

# Neisseria Gonorrhoeae Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının Çeşitli Yöntemlerle Araştırılması (\*)

Gülseren AKTAŞ (\*\*), Özdem ANG (\*\*)

## ÖZET

Bu çalışmada, 1992 – 1994 yıllarında laboratuvarımıza başvuran hastaların üretra akıntısı örneklerinden izole edilen 105 Neisseria gonorrhoeae suşunun çeşitli antibiyotiklere disk difüzyon yöntemi ile duyarlılıkları ve agar dilüsyon yöntemi ile minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIK) saptanmıştır. Ayrıca kromojenik sefalosporin yöntemi ile suşların beta – laktamaz ( penisilinaz ) enzim aktiviteleri (PPNG) araştırılmıştır.

Suşlarda % 22 (23) oranında penisilin direnci bulunurken %6.7 (7)'sinde beta laktamaz varlığı saptanmıştır. Tetrasiklin direnci %4.8 (5) oranında saptanmıştır. Bu suşların tümünde aynı zamanda penisilin direncide mevcuttur. Üç suşta beta-laktamaz varlığı, iki suşta yüksek düzeyde tetrasiklin direnci ( MIK  $\geq$  16 Ig/ml ) saptanmıştır. Sefoksitin direnci %22 (23) oranında gözlenirken, eritromisin direnci %32 (34) olarak saptanmıştır. Suşlardan ikisinde (%1.9) ofloksasin e azalmı? duyarlılık saptanmıştır ( MIK: 0.5 Ig/ml ). Seftriakson, spektinomisin ve siprofloksasin direnci saptanmamıştır. Suşların MIK90 değerleri penisilin M?K90 : 32 Ig/ml, tetrasiklin MIK90 : 1 Ig/ml, seftriakson MIK90 : 0.125 Ig/ml, sefoksitin MIK90 : 8 Ig/ml, eritromisin MIK90 : 4 Ig/ml, spektinomisin MIK90 : 32 Ig/ml, ofloksasin MIK90 : 0.250 Ig/ml, siprofloksasin MIK90 : 0.06 Ig/ml, olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, disk difüzyon ve agar dilüsyon yöntemleri ile elde edilen sonuçlar arasında tam bir uyum gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: N. gonorrhoeae, kromojenik sefalosporin yöntemi, antibiyotik duyarlılık, antibiyotik

## SUMMARY

Investigation of Antibiotic Susceptibilities of Neisseria Gonorrhoeae Strains By Different Methods

In this study, antibiotic susceptibilities of 105 N. gonorrhoeae strains that were isolated during 1992 – 1996 were investigated by disc diffusion method and agar dilution method that have been determined minimal inhibition concentrations ( MICs ). Furthermore, beta – lactamase ( penicillinase ) enzyme producing strains (PPNG) were investigated by chromogenic cephalosporin method.

From the isolates, 22 % ( 23 ) of strains were resistant to penicillin and 6.7 % ( 7 ) were positive for the enzyme beta – lactamase. Depending on susceptibility results performed by agar dilution and disc diffusion methods, the rate of resistance to tetracycline was 4.8 % ( 5 ). In seven of the strains careistance againts penicillin was observed with tetracycline resistance, three of which were beta – lactamase positive and two had high level tetracycline resistance ( M?K  $\geq$  16 ?g/ml ). Resistance againts cefoxitin and erythromycin were 22 % ( 23 ) and 32 % ( 34 ) respectively. In two strains ( 1.9 % ), diminished susceptibility to ofloxacin had been found. There was no resistant strain against ceftriaxone, spectinomycin and ciprofloxacin. There was a good correlation between the results of the disc diffusion and agar dilution methods.

Key words: N. gonorrhoeae, chromogenic cephalosporin method, antibiotic susceptibility, antibiyotik

## GİRİŞ

Gonore, bilinen en eski insan hastalıklarından biridir. Etkeni Neisseria gonorrhoeae'dır. İlk defa 1879 yılında Neisser tarafından açıklanmıştır. İlk kültürü 1882 yılında Leistikow ve Loeffler tarafından

(\*)FEMS simpozyumu'nda sunulmuştur (10-13 Haziran 1998, İSTANBUL).

(\*\*) İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

yapılmıştır (1). 13. yüzyıla kadar cinsel temasla bulaşan hastalık olarak tanımlanmış, sifiliden farklı olarak tanımlanması 19. yüzyıl ortalarında gerçekleşmiştir.

