

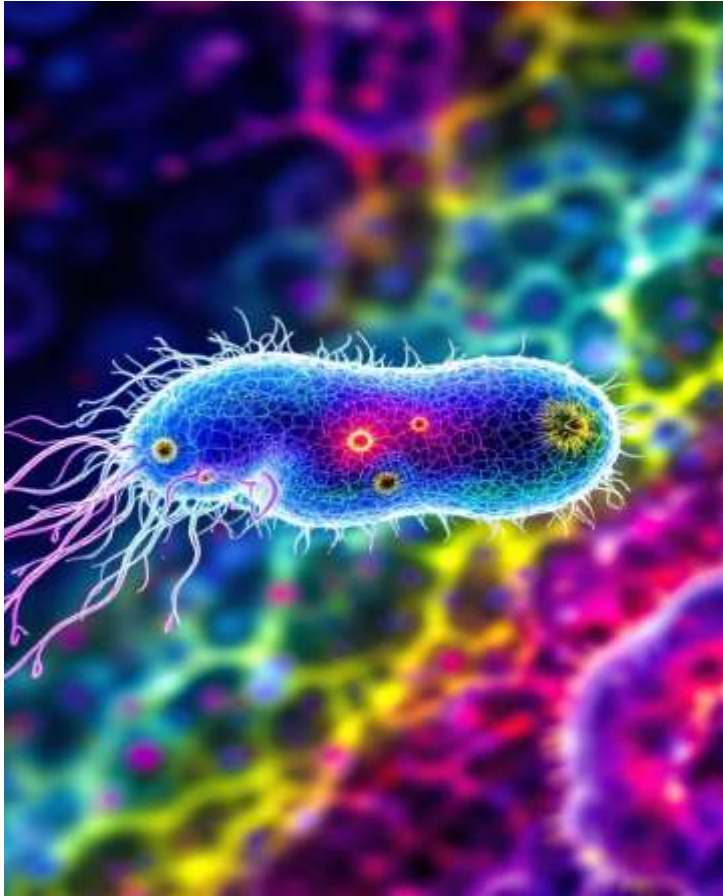


Gonokoksik ve Non-gonokoksik İnfeksiyonlara Yaklaşım; Direnç Sorun mu?

Serhat ATALAR



Etkenler



Gonokoksik

- ✓ *Neisseria gonorrhoeae*

Non-gonokoksik

- ✓ ***Chlamydia trachomatis***
- ✓ ***Mycoplasma genitalium***
- ✓ ***Trichomonas vaginalis***
- ✓ Herpes Simplex Virüs
- ✓ Adenovirus
- ✓ *Neisseria meningitidis*
- ✓ *Ureaplasma Urealyticum*

Klinik Yaklaşım

Laboratuvarda belgelenen gonokokal üretrit vakalarının %5-10
NGU'lu erkeklerin %42'sine kadarı **asemptomatiktir**

Kent CK, Chaw JK, Wong W, et al. 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.



Anamnez

Cinsel aktivite,
Semptomların
başlangıcı, eşlik eden
semptomlar ve önceki
cinsel yolla bulaşan
enfeksiyon öyküsü
sorgulanmalıdır



Kadınlarda Semptomlar

Dizüri
İdrar yaparken rahatsızlık hissi
Vajinal akıntı
Kaşıntı
Alt abdominal ağrı



Erkeklerde Semptomlar

Dizüri
İdrar yaparken rahatsızlık hissi
Üretra meatusunda akıntı
(sulu, mukoid veya pürülan, az
miktar da veya gün boyu,
sadece sabah ilk idrarda
mukus iplikleri şeklinde)
Meatusta kızarıklık



Tanı: Anamnez ve Fizik Muayene



İnkübasyon

GU için **2-5gün**

NGU için **5-8 gün**



Fizik Muayene

Üretral akıntı (akıntıyı görmek için
sıyırma veya sağma hareketi gerekebilir)

