

NEISSERIA GONORRHOEAE SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE BETA-LAKTAMAZ ÜRETİMİ: 1996-2001

Mustafa Derya AYDIN

ÖZET

1996-2001 yılları arasında üretritli erkek hastalardan *Neisseria gonorrhoeae* izolasyon oranları ve bu suşların penisilin, seftriakson, sefoksitin, sefuroksim, siprofloksasin, tetrasiklin dirençleri ve beta-laktamaz üretme oranları yıllara göre bildirilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Seftriakson, sefoksitin, sefuroksim ve siprofloksasine direnç saptanmamıştır. Penisiline direnç ortalama % 39 ve en yüksek direnç 2001 yılında % 55 olarak saptanmıştır. Penisilin dirençli suşlarda beta-laktamaz oranı düzgün bir seyirle 1996 yılında % 85'den 2001 yılında % 8'e inmiştir. Tetrasikline ortalama direnç % 22 olarak saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: *Neisseria gonorrhoeae*, duyarlılık, beta-laktamaz

SUMMARY

Antibiotic resistance and beta-lactamase production in *Neisseria gonorrhoeae* strains: 1996-2001.

The rates of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from men with urethritis between 1996-2001 and their resistance against penicillin, ceftriaxone, cefoxitin, cefuroxime, ciprofloxacin and tetracycline were reported. Antibiotic susceptibilities were determined by the disk diffusion method. No resistance was found against ceftriaxone, cefoxitin, cefuroxime and ciprofloxacin. The average penicillin resistance rate was 39 % and the highest resistance rate was detected in 2001 as 55 %. Beta-lactamase production in penicillin-resistant strains has decreased steadily from 85 % in 1996 to 8 % in 2001. The average resistance rate against tetracycline was detected as 22 %.

Key words: *Neisseria gonorrhoeae*, susceptibility, beta-lactamase

GİRİŞ

N.gonorrhoeae'ye bağlı enfeksiyonlar gelişmiş ülkelerde son yıllarda azalırken gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir. Bu enfeksiyonlar sadece sıklığı nedeniyle değil oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle de önemlidir. Ciddi komplikasyonlar içerisinde pelvisin iltihabi hastalığı, infertilite ve yenidoğan oftalmi sayılabilir.

Çeşitli coğrafik bölgelerden farklı duyarlılık profilleri bildirilmekle birlikte *N.gonorrhoeae* enfeksiyonlarının tedavisinde hala yeterince seçenek vardır. Bununla birlikte bakterinin antibakteriyellere direnç durumunun izlenmesi ve bildirilmesi; cinsel temasla bulaşan hastalık (CTBH) olması ve tedavisinin genellikle laboratuvar tanı ve dolayısıyla da antibiyogram sonucu olmaksızın yapılmaya çalışılması nedeniyle oldukça önemlidir.

N.gonorrhoeae, tedavisinde kullanılan antibiyotiklere

çeşitli mekanizmalarla direnç geliştirebilmektedir. Bakteride penisilin, tetrasiklin, spektinomisin ve kinolonlara karşı kromozomal, penisilin ve tetrasiklinlere karşı da plazmidik direnç tanımlanmıştır (26). Özellikle penisiline karşı saptanan yüksek direnç oranları ucuz olması nedeniyle de yıllarca ilk seçenek olan bu antibiyotiğin gonore tedavisinde gözden düşmesine ve yerini henüz direnç saptanmamış olan seftriaksona bırakmasına yol açmıştır (8,9).

Ülkemizde *N.gonorrhoeae* enfeksiyonlarının sıklığı ve antibiyotik duyarlılık profilinin ortaya çıkartılması ve bunun izlenmesi için yapılan çalışmalar oldukça yetersizdir.

Çalışmamızda, izolasyon ve antibiyogram çalışmalarının yıllardır rutin olarak yapıldığı laboratuvarımızda elde ettiğimiz sonuçların bildirilmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1996-2001 yılları arasında laboratuvarımıza başvuran ve üretral akıntı, yanma, kaşıntı gibi üretrit şikayetleri olan toplam 2037 erkek hastanın üretral sürüntü örnekleri incelenmiştir. Örneklerin yıllara göre dağılımları tabloda verilmiştir.