Tek konak insandır. En sık lokalize ürogenital sistem infeksiyonu daha seyrek olarak da rektal, orofaringeal, konjunktival ve sistemik infeksiyon oluşturur(2). Tedavi edilmeyen gonore infeksiyonlarının bir müddet sonra kendiliğinden iyileştiği bilinmesine rağmen

men reinfeksiyonlar siktir. 1930 larda sülfanamidlerin ve 1943 te penisilin bulunuşuna kadar etkili bir tedavi uygulanamamıştır. Son yıllarda N. gonorrhoeae'de değişik antibiyotik direnç modelleri gösterilmiştir. Penisilinaz oluşturan N.gonorrhoeae suşları (PPNG) ilk defa 1975 ve 1976 yıllarında, Amerika, İngiltere, Batı Avrupa, Afrika ve Filipinler'de bildirilmiştir (3). 1976 dan bu yana penisiline dirençli suşlar giderek artan oranlarda izole edildiği için penisilin artık bu hastalığın tedavisinde ilk tercih edilen ilaç olarak düşünülmemektedir (3).

Gonokoklarda bilinen üç tip antibiyotik direnç mekanizması vardır. 1 – Plazmid kaynaklı TEM – 1 tip beta – laktamaz oluşumu 2 – Kromozomal genlerdeki mutasyona bağlı PBP'lerde değişiklik ve geçirgenliğin azalması, 3 – Plazmid kaynaklı tetrasiklin direnci. Birinci mekanizma ile direnç gösteren suşlar, beta - laktamaz testleri ile belirlenebilir. Bu suşlar genellikle penisilin dışındaki beta – laktam antibiyotiklere duyarlıdır. N. gonorrhoeae suşlarında meydana gelen mutasyonlar, özellikle penisilinler, spektinomisin, sülfonamidler ve tetrasiklin e olmak üzere artmış antibiyotik direncine yol açarlar. Böyle suşlar beta – laktamaz oluşturmada, kromozomal kaynaklı penisilin direnci (CMRNG) oluştururlar. Dirençli suşları tespit etmek için disk difüzyon ve agar dilüsyon yöntemleri uygulanmaktadır. Ayrıca hızlı kolorometrik yöntemler ile plazmid kaynaklı penisilinaz üreten N. gonorrhoeae (PPNG) suşları saptanmaktadır. (4).

Bu çalışmada laboratuvarımıza başvuran hastaların üretra akıntısı örneklerinden izole edilen 105 N. gonorrhoeae suşunun kromojenik sefolosporin yöntemi ile beta – laktamaz oluşturmaları, disk difüzyonu ile duyarlılıkları ve agar dilüsyonu ile MİK değerleri saptanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Üretra akıntısı örnekleri hasta başında non – selektif Thayer – Martin besiyerine ekilerek 350 C de % 3 – 5 CO<sub>2</sub> içeren nemli ortamda, 24 – 48 saat bekletilmiştir. Kültürde, N. gonorrhoeae' ye benzer koloni morfolojisinde üreme gösterenler mikroskop morfolojileri, oksidaz varlığı yönünden araştırılmış, koagülünasyon yöntemi ile (Meritec – GC test, Meridian Diagnostics, Inc., Ohio) ile kültür identifikas-

yonları yapılmıştır (5). Ayrıca her muayene maddesinden hazırlanan Gram ve metilen mavisi preparatları, polimorf nüveli lökositler, hücre içi ve dışı Gram negatif diplokoklar yönünden incelenmiştir. İzole edilen her suştan kromojenik sefolosporin yöntemi ile (Dryslide nitrocefim, Difco Laboratories, Detroit, Mich.) beta – laktamaz varlığı araştırılmıştır. Daha sonra ki işlemlerde kullanılmak üzere gliserollü saklama besiyerine alınarak – 70 OC de dondurulmuştur (4, 5).

Hem disk difüzyon hem agar dilüsyon yönteminde % 1 Kellogg supplementi ve % 5 steril, defibrine koyun kanı ilave edilmiş GC (Difco Laboratories, Detroit, Mich.) besiyeri kullanılmıştır.

Herbir antibiyotik için uygun konsantrasyonlarda hazırlanmış 10 ml lik antibiyotik dilüsyonları erimiş haldeki 84 ml steril GC besiyeri, 5 ml steril defibrine koyun kanı ve 1 ml Kellogg supplementinin toplam 90 ml hacmindeki karışımına ilave edilmiş ve dört petriye dökülmüştür(6,7).

0.5 Mc Farland bulanıklığına ulaşan süspansiyonlar, 1 / 10 oranında sulandırılarak antibiyotikli jeloz besiyerine inoküle edilmiştir. 35 OC de, % 3 – 5 CO<sub>2</sub> içeren nemli ortamda 18 – 20 saat bekletilmiştir. Her iki duyarlılık yönteminde kontrol suş olarak, İstanbul Tıp Fakültesi Mikroorganizma kültür koleksiyonları araştırma ve uygulama merkezi (KÜKENS)' den sağlanan N. gonorrhoeae KUEN WHO III, WHO V suşları ve ayrıca Staphylococcus aureus ATCC 25923 ve ATCC 29213 suşları kullanılmıştır (8,9). Sonuçların değerlendirilmesi National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine göre yapılmıştır (10, 11).

