



Neisseria gonorrhoea: Gonore ve antibiyotik direnci

Neisseria gonorrhoea: Gonorrhoea and antibiotic resistance

Gülşah Yiğit¹

¹⁾Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, İstanbul.

İletişim adresi:

Uz. Dr. Gülşah Yiğit

Geliş tarihi: 15.11.2015

Kabul tarihi: 05.02.2016

Çevrimiçi yayın tarihi: 20.03.2016

Ahntı Kodu: Yiğit G. Neisseria gonorrhoea: Gonore ve antibiyotik direnci. Jour Turk Fam Phy 2016; 07 (1): 06-15. Doi: 10.15511/tjtfp.16.01606

Özet

Giriş: Neisseria gonorrhoeae; pelvik inflamatuvar hastalık, infertilite ve yenidoğan oftalmitine neden olan gonore etkenidir. Komplike olmayan gonokokal enfeksiyonlar ikinci ve üçüncü jenerasyon sefalosporinlerle tedavi edilir; non-gonokokal üretrit de eşlik ediyorsa tedaviye makrolid ya da tetrasiklin eklenir.

Araştırmalar, gonore tedavisinde en etkili antibiyotiklerin sefalosporinler olduğunu, 250 mg tek doz seftriaksonun yeterli olduğunu ve daha yüksek dozlar için kanıt olmadığını göstermektedir. Tetrasiklinlere direnç nedeniyle, kombine tedavide azitromisin doksisikline tercih edilir. Gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, riskli cinsel davranışlar, damar içi ilaç kullanımı, homoseksüellik, mikroorganizmalardaki genetik değişim antimikrobiyal direncin iyi bilinen nedenleridir. Son yıllarda sefalosporinlere direnç bildirilmeye başlanmıştır.

Amaç: Bu derleme, bir cinsel yolla bulaşan hastalık olarak gonorenin kliniği, tanı ve tedavisinin yanı sıra, N.gonorrhoea'nın antibiyotik direncine ilişkin Türkiye'de yapılan araştırmaların gözden geçirilmesi amacıyla yazılmıştır.

Yöntem: Türk Tıp Veri Tabanı ve "N.gonorrhoea, antibiotic resistance" sözcükleri ile Türkiye'de yapılan araştırma makaleleri taranmış, bulunan tüm araştırmalar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırmalarda % 22,0-71,0 penisiline direnç, % 4,8-22,0 tetrasikline direnç; %5,0 siprofloksasine ve ofloksasine direnç bildirildiği; seftriakson, sefiksim ve sefuroksime direnç bildirimine rastlanmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Ülkemizde gonore tedavisi semptomaya dayalı yapılmaktadır. Tedavinin başarısı için antibiyotik direncinin gelişimi bir sürveyans programıyla, taramalar ve epidemiyolojik araştırmalarla izlenmeli, antibiyotiklere hassasiyet durumu zaman zaman güncellenmelidir.

Anahtar sözcükler: Neisseria gonorrhoea, gonore, antibiyotik direnci

Summary

Introduction: Neisseria gonorrhoeae is the etiologic agent of "gonorrhoea" which causes pelvic inflammatory disease, female infertility, neonatal ophtalmitis. Uncomplicated gonococcal infections are treated with third and second generation cephalosporins; macrolide or tetracycline are added if non gonococcal urethritis co-exists.

Studies demonstrate that cephalosporins are the most effective antibiotics for N.gonorrhoeae and 250 mg single dose cephtriaxone is sufficient and no additional evidence exists for the use of higher doses. For combined therapy, azitromycine is preferred to doxycycline due to anti-microbial resistance to tetracyclines. Unnecessary and inappropriate antibiotic use, risky sexual behaviors, iv drug use, homosexuality, genetic change of the microorganisms are well known factors that cause antimicrobial resistance. In recent years antibiotic resistance against cephalosporines has been reported.

Aim: This review is performed to review gonorrhea as a sexually transmitted infection, its clinic, diagnosis and treatment and to investigate the studies related to antibiotic resistance of N.gonorrhoea in Turkey.

Method: Turkish data base and pub med were searched for research studies performed in Turkey by using the key words "N.gonorrhoea, antibiotic resistance". All the studies found were recruited in the study.

Results: The studies demonstrated 22-71% resistance for penicillin, 4,8-22,0% for tetracyclin, 5,0% for ciprofloxacin and ofloxacin and almost none for cephtriaxone, cephixime and cefuroxime.

Conclusion: The treatment of gonorrhoea is symptom based in Turkey. For the success of the treatment, the development of antimicrobial resistance should be followed by a surveillance programme, by screening and epidemiologic researches; sensitivity to the antibiotics should be up-dated periodically.

