

KISA BİLDİRİ:
ANKARA İLİNDEKİ SEKS ÇALIŞANLARINDAN İZOLE EDİLEN *NEISSERIA GONORRHOEAE* SUŞLARININ ANTİMİKROBİYALLERE KARŞI DİRENÇ DURUMU*

SHORT COMMUNICATION:
 ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF *NEISSERIA GONORRHOEAE* STRAINS
 ISOLATED FROM SEX WORKERS IN ANKARA

Pınar ZARAKOLU, *Bülent SAKIZLIGİL****, *Serhat ÜNAL*****

ÖZET: *Neisseria gonorrhoeae*'nin etken olduğu enfeksiyonların görülme sıklığı özellikle gelişmiş ülkelerde azalma gösterirken, etkenin antimikrobiyallere karşı direncinde bir artış olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde bildirimi zorunlu hastalıklar arasına henüz alınmış olan gonokoksik enfeksiyonların sıklığına ve etken patojenin antimikrobiyallere karşı direnç durumuna yönelik yeterli ulusal veri mevcut değildir. Tanıda kullanılan özgül laboratuvar testleri teknik olarak zor ve pahalı olup ülkemizde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Tedavi sıklıkla ampirik olarak yapılmaktadır. Bu çalışmada Ankara Belediyesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Hastanesi polikliniğinde muayene edilen kayıtlı/kayıtsız seks çalışanlarından alınan endoservikal, üretral veya rektal sürüntü örneklerinden izole edilen 30 *N.gonorrhoeae* suşunun beta-laktamaz üretimi ve agar difüzyon yöntemiyle çeşitli antimikrobiyallere karşı duyarlılığı test edilmiş, sonuçlar "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) önerilerine göre değerlendirilmiştir. İzolatların %70'i penisiline dirençli olup, bu suşların %48'inin beta-laktamaz ürettiği saptanmıştır. Bunun yanı sıra seftriakson, sefiksim, siprofloksasin ve tetrasikline karşı duyarlılık sırasıyla %100, %100, %97, %40 olarak tespit edilmiştir.

Anahtar sözcükler: *Neisseria gonorrhoeae*, antimikrobiyal direnç.

ABSTRACT: The prevalence of gonococcal infections among sexually transmitted infections is decreasing particularly in developed countries, but the increase in antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* is an emerging issue. There is lack of data about the epidemiology and the resistance pattern of the pathogen in our country. Gonococcal infections are recently included

* Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen 00 01 101 006 no'lu Proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

*** Ankara Belediyesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Hastanesi, Ankara.

among the reportable diseases in Turkey. The specific laboratory tests are difficult, expensive and seldomly used for diagnosis in our country. The infection is usually treated empirically. In this study, 30 *N.gonorrhoeae* strains isolated from clinical samples (endocervical, rectal and urethral swabs) obtained from registered/unregistered sex workers admitted to Ankara Municipality Hospital of Dermatology and Venereal Diseases were tested for beta-lactamase production and the susceptibility to various antimicrobials. The susceptibility testing was performed by agar dilution method, and the results were evaluated according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations. Of the isolates, 70% was found resistant to penicilin and beta-lactamase production was observed in 48% of them. The susceptibility rates of the isolates to ceftriaxone, cefixime, ciprofloxacin, and tetracycline were found as 100%, 100%, 97%, and 40%, respectively.

Key words: Neisseria gonorrhoeae, antimicrobial resistance.

GİRİŞ

Sadece insanlarda hastalık yapan *Neisseria gonorrhoeae* normal flora elemanı sayılmayan ve her koşulda patojen kabul edilen bir bakteridir¹. Hastalığın bulaşında ve yayılmasında belirti ve bulgu vermeden seyreden enfeksiyonu olan kişiler rol oynamaktadır. Dünyada her yıl 62 milyon yeni gonore olgusu ve etken patojenin artmakta olan antibiyotik direncini vurgulayan çalışmalar rapor edilmektedir². Ülkemizde bildirimi zorunlu hastalıklar arasına henüz girmiş olan gonokoksik enfeksiyonların sıklığına ve etken patojenin antibiyotiklere karşı direnç durumuna yönelik yeterli ulusal veri mevcut değildir³. Gonokoksik enfeksiyonlar ampirik olarak tedavi edilmektedir¹. Yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımının sık görüldüğü ülkemizde dirençli gonokok suşlarının varlığı beklenen bir durumdur⁴.