Örnekler steril dakron üretra eküviyonları ile üretraya 2 cm kadar girilip, eküviyonun çevrilmesiyle alınmıştır. Bu şekilde alınan iki örnekten birincisinden Gram boyama yapılmış, ikincisinden de GC bazlı çukulatamsı agar ve modifiye Thayer-Martin besiyerlerine ekim yapılmıştır. Ekim yapılan besiyerleri 37°C ve % 5 CO₂'li ettivde inkübe edilmiştir.

Preparatta polimorf çekirdekli lökositler ve bunların içinde veya dışında Gram negatif diplokoklar görülmesi ve ekim yapılan besiyerinde oksidaz pozitif, Gram negatif dip-

lokokların üremesi durumunda kesin tanı için doğrulama deneyleri bakterilerin izole edildikleri gün veya gerekiyorsa ertesi gün saf kültür elde edildikten sonra API-NH (bio-Merieux) veya Gonogen-II (BBL) testleriyle uygulanmış ve pozitif sonuç alınması durumunda bakteri *N.gonorrhoeae* olarak tanımlanmıştır.

Bakterilerin penisilin G, seftriakson, sefoksitin, sefuroksim, siprofloksasin ve tetrasiklin duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle ve NCCLS önerileri doğrultusunda araştırılmıştır (21). Beta-laktamaz aktiviteleri doğrulama testinin yapıldığı besiyerinden (yeni pasaj alınmadan) kromojenik sefalosporin (Cefinase, BBL) yöntemiyle araştırılmıştır.

Tablo. İzole edilen *N.gonorrhoeae* suşlarının ve penisilin duyarlılıklarının sayı ve oranları.

Yıl	İncelenen örnek sayısı	N.gonorrhoeae izolasyonu		Dirençli		Orta dirençli		Duyarlı		Beta-laktamaz pozitif*	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1996	500	37	7.4	13	35	6	16	18	49	11	85
1997	323	18	5.6	8	44	3	17	7	39	5	62.5
1998	380	30	7.9	11	37	7	23	12	40	6	55
1999	311	17	5.5	5	29	3	18	9	53	2	40
2000	241	8	3.3	3	37.5	3	37.5	2	25	1	33
2001	282	22	7.8	12	55	7	32	3	14	1	8
Toplam	2037	132	6.5	52	39	29	22	51	39	26	50

