

NEISSERIA GONORRHOEA'E'DE KİNOLON DİRENCİ: İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ 2002-2006*

Ahmet BALIKÇI, Derya AYDIN

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Üretritli erkek hastalardan 2002-2006 yıllarında izole edilen kinolon dirençli *Neisseria gonorrhoeae* (KDNg) suşları bildirilmiştir. Bu süre için ortalama KDNg oranı % 33 (18/54 izolat), penisilin ve tetrasikline dirençli suş oranları sırasıyla % 62 ve % 61 olarak saptanmıştır. Seftriakson, sefoksitin ve sefuroksime dirençli suş saptanmamıştır. Yüksek direnç oranları nedeniyle, kinolonlar, penisilin ve tetrasiklin gonokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kullanılmamalıdır.

Anahtar sözcükler: kinolon direnci, *Neisseria gonorrhoeae*

SUMMARY

Quinolone Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Istanbul Medical Faculty 2002-2006

Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* (QRNg) strains isolated from male patients with urethritis in 2002-2006 were reported. In this period the mean percentage of QRNg was detected as 33 % (18/54 isolates) and, penicillin- and tetracycline-resistant strains were 62 % and 61 %, respectively. No resistant strain was detected for ceftriaxone, cefoxitin and cefuroxime. Due to their high resistance rates, quinolones, penicillin and tetracycline should not be used in empirical treatment of gonococcal infections.

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae*, quinolone resistance

GİRİŞ

Florokinolonlar komplike olmayan *Neisseria gonorrhoeae* enfeksiyonlarının tedavisinde, önceleri yoğun olarak kullanılan penisilin ve tetrasiklinlere direncin bütün dünyada yüksek oranlara ulaşmasıyla, ilk seçenekler arasına girmişlerdir ve halen sık olarak kullanılmaktadırlar. Ancak başlangıçta sporadik ve düşük düzeyde, özellikle de uzakdoğu ülkelerinde görülen kinolon dirençli *N.gonorrhoeae* (KDNg) suşları günümüzde yaygınlaşmış ve dünyanın birçok bölgesinden yüksek oranda bildirilmeye başlanmıştır. Bugün birçok ülkede kinolonlar gonokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde seçenek olmaktan çıkartılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda üretritli erkek hastalardan laboratuvarımızda izole ettiğimiz *N.gonorrhoeae* suşlarında kinolon direncinin, ilk kinolon dirençli suşu saptadığımız⁽¹⁾ 2002 yılından 2006 sonuna kadar olan seyrinin sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2002-2006 yılları arasında laboratuvarımıza başvuran üretritli erkek hastalardan üretral kazıntı örnekleri dakron eküvyon kullanılarak, üretra ağzından 2-3 cm içeri girildikten sonra eküvyon çevrilerek alınmış ve hasta başında ekilmiştir.

Örneklerden hazırlanan preparatlar Gram

Yazışma adresi: Derya Aydın, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
Tel.: (0212) 414 20 00/32452, GSM: (0532) 493 47 59
e-posta: mdaydin@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 12.06.2008, revizyon kabulü: 05.08.2008

*22. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur. Poster no:64 (29 Nisan-03 Mayıs 2007, Antalya)

ve metilen mavisi ile boyanmış, kültür besiyeri olarak GC bazlı çikolatamsı besiyeri ve Thayer-Martin (TM) besiyeri kullanılmıştır. Üretral sürütüden yapılan Gram preparatında polimorf nüveli lökositler ile birlikte diplokokların görülmesi, TM ve/veya GC besiyerinde oksidaz reaksiyonu pozitif kolonilerden hazırlanan preparatlarda Gram negatif diplokokların görülmesi "tahmini *N.gonorrhoeae*" olarak kabul edilmiş, doğrulama deneyi olarak API NH (bioMerieux) kullanılmıştır. Doğrulaması yapılan *N.gonorrhoeae* suşlarının siprofloksasin, penisilin, tetrasiklin, seftriakson, sefuroksim ve sefoksitin duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile CLSI önerileri doğrultusunda araştırılmış⁽⁴⁾, kinolon direnci saptanan suşlarda siprofloksasin MİK değerleri E-test (AB Biodisk) yöntemi ile saptanmıştır. Kalite kontrol suşu olarak *N.gonorrhoeae* ATCC 49226 kullanılmıştır.