## SONUÇLAR

Bu çalışmada kromojenik sefolosporin yöntemi ile yapılan ve beta – laktamaz enzim araştırmasında 105 N. gonorrhoeae suşunun 7 (% 6.7)'sinde enzim saptanmıştır. 105 N. gonorrhoeae suşunun agar dilüsyonu ile penisilin, tetrasiklin, sefoksitin, seftriakson, eritromisin, ofloksasin, siprofloksasin ve spek-

tinomisin'e direnç durumları Tablo – 1 de gösterilmiştir.

Buna göre suşların % 22 ( 23 ) si penisiline ( MİK $\geq$  2  $\mu$ g/ml ), % 4.8 ( 5 ) i tetrasiklin'e ( MİK $\geq$  2  $\mu$ g/ml

yapılamamıştır. Ofloksasin ile elde edilen MİK sonuçlarına göre suşlardan 2 ( %1.9 ) si azalmış duyarlı olarak saptanmıştır ( MİK  $\geq$  0.5  $\mu$ g/ml ).

Tablo 1. Agar dilüsyonu ile 105 N. Gonorrhoeae suşunun antibiyotiklere direnç durumu

Antibiyotikler	Duyarlı		Orta Duyarlı		Dirençli	
	Suş sayısı	%	Suş sayısı	%	Suş sayısı	%
Penisilin G	12	11.4	70	66.7	23	22
Tetrasiklin	70	66.7	30	28.5	5	4.8
Sefoksitin	58	55.1	24	22.9	23	22
Seftriakson	105	100	-	-	-	-
Eritromisin	-	-	-	-	34	32
Ofloksasin	103	98.1	2*	1.9*	-	-
Siprofloksasin	105	100	-	-	-	-
Spektinomisin	105	100	-	-	-	-

\* : (azalmış duyarlı)

), % 22 ( 23 ) si sefoksitin'e ( MİK $\geq$  8  $\mu$ g/ml ), %32 ( 34 ) si eritromisin'e ( MİK $\geq$  2  $\mu$ g/ml ) dirençli bulunmuştur. Seftriakson, spektinomisin, ofloksasin, siprofloksasin direnci saptanmamıştır. Disk difüzyon yöntemi ile de aynı sonuçlar elde edilmiştir. Penisilin e dirençli 23 suşun 7'sinde ( %30.4 ) beta - laktamaz varlığı saptanmıştır ( PPNG). Bu suşlar aynı zamanda tetrasiklin'ede dirençli bulunmuştur.

105 N. gonorrhoeae suşunun agar dilüsyon yöntemi ile elde edilen MİK dağılımı, MİK 50 ve MİK 90 değerleri tablo – 2 de gösterilmiştir.

Tetrasiklin'e dirençli suşların tümünde aynı zamanda penisilin direnci, 3'ünde beta – laktamaz varlığı, 2'sinde yüksek düzeyde tetrasiklin direnci ( MİK  $\geq$  16 Ig/ml ) saptanmıştır. Eritromisin ile yapılan M?K araştırmasında direnç sınır değeri MİK  $\geq$  2  $\mu$ g/ml olarak kabul edilmiştir (12,13). Yapılan çalışmalarda disk difüzyon yöntemi için uygulanmış bir yorumlama kriterine rastlanmadığından değerlendirme

## TARTIŞMA

Cinsel yolla bulaşan infeksiyon hastalıkları içerisinde

Tablo 2. 105 N. gonorrhoeae suşuna karşı çeşitli antibiyotiklerin MİK dağılımı, MİK50 ve MİK90 değerleri ( $\mu$ g/ml).

Antibiyotikler	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
Penisilin G	0.004 – 256	1	32
Tetrasiklin	$\leq$ 0.063 – 32	0.250	1
Sefoksitin	0.250 – 16	2	8
Seftriakson	0.0005 – 0.125	0.032	0.125
Eritromisin	$\leq$ 0.032 - > 32	0.125	4
Ofloksasin	0.016 – 0.5	0.125	0.250
Siprofloksasin	0.002 – 0.06	0.016	0.06
Spektinomisin	$\leq$ 2 – 32	8	32