Key words: Self-management, health-beliefs, pseudo-acceptance.

Neisseria gonorrhoeae (NG), genellikle cinsel temasla ve perinatal olarak geçen ve daha çok üretrayı, endoserviksi ve daha az sıklıkla rektum, skene bezleri, vulva, orofarenks ve konjunktivanın müköz membranlarını tutan; pelvik inflamatuvar hastalık, kadın infertilitesi ve yenidoğan oftalmi gibi ciddi komplikasyonlara yol açan gonorenin etken patojenidir.¹⁻³ Tek konakçısı insan olan ve normal flora elemanı sayılmayan bu patojenle ilgili olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005'te dünyada yeni vaka tahmini 87,7 milyon iken 2008 yılında bu tahmin 106 milyon yeni vaka olarak bildirilmiştir.^{3,4}

Neisseria gonorrhoeae hareketsiz, sporsuz, katalaz ve oksidaz pozitif gram negatif bir diplokoktur. En önemli virülans faktörü pilileridir ve mukozaya yapışmada, fagositozdan korunmada rol oynar. Pili içermeyen gonokoklar hastalık oluşturmaz. Gonokokların yüzeyinde lipooligosakkaritler ve peptidoglikanlar bulunmaktadır.

Bu yapıların serbestleştirdiği sitokinlerle, komplemana bağlı akut inflamatuvar cevap olarak tubal adezyon ve skar gelişir.

Klinik ve Semptomlar

Genellikle 15-25 yaş arası popülasyonu etkileyen gonore, kadınlarda %50 asemptomatik endoservisit ve erkeklerde %90 semptomatik üretrit meydana getirmektedir. Rektal ve farengial enfeksiyonlar genellikle asemptomatiktir.^{1,5,6} Homoseksüel erkeklerde asemptomatik rektal enfeksiyon sıklığıdır. Erkeklerde 2-7 gün inkübasyon sonrası başlangıçta önce süte benzer sonra yeşil, bol pürülan akıntı, dizüri ve meatusta eritem meydana getirir. Kadınlarda ise enfekte olduktan 10 gün sonra semptom verir ve pürülan akıntı, adet arası kanamalar, dizüri, dismenore, disparöni, vulvada yanma ve kızarıklık meydana getirir. *Neisseria gonorrhoeae*,

Tablo 1: *Neisseria gonorrhoeae*'nin erkek, kadın, gebe ve yenidoğanlardaki klinik ve komplikasyonları kullanımında olan ve FDA tarafından onaylanmış grip aşılıarı

Erkeklerde	Her iki cinsiyette	Gebelerde
Akut epididimit	Farengial gonore	Erken membran rüptürü
Prostatit	Anorektal gonore	Prematüre doğum
Penil ödem	Göz-dışeti enfeksiyonları	Spontan abortus
Lenfanjit	Deri enfeksiyonları	Perinatal infant mortalitesinde artış
Seminal vaskulit	Dissemine gonokokkal enfeksiyon	
Üretral striktür		Yenidoğanlarda
Kadınlarda		Gonokokkal konjunktivit
Akut servisit, akut salpenjit,		Oftalmia neonatarum
Pelvik inflamatuvar hastalık		Korneal skar, körlük
Ektopik gebelik		
Perihepatit-Fitz-Hugh ve Curtis Sendromu*		

*Fallop tüplerinden karaciğer kapsülüne ve peritona direkt yayılım ile, bazen de lenfatik ve bakteriyemik yayılım sonucu oluşan akut hepatit

non-gonokoksik üretrit (NGÜ) etkenleriyle, genellikle Chlamydia trachomatis ile koenfeksiyon oluşturur. Bu nedenle koenfeksiyon yapan mikroorganizmaların eradikasyonu da gerekmektedir. Neisseria gonorrhoeae'nin kadın, erkek veenidoğanlarda görülen enfeksiyonları ve ciddi komplikasyonları **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Neisseria gonorrhoeae bütün dünyada akut salpenjit ve Pelvik İnflamatuvar Hastalık (PIH)'ın en sık etkenidir. Gonoreli kadınların %10-20'sinde PIH oluşabilmektedir. En önemli semptomu bilateral alt karın ağrısı olup klinik tabloya yüksek ateş, bulantı ve kusma da eşlik eder. Fizik muayenede adnekslerde, servikste ve fundusta duyarlılık ve laboratuvarında CRP yüksekliği ve lökositöz görülmektedir. PIH'in komplikasyonları; ektopik gebelik, tubal adezyon, kronik kasık ağrıları, tubaovaryan abse, pelvik abse; en önemli sekeli ise fallop tüplerinde obstrüksiyon ve bunun sonucunda gelişen infertilitedir. İnfertilite gelişme olasılığı tek atak ile %15-20, 3-4 atak ile %50-80 olarak bildirilmektedir. Dissemine gonokokkal enfeksiyon ise enfekte hastaların % 0,5-3,0'ünde görülür; menenjit, osteomyelit, Waterhouse-Friederichsen Sendromu ve enfektif endokardit gibi ciddi komplikasyonları olur. Yenidoğanda, perinatal bulaşla gelişen konjunktival enfeksiyon körlüğe neden olmaktadır. Bu nedenle doğumdan hemen sonra yenidoğanın gözüne rutin olarak %1'lik gümüş nitrat damlatılır.¹⁻³