*dirençli suşlarda

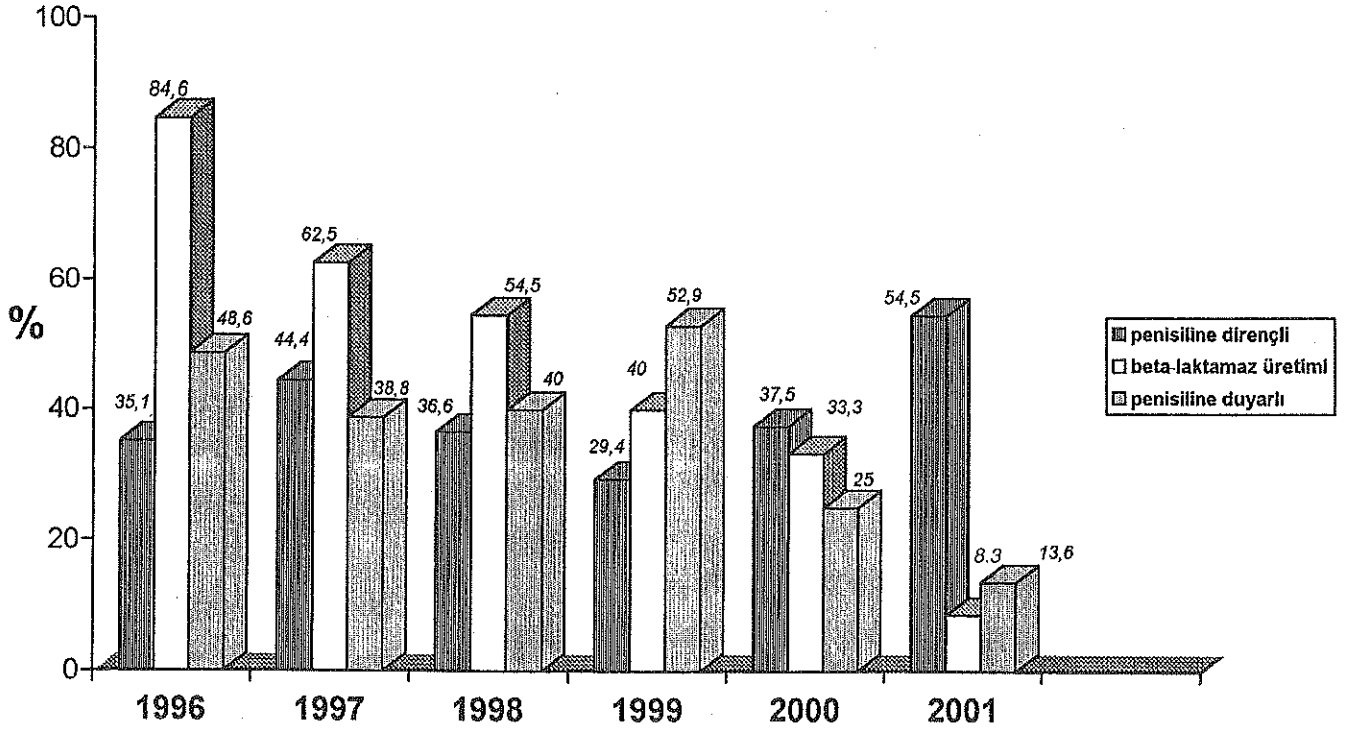
BULGULAR

Üretritli erkek hastalarımızdan *N.gonorrhoeae* izolasyon oranının yıllara göre % 3.3-7.9 arasında değiştiği gözlenmiştir. Bu oran 1998 ve 2001 yıllarında en yüksek (% 7.9 ve % 7.8) ve 2000 yılında en düşük (% 3.3) seviyede saptanmıştır. 1996-2001 yılları arasında incelenen toplam 2037 üretritli erkek hastadaki *N.gonorrhoeae* saptama oranı ise % 6.5 (132 izolat)'tir (Tablo).

İzole edilen suşlarda seftriakson, sefoksitin, sefuroksim ve siprofloksasin direnci saptanmamıştır. Penisilin direnci bütün suşlar için ortalama % 39, duyarlılığı da % 39 olarak saptanmıştır. Yıllara göre direnç oranlarına bakıldığında 1999 yılında % 29 ile en düşük seviyesinde olan oran, 2001 yılında % 55 ile en yüksek seviyede saptanmıştır. Duyarlılığın en yüksek (% 53) ve en düşük (% 14) olduğu dönemler de yine bu yıllardır. Suşların izolasyonu, penisiline direnç, or-

ta direnç, duyarlılık ve beta-laktamaz üretimlerinin yıllara göre sayı ve oran dağılımları tabloda verilmiştir. Yıllara göre penisiline direnç oranları düzgün bir seyir göstermezken beta-laktamaz üreten penisiline dirençli suşların oranının düzgün bir şekilde azaldığı ve 1996 yılında % 85 olan pozitiflik oranının giderek azalarak 2001 yılında % 8'e indiği gözlenmiştir. Penisiline dirençli suşların tümünde (52 suş) beta-laktamaz pozitiflik oranı % 50 olarak saptanmıştır. İzole edilen gonokok suşlarının yıllara göre dirençlilik, duyarlılık ve dirençli suşlarda beta-laktamaz üretimlerinin izlediği seyir grafikte verilmiştir.

Tetrasikline yıllara göre % 14 (1996) ile % 36 (2001) arasında değişen direnç oranları (ortalama % 22) saptanmıştır.