de gonore en sık rastlanılan enfeksiyon hastalığıdır. İnfeksiyonun bazı olgularda asemptomatik seyirli olması, cinsel partnerinde enfekte olması ve N. gonorrhoeae'nın dirençli suşlarının giderek artan oranlarda rastlanması gibi durumlar, cinsel yolla bulaşan hastalık kontrolü ve tedavisinde önemli bir problem oluşturmaktadır. Gonokok enfeksiyonlarının tedavisinde 40 yıldan bu yana penisilin ilk sırada tercih edilen ve yaygın olarak kullanılan antibiyotik olmuştur. Ancak bakterilerin penisiline karşı direnç geliştirmesi bu antibiyotığın gonore tedavisindeki etkinliğini azaltmıştır (14). PPNG suşları ilk defa 1975–1976 yıllarında Amerika, İngiltere, Batı Avrupa, Afrika ve Filipinler'de bildirilmiştir. PPNG, gonore vakalarının % 50'sini oluştururken, bugün vakaların %10'undan sorumlu tutulmaktadır (2, 15). An? ve Öner (17), 70 N. gonorrhoeae suşunda 2 U'lık penisilin 10 µg'lık tetrasiklin, klortetrasiklin, oksotetrasiklin diski kullanarak direnç araştırmışlar, % 25.7 oranında penisilin direnci, % 32.8 oranında tetrasiklin direnci bildirmişlerdir. Köroğlu (18), agar dilüsyonu ile MİK araştırmış %25 oranında direnç bildirirken, hiçbir suşun beta – laktamaz oluşturmadığını saptamıştır. Ayrıca, % 13.3 oranında tetrasiklin direnci bildirmiştir. Ülkemizde ilk PPNG suşu 1987'de Töreci ve Sabri tarafından tanımlanmıştır (19). Köksal ve Özgür (20) tarafından yapılan çalışmada disk difüzyon yöntemi ile % 71 oranında penisilin direnci ve beta – laktamaz varlığı tespit etmişlerdir. Hook III ve ark. (21), kromozomal kaynaklı penisilin direncini % 21, PPNG oranını da %2 olarak bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar % 15 oranında yüksek düzeyde tetrasiklin direnci saptamışlardır. Yücel ve ark. (22) % 5.4 (2 suş) oranında penisilinaz üreten suş bildirirken, Köksalan ve ark. (23), disk difüzyon yöntemi ile % 26.6 (8 suş) oranında penisilin direnci saptamışlardır. Tirodimas ve ark. (24), penisilinaz üretmeyen 45 N. gonorrhoeae suşunun agar dilüsyon yöntemi ile MİK değerini araştırmışlar, 34 suşta MİK aralığının 0.25 – 3 Ig/ml bulurken, 11 suşun MİK ≤ 0.062 µg/ml olarak bildirmişler, Hermida ve ark. (25) ise 23 PPNG suşundan 16'ında MİK dağılımını 4 – 128 µg/ml olarak saptamıştır. Zhang (26), Çin'de izole edilen 419 suşta % 4.3 oranında penisilinaz varlığı bildirirken, Joesoef ve ark. (27), Endonezya'da genelev kadınlarından izole edilen 86 N. gonorrhoeae suşun-

da agar dilüsyon yöntemi ile penisilin direnci araştırmışlar ve %98 oranında direnç bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar tetrasiklin direncinde % 98 oranında saptamışlardır. Bodonaik ve ark. (28) ise 199 suşta % 29 oranında direnç saptarken Jamika'da penisilin direncinin ilk görüldüğü 1980 yılından bu yana gittikçe arttığına dikkat çekmişlerdir. Bu araştırmacılar tetrasiklin direncini % 26 oranında saptamışlardır. Carlyn ve ark. (29), 673 gonokok suşunda yaptıkları M?K araştırmasında, MİK dağılımını 0.03 – 32.0 µg/ml, MİK50 0,25 µg/ml ve MİK90 16.0 µg/ml olarak bildirirken hiçbir suşta beta – laktamaz saptamamışlardır. Castillo ve Saab (30), Arjantin'de izole edilen 57 suşta yaptıkları MİK araştırmasında % 3.5 oranında penisilin direnci ile birlikte beta – laktamaz saptamışlardır. Aynı araştırmacılar % 14 oranında tetrasiklin direnci bildirirken yüksek düzeyde tetrasiklin direnci tespit etmemişlerdir.

Çalışmamızda 105 N. gonorrhoeae suşunu agar dilüsyon yöntemi ile penisilin MİK değerleri araştırılmış, suşların % 22 sinde direnç saptanırken bu suşların 7'sinde beta – laktamaz belirlenmiştir. Bu suşlardan 5'i aynı zamanda tetrasiklin'ede dirençli bulunmuştur. 2 suşta beta – laktamaz varlığı ile birlikte yüksek düzeyde tetrasiklin direnci ( MİK ≥ 16 µg/ml ) birlikte saptanmıştır. Beta – laktamaz aktivitesi ile birlikte yüksek düzeyde tetrasiklin direncine sahip suşların ( PPNG/TRNG ) klinik ve epidemiyolojik olarak önemli olduğu bildirilmektedir (8, 31).