N.gonorrhoeae suşlarının beta-laktamaz sentezlediği bilinmektedir. Penisilin ve tetrasikline karşı direnç söz konusudur. Son yıllarda çeşitli ülkelerden kinolon direnci de bildirilmektedir⁵. Bu çalışmada Ankara Belediyesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Hastanesi polikliniğinde muayene edilen kayıtlı ve kayıtsız seks çalışanlarından alınan genital örneklerden izole edilen *N.gonorrhoeae* suşlarının antibiyotik duyarlılığının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 1.086 kişiden alınan çoğu endoservikal olmak üzere üretral ve rektal sürüntü örnekleri dahil edildi. Örnekler spekulum muayenesi sırasında steril pamuklu çubuklarla alınıp, hasta başında gonokok için özel seçici besiyeri olan modifiye Thayer Martin (Oxoid, Solna, Sweden) besiyerine doğrudan ekildi (Besiyeri içeriği; "GC agar base + GC selective supplement + GC growth supplement + hemoglobin powder soluble" şeklinde olup, tümü "Oxoid, Solna, Sweden" orijinlidir). Birkaç saat içinde laboratuvara ulaştırılan ekili besiyerleri bu sırada ve inkübasyon sürecinde %5 CO₂'li ortamın sağlandığı mumlu kavanozda bekletildi. Şüpheli kolonilerin varlığı 18-24 saat sonrasında değerlendirildi, üreme olmadığı durumlarda süre 48 saate dek uzatıldı. Koloniler grimsi beyaz renkte, saydam ya

da opak görünümlü, dış bükey ya da düz idi. Bu kolonilerin oksidaz reaksiyonu pozitifliği ve Gram negatif diplokok olarak boyanma özellikleri değerlendirildikten sonra API-NH (Bio Merieux, France) ile doğrulama yapıldı. Sefinaz diski (Becton Dickonson, Cockeysville, Md) ile beta-laktamaz varlığı saptandıktan sonra çeşitli antimikrobiyallere duyarlılıkları agar dilüsyon yöntemiyle araştırıldı. Suşlar -70°C'de "kryobank" saklama besiyerinde (Pro-Lab Diagnostics, Toronto, Canada) stoklandı. Kontrol suşu olarak *N.gonorrhoeae* ATCC 49226 kullanıldı⁶. Standart önerilere göre uygulanan agar dilüsyon yönteminde, üretme katkısı (%1 oranında) içeren GC agar baz besiyerine toz halde elde bulunan antibiyotiklerin seri dilüsyonu hazırlanarak eklendi. Hazırlanan koloni süspansiyonları plaklara inoküle edildikten sonra 35°C'de, %5 CO₂'li ortamda, 20-24 saat süreyle inkübe edilip, sonuçlar CLSI önerilerine göre değerlendirildi^{6,7}.

B U L G U L A R

Çalışılan örneklerin 30'undan *N.gonorrhoeae* izole edilmiş ve izolatların %70'inin penisiline dirençli olduğu, bunların da %48'inin beta-laktamaz ürettiği saptanmıştır. İzolatların seftriakson, sefiksim, siprofloksasin, ve tetrasikline karşı duyarlılık oranları sırasıyla %100, %100, %97 ve %40 olarak bulunmuştur (Tablo I).

Tablo I: Seks Çalışanlarından İzole Edilen *N.gonorrhoeae* Suşlarının Çeşitli Antimikrobiyallere Duyarlılık Durumu

<i>N.gonorrhoeae</i> (n=30)	n (%)		
	Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı
Penisilin	14 (46.6)	7 (23.3)	9 (30)
Seftriakson	—	—	30 (100)
Sefiksim	—	—	30 (100)
Siprofloksasin	1 (3.3)	—	29 (96.6)
Tetrasiklin	3 (10)	15 (50)	12 (40)

T A R T I Ş M A

Gonokoksik enfeksiyonların tedavisi için bakterinin duyarlılığının tespit edilmesine gerek görülmemekle birlikte, yerel duyarlılık paterninin bilinmesi ve olası direnç durumunun takibi gibi epidemiyolojik amaçlarla referans laboratuvarlarda duyarlılık testlerinin düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Bu amaçla önerilen antibiyotik duyarlılık saptama yöntemi agar dilüsyon yöntemidir⁶.

N.gonorrhoeae suşlarının penisiline karşı direncinin 1950'li yıllardan 1970'li yıllara doğru giderek artış gösterdiği izlenmiştir. Bu düşük düzeydeki direncin kromozomal geçişli olduğu bilinmekte iken, 1976 yılında plazmid geçişli beta-laktamaz üretimine bağlı yüksek düzey penisilin direnci gözlenmeye başlamıştır. Bu suşlar ilk olarak Batı Afrika ve Uzak Doğu'dan izole edilmiştir. Ülkemizde beta-laktamaz ürettiği tespit edilen ilk *N.gonorrhoeae* izolatı 1987 yılında Töreci ve arkadaşları⁸ tarafından bildirilmiştir. Köksal ve arkadaşlarının⁹ 1990'da Trabzon'da yaptıkları çalışmada beta-laktamaz üreten gonokok izolatlarının oranı %70.5 olarak