BULGULAR

2002-2006 yılları arasında 55 *N.gonorrhoeae* suşu izole edilmiştir. Bu süre içerisinde üretirtili erkek hastalarda *N.gonorrhoeae* izolasyon oranları sırasıyla % 4.5, 5.6, 3.8, 3.8 ve 4.5 olarak saptanmıştır. Yıllara göre ve toplamda *N.gonorrhoeae* izolasyonu ve denenen 6 antibiyotiğe saptanan dirençli suş sayıları ve oranları tablo 1'de verilmiştir.

2002-2006 yılları arasındaki ortalama direnç gözönüne alındığında siprofloksasin, penisilin ve tetrasiklin dirençleri sırasıyla % 33, % 62 ve % 61 olarak saptanmıştır (22.ANKEM Kong-

resinde poster 64'de penisilin ve tetrasiklin oranları yanlışlıkla % 56.3 ve 54.9 olarak verilmiştir). Seftriakson, sefuroksim ve sefoksitine dirençli suş saptanmamıştır.

Dirençli 18 KDNg suşu için siprofloksasinin MİK değerleri 2-12 µg/ml arasında saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: 18 KDNg suşu için siprofloksasinin MİK değerleri.

µg/ml	2002	2003	2004	2005	2006	Toplam
2	1	1	2		1	5
3			2	1	2	5
4		1		2	1	4
6				1		1
8				1	1	2
12		1				1
Toplam	1	3	4	5	5	18

TARTIŞMA

Kinolon dirençli *N.gonorrhoeae* olguları başlangıçta uzakdoğu ülkelerinde bildirilmiş olmakla birlikte artık bütün dünyada yaygındır ve ampirik tedavide bir zamanlar ilk seçenek olan bu antibiyotikler günümüzde seçenekler arasında değildir.

Ülkemizde *N.gonorrhoeae* antibiyotik duyarlılığı üzerine yapılmış çalışmalar yok denecek kadar azdır. Özellikle kinolon direnci sonuçlarımızı kıyaslayabileceğimiz Türkiye kaynaklı çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Ancak kayıtsız yabancı seks işçilerinin fazlalığının cinsel temasla bulaşan hastalıklarda en önemli nedenlerden olduğu ülkemiz için, komşu ülkelerdeki durum da fikir verebilir.

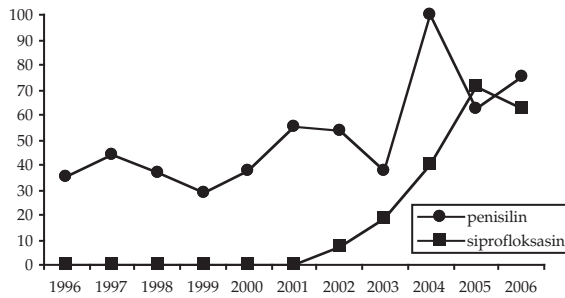
Tablo 1: 2002-2006 yıllarında üretra salgılarından izole edilen *N.gonorrhoeae* suşları ve antibiyotiklere dirençleri.

Yıl	Örnek (n)	N.gonorrhoeae [n (%)]	Direnç [n (%)]					
			Siprofloksasin	Penisilin	Tetrasiklin	Seftriakson	Sefuroksim	Sefoksitin
2002	289	13 (4.5)	1 (8)	7 (54)	7 (54)	0	0	0
2003	286	16 (5.6)	3 (19)	6 (38)	4 (25)	0	0	0
2004	263	10 (3.8)	4 (40)	10 (100)	9 (90)	0	0	0
2005	210	8 (3.8)	5/7*(71)	5 (63)	6/6* (100)	0	0	0
2006	178	8 (4.5)	5 (63)	6 (75)	5/6* (83)	0	0	0
Toplam	1226	55 (4.5)	18/54 (33)	34 (62)	31/51 (61)	0	0	0