Plazmide bağlı yüksek düzeyde tetrasiklin direncine sahip N. gonorrhoeae suşları ( TRNG ) ilk defa 1985 yılında Amerika'da tanımlanmıştır (32). Yüksek düzeyde tetrasiklin direnci ikinci önemli plazmid kaynaklı dirençdir (8). Bu suşlar tet M transpozonuna sahip 25.2 mD'luk konjugatif plazmid taşırlar. Bu kolayca diğer gonokoklara aktarılabilir (8, 31). Penisillin ve tetrasiklin direnci bir seri mutasyon sonucu kromozomal kaynaklıda gelişebilir. 1983'den itibaren beta – laktamaz üretmeyen, fakat penisiline dirençli gonokoklar tarafından oluşturulan gonore vakalarında artış, ilgiyi kromozomal olarak gelişen direnç problemine çekmiştir. Bu suşlar tetrasiklin lerede dirençli olmaya eğilimlidir (2, 33). Cinsel yolla bulaşan enfeksiyona neden olan bazı mikroorganizmalarda antibiyotiklere karşı gelişen direnç, tedaviyi

güçleştirmektedir. Kinolonlar, gonokok üretili tedavisinde etkili olan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir (34). Centers for Disease Control (CDC) tarafından komplike olmayan gonokok infeksiyonlarında alternatif tedavi olarak önerilmektedir. Beta – laktamaz oluşturan suşlarla geli?en infeksiyonlarda etkilidir. Genitoüriner sıvılara ve dokulara penetrasyonu, etkili, emniyetli ve tek doz oral kullanım kolaylığı, kinolonları alternatif tedavi için mükemmel seçimler haline getirmiştir. Bununla beraber hem genitoüriner sistem infeksiyonlarında hemde di?er bakteri infeksiyonlarında sık kinolon kullanımından dolayı tedavide yetersiz kaldığı vakalarda artış bildirilmektedir (35). Fuchs ve ark. (36), 109 N. gonorrhoeae suşunda disk difüzyon yöntemi ile duyarlılık ve agar dilüsyon yöntemi ile MİK ara?tırımı? ve tüm suşları duyarlı olarak saptarken M?K de?erlerini  $\leq 0.125$   $\mu\text{g/ml}$  olarak bulmuştur. Tanaka ve ark. (37), 1981 – 1984 ve 1992 – 1993 yıllarına ait toplam 106 suşta kinolon MİK de?erlerini araştırmışlardır. Birinci grup izolatlarda ofloksasin M?K dağılımı 0.004 – 1.0  $\mu\text{g/ml}$  , M?K50 0.063  $\mu\text{g/ml}$ , MİK90 0.125  $\mu\text{g/ml}$  bulunurken siprofloksasin de?erleri ise  $\leq 0.001$  – 0.25  $\mu\text{g/ml}$ , 0.008  $\mu\text{g/ml}$  ve 0.063  $\mu\text{g/ml}$  olarak bulunmuştur. İkinci grup izolatlarda, ofloksasin için 0.002 – 2.0  $\mu\text{g/ml}$  ve 0.125  $\mu\text{g/ml}$  ve 1  $\mu\text{g/ml}$  bulunurken siprofloksasin için  $\leq 0.001$  – 1.0  $\mu\text{g/ml}$  , 0.031 $\mu\text{g/ml}$  ve 0.5  $\mu\text{g/ml}$  bulunmuştur. Bu çalışmada ofloksasin için azalmış duyarlılık sınırı  $\geq 0.25$   $\mu\text{g/ml}$  alınmıştır. Bu çalışmayla, araştırmacılar Japonya’da 1992 – 1993 yılı suşlarının kinolon duyarlığında önemli azalmalar olduğunu göstermişlerdir. Carlyn ve ark. (29), 39 suşun ofloksasin MİK aralığı, M?K50 ve MİK90 de?erlerini sırasıyla 0.125 – 1  $\mu\text{g/ml}$ , 0.125  $\mu\text{g/ml}$ , 0.5  $\mu\text{g/ml}$  olarak bulmuşlardır ve bir kinolona azalmış duyarlılığın ekseri di?er kinolonlara azalmış duyarlılık ile beraber gözleendiğini bildirmişlerdir. Tapsall ve ark. (38), 1991 – 1995 izolatı 2670 suşta %4 oranında siprofloksasin direnci bulmuşlar, direnç artışının nedeni olarak genitoüriner sistem infeksiyonlarında ve di?er bakteri infeksiyonlarında artan kinolon kullanımını göstermişlerdir. Kinolonlar, gonokok üretili tedavisinde etkili olan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Bununla beraber, tedavide yetersiz kaldığı vakalarda artış bildirilmektedir (34, 35).

