencije.

Epidemiologija

Zbog dugotrajne i otežane kultivacije na hranjivim medijima, detekcija *M. genitalium* u uzorcima nije bila jednostavna. Stoga su epidemiološka istraživanja postala moguća, a i značajno su olakšana, uvođenjem testova zasnovanih na metodama umnažanja nukleinskih kiselina (NAATs, engl. *nucleic acid amplification tests*).[6] Isto tako, korištenje molekularnih metoda detekcije uzročnika omogućilo je i jednostavnije uzorkovanje te je analiza obrisaka uretre muškaraca zamijenjena analizom sedimenta prvog mlaza urina.[29] Usprkos tomu, istraživanja učestalosti ove bakterije u općoj populaciji su rijetkost, a većinu ispitanika čine simptomatski slučajevi koji se testiraju na spolno prenosive bolesti ili osobe pod povećanim rizikom. Kako je poznavanje učestalosti uzročnika u populaciji važno radi prepoznavanja potrebe i opravdanosti rutinskih probirnih pregleda, posebice među rizičnim skupinama, Baumann i suradnici proveli su sustavni pregled literature i metaanalizu prevalencije *M. genitalium* za različite populacijske skupine.[30] Prema tim podatcima, prevalencija u općoj populaciji visoko razvijenih zemalja iznosi 1,3%, dok je za niže razvijene 3,9%, a podjednaka je u oba spola. Za razliku od opće populacije, učestalost je značajno veća u visokorizičnim skupinama i na globalnoj razini kreće se od 9% do preko 50%.[30-32]

Rizični čimbenici za razvoj infekcije slični su kao i za ostale spolno prenosive bolesti. Na prvome mjestu to su učestalo mijenjanje partnera, mlađa životna dob, rano stupanje u spolne odnose te seropozitivitet na virus humane imunodeficijencije (HIV, engl. *human immunodeficiency virus*), a kao rizične skupine posebno se izdvajaju muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM, engl. *men who have sex with men*) i seksualni radnici (CSW, engl. *commercial sex workers*).[8,30-32] Od navedenih rizičnih čimbenika, najjaču povezanost s infekcijom pokazuje učestalo mijenjanje partnera, posebice ako ih je osoba imala više od tri u zadnjih šest mjeseci, nakon čega slijedi mlađa životna dob (< 30 godina).[30-33] HIV-status također je povezan s povećanim rizikom infekcije, te prevalencija raste i do 10,8% u HIV-pozitivnih među MSM populacijom, s dvostruko većim rizikom za razvoj infekcije.[34,35] Među HIV-negativnom MSM populacijom prevalencija u visoko razvijenim zemljama iznosi 3,7%, a čak 16% među ženama koje rade kao CSW.[7,33] Kao važni zaštitni čimbenici, za muškarce se navodi stupanje u spolne odnose nakon 18. godine, a za žene stabilna veza s jednim partnerom dulja od godinu dana.[33] Zanimljivo je kako u navedenoj studiji Andersena i suradnika upotreba kondoma, kao najčešći oblik protekcije od spolno prenosivih bolesti, nije pokazala

značajnu učinkovitost u zaštiti žena od infekcije *M. genitalium*, kao što niti uzimanje oralnih kontraceptiva nije bilo povezano s većim rizikom od infekcije.[33]

Epidemiološke studije incidencije i prevalencije infekcije uzrokovane bakterijom *M. genitalium* za hrvatsku populaciju su rijetke. Podatci o učestalosti za opću populaciju ne postoje, a postojeća istraživanja provedena su većinom na simptomatskim slučajevima. Prema dostupnim podatcima, prevalencija u muškaraca sa simptomima NGU-a iznosi 2,3 – 6,5%, dok je u neplodnih muškaraca 1,4%.[29,36,37] Kod žena je istraživanje provedeno na cervikalnim brisevima dobivenim od asimptomatskih slučajeva za vrijeme prenatalne obrade u primarnoj ginekološkoj zaštiti, a *M. genitalium* detektirana je u 2,2% slučaja, no u svim je slučajevima otkrivena i bakterija *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*).[38]

Na temelju ovako niske prevalencije u općoj populaciji, uvođenje rutinskih probirnih testiranja u skupinama s niskim rizikom infekcije za sada nije opravdana. Međutim, probir bi trebalo provoditi u visokorizičnih skupina, kao što su simptomatske osobe ili osobe s već prepoznatom infekcijom drugim uzročnikom, s ciljem adekvatnog liječenja, sprječavanja komplikacija i smanjenja razvoja antimikrobne rezistencije.[6,8,30,38-40]

Analiza sojeva *M. genitalium* koji su detektirani u uzorcima prvog mlaza urina (FVU, engl. *first-void urine*) kao i obriscima uretre i cerviksa kod parova pokazala je podudarnost DNA sekvenci, čime je potvrđeno da se bakterija prenosi spolnim putem – izravnim kontaktom između sluznica spolno-mokraćnog sustava.[8,39,41] Nadalje, mikoplazma je detektirana i u obriscima rektuma, što ukazuje na činjenicu da se prenosi i analnim spolnim odnosom, dok se prijenos oralnim spolnim odnosom smatra malo vjerojatnim.[31,39,42,43] Uz izravni kontakt, zanimljiv način prijenosa jest i putem ejakulata, kada se bakterija veže za spermije. U tom slučaju oni služe kao vektori koji mikoplazmu prenose u gornje dijelove ženskoga spolnog sustava, a bakterija ondje zatim uspostavlja infekciju.[44] Vertikalni prijenos s majke na dijete do sada nije bio detaljno istraživan, ali su opisani slučajevi zaraze novorođenčeta ovom mikoplazmom.[45,46]

Klinička slika infekcija uzrokovanih *M. genitalium*

Infekcije u muškaraca

Infekcija uzrokovana *M. genitalium* u muškaraca najčešće se prezentira slikom akutnog uretritisa. U 70% slučajeva, infekcija je simptomatska, a vodeći su simptomi uretralni iscjedak i/ili disurija bez učestalog nagona za mokrenjem.[47] Međutim, sindrom uretritisa u muškaraca može uzrokovati velik broj mikroorganizama, a razlikovanje uzročnika prema kliničkoj slici nije moguće zbog nespecifičnosti simptoma. Neka istraživanja pokazuju da je povezanost između većeg broja partnera i pojave klamidijskog NGU-a veća nego u uretritisa uzrokovanog *M. genitalium*, kao i da je period između zadnjega spolnog odnosa i pojave simptoma gotovo pet puta kraći kod klamidijske infekcije.[48] Ipak, ovi pokazatelji nemaju dovoljno dokaza da bi se samostalno, bez mikrobiološke dijagnostike, mogli koristiti u kliničkoj praksi za postavljanje dijagnoze infekcije uzrokovane *M. genitalium*.[49]

Osim akutnog uretritisa, *M. genitalium* može uzrokovati perzistentne i rekurentne infekcije.[6,8] U istraživanju Wikströma i Jensena, u čak 40% muškaraca dijagnosticiran je perzistentni uretritis nakon liječenja doksiciklinom.[50] Točan mehanizam uspostave takvih infekcija nije jasan, ali zbog velikog broja neuspješnog liječenja i razvoja perzistentnih infekcija, europske smjernice iz 2021. godine preporučuju ponovno testiranje pacijenata u svrhu procjene uspješnosti antimikrobnog liječenja.[39] Nadalje, kao i kod većine drugih spolno prenosivih infekcija, i kod zaraze ovom mikoplazmom smjernice nalažu testiranje te eventualno liječenje trenutnih partnera kako bismo onemogućili reinfekciju među partnerima, spriječili komplikacije i smanjili mogućnost daljnjeg širenja zaraze.[39,50]

Iako je uloga *M. genitalium* u razvoju uretritisa definitivno potvrđena, mogućnost uspostave infekcija ostalih sijela u muškaraca nije jasna. Međutim, razvoj perzistentne infekcije povećava vjerojatnost ascendentnog širenja bakterije i uspostave zaraze i u drugim dijelovima spolno-mokraćnog sustava. Tako je mikoplazma pronađena u ejakulatu, bioptatu te eksprimatu prostate muškaraca sa simptomima kroničnog prostatitisa, a učestalost je dodatno bila povećana u pacijenata koji su prethodno liječeni empirijskom antimikrobnom terapijom za uretritis.[51-53] Uz prostatitis, *M. genitalium* bila je dokazana i u balanopostitisu, čak i bez simptoma akutnog uretritisa, te u akutnom epididimitisu, iako često uz koinfekciju klamidijom.[54,55] Iako se ne može s potpunom sigurnošću tvrditi da je *M. genitalium* uzročnik navedenih infekcija, mogućnost širenja u navedena sijela ipak postoji. Stoga za potpunu eradikaciju uzročnika liječenje treba biti vođeno etiološkim, a ne sindromskim pristupom, čime se pravovremeno prevenira ascendentno širenje.

Kao moguće komplikacije ove infekcije u muškaraca treba spomenuti reaktivni artritis i neplodnost. Reaktivni artritis je u literaturi, kao moguća posljedica infekcije uzrokovane bakterijom *M. genitalium,* opisan kroz nekoliko prikaza slučaja.[56,57] Što se tiče neplodnosti, istraživanja na uzorcima ejakulata utvrdila

su smanjen broj spermija kod muškaraca pozitivnih na *M. genitalium*.[58] Nadalje, vezanje ove bakterije na spermije u velikim količinama može utjecati na njihovu pokretljivost i dovesti do njihove aglutinacije.[44] Iako ove tvrdnje pokazuju kako *M. genitalium* može mijenjati kakvoću sjemene tekućine, druga istraživanja nisu uočila vezu između infekcije i neplodnosti, a ova je bakterija iz kliničkih uzoraka neplodnih muškaraca izolirana u malom broju slučaja.[37,59] Stoga na temelju trenutnih spoznaja nismo u mogućnosti zaključiti o ulozi *M. genitalium* u muškoj neplodnosti.

Infekcije u žena

Za razliku od infekcija u muškaraca koje su većinom simptomatske, infekcije uzrokovane *M. genitalium* u žena nisu praćene simptomima u 40% do 75% slučajeva.[60,61] Ako se jave, najčešće su prijavljeni simptomi promijenjen i pojačan vaginalni iscjedak, bolovi u donjem dijelu abdomena te postkoitalno krvarenje, a tipični su znakovi purulentni eksudat iz endocervikalnoga kanala pri inspekciji i kontaktno cervikalno krvarenje.[62,63] Ove promjene upućuju na infekciju cerviksa, što je ujedno i pandan uretritisu u muškaraca. Iako postoje prijave simptoma uretritisa i cistitisa, kao što su dizurične tegobe i urgencija, infekcija mokraćne cijevi i mokraćnog mjehura ovom mikoplazmom nije dovoljno istražena da bismo je mogli navesti kao uzročnika.[6,39]

Kao i kod uretritisa u muškaraca, i simptomi cervicitisa kod žena jednako su nespecifični. U usporedbi klamidijske i mikoplazmatske infekcije bilježe se isti simptomi, iako kod mikoplazmi s manjom učestalošću. Jedini simptom koji je značajno bio vezan uz cervicitis uzrokovan *M. genitalium* jest postkoitalno krvarenje, međutim ta veza nije toliko snažna da bismo na temelju tog simptoma mogli zaključivati o uzročniku infekcije.[62] Zbog navedenoga je bitno infekciju *M. genitalium* uvrstiti u diferencijalnu dijagnozu cervicitisa, s ciljem pravodobnog liječenja i sprječavanja komplikacija.

Uloga *M. genitalium* u patogenezi upale i poremećaja flore rodnice upitna je. Naime, nekoliko istraživanja je pokazalo korelaciju između bakterijske vaginoze i detekcije ove bakterije, no potvrde kauzalnosti još nema.[64-66] Ipak, valjalo bi napomenuti da je uloga srodne mikoplazme *M. hominis* u patogenezi vaginoze potvrđena.[66] Također, u pokusima *in vitro* uvidjelo se da *M. genitalium* može adherirati i potaknuti upalu u stanicama vaginalne sluznice.[20] Stoga mogućnost izazivanja ovoga sindroma ne možemo sa sigurnošću odbaciti.

Upalna zdjelična bolest (PID, engl. *pelvic inflammatory disease*) skupni je naziv za niz entiteta koji obuhvaća infekcije gornjih dijelova ženskoga spolnog sustava. Infekcije se mogu prezentirati akutnim endometritisom, salpingitisom, tuboovarijskim apscesom te zdjeličnim peritonitisom, a obično su posljedica izravnog širenja bakterije iz donjih dijelova genitalnog sustava.[63] PID je potencijalno životno ugrožavajuće stanje s mogućim teškim komplikacijama kao što su kronična zdjelična bolest, ožiljkivanje jajovoda te njegova opstrukcija, što dovodi do poteškoća sa začećem ili povećanog rizika od ektopične trudnoće.[63,67] Iako je tipično vezan uz bakterije *C. trachomatis* ili *Neisseria gonorrhoeae (N. gonorrhoeae)*, infekcije su često polimikrobne, što otežava samo liječenje.[67] Stoga je dokazivanje *M. genitalium* kao etiološkog uzročnika PID-a teško. Međutim, ova bakterija izolirana je iz uzoraka žena s endometritisom i akutnim salpingitisom, što učvršćuje njezinu vezu s PID-om.[62,67,68] Problem je što, u odnosu na klamidijsku infekciju, kod zaraze ovom mikoplazmom upalni parametri nisu značajno promijenjeni, a sami su simptomi blagi i nespecifični, od kojih su bolovi u donjem dijelu abdomena najčešći.[62,69] Zbog ovoga PID može ostati neprepoznat, a odgađanje liječenja povećava rizik od razvoja već navedenih teških komplikacija. Upravo je zbog toga važno dodatno istražiti načine kojima bi se dijagnosticiranje olakšalo i povećalo otkrivanje ovoga uzročnika.

