

# ÜRETRAL AKINTI ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN NEISSERIA GONORRHOEAE SUŞLARININ BAZI ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI VE PENİSİLİN AZ MEYDANA GETİREN N.GONORRHOEAE SUŞLARININ BELİRLENMESİ

İftihar KÖKSAL<sup>1</sup>, Güner ÖZGÜR<sup>2</sup>, Filiz KOÇ<sup>1</sup>, Erol KOÇ<sup>2</sup>

## ÖZET

Bu çalışmada üretral akıntı örneklerinden izole edilen 78 *N.gonorrhoeae* suşunun bazı antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmıştır. Penisilin % 29, ofloksasin ve siprofloksasinin % 95 duyarlı olduğu görülmüştür. Penisiline dirençli *N.gonorrhoeae* suşlarının hepsinin penisilinaz meydana getiren *N.gonorrhoeae* suşları olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma ülkemizde suş sayısı yönünden penisilinaz varlığını ortaya koyan ilk kapsamlı çalışmadır.

## SUMMARY

*Susceptibility of Neisseria gonorrhoeae strains isolated from urethral discharge specimens to some antibiotics and penicillinase producing Neisseria gonorrhoeae strains.*

In this study, susceptibility of 78 strains of *N.gonorrhoeae* isolated from urethral discharge specimens was investigated to some antibiotics. Susceptibility was found to be 29 % to penicillin, 95 % to ofloxacin and ciprofloxacin. We found that all *N.gonorrhoeae* strains resistant to penicillin were penicillinase-producing strains.

This study is the first report giving an idea about the frequency of penicillinase-producing *N.gonorrhoeae* strains in Turkey.

---

1- Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon.

2- Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Trabzon.

## GİRİŞ

İlk defa 1879'da Albert Neisser tarafından tanımlanan (8) ve bundan 3 yıl sonra Bumm tarafından ilk defa izole edilen *Neisseria gonorrhoeae* bakteriyel orjinli üretritlerin başta gelen etkenidir. Gonorenin insidans ve prevalensi genç erişkinlerde en yüksektir. Erkeklerde 20-24 yaşında, kadınlarda 18-24 yaşları arasında pik yapmaktadır. Bekarlık, fakirlik, sosyo-ekonomik düzeyin düşüklüğü, fahişelerle cinsel temas, homoseksüel erkekler gonore artışına neden olan önemli faktörlerdir (1). Erkek hastaların kadın hastalara oranı 10/1 dir (1).

Erkeklerde akut gonokoksik üretrit hastanın hikayesi, akıntısı, akıntıdan yapılan mikroskopik muayene ile çok defa kültür bile yapmaya gerek kalmadan kolay tanı konulan bir hastalıktır. Gonore tedavisinde 1937'lerde sulfonamidler kullanılmıştır. Penisilin ise ilk defa 1943 yılında Mahoney ve arkadaşları tarafından kullanılmaya başlanılmıştır. 1944'de hastaların % 90'ından fazlasında etkili olan penisiline, takibeden 10 yıl içerisinde direnç geliştiği görülmüştür (6). 1972'de kromozomal dirençli suşların ortaya çıkması üzerine tedavi edici penisilin dozu 4.8 milyon üniteye çıkarılmıştır. Kas içine yapılan bu uygulamaya ağız yolundan 1 g probenesid ilave edilmiştir (6).1976 başlarında İngiltere'de plazmid kontrolünde penisilinaz meydana getiren ilk *N.gonorrhoeae* (PPNG) suşu bildirilmiştir (2). PPNG suşlarının Filipin, Singapur gibi Uzak Doğu ülkelerinde ve Batı Afrika'da çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. 1979'dan sonra Amerika ve Avrupa'da PPNG suşlarında dramatik bir artış olduğu belirlenmiştir (3, 7, 12). Ülkemizde ise ilk PPNG suşu 1987'de Töreci ve Sabri tarafından tanımlanmıştır (13).

Çalışmamızda gonore tedavisinde yaygın olarak kullanılan penisilin in vitro olarak duyarlılığını belirlemek amaçlanmıştır. Dirençli olan suşlarda penisilinaz tayini yaparak direnç kökeni belirlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca yeni antibiyotiklerden kuinolon grubundan ofloksasin (ofloxacin) ve siprofloksasin (ciprofloxacin) duyarlılık durumları araştırılmıştır. Çalışmamız Türkiye'de vaka sayısı bakımından penisilin direncini ve penisilinaz varlığını ortaya koyan en kapsamlı çalışmadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şubat 1988-Şubat 1989 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran üretrit ön tanılı erkek hastalar alınmıştır. Hastaların yaşları 18-50 arasında (ortalama 34 yaş) değişmekteydi. Evli ve bekar kişilerden meydana gelen çalışma grubunun çoğunun şüpheli temas öyküsü vardı.