Grafik. Penisiline duyarlı ve dirençli gonokok suşlarının ve dirençli suşlarda beta-laktamaz üretim oranlarının yıllara göre dağılımı.

TARTIŞMA

Ülkemiz, özellikle eski doğu bloku ülkelerinden yoğun kadın seks işçisi akımına sahne olduktan bu yana, CTBH açısından yüksek risk alanı haline gelmiştir. CTBH'ın etkili ve hızlı tedavisi yayılmanın önlenmesi açısından en önemli faktördür. Ülkemiz gibi bu hastalıkların tedavisinin büyük çoğunlukla ampirik olarak yapıldığı yerlerde etkenlerin izole edilmeleri ve antibiyotik duyarlılıklarının periyodik olarak bildirilmesi önemlidir. Antibiyotik direnç profilleri bölgeden bölgeye değişiklik gösterebilir. Etkili tedavinin uygulanmadığı veya pahalı olduğu, tanı ve duyarlılık testlerinin uygulanmadığı ülkelerde direnç oranları daha yüksektir. Uygun tedavi şemalarının oluşturulması ve böylece dirençli suşların yayılmasının önlenmesi toplumda dolaşan suşların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesine bağlıdır.

N.gonorrhoeae'nin çeşitli infeksiyonlardaki sıklığı ile ilgili olarak genellikle gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olmak üzere çeşitli oranlar bildirilmektedir (26). Bakterinin en sık etken olduğu hastalık olan üretritlerde saptanma sıklığı da diğer infeksiyonlarında olduğu gibi bölgelere ve incelenen hasta grubuna göre değişmektedir. Orta ve Batı Afrika ülkelerinde % 60'ların üzerinde oranlar bildirilmiştir (15,20). Üretritlerde gonokok sıklığı A.B.D.'nde erkek askerler üzerinde yapılan bir çalışmada % 34, Japonya'da yine erkek hastalarda % 60.8 olarak bildirilmiştir (13,19). A.B.D.'nde HIV salgınının başlamasıyla birlikte homoseksüel erkeklerde düşen ve 1992 yılında % 4.5 olarak saptanan gonore oranının

son yıllarda giderek arttığı ve 1999'da % 13.2'ye ulaştığı bildirilmiştir (11). İsrail'de gonore insidensinin iki yıl içinde 3/100,000'den 12/100,000'e ulaştığı bildirilmiştir (29).

Türkiye'de gonokok infeksiyonlarının sıklığının mikrobiyolojik yöntemlerle araştırıldığı çok az sayıda çalışma vardır. Yerli literatürde rastlayabildiğimiz çalışmalarda; Baransu ve ark. (5) CTBH polikliniğine başvuran erkeklerin % 17.8, kadınların ise % 4.7'sinde gonore tanısı koymuşlardır. Özarmağan ve ark. (23)'ün aynı klinikte illegal çalışan hayat kadınlarında yaptıkları araştırmada ise gonokok antijeni saptanamamıştır. Ancak çalışmacılar bu sonucun şaşırtıcı olduğunu ve çalışmadaki bazı eksikliklere bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (30)'nın yaptıkları çalışmada gonokoklar üretritli erkek hastaların % 7'sinde tek başına, % 14'ünde ise diğer etkenlerle birlikte saptanmıştır. Tekin ve ark. (27) herhangi bir nedenle kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran hastaların % 2.9'unun vajinal örneklerinde gonokok antijeni saptadıklarını bildirmişlerdir. Laboratuvarımızda yapılan iki ayrı çalışmada, aile planlaması kliniğine başvuran ve şikayeti olmayan kadınlarda bakteri üretilmezken, üretrit şikayeti ile başvuran hastaların % 9.4'ünde gonokok üretilmiştir (1,22). Çalışmamızda yıllara göre dağılıma baktığımızda ise laboratuvarımıza başvuran üretritli erkek hastalarda gonokok üretme oranı % 3.3-7.9 arasında değişmektedir (ortalama % 6.4).

Gonokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmasından bu yana geçen yaklaşık 60 yıl içerisinde penisilin G'ye karşı sürekli olarak artan bir direnç gözlenmiştir. *PenA* genindeki mutasyonlar penisilin bağlayan protein 1 ve 2'de afinite kaybına yol açarken, *penB* ve *nr* lokuslarındaki mutasyonlar dış membran geçirgenliğinde azalma oluşturarak penisilin, eritromisin, tetrasiklin ve kloramfenikole karşı azalmış duyarlılığa yol açar (14). Penisiline karşı ikinci direnç mekanizması olan plazmidik direnç ise ilk kez 1976'da Ashford ve ark. (4) tarafından tanımlanmış ve sonraki yıllarda hepsi TEM-1 tip beta-laktamaz üreten farklı plazmidler dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilmiştir (24).

Beta-laktamaz üreten *N. gonorrhoeae* suşları bazı ülkelerde % 50'yi aşan oranlarda bildirilirken A.B.D.'de % 10 civarında bildirilmiştir (12,26). İspanya'da 1992-1999 yılları arasında izole edilmiş suşlarla yapılan bir çalışmada penisiline direnç % 40.2 ve beta-laktamaz pozitifliği % 37.5 oranında bulunmuştur (6). Çalışmada penisiline duyarlı suşlar % 15 oranında bulunmuştur. İsrail'de 2000 yılında başlatılan bir çalışmada penisiline duyarlı suşların oranı sadece % 11 olarak bildirilmiştir (10). Çalışmada penisiline dirençli suşlarda beta-laktamaz pozitiflik oranı % 50 olarak bildirilmiştir.

N.gonorrhoeae'nin direnç profili ve beta-laktamaz üretimi ile ilgili ülkemizde az sayıda çalışma yapılmıştır. Ang ve Öner (3) 1965 yılında yayınladıkları çalışmada % 25.7 oranında penisilin direnci bildirmişlerdir. Köroğlu (18), % 25 oranında penisilin direnci bildirdiği çalışmada beta-laktamaz üreten suş saptayamazken, 1987 yılında Türkiye'de ilk beta-laktamaz üreten *N.gonorrhoeae* suşu Töreci ve Sabri (28) tarafından bildirilmiştir. Yapılan az sayıda çalışmalar içerisinde penisiline en yüksek direnç oranı ise Köksal ve Özgür (16) tarafından % 71 olarak bildirilmiştir. Şubat 1988-Şubat 1989 tarihleri arasındaki bir yıllık süre içerisinde Trabzon'da yapılan bu çalışma aynı zamanda ülkemizde en yüksek oranda beta-laktamaz pozitiflik oranının da bildirildiği bir çalışmadır ve dirençli bulunan bütün suşların beta-laktamaz ürettiği saptanmıştır. Yücel ve ark. (31) 1990 yılında yayımlanan çalışmalarında % 5.4 oranında beta-laktamaz saptamışlardır. Köksal ve ark. (17) 1991 yılında yayımlanan

çalışmalarında % 26.6 oranında penisilin direnci saptarken, Aktaş ve Ang (2) 1992-1994 yılları arasında ürettikleri gonokok suşlarında % 22 oranında penisilin direnci saptamış ve bu dirençli suşların % 6.7'sinin beta-laktamaz ürettiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise 1996-2001 yılları arasında izole edilen toplam 132 gonokok suşunun ortalama penisilin direnci % 39 olarak saptanmıştır. Bu oranlar yıllara göre bakıldığında en yüksek % 55 (2001 yılı) ve en düşük % 29 (1999 yılı) olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda farklı coğrafik bölgeler ve farklı zamanlar göz önüne alınca elde edilen direnç profillerinin birbirleriyle kıyaslanması ve direncin nasıl bir seyir izlediğinin saptanması pek de olanaklı gözükmemektedir.