Meatus ödemi, inflamasyonu

Genital ülserler

Lenfadenopati



İpuçları

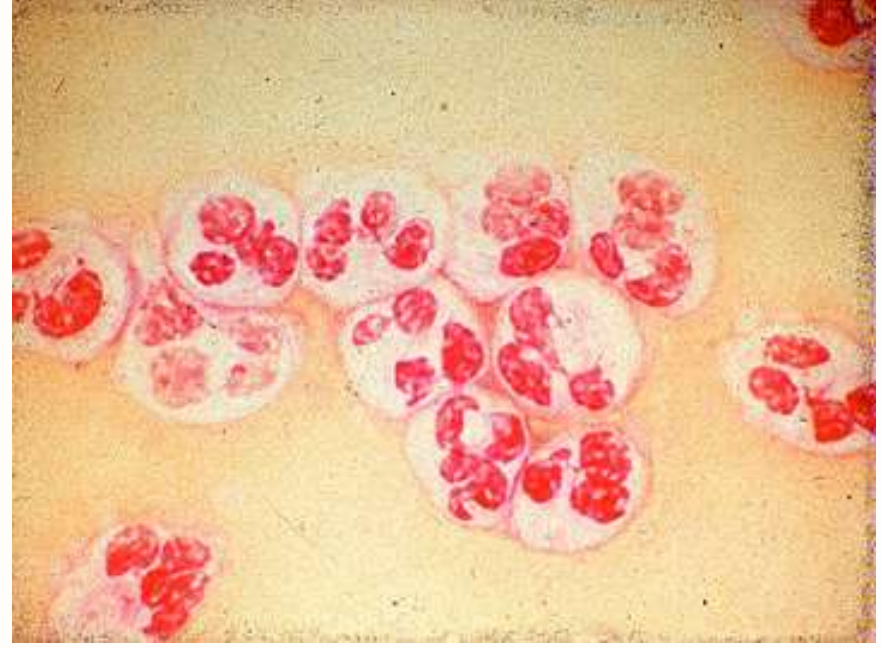
- ✓ Açıkça görülen akut pürülan üretral akıntı (N. gonorrhoea)
- ✓ *Sadece dizüri* (*C. trachomatis*)
- ✓ Ağrılı genital ülserlerle birlikte görülen dizüri (Genital HSV)
- ✓ HSV'ye bağlı üretritte ülserasyon olmayabilir

Gonokokal üretrit ve NGU yalnızca klinik bulgularla ayırt edilemez

Laboratuvar Testleri



Gram Boyama
(Metilen mavisi, Gentian Menekşesi)



Kültür

Altın standart

Antibiyotik duyarlılık testleri

Toplanan sürüntüler özel taşıma sistemleri ile taşınmalı, seçici besiyerine ekilmeli ve %5 CO2 ortamında inkübe edilmeli



NAAT

Yüksek duyarlılık ve özgüllük

2 mm/ 2 cm/ 360°
hasta başı yayma

Tanı Kriterleri

Üretrit semptomları olan kişide aşağıdakilerden biri ile tanı doğrulanabilir

1

Muayenede mukoid, mukopürülan veya pürülan üretra akıntısı

2

Üretra akıntısında büyük büyütme alanında 2/5 lökosit görülmesi
Lökosit içinde Gram negatif diplokok görülmesi GU tanısı koydurur

3

İlk idrarda çalışılan dipstick testinde lökosit esterez pozitifliği veya ≥ 10 lökosit görülmesi

Klinik Sınıflama

- Komplike olmayan enfeksiyon

Patojenin diğ er organlara bakteriyemik veya asendan yayılım yapmadığı ürogenital, anogenital, faringeal ve oküler gonokok enfeksiyonları