Tablo 2: Hastalık Kontrol Merkezi (CDC)'ne göre non-komplike gonore tedavisi

Tek doz İM 250 mg seftriakson ya da tek doz oral 400 mg sefiksım

Tek doz İM 500 mg sefotaksim, 1g sefoten İM (diğer sefalosporinler) komplike olmayan gonore tedavisinde alternatif tedavi olarak verilebilir.

Eşlik eden NGÜ etkenleri nedeniyle tedaviye eklenenler:
Tek doz oral 1 g azitromisin ya da 7 gün oral doksisisiklin 2x100mg / gün

Gonorenin epidemiyolojisinde sosyal, davranışsal ve demografik faktörler etki yapmaktadır. Genç yaş, düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim düzeyi, bekar olmak, uyuşturucu madde kullanımı, kırsal kesimde yaşıyor olmak, homoseksüellik, HIV(+) olmak gonore açısından risk faktörleri olarak bildirilmiştir.⁵⁻⁷ HIV pozitif bireylerde gonore daha sıktır ve enfeksiyonların çoğu non-üretral bölgelerde olup atlandığından bu bireyler tedavisiz kalmaktadır.⁶

Tanı

Neisseria gonorrhoeae tanısı, sabah erken alınmış üretral sürüntü, serviks salgısı, rektal sürüntü, farenks sürüntüsü ve eklem sıvısından alınan örneklerde mikroskop altında gram ya da metilen mavisi ile boyalı preparatlarda polimorf nüveli lökositler içinde, kahve çekirdeği şeklinde G(-) diplokokların görülmesiyle konur.

Neisseria gonorrhoeae 35-37°C'lik ısıda, %5-10 CO₂'li, zenginleştirilmiş taze ve nemli besiyerlerinde izole edilir. Kuru ortama duyarlı olduğundan alınan örnekler hızlı bir şekilde besiyerlerine ekilmeli ve 24-48 saat inkübe edilmelidir. Tanıda altın standart polimeraz zincir reaksiyonudur (PCR).^{8,9}

Tedavi

Komplike olmayan genital, rektal ve farengal gonokokkal enfeksiyonların tedavisi 3.kuşak sefalosporinlere ek olarak, olguların yaklaşık yarısında eşlik eden non gonokoksik üretrit etkenleri nedeniyle tedaviye makrolid ya da tetrasiklin eklenerek yapılır. (**Tablo 2**)

Gonore tedavisinde 250 g tek doz seftriakson yeterli olup daha yüksek doz kullanımını destekleyen bilgi yoktur. Seftriakson gebelikte de güvenle kullanılabilir. Sefalosporinlere alerji olması durumunda 2 g tek doz oral azitromisin; betalaktam alerjisi olması durumunda ise siprofloksasin önerilmektedir. Kombine tedavide hasta uyumu ve tetrasikline karşı direnç artışı nedeniyle azitromisin doksisisikline tercih edilir.¹⁰

Eş tedavisi

Enfekte erkekten kadına bulaş riski %50-70, enfekte kadından erkeğe bulaş riski %20'dir; 4 ya da daha fazla ilişkide %60-80'e kadar yükselir.^{11,12} Bu nedenle gonore tanısı ve tedavisinde eş sürece dahil edilmelidir. Semptomatik erkekte 4 haftalık ve asemptomatik erkekte 24 haftalık geçmiş taranması önem taşımaktadır. İnatçı ve tekrarlayan üretrit bazı olgularda sadece eş tedavisi ile iyileştiği bildirilmektedir.¹³

Akıntının ilk 12 saatte azalmadığı, geçmediği ya da ilk idrarda üremenin devam ettiği inatçı olgularda eşlik eden bir enfeksiyon olarak Chlamydia trachomatis düşünülmelidir. Klamidy koenfeksiyonu gonoreli heteroseksüel erkeklerde %15-25, homoseksüel erkeklerde %10-15 ve kadınlarda %35-50 oranlarında mevcuttur.^{14,15}

CDC tedavi rehberinde hastada tedavi başarısızlığının izlemi açısından uygun antibiyotik verilmesinden bir hafta sonra yeniden kültür yapılması önerilir. Kültürde gonokok pozitifse antibiyotik duyarlılık testi yapılmalı ve buna uygun antibiyotik başlanmalıdır. İkinci tedaviden bir hafta sonra yeniden test tekrarlanır.