Çalışmamızda NCCLS’in verilerine göre ofloksasin ve siprofloksasin duyarlılık sınırı sırasıyla MİK  $\leq 0.25$   $\mu\text{g/ml}$  ve MİK  $\leq 0.06$   $\mu\text{g/ml}$  alınmıştır ( 11). Buna göre 2 suş ( % 1.9 ) ofloksasin’e azalmış duyarlı olarak saptanırken tüm suşlar siprofloksasine duyarlı bulunmuştur.

Makrolidlerin cinsel yolla bulaşan bazı hastalıkların tedavisinde önemli bir yeri vardır. Genellikle tedavi için seçilen ilacın kontrindike olduğu hamilelikte gelişen infeksiyon vakalarında ve penisilin alerjisi olan hastalarda emniyetle kullanılırlar (12). 1950’ li yıllardan beri kullanılan en eski makrolid olan eritromisin, nongonokoksik üretili (NGÜ), sifiliz ve yumuşak şankr hastalıklarında tetrasikline alternatif olarak yerini korumaktadır. Ayrıca penisilin dirençli N. gonorrhoeae’ye etkilidir. Ancak gastrointestinal intoleransı, multiple doz kullanma gereği ve tedavi süresinin uzunluğu, bu hastalıklarda eritromisin kullanımını sınırlamıştır (39). Ang ve Öner (17), % 7 oranında eritromisin direnci bildirilirken, Köro?lu (18), MİK araştırması sonunda % 68.3 oranında direnç saptamıştır. Ehret ve ark. (12), 500 gonokok suşunda MİK araştırmışlar ve MİK dağılımını 0.015 – 2.0  $\mu\text{g/ml}$  , Rice ve Knapp (40, 41 ) ise 0.015 – 1.0  $\mu\text{g/ml}$  bulmuşlardır. Çalışmamızda, % 32 oranında direnç tespit edilmiştir. Gonokok suşlarında eritromisin direncine oldukça sık rastlanır. Eritromisine artan direnç profiline rağmen, di?er cinsel yolla bulaşan hastalıklarda da etkili olması, önemini arttırmaktadır (12).

Spektinomisin, PPNG suşları ile oluşan vakaların tedavisinde ve penisilin alerjisi olan kadınlarda emniyetle kullanılabilen di?er bir antibiyotiktir. Yapılan bazı çalışmalarda spektinomisin direnci bildirilmezken ( 21, 28 ), di?er bazı çalışmalarda da çeşitli oranlarda direnç bildirilmiştir (13, 26, 27, 30). Çalışmamızda suşların tümü spektinomisin’ e duyarlı bulunmuştur.

Sefoksitin ile yapılan MİK araştırmalarında çeşitli direnç de?erleri bildirilmektedir. Putnam ve ark. (13), 118 gonokok suşunun antibiyotik duyarlılık profilini agar dilüsyon yöntemi ile araştırmışlar. MİK dağılımını 0.25 – 8  $\mu\text{g/ml}$  bulmuşlardır. Castillo ve

ark. (30) ise arjantinde izole edilen 57 suşta 0.5 – 5.0 µg/ml olarak bulmuşlardır. Rice ve Knapp (40, 41), yaptıkları MİK araştırmasında MİK dağılımını 0.06 – 4.0 µg/ml bulmuşlardır. Çalışmamızda MİK aralığı 0.25 – 16.0 µg/ml bulunurken suşların % 22'sinin dirençli olduğu görülmüştür.

A.B.D.'de son yıllarda gonore vakalarında bir azalma rapor edilirken antibiyotiklere dirençli suşların oranında artış bildirilmektedir. Penisilin, tetrasiklin gibi ucuz antibiyotiklere karşı direnç artığından dolayı CDC, gonore tedavisinde seftriakson gibi pahalı tedaviler önermektedir. Seftriakson gebe kadınların tedavisinde de güvenle kullanılmaktadır (14). Çeşitli araştırmacılar (13, 28, 40,41) yaptıkları çalışmalar ile seftriaksonu en etkili antibiyotiklerden biri olarak bildirmişlerdir. Çin'de izole edilen 74 gonokok suşu ile yapılan bir MİK araştırmasında (26), % 2.6 ( 2 suş ) oranında direnç bildirilmiştir. Çalışmamızda suşların tümü seftriaksona duyarlı bulunmuştur.

Çalışmamızda, MİK araştırması yapılan tüm antibiyotiklerin disk difüzyon yöntemi ile yapılan duyarlılık araştırmasında da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Değerlendirilmelerde NCCLS kriterleri kullanılmıştır (10).