Nadalje, promjene koje ova bakterija izaziva jasno pokazuju mogući razvoj neplodnosti. Istraživanja na kulturama stanica pokazala su kako ova mikoplazma dovodi do promjene morfologije epitelnih stanica jajovoda, s oteklinom trepetljika i ljuštenjem stanica uz mogući razvoj hidrosalpinksa.[63,70] Isto tako, ova je bakterija češće izolirana iz cervikalnih briseva i uzoraka abdominalne tekućine uzetih za vrijeme laparoskopije u neplodnih žena, nego kod žena koje nisu imale problema sa začećem.[71,72]

Poznato je kako strukturne i funkcionalne promjene u jajovodu dovode do smanjenja plodnosti, međutim te promjene mogu dovesti i do potencijalno smrtonosnih komplikacija u trudnoći.[67] U prvome redu riječ je o ektopičnoj trudnoći, odnosno implantaciji zametka izvan tijela maternice. Promjene za vrijeme ovulatornoga ciklusa važne su kako bi se tkivo maternice adekvatno pripremilo za moguću implantaciju, međutim ako je jajovod oštećen, povećava se rizik da se zametak implantira upravo u njegovoj stijenci. Budući da stijenka jajovoda nije građena kako bi primila zametak, pri kritičnom porastu njegove mase može doći do rupture jajovoda i za život ugrožavajućega krvarenja.[63,67] A kako modeli pokazuju da *M. genitalium* može promijeniti strukturu jajovoda, postavlja se pitanje hoće li infekcija u žena povećati i rizik za ektopičnu trudnoću. Istraživanja na tu temu nema mnogo, a ni rezultati nisu jednoznačni. Serološko ispitivanje

za *M. genitalium* nije pokazalo značajnu povezanost između mikoplazmatske infekcije i ektopične trudnoće, dok je testiranje lančanom reakcijom polimerazom (PCR, engl. *polymerase chain reaction*) za dokaz ove mikoplazme na uzorcima jajovoda tu vezu potvrdilo.[73,74] Međutim, navedeno je istraživanje provedeno na malom uzorku ispitanika, a *M. genitalium* izolirana je u većem broju slučaja zajedno s drugim uzročnicima, kao što su *C. trachomatis* i virus herpesa simpleksa 1 ili 2 (HSV-1/2, engl. *herpes simplex virus 1/2*), dok su ektopične trudnoće kod monoinfekcije bile rijetke.[74] Iako je istraživanje pokazalo značajniji porast rizika za ektopičnu trudnoću ako uz *M. genitalium* postoji i koinfekcija s *C. trachomatis* ili HSV-om 1 ili 2, još se ne može sa sigurnošću utvrditi postoji li kauzalna povezanost ili je nalaz *M. genitalium* u ovim uzorcima bio slučajan.[74]

Učinak *M. genitalium* na razvoj ploda *in utero* nije detaljno ispitan. Međutim, na temelju dostupnih radova provedena su dva sustavna pregleda literature s metaanalizom. Jedan je procjenjivao učinak infekcije na prijevremeni porod i spontani pobačaj, a drugi je, uz navedeno, procjenjivao učinak i na prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, rođenje djeteta s niskom porođajnom masom i perinatalnu smrtnost.[61,75] Od svih navedenih ishoda, infekcija ovom mikoplazmom jedino je povezana s prijevremenim porodom čeda i to su jasno pokazala oba sustavna pregleda. Nadalje, Lis i suradnici u svojem radu pokazuju i povezanost sa spontanim pobačajem, međutim u analizu su većinom uključeni radovi u kojima su žene same prijavljivale pobačaje, što je metoda koja može dovesti do precjenjivanja stvarnoga stanja.[61] Nedostatak ovih sustavnih pregleda jest to što obuhvaćaju mali broj radova i to nam umanjuje mogućnost sigurnog donošenja zaključaka.

Važno pitanje koje proizlazi iz ovih činjenica jest treba li uvesti probirne preglede (engl. *screening*) i rutinsko testiranje trudnica na *M. genitalium*. Za opravdanost tog postupka u ovom trenutku nemamo čvrste dokaze, a kako je prevalencija infekcije u niskorizičnih žena i trudnica niska, smatra se da rutinsko testiranje nije potrebno.[38,75] Ono bi moglo biti od koristi u visokorizičnih trudnica koje su često mijenjale partnere ili u osobnoj anamnezi imaju povijest spolno prenosivih infekcija, ali je potrebno provesti daljnja istraživanja kako bi se potvrdilo da liječenje infekcije *M. genitalium* ima povoljne učinke te da smanjuje rizik prijevremenog poroda.[75]

Ekstragenitalne infekcije

M. genitalium izolirana je iz rektalnih uzoraka kako simptomatskih, tako i asimptomatskih osoba.[76,77] Iako je prevalencija najčešća među MSM populacijom, *M. genitalium* prepoznata je i kao mogući etiološki čimbenik proktitisa u žena, gdje se osim spolnim putem bakterija može prenijeti autoinokulacijom, što je već utvrđeno i za neke druge patogene.[42,77] Simptomi infekcije koji se javljaju uobičajeni su i nespecifični – bol u anorektalnom području, sukrvavi ili mukopurulentni iscjedak, konstipacija i tenezmi, no kao i za prethodno navedene sindrome, i kod ovoga su tegobe slabije izražene kad se usporede s ostalim uzročnicima spolno prenosivih bolesti.[78,79] Nadalje, anorektalna infekcija ovom mikoplazmom mogla bi olakšati zarazu HIV-om, a i sam proktitis značajno je češći među HIV-pozitivnim osobama.[77] Značajno je učestala i koinfekcija s drugim bakterijskim uzročnicima koji se češće dokazuju.[77] Iako europske smjernice preporučuju etiološko liječenje proktitisa, liječenje se češće provodilo jednokratnom dozom azitromicina.[43,78] Zbog navedenih čestih koinfekcija, a i činjenice da *M. genitalium* dovodi do blage rektalne infekcije, o njoj se nije razmišljalo prilikom izbora antibiotika te se ova bakterija izlagala velikim dozama makrolida, čime se poticao razvoj rezistencije.[43]

Kao što je već opisano, prijenos *M. genitalium* oralnim spolnim odnosom ne smatra se epidemiološki značajnim putem širenja infekcije. Ipak, PCR je dokazao postojanje bakterije u obriscima ždrijela muškaraca MSM populacije gdje je izolirana u jednakom omjeru kao i *C. trachomatis*.[49] Muškarci s pozitivnim nalazom mikoplazme u ždrijelu češće su imali anorektalne infekcije te su također češće bili HIV-pozitivni. No, bitno je naglasiti da niti jedan od navedenih slučaja nije imao ni simptome ni znakove faringitisa. Iako uloga u upali ždrijela do sada nije istraživana, *M. genitalium* vjerojatno nije uzročnik akutnog faringitisa.[43]

Mikrobiološka dijagnostika

Pravilan se uzorak uzima s mjesta infekcije. Za izolaciju uzročnika uretritisa nekada se uzimao obrisak mokraćne cijevi, međutim europske smjernice te smjernice Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju preporučuju izolaciju iz FVU-a.[39,80] Razlog tomu je neinvazivnost metode te mogućnost samostalnog uzimanja uzoraka, što pacijentu značajno olakšava uzorkovanje. Ako postoji iscjedak, uzorak se uzima prije prvog mlaza urina. Uzorci bi se trebali što prije dostaviti u laboratorij, no ako to nije moguće stavljaju se u hranjivu podlogu odgovarajućeg testa te se dostavljaju na sobnoj temperaturi unutar 24 sata.[80] Za orijentacijski pregled može se koristiti mikroskopiranje uzorka bojenog po Gramu, a nalaz od pet ili više leukocita po vidnom polju na uvećanju 1000x, prema europskim smjernicama, ili nalaz preko deset leukocita po vidnom polju na uvećanju 400x u sedimentu urina,

prema hrvatskim smjernicama, potvrđuju upalu u mokraćnoj cijevi.[39,80] Mikroskopiranje urina omogućava brzu detekciju *N. gonorrhoeae*, dok za ostale uzročnike nije korisno te se tada primjenjuju NAATs testovi. Ako u uzorku ne postoji značajan broj leukocita, a pacijenti nemaju simptome ili imaju mali rizik od spolno prenosivih infekcija, takve se uzorke dalje ne treba obrađivati.[80] Sukladno tomu, dosadašnje studije ne preporučuju testiranje i probir na *M. genitalium* kod asimptomatskih osoba te kod uzoraka koji mikroskopskim pregledom ne pokazuju znakove upale.[39,81]

Budući da stanica *M. genitalium* ne sadrži stijenku, ova se bakterija ne može prikazati bojenjem po Gramu. Također, kultivacija na hranjivim podlogama izrazito je teška. Uzgoj je moguć u staničnoj kulturi Vero stanica, međutim izolacija traje tjednima i nije pogodna za rutinsku dijagnostiku.[8] Stoga se danas koriste NAATs testovi koji uvelike ubrzavaju i olakšavaju potvrdu infekcije ovom mikoplazmom. Prvo su razvijeni *in house* NAATs testovi čije su ciljne sekvence bile različiti dijelovi gena koji kodira MgPa adhezin.[82] Ubrzo je uslijedio razvitak kako konvencionalnih, tako i *real-time* PCR testova koji su umnažali i dijelove drugih gena: 16S rRNA gena, 23S rRNA gena, gena koji kodira 115-kDa-protein i koji kodira gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenazu.[83-85] U početku se vjerovalo da je gen MgPa idealna meta, budući da operon sadrži elemente koji se ponavljaju, ali s vremenom se uvidjelo da ni MgPa ni 16S rRNA gen nisu idealni ciljevi za umnažanje zbog varijacija u ponavljajućim elementima MgPa gena među *M. genitalium* sojevima te 98% identičnosti gena 16S rRNA *M. pneumoniae* i *M. genitalium*.[86]

Spoznajom i potvrdom prvih NAATs testova da je *M. genitalium* važan uzročnik spolno prenosivih bolesti, razvijeni su komercijalni testovi za dijagnostiku *M. genitalium* pojedinačno ili u kombinaciji s drugim spolno prenosivim uzročnicima.[86] U tablici 1 prikazani su najčešći komercijalni testovi za detekciju *M. genitalium*. Osjetljivost i specifičnost ovih testova ovisi o početnicama koje se primjenjuju, stoga potrebno je birati one koje su klinički validirane.[39]

Za uspješnu izolaciju uzročnika, uz dijagnostički test, potreban je adekvatan uzorak, njegova pravilna pohrana te transport do laboratorija. Naravno, potreban je i određeni vremenski period, takozvani dijagnostički prozor (engl. *window period*), koji mora proći kako bi uzročnik bio detektibilan u uzorku. Za *M. genitalium* ne postoje istraživanja za utvrđivanje tog perioda, stoga se uzima vrijednost analogna *C. trachomatis*, što je 14 dana.[39] Uz navedeno, važno je odrediti i pravu indikaciju za testiranje (tablica 2). Indikacija će najčešće biti pojava simptoma, međutim u nekim će se slučajevima, čak uz simptomatsko stanje, testiranje provoditi tek ako se ne pronađe vjerojatniji uzročnik, kao što je preporučeno kod sindroma proktitisa.[39]

Tablica 1. Komercijalni testovi za dijagnostiku infekcije *Mycoplasma genitalium* (prilagođeno prema Waites i sur.[86])
Table 1. Commercial molecular tests for detection of *Mycoplasma genitalium* (adapted from Waites et al.[86])

	Proizvođač	Metoda	Istovremena detekcija drugih STI patogena	Odobren za upotrebu
Alinity m STI	Abbott	Multiplex real-time PCR	4 patogena (+NG, CT, TV)	CE-IVD, FDA
cobas TV/MG	Roche	Multiplex real-time PCR	2 patogena (+TV)	CE-IVD, FDA
Aptima Mycoplasma genitalium	Hologic	TMA	-	CE-IVD, FDA
LightMix® Mycoplasma genitalium	TIBMOLBIOL	real-time PCR Multiplex real-time PCR	- do 5 patogena	RUO RUO
S-DiaMGTV™	Diagenode	Multiplex real-time PCR	2 patogena (+TV)	CE-IVD
Seeplex® STD6 **Allplex™ STD7**	Seegene	Multiplex konvencionalni PCR Multiplex real-time PCR	6 patogena (+CT, NG, MH, UU, TV) 7 patogena (6+UP)	CE-IVD CE-IVD
FTD urethritis basic **FTD urethritis plus** **FTD STD9**	Fast-track diagnostics	Multiplex real-time PCR	3 patogena (+CT, NG) 7 patogena (+CT, NG, MH, UU, UP, TV) 9 patogena (+7+GV, HSV1+2)	CE-IVD CE-IVD CE-IVD
RQ-STI MG/MH	AB analitica	Multiplex real-time PCR	2 patogena (+MH)	CE-IVD