Tedavide; antibiyotik direnci, eşlik eden cinsel yolla bulaşan bir hastalık olasılığı ve eş tedavisi akılda tutulmalıdır.

Gonorede Antimikrobiyal Direnç Gelişimi ve Mekanizmaları:^{1,16-21}

Antimikrobiyal direnç gelişiminde damar içi (İV) ilaç bağımlılığı ve homoseksüellik gibi epidemiyolojik faktörlerle dirençli zincirlerin zenginleşmesi; farenks, rektum gibi mukozal alanlarda mikroorganizmalar arası genetik materyal değişimi; cinsel alışkanlıkların değişimi ve bu alışkanlıkların sıklığındaki artış; uygun olmayan antibiyotik kullanımı, örneğin viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında azitromisin ya da florokinolon

kullanımı ya da tedavi edici olmayan düşük dozlarda ve yaygın antibiyotik kullanımı rol oynamaktadır.

Gonokoklarda 3 tip direnç mekanizması mevcuttur:

1. Plazmid kaynaklı beta laktamaz oluşumu, penisilin direnci (PPNG)
2. Kromozomal mutasyon kaynaklı penisilin, eritromisin, kloramfenikol, spektinomisin, sülfonamidler, florokinolonlar ve tetrasiklin direnci. Siprofloksasine direnç gelişiminde çoklu kromozomal mutasyonlar rol oynar.
3. Plazmid kaynaklı tetrasiklin direnci (TRNG)

Neisseria gonorrhoeae 1879'da tanımlanmış, 1930 larda sülfonamidlerin keşfine kadar etkili tedavisi yapılamazken, yıllar içinde önce sülfonamidler ve penisilin başta olmak üzere hızla pek çok ilaca karşı direnç geliştirmiştir. Penisilin kullanımı 1943'te başlamış, artan direnç karşısında kullanılan penisilin dozları artırılmış (prokain penisilin kullanımı 30 000 üniteden 4,8 milyon üniteye çıkmış) ve penisiline eş tedavi olarak probenesid eklenmiş penisilin tedavideki yeri korunmaya çalışılmıştır. Bunu takiben tetrasiklin direnci ve kinolon direnci de bildirilmeye başlanmış, giderek tüm dünyadan direnç bildirimleri gelmeye başlamıştır.

Sık kinolon kullanımı birçok coğrafi bölgede, 1997'de Filipinler'de %70, 2006'da USA'da %13,8, Kanada, Hindistan, Japonya'da ve Avrupa ülkelerinde yüksek oranlarda kinolon direnci bildirilmiştir. Bu durum gonore tedavisinde kinolon kullanılmamasına yönelik tedbirler alınmasına yol açmıştır.²²⁻²⁶ Avrupa'da 2004'te azitromisin direnci ilk kez %5'ten fazla bulunmuştur.²⁷⁻²⁹ Son yıllarda güncel rehberlerde gram negatif mikroorganizmalar üzerine etkili olan 3.kuşak sefalosporinlerin kullanımı önerilmektedir. Ancak son on yılda bu antibiyotiklere de duyarlılık azalmış, tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir. Örneğin Japonya'da seftriaksona dirençli Neisseria gonorrhoeae izole edilmiş; Norveç, İngiltere, Avusturya ve Fransa'dan sefiksimle tedavi başarısızlığı bildirilmiştir. İsveç ve Slovenya'da

nadir de olsa farengal gonore tedavisinde seftriakson başarısızlığı; Fransa ve İspanya’da seftriaksona yüksek düzeyde dirençli gonokoklar tanımlanmıştır.³⁰⁻³³ European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme (Euro-GASP) da çoklu antibiyotik direnci tanımlanmıştır.³⁴

Dünyada Neisseria gonorrhoeae izolatlarının sefiksim ve sefpodoksime duyarlılıklarının değerlendirildiği

bir çalışmada erkeklerden izole edilen gonokokların (%96,5), Asya kıtasındaki izolatların (%97,4) diğer kıtalardakilere göre, Japonya’dan izole edilenlerin (%93,8) diğer Asya ülkelerindekilere göre ve ilk sefiksim tedavisi başarısızlığı olgusunun raporlandığı 2003’ten sonraki izolatların (%99,0) önceki izolatlara göre duyarlılık oranları daha düşük saptanmıştır.