N. gonorrhoeae'nin sık izolasyonu ve artan antibiyotik direnç seviyeleri, antibiyotik duyarlılık deneyinin standardize edilmesi ve basit olarak uygulanması gereğini göstermektedir. İzole edilen her N. gonorrhoeae suşunda beta-laktamaz enzim aktivitesinin araştırılması, tedavide penisilin seçimini yönlendirecek ve epidemiyolojik araştırmalarda yardımcı olacaktır. Antibiyotik MİK değeri, özellikle tedavi edilmeyen vakalarda ve yaygın infeksiyonlarda önemlidir. Agar dilüsyonu ile MİK tayini zahmetli ve zaman alıcı olduğu için rutin kullanımı uygun değildir. Ancak istatistiksel verileri saptamada ve epidemiyolojik çalışmalarla sınırlı kalmaktadır.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmada ilaç hammadesini sağlayan Pfizer, Deva, Fako, Roche, Upjohn, Abbott, Hoechst, Eczacıbaşı ilaç Sanayi ve A.Ş.'ne teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

- 1.Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC:** Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, pp 369, 4th ed. Washington JB Lippincott, Philadelphia (1992).
- 2.Handsfield HH, Sparling PF:** Neisseria gonorrhoeae “Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): **Principles and Practice of Infectious Disease**”, p1909, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 3.Phillips I:** ß-lactamase producing, penicillin-resistant gonococcus, Lancet 2:656 (1976)
- 4.Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD:** (eds): Manual of Clinical Microbiology, pp 1126, 258 5th ed. ASM Press, Washington DC (1991).
- 5.Kellogg DS, Holmes KK, Hill GA:** Laboratory diagnosis of gonorrhoeae, CUMITECH 4, American Society for Microbiology, Washington (1976).
- 6.Barry AL, Fusch PC:** Comparison of agar media used for determining antimicrobial susceptibility of Neisseria gonorrhoeae. J Antimicrob Chemother 28:149 (1991).
- 7.Yeuna KH, NG LK, Dillon JAR:** Evaluation of E test for testing antimicrobial susceptibilities of Neisseria gonorrhoeae isolates with different growth media, J Clin Microbiol 31:3053 (1993).
- 8.Jones RN, Gavan TL, Thornsberry C, Fuschs PC, Gerlach EH, Knapp JS, Murray P, Washington II JA:** Standardization of disc diffusion and agar dilution susceptibility tests for Neisseria gonorrhoeae: Interpretive criteria and quality control guidelines for ceftriaxone, penicillin, spectinomycin and tetracycline. J Clin Microbiol 27:2758 (1989).
- 9.Thrupp LD:** Susceptibility testing of antibiotics in liquid media, “Lorian V (ed): **Antibiotics in Laboratory Medicine**,” p 93 2nd ed. Williams and Wilkins, USA (1986).
- 10.National Committee for Clinical Laboratory Standards:** Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved Standard, M2-A4, NCCLS, Villanova (1990).
- 11.National Committee for Clinical Laboratory Standards:** Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically, Approved Standard, M7-A2, NCCLS, Villanova (1990).
- 12.Ehrat JM, Nims LJ, Judson FN:** A clinical isolate of Neisseria gonorrhoeae with in-vitro resistance to erythromycin and decreased susceptibility to azithromycin, Sex Transm Dis 23:270 (1996).
- 13.Putnam SD, Lavin BS, Stone JR, Oldfield III EC, Hooper DG:** Evaluation of standardized disc diffusion and agar dilution antibiotic susceptibility test methods by using strains of Neisseria gonorrhoeae from the United States and Southeast Asia. J Clin Microbiol 30:974 (1992).
- 14.Hacibektaşoğlu A:** Neisseria gonorrhoeae infeksiyonlarının tedavisi, ANKEM Derg 8:263 (1994).
- 15.Joklik WK, Willet HP, Amos DB, Wilfert CM:** Zins-

ser Microbiology, p443 20th Appleton and Lange Connecticut (1992).

**16.Fekete T:** Antibicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae* and implications for epidemiology and therapy. *Clin Microbiol* 6:22 (1993).

**17.Ang Ö, Öner A:** *Neisseria gonorrhoeae* suşlarının antibiyotiklere hassasiyetleri, İst. Tıp Fak. Mec. 28:251 (1965).

**18.Köroğlu A:** “*Neisseria gonorrhoeae*’nin izolasyonu, tanısı ve kemoterapötiklere duyarlılığı” Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fak (1984).