	Proizvođač	Metoda	Istovremena detekcija drugih STI patogena	Odobren za upotrebu
STD-Finder® 2SMART	Pathofinder	Multiplex real-time PCR	7 patogena (+CT, NG, TV, TP, HSV 1+2)	CE-IVD (osim za CT)
STI PLUS ELITe MGB®Kit	ELITechGroup	Multiplex real-time PCR	4 patogena (+CT, NG, TV)	CE-IVD

TMA = transkripcijom posredovana amplifikacija; NG = *Neisseria gonorrhoeae*; CT = *Chlamydia trachomatis*; TV = *Trichomonas vaginalis*; MH = *Mycoplasma hominis*; UU = *Ureaplasma urealyticum*; UP = *Ureaplasma parvum*; HSV = herpes simpleks virus; CE-IVD = odobren od Europske agencije za *in vitro* upotrebu medicinskih uređaja (engl. *Communauté Européenne marking on in vitro diagnostic medical devices*); FDA = odobren od Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*); RUO = samo za istraživačke svrhe (engl. *recearch use only*)

Tablica 2. Indikacije za testiranje na infekciju *Mycoplasma genitalium* (prilagođeno prema Jensen i sur.[39])
Table 2. Indications for testing for *Mycoplasma genitalium* infection (adapted from Jensen et al.[39])

Testiranje u muškaraca kod:	Testiranje u žena kod:
simptoma ili znakova uretritisa	mukopurulentnog cervicitisa
akutnog epididimoorhitisa u <50 godina	intermenstrualnog ili postkoitalnog krvarenja
proktitisa nakon isključenja *N. gonorrhoeae* i *C. trachomatis* kao uzročnih patogena	dizurije bez druge poznate etiologije
	akutnog bola u zdjelici i/ili upalne zdjelične bolesti
trenutni spolni partner osobe pozitivne na *M. genitalium*	

Za detekciju *M. genitalium* kao uzročnika epididimitisa također se koristi prvi mlaz urina, dok se za dokazivanje infekcije prostate mogu koristiti sekret istisnut digitalnom masažom ili uzorak urina uzet neposredno nakon masaže prostate. U tim je slučajevima potrebno uzeti i uzorke za detekciju mikroorganizama u mokraćnoj cijevi kako bi se isključila mogućnost kontaminacije uzoraka iz prostate s uzročnicima koji su prisutni u uretri.[80]

Za detekciju mikoplazmatske infekcije iz donjega urogenitalnog sustava u žena kao uzorci se koriste obrisci rodnice ili cerviksa te obrisak uretre ili prvi mlaz urina ako se sumnja na uretritis. Kod sumnje na PID, uzorci iz donjeg dijela genitalnog sustava nisu pogodni za detekciju uzročnika infekcije pa se kao uzorak može koristiti aspirat endometrija učinjen transvaginalno ili aspirat jajovoda, tuboovarijskoga apscesa te peritoneja učinjen laparoskopski.[80] Navedeni se uzorci koriste za PCR dijagnostiku pomoću koje dokazujemo DNA *M. genitalium,* a budući da je bakterija primarni patogen u urogenitalnom sustavu, njezina detekcija iz navedenih sijela označava infekciju.[80] U slučaju pozitivnog nalaza na *M. genitalium* europske smjernice preporučuju provođenje testova za određivanje osjetljivosti na makrolide.[39] Budući da ovu bakteriju teško uzgajamo u kulturi, klasični antibiogram nije metoda izbora, već se rezistencija u navedenom slučaju određuje molekularnim metodama koje detektiraju značajne mutacije u genomu.[39] Na tržištu postoji nekoliko komercijalnih NAATs testova koji detektiraju mutacije odgovorne za rezistenciju na makrolide i/ili fluorokinolone (tablica 3).[86]

Tablica 3. Komercijalni testovi za detekciju mutacija odgovornih za makrolidnu rezistenciju (prilagođeno prema Waites i sur.[86])

Table 3. Commercial molecular tests for detection of macrolide resistance mutations in Mycoplasma genitalium (adapted from Waites et al.[86])

	Proizvođač	Metoda	Detekcija mutacija za makrolidnu rezistenciju	Odobren za upotrebu
ResistancePlus MG FleXible ResistancePlus MG	SpeeDx	Multiplex konvencionalni PCR	4 mutacije (A2058G/C/T i A2059C) 5 mutacija (A2058G/C/T i 2059C/G)	CE-IVD
Macrolide-R/MG ELITe MGB	ELITechGroup	Multiplex real-time PCR	5 mutacija (A2058G/C/T i A2059G/C i WT)	CE-IVD
Allplex MG & AziR	Seegene	Multiplex real-time PCR	6 mutacija (A2058G/C/T i A2059G/C/T)	CE-IVD
S-DiaMGRes	Diagenode	Multiplex real-time PCR	5 mutacija (A2058G/C/T i A2059G/C)	CE-IVD
Real-Accurate TVMGres	Pathofinder	Multiplex real-time PCR	4 mutacije (A2058G/C/T i A2059G)	CE-IVD
Urinogenital and Resistance[a]	AusDiagnostics	Multiplex tandem PCR	mutacije A2058 i A2059	CE-IVD

[a]Test istodobno detektira makrolidnu i fluorokinolonsku rezistenciju (mutacije S83 i D87 *parC* gena)
WT = divlji tip; CE-IVD = odobren od Europske agencije za *in vitro* upotrebu medicinskih uređaja (engl. *Communauté Européenne marking on in vitro diagnostic medical devices*)

Antimikrobna rezistencija i terapijske opcije

Razvoj i mehanizmi rezistencije M. genitalium

Uz već navedenu rezistenciju na β-laktame, glikopeptide te fosfomicin, koja je posljedica odsutnosti stanične stijenke, ova mikoplazma pokazuje intrinzičnu rezistenciju i na nekoliko drugih skupina antibiotika – rifamicine, polimiksine, sulfonamide te trimetoprim.[87] Mehanizam djelovanja rifampicina jest blokiranje transkripcije DNA vezanjem za ß-podjedinicu o DNA ovisne RNA polimeraze.[88] U svih članova roda *Mycoplasma* postoji mutacija na *rpoB* genu koji kodira ß-podjedinicu RNA polimeraze, čime je promijenjeno vezno mjesto za lijek i onemogućeno njegovo djelovanje.[89] Otpornost na polimiksine posljedica je nedostatka lipopolisaharida u bakterijskoj stanici koji su normalno prisutni u vanjskoj membrani gram-negativnih bakterija, a rezistencija na sulfonamide i trimetoprim nastaje zbog toga što mikoplazme nemaju enzime za sintezu folata, već iskorištavaju folat iz okoline.[90]

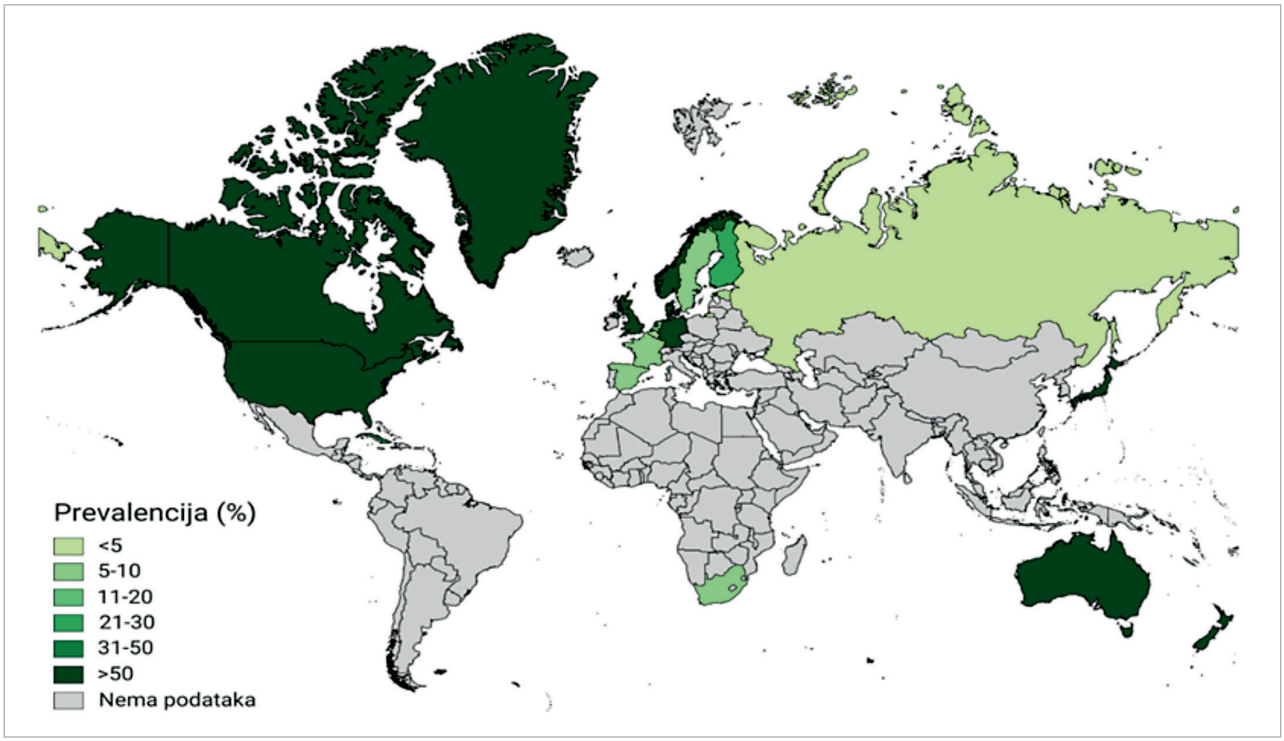
Razvoj rezistencije na makrolide, prvenstveno azitromicin, pratio je promjene u terapijskom protokolu za liječenje spolno prenosivih infekcija. Iako je u početku pokazao obećavajuće rezultate, 2006. godine izašao je australski članak u kojem je opisana značajna redukcija uspješnosti terapije azitromicinom i tako prvi izvijestio o pojavi rezistencije na makrolide.[91] Nakon toga izvješća, sve učestalija pojava rezistencije na makrolide počela se prijavljivati i u drugim državama.[32,92-94]

Molekularni je mehanizam rezistencije na makrolide mutacija jednog nukleotida na regiji V gena koji kodira za 23S rRNA, od kojih su A2058G i A2059G najčešće.[95,96] Kako je bakterijski kromosom haploidan, a *M. genitalium* u svojemu genomu sadrži jedan skup gena za rRNA, pojava polimorfizama jednog nukleotida (SNP, engl. *single nucleotide polymorphism*) može imati velik utjecaj na fenotipska obilježja stanice.[5] Ove mutacije dovode do promjene u veznom mjestu na 50S podjedinici ribosoma te se makrolidi za njega više ne mogu vezati. U rezistentnih je sojeva, uz navedene SNP-ove, također opisana i mutacija gena za ribosomalne proteine L4 (H69R) i L22 (E123K) koji čine 50S podjedinicu bakterijskog ribosoma.[96] Iako je navedena mutacija poznata kao mogući mehanizam rezistencije u drugih vrsta roda *Mycoplasma*, još nije u potpunosti utvrđeno ima li ulogu u rezistenciji i kod *M. genitalium*.[96,97]

Selekcija rezistentnih sojeva najvjerojatnije je posljedica sindromskog liječenja NGU-a jednokratnom dozom azitromicina od 1 grama.[98,99] Navedena je tvrdnja potkrijepljena radovima koji su opisali širenje rezistentnih sojeva nakon neuspješno provedenog liječenja ovim režimom, ali i istraživanjima prevalencije rezistencije koje su opisivale njezinu proširenost

po svijetu (slika 1).[91,95,100] Iako europske smjernice za liječenje NGU-a jasno navode kako bi se sindromski pristup u liječenju trebao izbjegavati, terapija se među državama može razlikovati ovisno o nacionalnim smjernicama koje su utemeljene na lokalnoj epidemiološkoj situaciji ili dostupnosti lijekova na tržištu.[101,102] Tako je u Švedskoj prevalencija rezistencije na makrolide ostala niska, ispod 20%, upravo zbog toga što se za liječenje NGU-a i infekcije *C. trachomatis* preferirao doksiciklin, a u slučaju infekcije *M. genitalium* koristio se produljeni režim liječenja azitromicinom.[102-104] U ostalim je europskim zemljama prevalencija znatno viša. Podatci Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar" (NZZJZ) iz perioda 2018. – 2021. pokazuju da je rezistencija na makrolide u Hrvatskoj prepoznata u 37,5% do 80% sojeva te je tijekom navedenog razdoblja imala tendenciju rasta.[105] Europske zemlje s najvišom zabilježenom rezistencijom jesu: Norveška (56% prema četirima studijama s ukupnim uzorkom od 332 osobe), Ujedinjeno Kraljevstvo (74% prema dvjema studijama s ukupnim uzorkom od 96 osoba) te Grenland (100% prema studiji s uzorkom od 26 osoba).[103] Ovakve razlike u proširenosti rezistencije između Švedske i ostatka Europe, čak i među susjednim zemljama, nastale su zbog toga što su ostale države prihvatile liječenje jednokratnom dozom azitromicina te time potaknule širenje rezistentnih sojeva.[102]