Dünyada Neisseria gonorrhoeae’nın sefiksim duyar-

Tablo 3: Türkiye’de Neisseria gonorrhoeae antibiyotik duyarlılıkları

Çalışma Yılı	Penisilin direnci	Tetrasiklin direnci	Betalaktamaz direnci	Kinolon	Gebelerde
1965 ³⁸	25,7	13,3			
1984 ³⁹	25	4,8	Yok		
1989 ⁴⁰	71(55/78) En yüksek		5 Siproflsasin& Ofloksasin		
1990 ⁴¹			5		
1991 ⁴²	26,6				
1992-1994 ⁴³	22 (23/105)	%4,8 (5/105) (+penisiline direnç)	%6,7* (7/105)	Eritromisin 32 (34/105) Spektinomisin ve siprofloksasine direnç yok. 2 suşta oflofloksasine azalmış duyarlılık	Sefoksitin 22 (23/105) Seftriakson direnç yok
996- 2001 ⁴⁴	39 (52/132) 2001’de 55 1999’da 29	22 (1996’da 14, 2001’de 36 en yüksek tetrasiklin direnci)	19 (26/132) penisilin direnci olan olgularda betalaktamaz pozitifliği 26/52=50 1996’da 85 2001’de 8	Siprofloksasine direnç yok	Seftriakson, sefotaksim, sefuroksime direnç yok
2006 ⁴⁵ akut salpenjit,	46,6 (14/30)	10 (3/30)	33 (10/30)	3,3 (1/30)	Seftriakson ve sefiksim direnç yok

lılık oranı %99,8 (92,2-100) ve sefpodoksimine duyarlılık oranı %92,8 (%88,9-%100) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 2006'da Ankara'da yapılan bir çalışmada seks işçilerinde Neisseria gonorrhoeae sefiksime duyarlılığı %100 olarak tespit edilmiştir.³⁵ Seftriaksona gonokok direncinin artışı antibiyotiklerin sık ya da uygunsuz kullanıldığı toplumlarda daha belirgindir.³⁶

Gonore için riskli gruplar, homoseksüel erkekler, seks işçileri ve onların cinsel eşleri, askeri personel, gezginler, madde kullanıcıları, genç erişkinlerdir. Gonore kontrol programlarında risk grupları öncelikle ele alınmalı, bu gruplarda erken tanı ve tedaviyi sağlamak üzere özellikle bu gruplar için ulaşılabilir, uygun ve kaliteli cinsel yolla bulaşan enfeksiyon hizmetleri verilmelidir.

Gonore ülkemizde de bildirim zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır.³⁷ Tanıda özgül laboratuvar test tekniklerinin yaygın olmaması nedeniyle tedavi sıklıkla

kliniğe dayalı, ampirik yapılmaktadır. Bu nedenle etkenin izolasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi önemlidir.

Ülkemizde penisilinaz oluşumu ilk kez 1987'de Töreci ve ark. tarafından bildirilmiştir.³⁷ Türkiye'de yapılan Neisseria gonorrhoeae antibiyotik direnci çalışmaları **Tablo 3**'te gösterilmiştir.³⁸⁻⁴⁵ Türkiye'de gonore enfeksiyonlarının sıklığını saptayan araştırmaların sonuçları **Tablo 4**'te özetlenmiştir.^{46-53,44,45,54-58}

Aydın ve ark.nın 2001'de yaptığı araştırmada aile planlamasına başvuran şikayetsiz kadınlarda Neisseria gonorrhoeae üretilemezken; üretritli erkeklerin %9,4'ünde Neisseria gonorrhoeae üretilmiştir.^{53,56} 1996-2001 yılları arasında yapılan araştırmada 2037 üretritli erkekte Neisseria gonorrhoeae prevalansı %6,5 (132/2037) saptanmış, penisiline direnç oranının gittikçe yükseldiği (%35,1den % 54,5'e kadar)