Hastaların üretral akıntı örnekleri gerekli dış temizlik yapıldıktan sonra üretra ağzından sokulan ince pamuklu özel tel eküviyon yardımı ile alınarak, Gram yöntemi ve metilen mavisi ile boyanmak üzere preparatlar hazırlanmış ve standart yöntemlerle kültürleri yapılmıştır. Kültürlerde üreme gösterenler morfoloji, üreme özellikleri, oksidaz ve karbonhidratlara etki durumuna göre *N.gonorrhoeae* yönünden incelenmiştir. Boyalı preparatlar polimorfonükleer lökositler, hücre içi ve hücre dışı Gram-negatif diplokoklar yönünden incelenmiştir. Boyalı preparatlarda belirtilen özellikte olan, kültürlerde de *N.gonorrhoeae* özelliği gösterenler ayrılarak standart disk diffüzyon testi ile antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiştir (14). Çalışmada kullanılan antibiyotikler penisilin, ofloksasin ve siprofloksasindir. Ayrıca çabuk asidometrik yöntem ile penisilinaz varlığı araştırılmıştır (15).

## BULGULAR

İncelenen üretral akıntı örneklerinden 78'inde *N.gonorrhoeae* izole edilmiştir. *N.gonorrhoeae* izole edilen bu 78 örneğin Gram yöntemi ve metilen mavisi ile boyanan direkt preparatları incelendiğinde hepsinde polimorfonükleer lökositler içinde ve dışında diplokoklar (Gram negatif diplokoklar) olduğu görülmüş, suşların idantifikasyonu üreme ve biyokimyasal özellikleri ile yapılmıştır. İzole edilen 78 *N.gonorrhoeae* suşunun antibiyotik duyarlılık durumları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. 78 *N.gonorrhoeae* suşunun antibiyotik duyarlılık durumları.

	Duyarlı	Dirençli	% Duyarlı
Penisilin	23	55	29
Ofloksasin	74	4	95
Siprofloksasin	74	4	95

Penisilin duyarlılığının çok düşük olarak belirlenmesi üzerine bakterilerde penisilinaz (beta-laktamaz) varlığı araştırılmıştır. Ortalama olarak 45 dakika içinde penisiline dirençli olan bakterilerin hepsinin kılcak tüpteki menekşe rengindeki substratın rengini sarı-turuncuya dönüştürdüğü görülmüştür. Böylece bu suşların penisilinaz oluşturduğu belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Gonokoksik üretrit tedavisinde penisilin ve türevleri ilk tercih edilen antibiyotiklerdir. Çok defa kültür yapmaya bile gerek duyulmadan mikroskopik muayene ile tanı konularak penisilin tedavisine başlanılmaktadır. Ancak penisilinaz meydana getiren *N.gonorrhoeae* suşlarının ortaya çıkması bugün penisilin tedavisinde başarısızlığa neden olmaktadır.

İlk defa 1976'da İngiltere'de (2) penisilinaz meydana getiren *N.gonorrhoeae* suşunun bildirilmesinden sonra diğer ülkelerden de penisilinaz meydana getiren *N.gonorrhoeae* suşları bildirilmeye başlanmıştır. Yine 1976'da Phillips (10) ve Percival ve arkadaşları (9) ABD ve Avustralya'da penisilinaz meydana getiren *N.gonorrhoeae* suşlarını bildirmişlerdir. ABD'de 1986'da PPNG suşlarının sayısı 16.648'i bulmuştur (16). 1985'de Florida'da % 48 oranında PPNG olduğu bildirilmiştir (16). Coovadia ve arkadaşlarının (16) Güney Afrika'da yaptıkları çalışmalarda 217 gonokokal isolatın 63'ünün (% 29) PPNG suşu olduğu belirlenmiştir (4).

PPNG suşlarının kaynağı Uzak Doğu ve bazı olgularda Batı Afrika'dır. Batı ülkelerinde ilk yıllarda PPNG suşları ya doğrudan Uzak Doğu'dan alınmış infeksiyonlardan veya bu kişilerden kaynaklanan epidemilerden izole edilmiştir. Aneak daha sonra penisilinaz oluşturan plasmidlerin yerli suşlara genetik transferi ile endemik suşlar penisilinaz oluşturmaya başlamıştır (13).

Bizim çalışmamızda olguların çoğundan penisiline dirençli *N.gonorrhoeae* suşları izole edilmesi üzerine direnç kökenini belirlemek amacı ile penisilinaz araştırılmıştır. Dirençli suşların hepsinin penisilinaz oluşturduğu görülmüştür. Bu da Türkiye'de de PPNG suşlarının fazla olduğunu ortaya koymaktadır. Ülkemizde ilk PPNG suşu 1987'de Töreci ve Sabri (13) tarafından bildirilmiştir. Belki de konuya gereken önemin verilmemesi Türkiye'deki gerçek yüzdeyi ortaya çıkaramamıştır. Bizim çalışmamız Doğu Karadeniz Bölgesinin çeşitli illerinden ve ilçelerinden gelen hastaları kapsamaktadır. Toplumun yapı olarak kapalı bir toplum olması cinsel yolla bulaşan hastahkların gizli kalmasına neden olmaktadır. Bu da infeksiyonun yayılmasına zemin hazırlamaktadır. Penisiline direncin bu kadar yüksek olması PPNG suşlarının yayılımına bağlı olabilir. Bölgenin plazmid profilinin belirlenmesi bu konuya açıklık getirecektir.