Slika 1. Proširenost rezistencije na makrolide u svijetu (prilagođeno prema Machalek i sur.[103])
Figure 1. Prevalence of macrolide resistance worldwide (data adapted from Machalek et al.[103])



Antimikrobna je rezistencija na makrolide u svijetu najviše zastupljena u zemljama zapadnog Pacifika – u Australiji ona iznosi 66% (šest studija na ukupnom uzorku od 853 osobe), u Japanu 69% (dvije studije na ukupnom uzorku od 254 osobe), a u Novom Zelandu 75% (dvije studije na ukupnom uzorku od 201 osobe).[99,103] Preko 50% rezistentnih sojeva prijavljuje i Sjeverna Amerika, gdje je prevalencija u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 57% na uzorku od 261 osobe te 54% u Kanadi, na uzorku od 197 osoba. Suprotno tomu, u Africi je rezistencija ostala niska. Međutim, broj je radova ograničen te svi istražuju proširenost rezistencije samo u Južnoj Africi koja iznosi 10% (dvije studije na ukupnom uzorku od 54 osobe).[103]

Osim geografskih razlika u proširenosti, prevalencija makrolidne rezistencije razlikuje se i prema demografskim karakteristikama. Tako je veća učestalost rezistencije zabilježena među muškarcima, u osoba mlađe životne dobi te među pripadnicima MSM populacije.[103] Prevalencija rezistentnih sojeva u MSM populaciji kreće se između 73% i 90%, a njihova je izolacija češća iz rektalnih uzoraka.[103,106-109] Međutim, terapija azitromicinom unutar 12 mjeseci od dijagnoze ove infekcije u MSM populaciji nije značajno poveza-

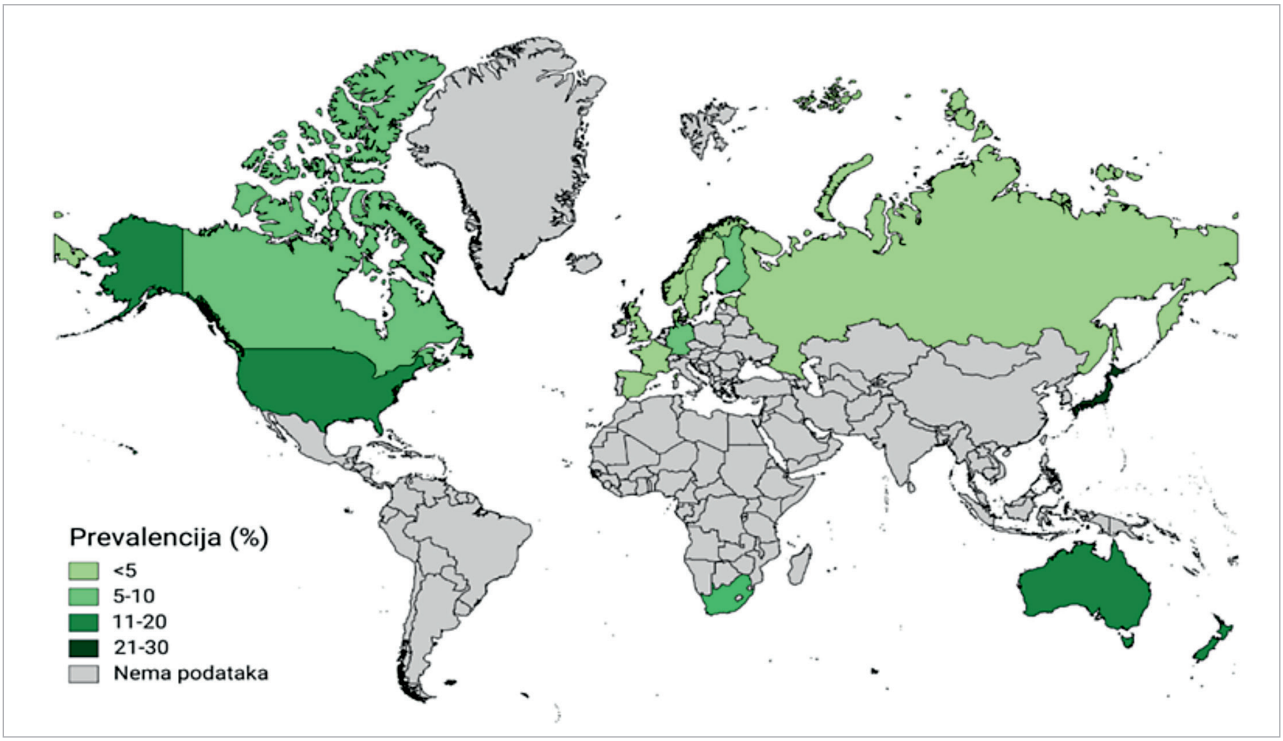
na s izolacijom rezistentnih sojeva, što je vjerojatno posljedica učestalog širenja već postojećih rezistentnih bakterija.[106]

Prema europskim smjernicama za liječenje infekcija uzrokovanih *M. genitalium* fluorokinoloni predstavljaju drugu liniju liječenja ako inicijalna terapija azitromicinom nije bila uspješna ili prvu liniju liječenja kod sojeva rezistentnih na makrolide.[39] Najvišu učinkovitost u liječenju infekcije ovom mikoplazmom pokazuje moksifloksacin, fluorokinolon četvrte generacije.[110] Iako je i ovaj lijek pokazivao velik terapijski uspjeh, 2013. godine australski su istraživači opisali smanjenje u terapijskom odgovoru na terapiju fluorokinolonima te tako prvi prepoznali pojavu rezistencije i na ove lijekove.[111]

Mehanizam djelovanja fluorokinolona blokada je bakterijske DNA topoizomeraze II (DNA giraza) i DNA topoizomeraze IV.[110] Na taj se način ometa umnažanje DNA molekula koje je ključno za pravilno dijeljenje bakterija. Zahvaljujući takvom učinku, sami lijekovi mogu dovesti do mutacija u genomu bakterije pa i sami slučajno potaknuti stvaranje rezistencije.[110] Mutacije za rezistenciju na fluorokinolone najčešće pogađaju determinirajuće regije za rezistenciju na kinolone (QRDR, engl. *quinolone resistance-determining region*), posebne lokuse unutar gena koji kodiraju za navedene proteine. Geni koji su najčešće zahvaćeni su *parC*, koji kodira za topoizomerazu IV, i *gyrA*, koji kodira za DNA girazu. Točkaste mutacije u regijama navedenih gena dovode do strukturnih promjena enzima, a time i do promjena veznog mjesta za fluorokinolone, zbog čega oni postanu nedjelotvorni.[112,113]

Proširenost rezistencije na fluorokinolone u svijetu (slika 2) manja je od rezistencije na makrolide budući da se ovi lijekovi koriste kao rezervni antibiotici u slučajevima kada terapija azitromicinom pokaže neuspjeh.[39] Međutim, kao i za makrolide, najviša se rezistencija bilježi u zemljama zapadnog Pacifika.[103] U Novom Zelandu iznosi 16% (jedna studija s uzorkom od 82 osobe), u Australiji 11% (dvije studije s ukupnim uzorkom od 587 osoba), a u Japanu ona iznosi i do 30% (dvije studije s uzorkom od 250 osoba) kao posljedica liječenja NGU-a sitafloksacinom.[103] Naime, navedeni je fluorokinolon sličan moksifloksacinu, a prema japanskim nacionalnim smjernicama za liječenje NGU-a lijek je izbora ako postoji sumnja da je *M. genitalium* uzročnik uretritisa.[114] Zahvaljujući širokoj empirijskoj primjeni sitafloksacina u liječenju navedenog sindroma, došlo je do selekcije rezistentnih sojeva.[115] Nešto višu prevalenciju rezistencije još pokazuje i SAD s 13% rezistentnih sojeva (tri studije s ukupnim uzorkom od 62 osobe), dok je u ostalim dijelovima svijeta rezistencija ispod 10%, a najniža je u Europi gdje u prosjeku iznosi oko 3%. Među europskim ze-

Slika 2. Proširenost rezistencije na kinolone u svijetu (prilagođeno prema Machalek i sur.[103])
Figure 2. Prevalence of quinolone resistance worldwide (data adapted from Machalek et al.[103])

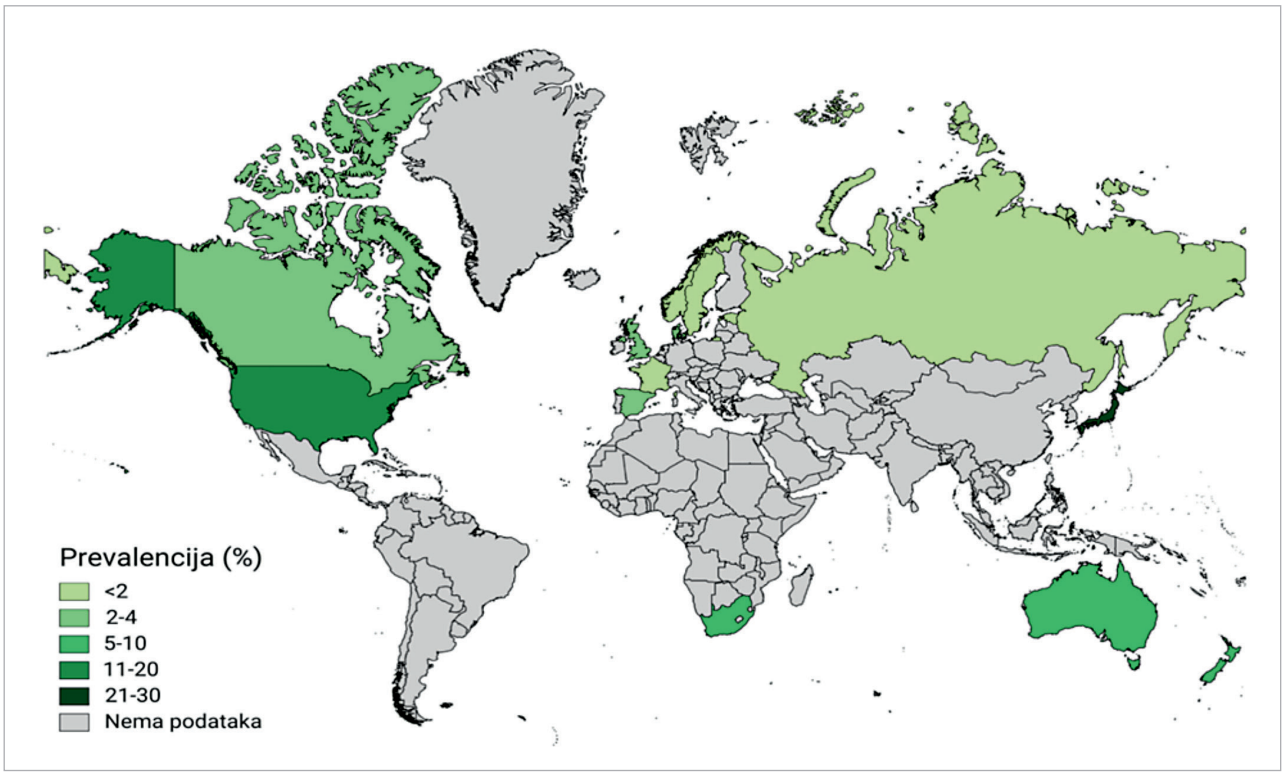


mljama, najvišu stopu rezistencije pokazuje Njemačka s 5% (jedna studija s uzorkom od 19 osoba), a najnižu Švedska s 2% (dvije studije na uzorku od 749 osoba).[103] U Hrvatskoj je, prema podacima NZJZ-a, rezistencija na fluorokinolone prvi put detektirana 2021. godine u četiri soja, od čega su tri istodobno imala i mutaciju vezanu uz rezistenciju na makrolide.[105]

Pojava istodobne rezistencije na makrolide i kinolone posebno zabrinjava. Iako istraživanja koja opisuju istodobnu rezistenciju nema u dovoljnoj mjeri da se utvrde jasni zaključci, prema dostupnim podatcima vidljivo je da proširenost dualne rezistencije prati proširenost rezistencije na kinolone.[103] Tako je istodobna rezistencija na makrolide i kinolone najviše proširena u zemljama zapadnog Pacifika (slika 3), među kojima najveću prevalenciju pokazuje Japan s 26% sojeva te SAD s 11%.[103] U Europi je proširenost ovakvih sojeva i dalje niska, oko 1%, no svejedno zahtijeva oprezno praćenje budući da može imati ozbiljne implikacije na izbor moguće antibiotske terapije.[103]

Važno je promišljati kako se širenje rezistencije može potaknuti i pretjeranom i nepravilnom primjenom određenog antibiotika i kod ostalih indikacija.[116,117] Iako je navedeno moglo pridonijeti makrolidnoj i/ili fluorokinolonskoj rezistenciji u *M. genitalium*, prema dostupnim podatcima nisu pronađena istraživanja koja bi povezala potrošnju navedenih antibiotika i rezistenciju na ovu bakteriju.