Tablo 4: Türkiye'de Çeşitli Çalışma Gruplarında Gonore Prevalansları

Çalışma Grubu	Üretritli Erkekler	Prevalans (%)
İstanbul ⁴⁶	Üretritli erkekler	21,6
İstanbul ⁴⁷	Üretritli erkekler	15,9
Antalya ⁴⁸	Gece klubünde çalışan kadınlar	31,7
Eskişehir ⁴⁹	Vajinal akıntılı kadınlar	2,9
Diyarbakır ⁵⁰	Vajinal akıntılı kadınlar	1,5
İstanbul ⁵¹	Üretritli erkekler	7
Trabzon ⁵²	Aile planlamasına başvuran kadınlar	4,5
İstanbul ⁵³	Üretritli erkekler	9,4
İstanbul ⁴⁴	Üretritli erkekler	6,5
Ankara ⁴⁵	Kayıtlı seks işçisi kadınlar	2,3
Ankara ⁵⁴	Kayıtlı seks işçisi kadınlar	Gonokok saptanmadı.
Gaziantep ⁵⁵	Vajinal akıntılı kadınlar	2,42 (infertil kadınların %1,02'sinde)

görülmüştür.⁴⁴ Ülkemizde 2007’de sentinel merkezlerde yapılan test sonuçlarına göre Ankara, İstanbul ve İzmir’deki 252 kayıtsız seks işçisinde, 167 eşcinsel erkekte, 67 damar içi madde kullananda, 2060 gönüllü gebede (08.2006-04.2007 arasında) Neisseria gonorrhoeae sıklığı sırasıyla % 2,8 (7/252); % 3 (5/67); % 1,5 (1/67); %0,5 (10/2060) olarak bildirilmiştir.⁵⁷

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların tüm dünyada görülme sıklığının artışıyla yetersiz eğitim, cinsel ilişki yaşının düşmesi, evlilik öncesi cinsel ilişki ve cinsel eş sayısında artış, cinsel davranışlardaki değişiklikler, kondom dışı doğum kontrol yöntemlerinin artışı, tanıda daha güncel gelişmelerle hastalıkların daha doğru ve sık tespit edilmesi rol oynamaktadır.^{59,60}

Ülkemizde de kadınlarda, çocuklarda, adolesanlarda, kayıtlı-kayıtsız seks işçilerinde ve onların cinsel eşlerinde, madde kullanıcılarında, çok eşlilerde ve homoseksüel erkeklerde cinsel yolla bulaşan hastalıkların

yayılma olasılığı yüksektir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da Neisseria gonorrhoeae enfeksiyonu ile cinsel eş sayısı ve düşük eğitim düzeyi arasında istatistiksel bir ilişki olduğu, 15-25 yaşları arasında Neisseria gonorrhoeae riskinin arttığı gözlenmiştir.⁶¹

Gonoreden korunmada; tek eşli olma, şüpheli cinsel ilişkiden kaçınma, kondom kullanılması, bireyin ve toplumun sağlık eğitimi ve akılcı antibiyotik kullanımı önem taşımaktadır.

Ülkemizde gonokokların antibiyotik direnci izlenmeli, farklı bölge ve laboratuvarlarda bakteri izole edilerek antibiyotik duyarlılıkları düzenli aralıklarla araştırılmalı ve buna uygun güncel tedavi rehberleri hazırlanmalıdır. Neisseria gonorrhoeae’ye karşı özellikle ülkemizin demografik sosyokültürel özellikleri ve hastalığın ciddi komplikasyonları açısından birinci basamakta duyarlılık oluşturulmalı, yüksek doz ve yanlış antibiyotik kullanımından uzaklaşılmalıdır.