*antibiyotiğe dirençli suş sayısı/antibiyotiğin denendiği suş sayısı

Rusya'da 2005 yılında 24, 2006 yılında 36 farklı şehirde yapılan çalışmada; dermato-venereoloji dispanserlerine başvuran komplike olmayan gonore olgularından izole edilen toplam 1030 gonokok suşunda penisilin, tetrasiklin ve siprofloksasine sırasıyla % 77, % 70 ve % 48 direnç saptanmış ve çalışmacılar bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir⁽⁶⁾. Romanya'da 81 suşla yapılan çalışmada da penisilin, tetrasiklin ve siprofloksasinin ampirik tedaviden kaldırılması gerektiği bildirilmiştir⁽³⁾. Yunanistan'da 1994-2004 yıllarına ait 1024 suşla yapılan çalışmada ilk kinolon (norfloksasin) dirençli suş 1997'de saptanmış ve giderek artan direnç oranı 2004 yılında (n=142) % 11.3'e ulaşmıştır. Çalışmada aynı yıl için penisilin ve tetrasiklin direnci % 89.4 ve % 95.8 olarak bildirilmiş ve gonore tedavisinde ilk seçeneklerin sefalosporinler ve spektinomisin olması gerektiği vurgulanmıştır⁽⁸⁾. Avrupa'nın diğer bölgelerinden yapılan çalışmalarda da 2000'li yıllarla birlikte KDNg oranlarının artışa geçtiği görülmektedir⁽⁵⁾. İsviçre'den yapılan ve ilk dirençli suşun 2002'de saptandığı çalışmada, 2002'de % 7 olan KDNg oranı 2005'de % 47'ye çıkmış ve bu yıllardaki ortalama direnç % 25 olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Bölümümüzde gerek önceki gerekse bu çalışmamızın yapıldığı yıllar içerisinde üretritli erkek hastalardan izole edilen *N.gonorrhoeae* oranlarında önemli farklılıklar gözlenmemekle birlikte önceki yıllardaki yüksek penisilin direncine⁽²⁾ ilaveten, kinolon direncinin de hızla yüksek oranlara ulaştığı görülmektedir (Şekil).



Şekil: *N.gonorrhoeae* suşlarında 1996-2006 arası penisilin ve siprofloksasin direnç oranları (2002 öncesi sonuçları kaynak 2'den alınmıştır).

Saptadığımız yüksek direnç oranları kinolonların penisilin ve tetrasiklin ile aynı sona uğ-

radıklarını ve *N.gonorrhoeae* infeksiyonlarının ampirik tedavisinde artık kullanılmamaları gerektiğini göstermektedir. Ampirik tedavide dünyada da henüz dirençli suş bildirilmemiş olan seftriakson ve diğer 3. kuşak sefalosporinler alternatifsiz görülmektedir. Sonuçlarımız uygun merkezlerde, uygun yöntemlerle kurgulanmış ve ampirik tedavide yanlış antibiyotik kullanımını önleyerek bedensel/psikolojik hasta sağlığı ve genel anlamda da ekonomik yararlar sağlayacak olan ulusal izleme programlarının gerekliliğini de ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aydın D, Küçükbasmaçlı Ö, Gönüllü N, Aktaş Z: Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* and *Ureaplasma urealyticum* isolates from male patients with urethritis to several antibiotics including tetracycline, Chemotherapy 2005;51(2-3):89-92.
2. Aydın MD: *Neisseria gonorrhoeae* suşlarında antibiyotik direnci ve beta-laktamaz üretimi: 1996-2001, ANKEM Derg 2002;16(4):481-5.
3. Badescu AC, Petrescu Z, Enache A, Buiuc D: Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in North-East Romania, Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2007;111(2):512-5.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement, CLSI Document M100-S16, Wayne, PA (2006).
5. Fenton KA, Lowndes CM: Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union, Sex Transm Infect 2004;80(4):255-63.
6. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A et al: National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005-2006 and recommendations of first-line antimicrobials for gonorrhoea treatment in Russia, Sex Transm Infect 2008 Feb 6 (<http://sti.bmj.com/cgi/content/abstract/sti.2007.029033v1>).
7. Le Lin B, Pastore R, Liassine N, Aramburu C, Sudre P: A new sexually transmitted infection (STI) in Geneva? Ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, 2002-2005, Swiss Med Wkly 2008;138(15-16):243-6.
8. Stathi M, Fletmetakis A, MiriagouVivi et al: Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Greece: data for the years 1994-2004, J Antimicrob Chemother 2006;57(4):775-9.