PPNG suşlarında artış olması gonore tedavisinde yeni ilaçların seçilmesine neden olmuştur. Buna 3. kuşak sefalosporinler, amoksisilin + klavulanik asit, eritromisin ve rifampisin kombinasyonu, sefaklor ve kuinolonlar örnek verilebilir.

Rajakumar ve arkadaşlarının (11) yaptıkları bir çalışmada 400 mg ofloksasinin PPNG ve non-PPNG suşlarına bağlı gonokoksik üretritlerde % 100 başarılı olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da ofloksasin ve siprofloksasin duyarlılığı % 95 olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Sonuç olarak PPNG suşları ile meydana gelen gonore sayısının ülkemizde azımsanamayacak kadar fazla olduğunu söyleyebiliriz. Başka bölgelerde de yapılacak kapsamlı çalışmalar Türkiye'deki gerçek yüzdeyi ortaya koymaya yardımcı olacaktır. Ayrıca gonokoksik üretrit olgularında kuinolonların antibiyotik duyarlılığı, uygulanabilirliğinin kolay olması, tedavi edici değerinin yüksek olması gibi özelliklerden dolayı penisilinlerin yerini alabileceğini vurgulamak isteriz.

#### KAYNAKLAR

- 1- Aral S, Holmes K K: Epidemiology of sexually transmitted diseases. "K K Holmes, P A Mardh, P E, Sparling P J, Weisner (eds): *Sexually Transmitted Diseases*" kitabında s.126, McGraw-Hill, New York (1984).
- 2- Ashford W A, Golash R G, Hemming V G: Penicillinase producing Neisseria gonorrhoeae, *Lancet* 2: 657 (1976).
- 3- Ashford W A, Potts D W, Adams H J V, English J C, Johnson S R, Biddle J W, Thornsberry C, Laffe H W: Spectinomycin resistant penicillinase producing Neisseria gonorrhoeae, *Lancet* 2: 1035 (1981).
- 4- Coovadia Y M, Van den Ende J, Hoosen A A, Khorseny A: Susceptibility of penicillinase producing and non-penicillinase producing strains of Neisseria gonorrhoeae isolated in Durban, South Africa to 15 beta-lactam antibiotics, *Sex Transm Dis* 15: 30 (1988).
- 5- Harrison W O: Gonococcal urethritis, *Urol Clin North Am* 11: 45 (1984).
- 6- Hook III E V, Holmes K K: Gonococcal infections, *Ann Intern Med* 103: 229 (1985).
- 7- Ison C A, Gedney J, Easmen C S F : Antibiotic resistance in clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae "G K Schoolnick (ed): *The Pathogenic Neisseria*" kitabında s.116, Am Soc Microbiol, Washington (1985).
- 8- Kampmeyer R H: Identification of the gonococcus by Albert Neisser, *Sex Transm Dis* 5: 1 (1978).
- 9- Percival A, Rowlands J, Corkill J E: Penicillinase producing gonococci in Liverpool, *Lancet* 2: 1379 (1976).
- 10- Phillips I: Beta-lactamase producing penicillin resistant gonococcus, *Lancet* 2: 656 (1976).
- 11- Rajakumar M K, Ngeow Y F, Khar B S, Lim K F: Ofloxacin. A new quinolone for the treatment of gonorrhoea, *Sex Transm Dis* 15: 25 (1988).
- 12- Riou J Y, Martin P M V, Guibourdenche M: Epidemiological survey of beta-lactamase - producing gonococci in France, May 1979 to September 1984 "G K Schoolnick (ed): *The Pathogenic Neisseria*" kitabında s.92, Am Soc Microbiol, Washington (1985).

- 13- Töreci K, Sabri M: Penisilinaz oluşturan bir *Neisseria gonorrhoeae* suşu, *ANKEM Derg* 1: 247 (1987).
- 14- Washington J A II, Anhalt J P: Antimicrobial susceptibility tests of aerobic and facultatively anaerobic bacteria, "J A Washington (ed): *Laboratory Procedures in Clinical Microbiology* 2. baskı" kitabında s.303, Springer-Verlag, New York (1985).
- 15- Washington J A II, Anhalt J P: Antimicrobial susceptibility test of aerobic and facultatively anaerobic bacteria "J A Washington (ed): *Laboratory Procedures in Clinical Microbiology*, 2. baskı" kitabında s.310, Springer-Verlag, New York (1985).
- 16- Zenilman J M, Bonner M, Sharp K L, Rabb J A, Alexander E R: Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* in Dade County, Florida evidence of core-group transmitters and impact of illicit antibiotics, *Sex Transm Dis* 15: 45 (1988).