Slika 3. Proširenost istodobne rezistencije na makrolide i kinolone (prilagođeno prema Machalek i sur.[103])
Figure 3. Prevalence of dual macrolide and quinolone resistance (data adapted from Machalek et al.[103])



Postojeće terapijske opcije

Adekvatno i pravovremeno liječenje osnova je za prevenciju daljnjeg širenja infekcije, kao i smanjenje rizika za razvoj raznih komplikacija koje mogu biti posljedica infekcije. Stoga je dokaz nukleinskih kiselina *M. genitalium* u uzorku dovoljna indikacija za početak antimikrobnog liječenja.[39] Iako je mikoplazma osjetljiva na nekoliko vrsta antibiotika, od kojih su najznačajniji tetraciklini, makrolidi te fluorokinoloni, važno je poznavati njihovu učinkovitost u eradikaciji navedene bakterije.

Doksiciklin, kao predstavnik tetraciklina, često se koristio za liječenje NGU-a prije nego što je *M. genitalium* prepoznata kao mogući etiološki čimbenik tog sindroma.[6] Njegova primjena bila je učestala budući da je lijek izbora za najčešćeg uzročnika NGU-a – *C. trachomatis.* Međutim, po otkriću *M. genitalium* kao emergentnoga patogena, istraživanja su pokazala kako doksiciklin ima smanjenu učinkovitost u njezinoj eradikaciji, sa stopom izlječenja između 30% i 40%.[100,118-120] Neadekvatna eliminacija uzročnika uzrokovala je pojavu kroničnog uretritisa.[6,120] Stoga se terapijski

protokol promijenio te počeo primjenjivati azitromicin, predstavnik makrolida. Uz to što je učinkovit i u liječenju klamidijske infekcije, te pokazuje bolju aktivnost *in vitro* od tetraciklina i bolje prodire u stanice sluzničnog epitela, važna prednost azitromicina jest i mogućnost jednokratne primjene lijeka, što značajno olakšava liječenje i povećava suradljivost među pacijentima.[6] Azitromicin u dozi od 1 grama jednokratno pokazao je veću učinkovitost u liječenju infekcije ovom mikoplazmom od doksiciklina te su stope izlječenja bile 85% kod muškaraca i 88% u žena.[98,120,121] Usprkos tomu, učinkovitost eradikacije manja od 95% ne smatra se prihvatljivom u liječenju spolno prenosivih infekcija.[121] S vremenom se uvidjelo da ovakav terapijski režim dovodi do sve manje stope izlječenja, a daljnja istraživanja su pokazala da je to posljedica razvoja antimikrobne rezistencije među sojevima koji nisu uspjeli biti eradicirani.[91,119] Razvoju je rezistencije doprinijelo i uvođenje sindromskog liječenja NGU-a jednokratnom dozom azitromicina prije konačnog dokazivanja uzročnika. Po završetku liječenja nije se provodio kontrolni test (TOC, engl. *test of cure*) u svrhu procjene uspješnosti terapije te je tako omogućeno slobodno širenje rezistentnih sojeva u populaciji.[39] Zbog toga se krenuo primjenjivati novi petodnevni režim liječenja azitromicinom gdje se 500 mg uzima prvi dan, a od drugog do petog dana doza od 250 mg. Ovako ukupno primijenjena doza od 1,5 grama kroz pet dana pokazala je veću učinkovitost od jednokratno primijenjene doze od 1 grama, uz stopu izlječenja od 96% do 100% te uz manji rizik od razvoja antimikrobne rezistencije.[98,100,121]

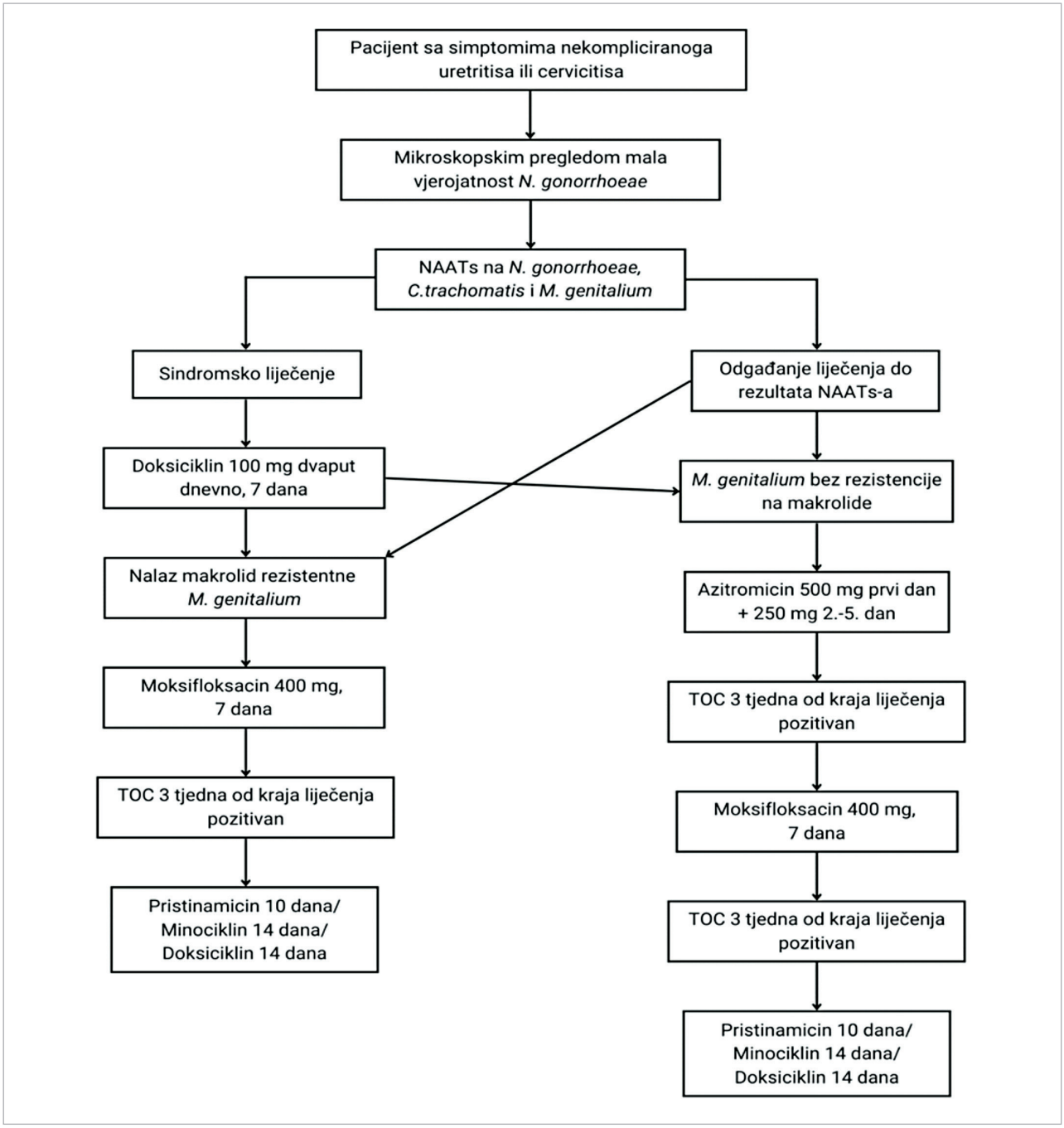
Navedeni je režim po europskim smjernicama (slika 4) i danas prvi oblik liječenja nekompliciranih infekcija *M. genitalium* u kojih je potvrđena osjetljivost na makrolide, uz provođenje TOC-a tri tjedna nakon završetka liječenja.[39] Ako test izlječenja pokaže neuspjeh terapije ili se u ovoj bakteriji dokaže postojanje mutacije za rezistenciju na makrolide, lijek izbora je moksifloksacin. Ovaj fluorokinolon pokazao je u početku primjene stopostotnu stopu izlječenja u nekoliko studija, bilo kao prvi izbor liječenja, bilo kao sekundarna linija liječenja perzistentnog uretritisa.[91,100,122] Ipak, s vremenom su se počeli pojavljivati sojevi s mutacijama za rezistenciju na fluorokinolone, a stopa neuspjeha raste i do 30%.[95,111,123,124] Ovakav trend razvoja rezistencije zabrinjava budući da su fluorokinoloni rezervirani kao druga linija liječenja infekcija *M. genitalium* kod kojih postoji rezistencija na makrolide, a posebice je opasan istodoban razvoj rezistencije na oba antibiotika u istih sojeva.[95,111] U tim slučajevima europske smjernice navode pristinamicin, predstavnika streptogramina, kao terapijsku mogućnost, no stope su izlječenja za ovaj antibiotik u makrolid-rezistentnih sojeva svega 75%.[125,126] Kao treću liniju liječenja smjernice propisuju dvotjednu terapiju doksiciklinom koja je u 60% slučajeva uspjela eradicirati infekciju.[127] Usprkos ovako niskoj stopi izlječenja, dvotjedna terapija doksiciklinom pokazala je veću uspješnost u eradikaciji *M. genitalium* od uobičajenog sedmodnevnog režima, no konačnu ocjenu učinkovitosti još nemamo.[39]

Liječenje infekcije uzrokovane *M. genitalium* u trudnoći predstavlja poseban klinički problem. Prema europskim smjernicama čini se da je petodnevni režim liječenja azitromicinom sigurna i dostatna opcija za liječenje infekcija uzrokovanih ovom mikoplazmom u slučaju dobre osjetljivosti na makrolide.[39] Međutim, liječenje infekcija uzrokovanih sojevima rezistentnim na makrolide predstavlja terapijski problem budući da preostali antimikrobni lijekovi nisu sigurni za primjenu u trudnoći. Stoga bi pristup liječenju trebao biti individualiziran te bi procjenom rizika trebalo utvrditi postoji li potreba za liječenjem infekcije tijekom trudnoće ili je bolje pričekati s liječenjem te ga započeti po porodu. Također, iznimno je važno pažljivo pratiti novorođenče zbog mogućih znakova infekcije, s posebnim naglaskom na eventualne znakove konjunktivitisa i/ili infekcije respiratornog sustava.[39]

Nove terapijske opcije

Zahvaljujući brzorastućoj antimikrobnoj rezistenciji, izbor je mogućih terapija za liječenje infekcija *M. genitalium* sve manji. Stoga postoji i velika potreba za istraživanjem novih terapijskih pristupa, bilo kombiniranim liječenjem s više antibiotika, bilo upotrebom starijih lijekova, dok se oni novi i učinkovitiji ne razviju.[103] Europske smjernice za liječenje infekcija *M. genitalium* već predlažu moguće alternative, iako za navedene terapijske režime još nema dovoljno dokaza o njihovoj učinkovitosti.[39] Jedan od preporučenih lijekova je pristinamicin. Ovaj je streptogramin zapravo kombinacija dvaju lijekova – pristinamicina IA i pristinamicina IIA, koji pojedinačno pokazuju bakteriostatsku aktivnost, međutim sinergistički djeluju baktericidno. Oba se spoja vežu za 50S podjedinicu bakterijskog ribosoma te im je učinak nalik makrolidima. Istraživanje provedeno na uzorku od 114 osoba, kod kojih je prethodno liječenje azitromicinom i moksifloksacinom bilo neuspješno, pokazalo je terapijski uspjeh u 75% slučajeva.[125] Slično je istraživanje provedeno i dvije godine kasnije te je pokazalo jednake rezultate.[126] Iako postotak izlječenja nije zadovoljavajući, pristinamicin može predstavljati vrijedan lijek, pogotovo zbog nedostatka mogućih alternativa, kao treća linija terapije, kada prethodna terapija ne daje dobre rezultate.[39] Navedeni antibiotik također ima prednost zbog dobre podnošljivosti i niske stope prijave nuspojava, a

Slika 4. Terapijski protokol za liječenje infekcije *Mycoplasma genitalium* (prilagođeno prema Jensen i sur.[39])
Figure 4. Therapeutic protocol for *Mycoplasma genitalium* infection (adapted from Jensen et al.[39])



siguran je i za primjenu u trudnoći, za razliku od fluorokinolona.[125] Uz već spomenutu nižu stopu izlječenja, mana je pristinamicina to što nije široko dostupan te je u Europi registriran jedino u Francuskoj.[39]