Kaynaklar

1. Handsfield HH, Sparling PF, Mrazek JM. *Neisseria gonorrhoeae*. "Principles and Practice of Infectious Disease" içinde. (eds) Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. 7th ed. New York, Churchill Livingstone 2009;212:2753-70.
2. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. *International Journal of STD&AIDS* 2009; 20:453-7.
3. Hook EW III, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. "Sexually Transmitted Diseases" içinde. (eds) Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, et al. New York, McGraw Hill. 1999:451-63.
4. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (2011). Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections: Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, syphilis and Trichomonas vaginalis. Methods and results used by WHO to generate 2005 estimates 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44735/1/9789241502450_eng.pdf adresinden 10/01/2016 tarihinde erişilmiştir.
5. Centers for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2006. Atlanta, Ga: U.S. Department of Health and Human Services. 2007.
6. Kent CK, Chaw JK, Wong W. Prevalence of rectal, urethral and pharyngeal Chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California 2003. *Clin Infect Dis* 2005;41:67-74.
7. Fenton KA, Imrie J. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the USA; why? *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:311-31.
8. Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. *Genitourin Med* 1996;72:422-6.
9. Janda W, Gaydos C. *Neisseria*. "Manual of Clinical Microbiology" içinde. (eds) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. 9th ed. Washington DC, American Society of Microbiology. 2007.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-110.
11. Hooper Rr, Reynolds GH, Jones OG, et al. Cohort study of venereal disease. The risk of gonorrhea transmission from infected women to men. *Am J Epidemiol* 1978;108:136-44.
12. Lin JS, Donegan SP, Heeren TC, et al. Transmission of C.trachomatis and N.gonorrhoeae among men with urethritis and their female sex partners. *J Infect Dis* 1998;178:1707-12.
13. US Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(RR-11):1-94.
14. Dicker LW, Mosure DJ, Berman SM, et al. Gonorrhoea prevalence and coinfection with chlamydia in women in the United States, 2000. *Sex Transm Dis* 2003;30:472-6.
15. Datta SD, Stenberg M, Johnson RE, et al. Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. *Ann Intern Med* 2007;147:89-96.
16. Hermida M, Roy C, Baro MT, Reig R, Tirado M: Characterization of penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoea*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:45.
17. Deguchi T, Yasuda M, Nakano M, et al. Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*; Correlation of alterations in The Gyr A subunit of DNA gyrase and the parC subunit of Topoisomerase IV with antimicrobial susceptibility profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1020-3.
18. Chen CJ, Tobiason DM, Thomas CE, et al. A mutant form of the *Neisseria gonorrhoeae* pilus secretin protein pilQ allows increased entry of heme and antimicrobial compounds. *J Bacteriol* 2004;186:730-9.
19. Kirchner M, Heuer D, Meyer TF. CD46-independent binding of neisserial type IV pili and the major pilus adhesin, pilC, to human epithelial cells. *Infect Immun* 2005;73:3072-82.
20. Ram S, Cullinane M, Blom AM, et al. c4bp binding to porin mediates stable serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. *Int immunopharmacol* 2001;1:423-32.
21. Dillon JA, Yeung KH: Beta-lactamase plasmids and chromosomally mediated antibiotic resistance in pathogenic *Neisseria* species. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:125-33.
22. Zenilman JM. Update on quinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4:144-7.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*-Hawaii and California, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1041-4.
24. Ito M, Yasuda M, Yokoi S, et al: Remarkable increase in central Japan in 2001-2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3185-7.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men-United States, 2003, and revised recommendations for gonorrhea treatment, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:335-8.
26. Wang SA, Harvey AB, Conner SM, et al: Antimicrobial resistance for *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988 to 2003: the spread of fluoroquinolone resistance. *Ann Intern Med* 2007;147:81-8.
27. Tapsall JW, Shultz TR, Linnios EA, et al: Failure of azithromycin therapy in gonorrhea and discordance with laboratory test parameters. *Sex Transm Dis* 1998;25:505-8.
28. Chisholm SA, Ison C. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *Eur Surveill* 2008; 13(15):pii=18832.
29. Palmer HM, Young H, Winter A, et al. Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:490-4.
30. Yu Rui-xing, Yin Y, et al. Worldwide Susceptibility Rates of *Neisseria Gonorrhoeae* Isolates to Cefixime and Cefpodoxime: A systematic Review and Meta-Analysis. 2014;1-10. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087849> adresinden 10/01/2016 tarihinde erişilmiştir.