Çalışmamız yakın zamanlarda ve aynı bölgede yapılan diğer bir çalışmayla (2) kıyaslandığında beta-laktamaz üretiminde yüksek bir fark gözlenmektedir. Gonokoklarda beta-laktamaz üretimini sağlayan plazmidlerin, bakterinin az sayıdaki pasajlarıyla dahi kaybolduğu bilinmektedir (7,25). Çalışmamızda beta-laktamaz varlığı bakterinin antibiyogramlarının yapıldığı günde yani üretiminden en geç bir gün sonra araştırılmıştır. Aradaki farkın buna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde gonokoklarda tetrasiklin direncini araştıran çok az sayıda çalışmada sırasıyla % 32.8, % 13.3 ve % 4.8'lik direnç oranları bildirilmiştir (2,3,18). Çalışmamızda ortalama tetrasiklin direnci % 22 olarak bulunmuş, en yüksek oranın (% 36) gözlendiği 2001 yılındaki tetrasiklin dirençli izolatların hepsinde aynı zamanda kromozomal penisilin direnci de saptanmıştır.

Yapılan az sayıdaki çalışmaların hiçbirinin ülkemiz genelindeki durum konusunda fikir veremeyeceği görülmektedir. Ülkemizde farklı bölge ve laboratuvarlarda bakterinin izole edilmesi, bu suşların antibiyotik duyarlılık sonuçlarının, en azından belli başlı laboratuvarlarda, düzenli olarak araştırılması ve bildirilmesi CTBH etkenleri içerisinde önemli yer tutan bu patojenle savaşta, tedavinin genellikle ampirik yapıldığı da düşünülürse, oldukça önemli bir gelişme olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Agacfidan A, Moncada J, Aydin D, Onel M, Alp T, Isik N, Badur S, Ang O: Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Turkey among men with urethritis, *Sex Transm Dis* 28:630 (2001).
- 2- Aktaş G, Ang Ö: Neisseria gonorrhoeae suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarının çeşitli yöntemlerle araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 31:26 (2001).
- 3- Ang Ö, Öner A: Neisseria gonorrhoeae suşlarının antibiyotiklere hassasiyetleri, *İst Tıp Fak Mec* 28:251 (1965).
- 4- Ashford WA, Golash RG, Heming VG: Penicillinase producing Neisseria gonorrhoeae, *Lancet* 2:657 (1976).
- 5- Baransu O, Özarmağan G, Altınok T, Yeğenoğlu Y, Atilla Y: Cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar polikliniğinin 20 aylık çalışmasında gonokok, Chlamydia trachomatis ve Ureaplasma urealyticum saptanan olguların incelenmesi, *Deri Hastalıkları Frengi Arş* 22:115 (1988).
- 6- Berron S, Vazquez JA, Gimenez MJ, Fuente L, Aguilar L: In vitro susceptibilities of 400 Spanish isolates of Neisseria gonorrhoeae to gemifloxacin and 11 other antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 44:2543 (2000).
- 7- Brett M: A novel gonococcal β -lactamase plasmid, *J Antimicrob Chemother* 23:653 (1989).