Kao moguća treća linija liječenja navodi se i minociklin, lijek iz skupine tetraciklina.[39] Iako mu je mehanizam djelovanja jednak doksiciklinu, čini se da različita kemijska struktura ima za posljedicu bolju aktivnost *in vivo*.[128] Istraživanje provedeno na 35 osoba koje su prethodno neuspješno liječene azitromicinom i moksifloksacinom, pokazalo je stopu izlječenja od 71%. Nadalje, od jedanaest pacijenata kod kojih je terapija pristinamicinom bila neučinkovita, minociklin je eradicirao bakteriju u sedam slučajeva.[126] Uz to, prikaz slučaja dvojice pacijenata pokazao je terapijski uspjeh minociklina nakon četveromjesečnog i peteromjesečnog neuspješnog režima liječenja azitromicinom, doksiciklinom te moksifloksacinom u

različitim dozama.[128] Iako postoje ograničeni dokazi o uspješnosti terapije minociklinom, navedeni je lijek dostupniji od prethodno spomenutog pristinamicina te zbog toga može predstavljati vrijednu alternativu u liječenju rezistentnih sojeva *M. genitalium*.[128]

Sekvencijska terapija prema nalazu osjetljivosti

Iako doksiciklin nije pokazao željeni terapijski uspjeh, uvidjelo se da ovaj antibiotik ipak dovodi do smanjenja bakterijskog opterećenja, bez selekcije rezistentnih sojeva.[129] Ova činjenica je važna budući da je za nekoliko antibiotika, uključujući azitromicin i pristinamicin, pokazano da uspjeh u liječenju izravno ovisi o količini opterećenja.[95,125] Stoga se razvio novi terapijski režim – sekvencijska terapija prema nalazu osjetljivosti (RGST, engl. *resistance-guided sequential therapy*).[129] Prema RGST-u, liječenje se započinje sedmodnevnom kurom doksiciklina u dozi od 100 mg dva puta dnevno. Ova se terapija uzima u svrhu redukcije bakterijskog opterećenja dok se čekaju rezultati testiranja na uzročnika infekcije, a ako se izolira *M. genitalium*, provodi se i testiranje osjetljivosti na antibiotike. Po završetku liječenja doksiciklinom terapija se nastavlja ovisno o rezultatima antimikrobne osjetljivosti – azitromicinom, ako je izolirani soj osjetljiv na makrolide, ili moksifloksacinom, u slučaju rezistencije na makrolide. Ako je izolirani soj istodobno rezistentan na oba navedena antibiotika, terapija se provodi pristinamicinom ili minociklinom, međutim ako ovi lijekovi nisu dostupni, može se probati terapija moksifloksacinom, uz napomenu da se očekuje smanjeni terapijski učinak, zbog čega je obvezno provesti TOC (slika 5).[39,130]

Doziranje azitromicina u ovom je slučaju drugačije u odnosu na monoterapiju. Pri RGST-u, liječenje azitromicinom provodi se davanjem 1 g lijeka prvi dan te 500 mg dnevno kroz sljedeća tri dana. Na taj je način ukupna doza 2,5 g, što je pokazalo značajno manju pojavu *de novo* rezistencija za vrijeme liječenja od uobičajenog produljenog režima s 1,5 g azitromicina.[131]

Ovakav terapijski protokol pokazao je visoku učinkovitost u eradikaciji *M. genitalium.* Sekvencijska terapija doksiciklinom i azitromicinom dovela je do izlječenja u 96%, dok je terapija doksiciklinom i moksifloksacinom imala terapijski uspjeh u 92% slučajeva.[131] Iako je među uzorcima 22% sojeva imalo gene za rezistenciju na kinolone, oni ipak nisu toliko snažno vezani uz *in vivo* otpornost kao što je to u slučaju za makrolide. Budući da moksifloksacin u kombinaciji s doksiciklinom uspijeva prevladati smanjenu osjetljivost, po nalazu gena rezistencije na kinolone ne bi odmah trebalo odustati od primjene ovog antibiotika.[131]

Kako je RGST režim pokazao zadovoljavajući terapijski učinak, uvršten je u nacionalne smjernice za zbrinjavanje spolno prenosivih infekcija Australije i Ujedinjenog Kraljevstva.[132,133] Međutim, svi navedeni rezultati nastali su iz opažajnih istraživanja te su za konačnu presudu potrebni kontrolirani klinički pokusi. Usprkos tomu, navedeni je režim uvršten i u europske smjernice za liječenje infekcije uzrokovane *M. genitalium*, pogotovo u slučajevima kada se zbog težine simptoma ne mogu čekati rezultati testiranja, već se odmah treba započeti s terapijom.[39]

Sekvencijska terapija s obzirom na rizične čimbenike

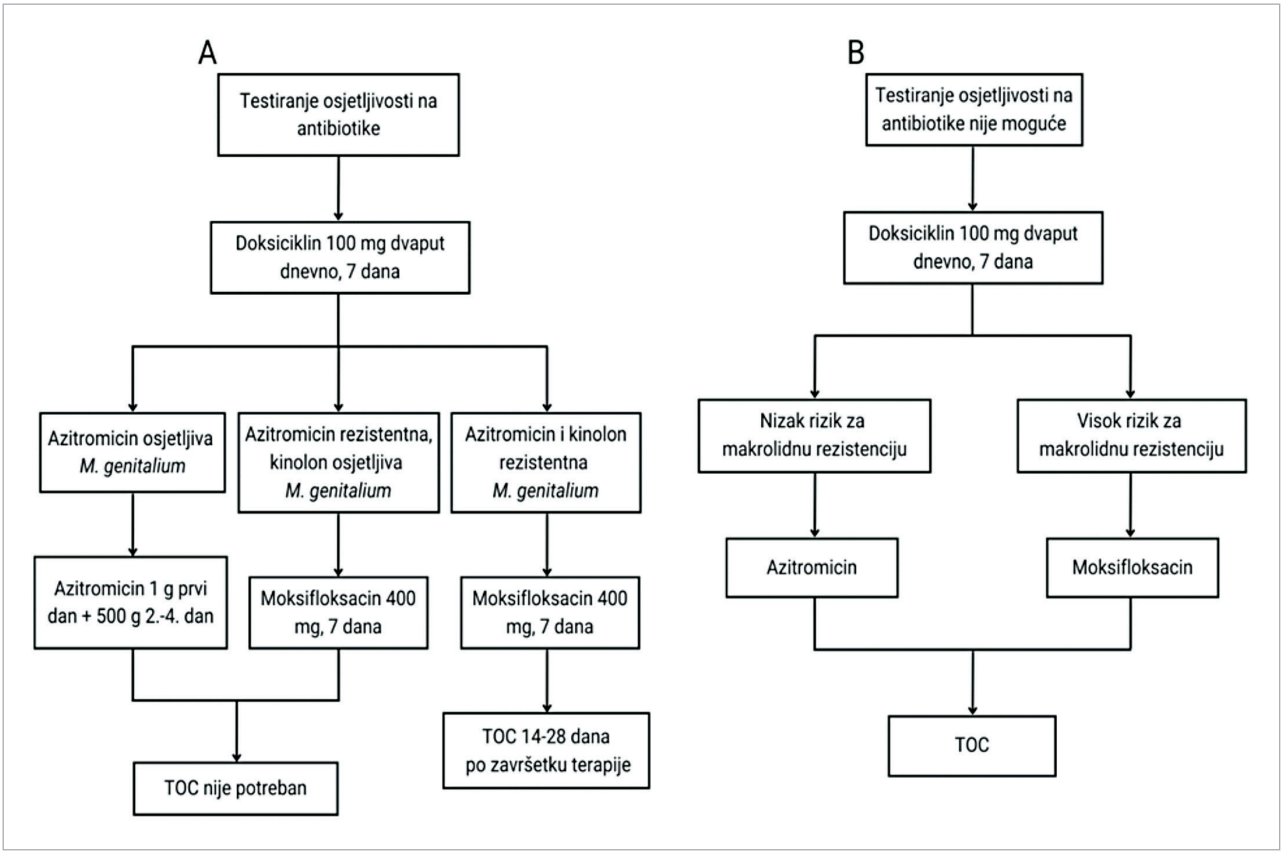
Potaknuti ovakvim pristupom, skupina španjolskih mikrobiologa predlaže drugačiji režim liječenja, onaj koji je vođen rizičnim čimbenicima.[134] Iako hvale RGST, ova skupina znanstvenika tvrdi kako dijagnostičke metode koje omogućuju testiranje osjetljivosti na antibiotike nisu široko dostupne i zbog toga tek mali broj centara omogućava provođenje terapijskog režima prema rezistenciji. U takvim slučajevima, gdje je nedostatak tehnologije ograničavajući faktor, oni predlažu odabir terapije koji se bazira na rizičnim čimbenicima.

Već je navedeno kako je rezistencija na makrolidne antibiotike više proširena među MSM populacijom. Na temelju toga podatka ova se skupina svrstava u visokorizičnu skupinu za prijenos „makrolid-rezistentnih" sojeva. Stoga se pri uzimanju uzoraka za testiranje na *M. genitalium* odmah započne sa sedmodnevnom kurom doksiciklina od 100 mg dvaput na dan. Ako su rezultati testiranja pozitivni na infekciju *M. genitalium*, kod pacijenata se procjenjuje postojanje rizičnih čimbenika, u prvom redu pripadnost MSM populaciji ili nedavno neuspješno liječenje azitromicinom. Ako osoba ne spada u skupinu povećanoga rizika, po završetku terapije doksiciklinom nastavlja se terapija azitromicinom. Međutim, ako je osoba u skupini povećanoga rizika, tada će se na doksiciklin nastaviti terapija moksifloksacinom. Svakako je u oba slučaja nužno po završetku antibiotskog liječenja potvrditi uspješnost terapije TOC-om (slika 5).[134]

Kako ovakav terapijski pristup ne zahtijeva provođenje skupih i ponegdje teško dostupnih dijagnostičkih testova, postoji mogućnost njegove implementacije u područja nižeg ekonomskog standarda. Međutim, još ne postoje rezultati koji bi zaista pokazali učinkovitost ovoga režima. Također, zbog povećane raširenosti infekcije *M. genitalium* među MSM populacijom, terapija bi prema ovom protokolu značajno favorizirala korištenje moksifloksacina. Ovaj je antibiotik puno skuplji od azitromicina, uz značajnije nuspojave, a javlja se i bojazan od selekcije rezistentnih sojeva, što može dodatno potaknuti širenje rezistencije na kinolone. S druge strane, pojava mutacija za rezistenciju na kinolone nije toliko

Slika 5. Sekvencijska terapija prema nalazu osjetljivosti (A). Sekvencijske terapije s obzirom na rizične čimbenike (B) (prilagođeno prema Durukan i sur. i Fernández-Huerta i sur.[131,134])

Figure 5. Resistance-guided sequential therapy (A). Risk-guided sequential therapy (B). (adapted from Durukan et al. and Fernández-Huerta et al.[131,134])



snažno vezana uz klinički neuspjeh kao što je to s makrolidima te primjena moksifloksacina kao prve terapijske linije u populaciji s visokim rizikom za makrolidnu rezistenciju jednostavno zaobilazi korak terapijskog neuspjeha koji bi se u toj skupini sigurno dogodio da je prva linija liječenja azitromicin. U konačnici, korištenjem moksifloksacina za bržu eliminaciju sojeva rezistentnih na makrolid moglo bi se usporiti daljnje širenje ove rezistencije među visokorizičnim skupinama.[134]

Zaključak

M. genitalium emergentni je uzročnik spolno prenosivih infekcija koji se u kliničkoj praksi često previđa. Upravo zbog toga, primjenom sindromskoga liječenja došlo je do selekcije rezistentnih sojeva i njihove ubrzane diseminacije u populaciji, posebice među osobama povećanoga rizika.

Kako je jedan od glavnih čimbenika u širenju rezistencije neadekvatna detekcija *M. genitalium*, ključni postupci kojima bismo to usporili jest osiguravanje učinkovitih metoda otkrivanja ove mikoplazme te njeno uključivanje u obvezno testiranje koje se provodi za vrijeme dijagnostike uzročnika najčešćih genitourinarnih infekcija. Nadalje, trebalo bi prepoznati ograničenja empirijske terapije i u ovom je slučaju izbjegavati, a naglasak stavljati na uzročno liječenje prema dostupnim smjernicama. Također, u rutinsku bi se praksu trebalo uvesti kontrolno testiranje nakon provedenoga antimikrobnog liječenja kojim bismo potvrdili uspješnost terapije. Time bismo na vrijeme prepoznali neadekvatan odgovor na liječenje, poboljšali zbrinjavanje pacijenata te umanjili rizik od daljnjeg prijenosa rezistentnih sojeva.

Za kraj, *M. genitalium* podcijenjen je patogen i zahtijeva povećanu pažnju pri obradi spolno prenosivih infekcija. No, iako je pojava rezistencije u svijetu zabrinjavajuća, ona je ipak dovela do povećanja svijesti o navedenoj bakteriji. Međutim, njena pojava nalaže i potrebu za stalnim praćenjem rezistentnih sojeva u populaciji, kao i daljnja istraživanja koja bi dodatno pojasnila mehanizme rezistencije. Time bi se postojeći terapijski protokoli mogli poboljšati, a razvoj novih bio bi olakšan.

Tek ovakvim sveobuhvatnim pristupom, koji čine pravovremeno otkrivanje infekcije, provođenje liječenja učinkovitim terapijskim režimom, implementacija TOC-a u svakodnevnoj praksi i redoviti nadzor nad rezistentnim sojevima, možemo pravilno kontrolirati širenje otpornosti na antibiotike i povećati vjerojatnost uspješnog rješavanja ovoga javnozdravstvenoga problema.