**19.Töreci K, Sabri M:** Penisilinaz oluşturan bir *Neisseria gonorrhoeae* suşu, *ANKEM Derg* 1:247 (1987).

**20.Köksal İ, Özgür G:** Üretral akıntı örneklerinden izole edilen *N. gonorrhoeae* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 3:584 (1989).

**21.Hook III EW, Brady WE, Reichart CA, Upchurch DM, Sherman LA, Wasserheit JN:** Determinants of emergence of antibiotic-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, *J Infect Dis* 159:900 (1989).

**22.Yücel A, Mamal M, Bahar H:** Penisilinaz oluşturan *Neisseria gonorrhoeae* kökenleri üzerine bir çalışma, *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 21:105 (1990).

**23.Köksalan H, Esen N, Mert A:** Gonokokal üretritlerde penisilin direnci, *Mikrobiol Bült* 25:235 (1991).

**24.Tirodimos I, Tzelepi E, Katsougiannopoulos VC:** Penicillin-binding protein 2 genes of chromosomally-mediated penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* from Greece: screening for codon Asp-345A, *J Antimicrob Chemother* 32:677 (1993).

**25.Hermida M, Roy C, Baró MT, Reig R, Tirado M:** Characterization of penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:45 (1993).

**26.Zhang TS:** Survey on antibiotic of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in China, 1987-1992. *Sex Transm Dis* 21:237 (1994).

**27.Joesoef MR, Knapp LS, Idajadi A, Linnan M, Barakbah Y, Kaboji A, O’hanley P, Moran LS:** Antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Surabaya, Indonesia, *Antimicrobial Agents Chemother* 38:2530 (1994).

**28.Bodonaik NC, Ste-ho R, Chen WN:** Antibiotic resistance in recent isolates of *Neisseria gonorrhoeae* in Jamaica, Bodonaik NC (ed): Adherence and the pathogenesis of urinary tract infection, *Can J Infect Dis* 6 (Suppl C):2058 (1995).

**29.Carlyn CJ, Doyle LJ, Knapp CC, Ludwig MD, Washington LA:** Activities of three investigational fluoroqu-

inolones (BAY y 3118, DU-6859a, and Clinafloxacin) against *Neisseria gonorrhoeae* isolated with diminished susceptibilities to ciprofloxacin and ofloxacin, *Antimicrob Agents Chemother* 39:1606 (1995).

**30.Castillo MC, Saab OA, Fernandez NP, Nader OM, Holgado APR:** Agar dilution method for susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*, *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 91:1 (1996).

**31.Gascoyne-Binzi DM, Hawkey PM, Heritage J:** The distribution of variants of the tet M determinant in tetracycline resistant *Neisseria gonorrhoeae*, *J Antimicrob Chemother* 33:1011 (1994).

**32.Long KS, Thomas JG, Barnisham L:** *Neisseria*, “Mahon CR, Manuvelis G (eds): **Textbook of Diagnostic Microbiology**”, p 391, W.B.Saunders, Philadelphia (1995).

**33.Hook III EW, Hansfield HH:** Gonococcal infections in the adult, “Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ (eds): **Sexually Transmitted Diseases**, p 149, 2th ed, McGraw-Hill Book, New York (1990).

**34.Akova M:** Flourokinolonların cinsel temasla bulaşan hastalıklar, solunum yolu infeksiyonları, mikobakteriyel infeksiyonlar, brucellosis tedavisinde ve immünokompromise hastalarda kullanımı, *ANKEM Derg* 8:175 (1994).

**35.Jephcott AE, Turner A:** Ciprofloxacin resistance in gonococci, *Lancet* 335:165 (1990).

**36.Fuchs PC, Barry AL, Baker C, Murray PR, Washington JA:** Proposed interpretive criteria and quality control parameters for ofloxacin susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*, *J Clin Microbiol* 30:1024 (1992).

**37.Tanaka M, Matsumoto T, Kobayashi I, Uchino U, Kumazawa J:** Emergence of in vitro resistance to fluoroquinolones in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Japan, *Antimicrob Agents Chemother* 39:2367 (1995).

**38.Tapsal JW, Phillips EA, Shultz TR, Thacker C:** Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sydney, Australia, 1991 to 1995, *Amer Vener Dis Asso* 23:425 (1996).

**39.Özarmağan G:** Cinsel temasla bulaşan hastalıkların tedavisinde makrolidlerin yeri, *ANKEM Derg* 5:320 (1991).

**40.Rice RJ, Knapp JS:** Antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* strains representing five distinct resistance phenotypes, *Antimicrob Agents Chemother* 38:155 (1994).

**41.Rice RJ, Knapp JS:** Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* associated with pelvic inflammatory disease to cefoxitin, ceftriaxone, clindamycin, gentamicin, doxycycline, azitromycin and other antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 38:1688 (1994).