- 8- Centers for Disease Control: Antibiotic-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*: policy guidelines for detection, management and control, *Morbidity Mortality Weekly Report* 36 (Suppl 1):1 (1987).
- 9- Centers for Disease Control: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, *Morbidity Mortality Weekly Report* 38 (Suppl 8):4 (1989).
- 10- Dan M, Poch F, Sheinberg B: High prevalence of high-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Tel Aviv, Israel: Correlation with response to therapy, *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 46:1671 (2002).
- 11- Fox KK, del Rio C, Holmes KK, Hook EW, Judson FN, Knapp JS, Procop GW, Wang SA, Whittington WL, Levine WC: Gonorrhea in the HIV era: a reversal in trends among men who have sex with men, *American Journal of Public Health* 91:959 (2001).
- 12- Genco CA, Knapp JS, Clark VL: Conjugation of plasmids of *Neisseria gonorrhoeae* to other *Neisseria* species: potential reservoirs for the beta-lactamase plasmid, *Journal of Infectious Diseases* 150:397 (1984).
- 13- Hayakawa T, Mitsuya H, Kojima M, Hayase Y: The clinical evaluation of 414 cases of male urethritis, *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 93:450 (2002).
- 14- Hermida M, Roy C, Baro MT, Reig R, Tirado M: Characterization of penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae*, *Euro Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 12:45 (1993).
- 15- Kintin F, Kamuragiye A, Sylla M, Zerbo PJ, Baganizi E, Kone A, Kane F, Masse B, Viens P, Frost E: Etiology of urethral discharge in West Africa: The role of *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis*, *Bulletin of the World Health Organization* 79:118 (2001).
- 16- Köksal İ, Özgür G: Üretral akıntı örneklerinden izole edilen *N. gonorrhoeae* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Dergisi* 3:584 (1989).
- 17- Köksalan H, Esen N, Mert A: Gonokokal üretritlerde penisilin direnci, *Mikrobiyoloji Bülteni* 25:235 (1991).
- 18- Köroğlu A: *Neisseria gonorrhoeae*'nin izolasyonu ve kemoterapötiklere duyarlılığı, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul (1984).
- 19- McKee KT Jr, Jenkins PR, Garner R, Jenkins RA, Nannis ED, Hoffman IF, Schmitz JL, Cohen MS: Features of urethritis in a cohort of male soldiers, *Clinical Infectious Diseases* 30:736 (2000).
- 20- Morency P, Dubois MJ, Gresenguet G, Frost E, Masse B, Deslandes S, Somse P, Samory A, Mberyo-Yaah F, Pepin J: Aetiology of urethral discharge in Bangui, Central African Republic, *Sexually Transmitted Infections* 77:125 (2001).
- 21- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing*, Sixth informational supplement (M100-S6), NCCLS, Villanova, PA (1995).
- 22- Ortaylı N, Sahip Y, Amca B, Lale S, Sahip N, Aydın D: Curable sexually transmitted infections among the clientele of a family planning clinic in İstanbul, Turkey, *Sexually Transmitted Diseases* 28:58 (2001).
- 23- Özarmağan G, Altınok T, Yeğenoğlu Y, Saylan T: Riskli kadın grubunda *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum* enfeksiyonu sıklığı, *Klinik Dergi* 4:77 (1991).
- 24- Palmer HM, Leeming JP, Turner A: A multiplex polymerase chain reaction to differentiate beta-lactamase plasmids of *Neisseria gonorrhoeae*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45:777 (2000).
- 25- Roberts MC, Knapp JS: Transfer of β -lactamase plasmids from *Neisseria gonorrhoeae* to *Neisseria meningitidis* and commensal *Neisseria* species by the 25.2-megadalton conjugative plasmid, *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 32:9 (1988).
- 26- Sparling PF, Handsfield HH: *Neisseria gonorrhoeae*, 'Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı' kitabında s. 2242, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 27- Tekin B, Bolatlı V, Alataş E, Şengül M, Akgün Y: Vajinal akıntılı kadınlarda *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis* antijenlerinin EIA yöntemiyle araştırılması, *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 16:33 (1994).
- 28- Töreci K, Sabri M: Penisilinaz oluşturan bir *Neisseria gonorrhoeae* suşu, *ANKEM Dergisi* 1:247 (1987).
- 29- Yagupsky P, Schahar A, Peled N, Porat N, Treffer R, Dan M, Keness Y, Block C: Increasing incidence of gonorrhea in Israel associated with countrywide dissemination of a ciprofloxacin-resistant strain, *Euro Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 21:368 (2002).
- 30- Yılmaz N, Şengör F, Taşçıoğlu J, Erol A, Bakırcıoğlu E: Üretrit semptomları olan hastalarda gonokoksik ve nongonokoksik üretrit etkenleri, *PTT Hastanesi Tıp Dergisi* 18:401 (1996).
- 31- Yücel A, Mamal M, Bahar H: Penisilinaz oluşturan *Neisseria gonorrhoeae* kökenleri üzerine bir çalışma, *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 21:105 (1990).