belirlenmiştir. Çalışmamızda da, izolatların %70'i penisiline dirençli bulunmuş ve dirençli izolatların hemen yarısının beta-laktamaz ürettiği saptanmıştır. Penisilin direncinin tespitinden on yıl sonra tetrasiklin direnci bildirilmiştir. Ülkemizde tetrasiklin direnci 1994-1995 yıllarında yapılan bir çalışmada¹⁰ %2.3 olarak rapor edilmişken, çalışmamızda izolatların %60'ı tetrasikline dirençli bulunmuştur. Ülkemizde kullanıma girmemiş ancak gonore tedavisinde önerilen ajanlardan biri olan spektinomisine karşı direnç ise Kore'de bulunan ABD askerlerinde tespit edilmiştir. Bundan sonra seftriakson, tedavide ilk seçenek olarak yerini almıştır^{1,2}. ABD'de Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından sürdürülmekte olan direnç süveyans çalışmaları kinolon direncini de ortaya koymaktadır. Bu direnç son yıllarda Hawai'den %10.4, Japonya'dan %73.5, Hollanda'dan özellikle homoseksüel erkeklerden izole edilen suşlarda %10.5, İsveç'den ve Fransa'dan yine homoseksüel erkeklerden izole edilen suşlarda ise sırasıyla %50 ve %5.3 oranlarında bildirilmiştir¹¹⁻¹⁵. Az sayıda izolat (n=30) ile gerçekleştirilen bu çalışmada, bir izolatın siprofloksasine karşı dirençli olduğu belirlenmiştir.

Gonokok enfeksiyonlarının tedavisinde önerilen antibiyotikler, %95 ya da daha üzerindeki oranda etkili olduğu bilinenler arasından seçilmektedir^{1,2,6}. Ülkemizde gonokok enfeksiyonlarının süveyansına yönelik bilgi çok yetersizdir. Bu çalışma, ülkemizde bu bakterinin direnç durumunun saptanmasına yönelik yapılan oldukça az sayıdaki çalışmadan biridir. İzolat sayımızın az olmasına rağmen, bu çalışmanın sonucuna göre gonokoksik enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olan seftriakson yerini korumaktadır. Yüksek düzeydeki direnç oranları nedeniyle penisilin ve tetrasiklinin ampirik tedavide kullanılması önerilmemektedir. Ülkemizde *N.gonorrhoeae*'nin kinolon direncinin takip edilmesi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hook EW, III, Hansfield HH. Gonococcal infections in the adult, pp: 451-63. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, et al (eds), Sexually Transmitted Diseases. 1999, Mac Graw Hill, New York.
2. Handsfiels HH, Sparling PF. *Neisseria gonorrhoeae*, p: 2514. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone, New York.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar İhbarı ve Bildirimi Sistemi Genelgesi, 2004/129.
4. Zarakolu P, Ünal S. *Neisseria gonorrhoeae* ile gelişen enfeksiyonlar. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi 2003, 6: 22-26.
5. Zarakolu P. *Neisseria gonorrhoeae*'nin mikrobiyolojisi. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi 2003, 6: 16-21.
6. Dyck EV, Meheus AZ, Piot P. Gonorrhoea, p: 1-22. In: Dyck EV, Meheus AZ, Piot P (eds), Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Diseases. 1999, World Health Organization, Geneva.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 15th Informational Supplement. Document M100-S15, 2005. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS), Pennsylvania, USA, 2005.
8. Töreci K, Sabri MA. Penisilnaz meydana getiren *Neisseria gonorrhoeae* suşu. Ankem Derg 1987; 3: 247.
9. Köksal İ, Özgür G, Pişkin B. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains in East Black Sea region of Turkey. Infection 1990; 18: 396.

10. Aydın MD, Ağaçfıdan A, Güvener Z, Anđ Ö. The prevalence of bacterial pathogens in male patients with urethritis in İstanbul. 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong, 1996. Congress Book, p. 23.004.
11. Iverson CJ, Wang SA, Lee MV, et al. Fluoroquinolone resistance among *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Hawaii, 1999-2000: role of foreign importation and increasing endemic spread. Sex Transm Dis 2004; 31: 702-8.
12. Tanaka M, Nakayama H, Notomi T, et al. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan, 1993-2002: continuous increasing of ciprofloxacin resistant isolates. Int J Antimicrob Agents 2004; 24: 15-22.
13. Kolader M, Peerbooms PG, Vader PC, et al. The rise in fluoroquinolone resistant *Neisseria gonorrhoeae* among people attending the Municipal Health Service's clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, the Netherlands; cefotaxime now first choice treatment for uncomplicated gonorrhoea. Ned Tijdschr Geneeskde 2004; 148: 2129-32.
14. Berglund T, Colucci B, Lund B, et al. Increasing incidence of ciprofloxacin resistant gonorrhea in Sweden. Choose a correct antibiotic and follow up the treatment. Lakartidningen 2004; 101: 2332-5.
15. Herida M, Sednanoui P, Goulet V. Gonorrhoeae surveillance system in France: 1986-2000. Sex Transm Dis 2004; 31: 209-14.