Informacije o sukobu interesa

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

Informacija o financiranju

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

LITERATURA

[1] Ljubin-Sternak S. Genital Mycoplasmas. U: Singh KS, ur. Diagnostics to Pathogenomics of Sexually Transmitted Infections. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons Inc, 2019:233–5.

[2] Sirand-Pugnet P, Citti C, Barré A, Blanchard A. Evolution of mollicutes: down a bumpy road with twists and turns. Res Microbiol. 2007;158:754–66.

[3] Tully JG, Cole RM, Taylor-Robinson D, Rose DL. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. Lancet. 1981;317:1288–91.

[4] Mcgowin CL, Totten PA. The unique microbiology and molecular pathogenesis of *Mycoplasma genitalium*. J Infect Dis. 2017;216:382–90.

[5] Fraser CM, Gocayne JD, White O, Adams MD, Clayton RA, Fleischmann RD i sur. The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. Science. 1995;270:397–403.

[6] Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from chrysalis to multicolored butterfly. Clin Microbiol Rev. 2011;24:498–514.

[7] Cohen CR, Nosek M, Meier A, Astete SG, Iverson-Cabral S, Mugo NR i sur. *Mycoplasma genitalium* infection and persistence in a cohort of female sex workers in Nairobi, Kenya. Sex Transm Dis. 2007;34:274–9.

[8] Gnanadurai R, Fifer H. *Mycoplasma genitalium*: a review. Microbiology. 2020;166:21–9.

[9] Ljubin-Sternak S, Meštrović T. *Chlamydia trachomatis* and genital mycoplasmas: pathogens with an impact on human reproductive health. J Pathog. 2014;2014:1-15.

[10] Yueyue W, Feichen X, Yixuan X, Lu L, Yiwen C, Xiaoxing Y. Pathogenicity and virulence of *Mycoplasma genitalium*: unraveling Ariadne's thread. Virulence. 2022;13:1161–83.

[11] Liao Y, Luo D, Peng K, Zeng Y. Cyclophilin A: a key player for etiological agent infection. Appl Microbiol Biotechnol. 2021;105:1365–77.

[12] Deng X, Dai P, Yu M, Chen L, Zhu C, You X i sur. Cyclophilin A is the potential receptor of the *Mycoplasma genitalium* adhesion protein. Int J Med Microbiol. 2018;308:405–12.

[13] Liao Y, Deng X, Peng K, Dai P, Luo D, Liu P i sur. Identification of histone H2B as a potential receptor for *Mycoplasma genitalium* protein of adhesion. Pathog Dis. 2021;79: ftab053.

[14] Alvarez RA, Blaylock MW, Baseman JB. Surface localized glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Mycoplasma genitalium* binds mucin. Mol Microbiol. 2003;48:1417–25.

[15] García-Morales L, González-González L, Querol E, Piñol J. A minimized motile machinery for *Mycoplasma genitalium*. Mol Microbiol. 2016;100:125–38.

[16] Miyata M. Unique centipede mechanism of *Mycoplasma* gliding. Annu Rev Microbiol. 2010;64:519–37.

[17] Ueno PM, Timenetsky J, Centonze VE, Wewer JJ, Cagle M, Stein MA i sur. Interaction of *Mycoplasma genitalium* with host cells: evidence for nuclear localization. Microbiology. 2008;154:3033–41.

[18] Li L, Krishnan M, Baseman JB, Kannan TR. Molecular cloning, expression, and characterization of a Ca 2+-dependent, membrane-associated nuclease of *Mycoplasma genitalium*. J Bacteriol. 2010;192:4876–84.

[19] Cacciotto C, Alberti A. Eating the enemy: mycoplasma strategies to evade neutrophil extracellular traps (NETs) promoting bacterial nucleotides uptake and inflammatory damage. Int J Mol Sci. 2022;23:15030.

[20] McGowin CL, Popov VL, Pyles RB. Intracellular *Mycoplasma genitalium* infection of human vaginal and cervical epithelial cells elicits distinct patterns of inflammatory cytokine secretion and provides a possible survival niche against macrophage-mediated killing. BMC Microbiol. 2009;9:139.

[21] McGowin CL, Radtke AL, Abraham K, Martin DH, Herbst-Kralovetz M. *Mycoplasma genitalium* infection activates cellular host defense and inflammation pathways in a 3-dimensional human endocervical epithelial cell model. J Infect Dis. 2013;207:1857–68.

[22] Iverson-Cabral SL, Manhart LE, Totten PA. Detection of *Mycoplasma genitalium*-reactive cervicovaginal antibodies among infected women. Clin Vaccine Immunol. 2011;18:1783–6.

[23] Hakim MS, Annisa L, Jariah ROA, Vink C. The mechanisms underlying antigenic variation and maintenance of genomic integrity in *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium*. Arch Microbiol. 2021;203:413–29.

[24] Burgos R, Wood GE, Iverson-Cabral SL, Tottena PA. *Mycoplasma genitalium* nonadherent phase variants arise by multiple mechanisms and escape antibody-dependent growth inhibition. Infect Immun. 2018;86:e00866.

[25] Grover RK, Zhu X, Nieusma T, Jones T, Boreo I, Macleod AS i sur. A unique human mycoplasma protein that generically blocks antigen-antibody union. Science. 2014;343:656–61.

[26] Arfi Y, Minder L, Di Primo C, Roy A Le, Ebel C, Coquetk L i sur. MIB-MIP is a mycoplasma system that captures and cleaves immunoglobulin G. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113:5406–11.

[27] Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nat Rev Microbiol. 2004;2:95–108.

[28] Daubenspeck JM, Totten AH, Needham J, Feng M, Balish MF, Atkinson TP i sur. *Mycoplasma genitalium* biofilms contain poly-glcnac and contribute to antibiotic resistance. Front Microbiol. 2020;11:585524.

[29] Tičić V, Vraneš J, Knežević J, Jarža-Davila N, Celjak MK, Marijan T i sur. Usporedba zastupljenosti spolno prenosivih patogena u uzorcima prvog mlaza urina muškaraca zagrebačke regije. Medica Jadertina. 2019;49:237–43.

[30] Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, Goutaki M, Halbeisen FS, Lohrer GR i sur. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2018;94:254–61.

[31] Perry MD, Jones S, Bertram A, de Salazar A, Barrientos-Durán A, Schiettekatte G i sur. The prevalence of *Mycoplasma genitalium* (MG) and *Trichomonas vaginalis* (TV) at testing centers in Belgium, Germany, Spain, and the UK using the cobas TV/MG molecular assay. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2023;42:43–52.

[32] Getman D, Jiang A, O'Donnell M, Cohen S. *Mycoplasma genitalium* prevalence, coinfection, and macrolide antibiotic resistance frequency in a multicenter clinical study cohort in the United States. J Clin Microbiol. 2016;54:2278–83.

[33] Andersen B, Sokolowski I, Østergaard L, Møller JK, Olesen F, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population. Sex Transm Infect. 2007;83:237–41.

[34] Dionne-Odom J, Geisler WM, Aaron KJ, Waites KB, Westfall AO, Van Der Pol B i sur. High prevalence of multidrug-resistant *Mycoplasma genitalium* in human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men in Alabama. Clin Infect Dis. 2018;66:796–8.

[35] Mavedzenge SN, Weiss HA. Association of *Mycoplasma genitalium* and HIV infection: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2009;23:611–20.

[36] Plečko V, Žele-Starčević L, Tripković V, Rezo Vranješ V, Skerlev M. *Mycoplasma genitalium*: clinical significance and diagnosis. Acta Dermatovener Cr. 2013;21:236–40.

[37] Plečko V, Žele-Starčević L, Tripković V, Skerlev M, Ljubojević S, Pleško S i sur. Unusually low prevalence of *Mycoplasma genitalium* in urine samples from infertile men and healthy controls: a prevalence study. BMJ Open. 2014;4:e005372.

[38] Ljubin-Sternak S, Meštrović T, Kolarić B, Jarža-Davila N, Marijan T, Vraneš J. Assessing the need for routine screening for *Mycoplasma genitalium* in the low-risk female population: a prevalence and co-infection study on women from Croatia. Int J Prev Med. 2017;8:51.

[39] 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;36:641–50.

[40] Ljubin Sternak S, Marijan T, Vraneš J. *Mycoplasma genitalium* – uzročnik spolno prenosivih bolesti kojeg se ne smije zanemariti. Infektol Glas. 2014;34:183–7.

[41] Hjorth SV, Björnelius E, Lidbrink P, Falk L, Dohn B, Berthelsen L i sur. Sequence-based typing of *Mycoplasma genitalium* reveals sexual transmission. J Clin Microbiol. 2006;44:2078–83.

[42] Khosropour CM, Jensen JS, Soge OO, Leipertz G, Unutzer A, Pascual R i sur. High prevalence of vaginal and rectal *Mycoplasma genitalium* macrolide resistance among female sexually transmitted disease clinic patients in Seattle, Washington. Sex Transm Dis. 2020;47:321–5.

[43] Latimer RL, Vodstrcil L, De Petra V, Fairley CK, Read TRH, Williamson D i sur. Extragenital *Mycoplasma genitalium* infections among men who have sex with men. Sex Transm Infect. 2020;96:10–8.

[44] Svenstrup HF, Fedder J, Abraham-Peskir J, Birkelund S, Christiansen G. *Mycoplasma genitalium* attaches to human spermatozoa. Hum Reprod. 2003;18:2103–9.

[45] Luki N, Lebel P, Boucher M, Doray B, Turgeon J, Brousseau R. 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.

[46] Justel M, Alexandre I, Martínez P, Sanz I, Rodriguez-Fernandez A, Fernandez I i sur. Vertical transmission of bacterial eye infections, Angola, 2011-2012. Emerg Infect Dis. 2015;21:471–3.

[47] Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with *Mycoplasma genitalium* than with *Chlamydia trachomatis*. Sex Transm Infect. 2004;80:289–93.

[48] Wetmore CM, Manhart LE, Lowens MS, Golden MR, Whittington WLH, Xet-Mull AM i sur. Demographic, behavioral, and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study. Sex Transm Dis. 2011;38:180–6.

[49] Horner PJ, Martin DH. *Mycoplasma genitalium* infection in men. J Infect Dis. 2017;216(Suppl 2):S396–S405.

[50] Wikström A, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. Sex Transm Infect. 2006;82:276–9.

[51] Karami AA, Javadi A, Salehi S, Nasirian N, Maali A, Shadkam MB i sur. Detection of bacterial agents causing prostate infection by culture and molecular methods from biopsy specimens. Iran J Microbiol. 2022;14:161–7.

[52] Mo X, Zhu C, Gan J, Wang C, Wei F, Gong W i sur. Prevalence and correlates of *Mycoplasma genitalium* infection among prostatitis patients in Shanghai, China. Sex Health. 2016;13:474–9.

[53] Mändar R, Raukas E, Türk S, Korrovits P, Punab M. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients. Scand J Urol Nephrol. 2005;39:479–82.

[54] Horner PJ, Taylor-Robinson D. Association of *Mycoplasma genitalium* with balanoposthitis in men with non-gonococcal urethritis. Sex Transm Infect. 2011;87:38–40.

[55] 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;19:234–8.

[56] Chrisment D, Machelart I, Wirth G, Lazaro E, Greib C, Pellegrin JL i sur. Reactive arthritis associated with *Mycoplasma genitalium* urethritis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;77:278–9.

[57] Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Horowitz S, Horowitz J. *Mycoplasma genitalium* in the joint of two patients. Euro J Clin Microbiol Infect Dis. 1994;13:1066–9.

[58] Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T i sur. *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men. BMC Infect Dis. 2007;7:129.

[59] Al-Sweih NA, Al-Fadli AH, Omu AE, Rotimi VO. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, and *Ureaplasma urealyticum* infections and seminal quality in infertile and fertile men in Kuwait. J Androl. 2012;33:1323–9.

[60] Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. Sex Transm Infect. 2005;81:73–8.

[61] Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2015;61:418–26.

[62] Bjartling C, Osser S, Persson K. *Mycoplasma genitalium* in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. Am J Obstet Gynecol. 2012;206:476.e1–8.

[63] Yu J, Zhou Y, Luo H, Su X, Gan T, Wang J i sur. *Mycoplasma genitalium* infection in the female reproductive system: diseases and treatment. Front Microbiol. 2023;14:1098276.

[64] Moore KR, Tomar M, Taylor BD, Gygax SE, Hilbert DW, Baird DD. *Mycoplasma genitalium* and bacterial vaginosis-associated bacteria in a non-clinic-based sample of African American women. Sex Transm Dis. 2021;48:118–22.

[65] Nye MB, Harris AB, Pherson AJ, Cartwright CP. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection in women with bacterial vaginosis. BMC Womens Health. 2020;20:62.

[66] Cox C, Watt AP, McKenna JP, Coyle PV. *Mycoplasma hominis* and *Gardnerella vaginalis* display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35:481–7.