31. Unemo M, Ison C, Cole MJ, et al. Gonorrhoea and gonococcal antimicrobial resistance surveillance networks in the WHO European Region, including the independent countries of the former Soviet Union. *Sex Transm Infect* 2013;89:42-6.
32. Vorobieva V, Firsova N, Ababkova T, et al: Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Arkhangelsk, Russia. *Sex Transm Infect* 2007;83:133-5.
33. Martin IM, Hoffmann S, Ison CA: European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:587-93.
34. Chisholm SA, Unemo M, Quaye N, et al. Molecular epidemiological typing within the European gonococcal antimicrobial resistance surveillance programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. *Euro Surveill* 2013;18(3):1-10.
35. Zarakolu P, Sakızlıgil B, Unal S. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from sex workers in Ankara. *Mikrobiyol Bul* 2006;40:69-73.
36. Kotwani A, Wattal C, Joshi PC, Holloway K. Irrational use of antibiotics and role of the pharmacist: an insight from a qualitative study in New Delhi, India. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:308-12.
37. Töreci K, Sabri M. Penisilinaz oluşturan *Neisseria gonorrhoeae* suşu. *Ankem Dergisi* 1987;3:247-52.
38. Anđ Ö, Öner A. *Neisseria Gonorrhoeae* suşlarının antibiyotiklere hassasiyetleri. *İst Tıp Fak Mec* 1965;28:251.
39. Körođlu A. *Neisseria Gonorrhoeae*'nin izolasyonu ve kemoterapötiklere duyarlılığı. Uzmanlık Tezi. İstanbul, İstanbul Tıp Fakültesi, 1984.
40. Köksal İ, Özgür G. Üretral akıntı örneklerinden izole edilen *Neisseria Gonorrhoeae* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1989;3:584.
41. Yücel A, Mamal M, Bahar H. Penisilinaz oluşturan *Neisseria Gonorrhoeae* kökenleri üzerine bir çalışma, *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1990:21:105.
42. Köksalan H, Esen N, Mert A. Gonokokkal üretritlerde penisilin direnci. *Mikrobiyol Bül* 1991;25:235.
43. Aktaş G, Anđ Ö. *Neisseria Gonorrhoeae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarının çeşitli yöntemlerle araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2001;31:35-41.
44. Aydın MD. *Neisseria Gonorrhoeae* suşlarında antibiyotik direnci ve betalaktamaz üretimi:1996-2001. *Ankem Derg* 2002;16(4):481-5.
45. Zarakolu P, Sakızlıgil B, Çakır B, Ünal S. The point prevalence of gonorrhoeae among registered sex-workers in Ankara, Turkey. *International Journal of STD and AIDS* 2002;13:52-3.
46. Badur S, Töreci K, Körođlu A ve ark. İstanbul'da üretrit olgularında *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Chlamydia trachomatis* prevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1986;16:125-34.
47. Kaygusuz A, Badur S, Ander H, Çetin ET, Körođlu A. İstanbul'da üretrit olgularında etkenlerin dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1987;17:116-24.
48. Mutlu G, Üner M, Canpolat A. Üretra ve vagina akıntısı olan hastalarda *Neisseria gonorrhoeae* araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1987;1:114-20.
49. Tekin B, Bolatlı T, Alatas E, Sengül M, Akgün Y. Vajinal akıntılı kadınlarda, *Neisseria gonorrhoeae* ve *chlamydia trachomatis* antijenlerinin ELA yöntemiyle araştırılması. *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1994;16:33-40.
50. Turhanoglu M, Turgut H. Vajinit Tanılı Hastaların Vajinal Sürüntülerinden izole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 1994;24:59-61.
51. Yılmaz N, Şengör F, Taşcıoğlu J, Erol A, Bakırcıoğlu E. Üretrit semptomları olan hastalarda gonokoksik ve nongonokoksik üretrit etkenleri. *PTT Hastanesi Tıp Dergisi* 1996;18(1):401-2.
52. Hodoglugil NN, Ozek B, Bertan M. Prevalence of reproductive tract infections in family planning clients in Trabzon, Turkey. *Sex Transm Infect* 1999;75:360.
53. Agacfidan A, Moncada J, Aydın D, et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseriae gonorrhoeae* in Turkey among men with urethritis. *Sex Transm Dis* 2001;28:630.
54. Zarakolu P, Alp S, Yađcı S. Frequency of curable sexually transmitted infections among registered female sex-workers in Ankara city. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:117-21.
55. Eksi F, Dikensoy E, Gayyurhan ED, et al. The prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the endocervical swab specimens of symptomatic, asymptomatic and infertile women in Turkey, 2011.
56. 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, *Sex Trans Dis* 2001;28:58.
57. Türkiye'de Temel CYBE/HIV ile İlgili Hizmet Araştırması. DEL-TUR/2006/116-986. 2007 Nihai Rapor. Avrupa Birliđi, ICON-INSTITUT Public Sector GmbH, Hacettepe Üniversitesi, Institute of Tropical Medicine, Antwerp. <http://www.klimik.org.tr> adresinden 10.01.2016 tarihinde erişilmiştir.
58. Akın L. Türkiye'de cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:655-65.
59. Aral SO, Holmes KK. Social and behavioral determinants of the epidemiology of STDs. "Sexually transmitted diseases" içinde. (eds) Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al. New York, Mc Graw Hill, 1999; 39-77.
60. Zarakolu P, Akın A. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: epidemiyoloji ve risk faktörleri. "Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar ve Tedavisi" içinde. (eds) Arman D, Ünal S. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 2004;9-25.
61. Akarsu S, Bayar Ü, Öksüzöđlu A, Bilgili N. Analysis of responsible factors in the etiology of cervicitis. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obs* 2005;15(1):6-14.

Alıntı Kodu: Yiğit G. *Neisseria gonorrhoea*: Gonore ve antibiyotik direnci. *Jour Turk Fam Phy* 2016; 07 (1): 06-15. Doi: 10.15511/tjffp.16.01606