[67] Yusuf H, Trent M. Management of Pelvic Inflammatory Disease in Clinical Practice. Ther Clin Risk Manag. 2023;19:183–92.

[68] Cohen CR, Mugo NR, Astete SG, Odondo R, Manhart LE, Kiehlbauch JA i sur. Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. Sex Transm Infect. 2005;81:463–6.

[69] Seña AC, Lee JY, Schwebke J, Philip SS, Wiesenfeld HC, Rompalo AM i sur. A silent epidemic: the prevalence, incidence and persistence of *Mycoplasma genitalium* among young, asymptomatic high-risk women in the United States. Clin Infect Dis. 2018;67:73–9.

[70] Baczynska A, Funch P, Fedder J, Knudsen HJ, Birkelund S, Christiansen G. Morphology of human fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis*-in vitro organ culture study. Hum Reprod. 2007;22:968–79.

[71] Rekha S, Nooren M, Kalyan S, Mohan M, Bharti M, Monika R i sur. Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in the peritoneal fluid of fertile and infertile women with detailed analysis among infertile women. Microb Pathog. 2019;129:183–6.

[72] Adesola Ajani T, Oluwasola TAO, Ajani MA, Bakare RA. The prevalence of, and risk factors for, *Mycoplasma genitalium* infection among infertile women in Ibadan: a cross-sectional study. Int J Reprod Biomed. 2017;15:613–18.

[73] Jurstrand M, Jensen JS, Magnuson A, Kamwendo F, Fredlund H. A serological study of the role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. Sex Transm Infect. 2007;83:319–23.

[74] Ashshi AM, Batwa SA, Kutbi SY, Malibary FA, Batwa M, Refaat B. Prevalence of 7 sexually transmitted organisms by multiplex real-time PCR in fallopian tube specimens collected from Saudi women with and without ectopic pregnancy. BMC Infect Dis. 2015;15:569.

[75] Frenzer C, Egli-Gany D, Vallely LM, Vallely AJ, Low N. Adverse pregnancy and perinatal outcomes associated with *Mycoplasma genitalium*: systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2022;98:222–7.

[76] Read TRH, Murray GL, Danielewski JA, Fairley CK, Doyle M, Worthington K i sur. Symptoms, sites, and significance of *Mycoplasma genitalium* in men who have sex with men. Emerg Infect Dis. 2019;25:719–27.

[77] Bissessor M, Tabrizi SN, Bradshaw CS, Fairley CK, Hocking JS, Garland SM i sur. The contribution of *Mycoplasma genitalium* to the aetiology of sexually acquired infectious proctitis in men who have sex with men. Clin Microbiol Infect. 2016;22:260–5.

[78] de Vries HJC, Nori AV, Kiellberg Larsen H, Kreuter A, Padovese V, Pallawela S i sur. 2021 European guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. J Euro Acad Dermatol Venereol. 2021;35:1434–43.

[79] Ong JJ, Aung E, Read TRH, Fairley CK, Garland SM, Murray G i sur. Clinical characteristics of anorectal *Mycoplasma genitalium* infection and microbial cure in men who have sex with men. Sex Transm Dis. 2018;45:522–6.

[80] Tonkić M, Sušić E, Goić-Barišić I, Kaliterna V, Tambić Andrašević A. Bakteriološka dijagnostika infekcija mokraćnog i spolnog sustava: smjernice za mikrobiološku dijagnostiku Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju; 2017.

[81] Stewart JD, Webb B, Francis M, Graham M, Korman TM. Should we routinely test for *Mycoplasma genitalium* when testing for other sexually transmitted infections?. Med J Aust. 2020;212:30–1.

[82] 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.

[83] 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.

[84] Yoshida T, Deguchi T, Ito M, Maeda SI, Tamaki M, Ishiko H. 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.

[85] Svenstrup HF, Jensen JS, Björnelius E, Lidbrink P, Birkelund S, Christiansen G. Development of a quantitative real-time PCR assay for detection of *Mycoplasma genitalium*. J Clin Microbiol. 2005;43:3121–8.

[86] Waites KB, Crabb DM, Ratliff AE, Geisler WM, Atkinson TP, Xiao L. Latest advances in laboratory detection of *Mycoplasma genitalium*. J Clin Microbiol. 2023;61:e0079021.

[87] Taylor-Robinson D, Bebear C. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. J Antimicrob Chemother. 1997;40:622–30.

[88] Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A i sur. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. Cell. 2001;104:901–12.

[89] Gaurivaud P, Laigret F, Bove JM. Insusceptibility of members of the class *Mollicutes* to rifampin: studies of the *Spiroplasma citri* RNA polymerase beta-subunit gene. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:858–62.

[90] Gautier-Bouchardon AV. Antimicrobial resistance in *Mycoplasma spp*. Microbiol Spectr. 2018;6:10.1128/microbiolspec.arba-0030-2018.

[91] Bradshaw CS, Jensen JS, Tabrizi SN, Read TRH, Garland SM, Hopkins CA i sur. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. Emerg Infect Dis. 2006;12:1149–52.

[92] Björnelius E, Magnusson C, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* macrolide resistance in Stockholm, Sweden. Sex Transm Infect. 2017;93:167–8.

[93] Salado-Rasmussen K, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* testing pattern and macrolide resistance: A Danish nationwide retrospective survey. Clin Infect Dis. 2014;59:24–30.

[94] Pond MJ, Nori AV, Witney AA, Lopeman RC, Butcher PD, Sadiq ST. High prevalence of antibiotic-resistant *Mycoplasma genitalium* in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. Clin Infect Dis. 2014;58:631–7.

[95] Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J, Abdo H, Fairley CK, Chen MY i sur. Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. Clin Infect Dis. 2015;60:1228–36.

[96] Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Hamasuna R. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. Clin Infect Dis. 2008;47:1546–53.

[97] Pereyre S, Guyot C, Renaudin H, Charron A, Bébéar C, Bébéar CM. In vitro selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in *Mycoplasma pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:460–5.

[98] Horner P, Ingle SM, Garrett F, Blee K, Kong F, Muir P i sur. Which azithromycin regimen should be used for treating *Mycoplasma genitalium*: a meta-analysis. Sex Transm Infect. 2018;94:14–20.

[99] Sethi S, Zaman K, Jain N. *Mycoplasma genitalium* infections: current treatment options and resistance issues. Infect Drug Resist. 2017;10:283–92.

[100] Anagrius C, Loré B, Jensen JS. Treatment of *Mycoplasma genitalium*: observations from a Swedish STD clinic. PLoS One. 2013;8:e61481.

[101] 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;27:928–37.

[102] Fernández-Huerta M, Barberá MJ, Serra-Pladevall J, Esperalba J, Martínez-Gómez X, Centeno C i sur. *Mycoplasma genitalium* and antimicrobial resistance in Europe: a comprehensive review. Int J STD AIDS. 2020;31:190–7.

[103] Machalek DA, Tao Y, Shilling H, Jensen JS, Unemo M, Murray G i sur. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2020;20:1302–14.

[104] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I i sur. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70:80–2.

[105] Ljubin-Sternak S. *Mycoplasma genitalium* – novoprepoznati patogen. CROCMID 2022, Šibenik, Hrvatska, 20. – 23. 10. 2022.

[106] McIver R, Jalocon D, McNulty A, Jeoffreys NJ, Chen SCA, Power M i sur. Men who have sex with men with *Mycoplasma genitalium*-positive nongonococcal urethritis are more likely to have macrolide-resistant strains than men with only female partners: a prospective study. Sex Transm Dis. 2019;46:513–7.

[107] Couldwell DL, Jalocon D, Power M, Jeoffreys NJ, Chen SCA, Lewis DA. *Mycoplasma genitalium*: high prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney. Sex Transm Infect. 2018;94:406–10.

[108] Wang L, Li Z, Wan C, Tian X, Liu H, Li Y. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection with antimicrobial resistance mutations among gay sex workers in China. Int J STD AIDS. 2023;34:518–24.

[109] Barberá MJ, Fernández-Huerta M, Jensen JS, Caballero E, Andreu A. *Mycoplasma genitalium* macrolide and fluoroquinolone resistance: prevalence and risk factors among a 2013-2014 cohort of patients in Barcelona, Spain. Sex Transm Dis. 2017;44:457–62.

[110] van der Schalk TE, Braam JF, Kusters JG. Molecular basis of antimicrobial resistance in *Mycoplasma genitalium*. Int J Antimicrob Agents. 2020;55:105911.

[111] Couldwell DL, Tagg KA, Jeoffreys NJ, Gilbert GL. Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance. Int J STD AIDS. 2013;24:822–8.

[112] Braam JF, Zondag HCA, van Dam AP, de Vries HJC, Vergunst C, Hetem D i sur. Prevalence of fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* among clients of two sexual health centres in the Netherlands: a cross-sectional study. BMJ Open. 2022;12:e066368.

[113] Murray GL, Plummer EL, Bodiyabadu K, Vodstrcil LA, Huaman JL, Danielewski JA i sur. GyrA mutations in *Mycoplasma genitalium* and their contribution to moxifloxacin failure: time for the next generation of resistance-guided therapy. Clin Infect Dis. 2023;76:2187–95.

[114] Hamasuna R, Yasuda M, Takahashi S, Uehara S, Kawai Y, Miyairi I i sur. The JAID/JSC guidelines to clinical management of infectious disease 2017 concerning male urethritis and related disorders. J Infect Chemother. 2021;27:546–54.

[115] Deguchi T, Ito S, Yasuda M, Sato Y, Uchida C, Sawamura M i sur. Surveillance of the prevalence of macrolide and/or fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in Japan. J Infect Chemother. 2018;24:861–7.

[116] Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005;365:579–87.

[117] Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia-De-Lomas J, Ferech M i sur. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26:485–90.

[118] Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, Khosropour CM, Colombara DV, Golden MR i sur. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2013;56:934–42.

[119] Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, Seña AC, Martin DH, Lopez LM i sur. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens–a randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2011;52:163–70.

[120] Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M, Martin DH. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. Clin Infect Dis. 2009;48:1649–54.

[121] Björnelius E, Anagrius C, Bojs G, Carlberg H, Johannisson G, Johansson E i sur. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: A controlled clinical trial. Sex Transm Infect. 2008;84:72–6.

[122] Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. Int J STD AIDS. 2008;19:676–9.

[123] Terada M, Izumi K, Ohki E, Yamagishi Y, Mikamo H. Antimicrobial efficacies of several antibiotics against uterine cervicitis caused by *Mycoplasma genitalium*. J Infect Chemother. 2012;18:313–7.

[124] Gundevia Z, Foster R, Jamil MS, McNulty A. Positivity at test of cure following first-line treatment for genital *Mycoplasma genitalium*: follow-up of a clinical cohort. Sex Transm Infect. 2015;91:11–3.

[125] Read TRH, Jensen JS, Fairley CK, Grant M, Danielewski JA, Su J i sur. Use of pristinamycin for macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* infection. Emerg Infect Dis. 2018;24:328–35.

[126] Doyle M, Vodstrcil LA, Plummer EL, Aguirre I, Fairley CK, Bradshaw CS. Nonquinolone options for the treatment of *Mycoplasma genitalium* in the era of increased resistance. Open Forum Infect Dis. 2020;7:ofaa291.

[127] Gossé M, Nordbø SA, Pukstad B. Evaluation of treatment with two weeks of doxycycline on macrolide-resistant strains of *Mycoplasma genitalium*: a retrospective observational study. BMC Infect Dis. 2021;21:1–7.

[128] Glaser AM, Geisler WM, Ratliff AE, Xiao L, Waites KB, Gaisa M. Two cases of multidrug-resistant genitourinary *Mycoplasma genitalium* infection successfully eradicated with minocycline. Int J STD AIDS. 2019;30:512–4.

[129] Read TRH, Fairley CK, Murray GL, Jensen JS, Danielewski J, Worthington K i sur. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: a prospective evaluation. Clin Infect Dis. 2019;68:554–60.

[130] Sweeney EL, Whiley DM, Murray GL, Bradshaw CS. *Mycoplasma genitalium*: enhanced management using expanded resistance-guided treatment strategies. Sex Health. 2022;19:248–54.

[131] Durukan D, Read TRH, Murray G, Doyle M, Chow EPF, Vodstrcil LA i sur. Resistance-guided antimicrobial therapy using doxycycline–moxifloxacin and doxycycline–2.5 g azithromycin for the treatment of *Mycoplasma genitalium* infection: efficacy and tolerability. Clin Infect Dis. 2020;71:1461–8.

[132] Ong JJ, Bourne C, Dean JA, Ryder N, Cornelisse VJ, Murray S i sur. Australian sexually transmitted infection (STI) management guidelines for use in primary care 2022 update. Sex Health. 2022;20:1–8.

[133] Soni S, Horner P, Rayment M, Pinto-Sander N, Naous N, Parkhouse A i sur. British association for sexual health and HIV national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium* (2018). Int J STD AIDS. 2019;30:938–50.

[134] Fernández-Huerta M, Serra-Pladevall J, Pich OQ, Barberá MJ, Espasa M. From resistance-guided to risk-guided antimicrobial therapy in *Mycoplasma genitalium*. Sex Transm Dis. 2020;47:409–11.