- Yaygın (dissemine) gonokokosik enfeksiyon ve Pelvik İnflamatuvar Hastalık



Dermatit, Tenosinovit, Sinovit/Artralji



Pürülan Artrit

Neisseria gonorrhoeae için tedavi önerileri

Tercih Edilen Rejim	Seftriakson	<150 kg: Tek doz 500 mg im ≥150 kg: Tek doz 1 g im	
Alternatif Rejimler			
Diğer Sefalosporinler	Seftizoksim 500 mg im tek doz Sefoksitin 2 g im + probenesid 1 g oral tek doz Sefotaksim 500 mg im tek doz Sefiksim 800 mg oral tek doz		<u>Seftriakson uygulaması mümkün değilse</u> alternatif tedavi rejimleri. Farenks enfeksiyonunda etkinliği belirsizdir (<u>sefiksim tedavi başarısızlığı ile</u> ilişkilidir)
Azitromisin	Azitromisin 2 g oral tek doz + >45 kg gentamisin 240 mg im tek doz ≤45 kg ise 5 mg/kg im tek doz		Sefalosporin kullanımını engelleyen şiddetli alerjileri olan ürogenital veya anorektal gonokok enfeksiyonu olan hastalar için ayrılmış alternatif rejimler
Spektinomisin	2 gr im tek doz		Farenks enfeksiyonlarında kaçınılmalıdır.
Siprofloksasin	500 mg oral tek doz		Yüksek direnç oranları nedeniyle siprofloksasin ampirik tedavi için kullanılmamalıdır

➤ Gonokoksik infeksiyonlarda
direnç bir sorun mu?





Gonore Tedavisinin Tarihsel Gelişimi

1

1930-1940'lar

Sülfanamidler ilk etkili tedavi olarak kullanılmaya başlandı, ancak hızla direnç gelişti. 1944'te penisilin tedavide kullanılmaya başlandı.

2

1970-1980'ler

Penisilinaz üreten *N. gonorrhoeae* suşlarının ortaya çıkışı. Spektinomisin ve tetrasiklin alternatif tedaviler olarak kullanıldı.

3

1990-2000'ler

Kinolon grubu antibiyotikler (siprofloksasin) tedavide öne çıktı. 2000'lerin ortalarında kinolon direnci yaygınlaşmaya başladı.

4

2010'lar-Günümüz

Seftriakson ve azitromisin ön plana çıktı. Ancak antibiyotik direnci giderek artıyor



Gonore ve Antibiyotik Direnci

Direnç Mekanizmaları

Beta-laktamaz üretimi, hedef protein değişiklikleri, DNA giraz mutasyonları, efluks pompa sistemleri ve PBP'lerde modifikasyonlar...

Direnç Yayılımı

Gonokokun doğal transformasyon yeteneği, direnç genlerini kolayca almasını sağlar. Ayrıca plazmid aracılı direnç, bakteriler arasında hızla yayılabilir

Direnç Sürveyansı

GASP (Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme)



Last updated: 2024-02-09

Indicator	Number of isolates tested for ceftriaxone												Number of isolates tested for cefixime				
Location	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2018	2017	2016	2015	2014
Argentina	285		868	903	709	728	679	606	404	351	316	310	868	903	709	728	
Australia	7222		9006	7835	6378	5411	4894	4897	4718	4106	3220	3157					

WHO Gonokok Antimikrobiyal Gözetim Programı

Arjantin, Avustralya, Avusturya, Bahreyn, Belçika, Bhutan, Bolivya, Brezilya, Brunei, Kamboçya, Kanada, Şili, Çin, Kolombiya, Fildişi Sahili, Küba, Kıbrıs, Danimarka, Ekvador, El Salvador, Fiji, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, Macaristan, Hindistan, Endonezya, İrlanda, İtalya, Japonya, Kenya, Letonya, Madagaskar, Malezya, Malta, Moğolistan, Fas, Namibya, Hollanda, Yeni Zelanda, Norveç, Papua Yeni Gine, Paraguay, Peru, Filipinler, Portekiz, Kore Cumhuriyeti, Romanya, Rusya Federasyonu, Singapur, Slovakya, Slovenya, Güney Afrika, İspanya, Sri Lanka, İsveç, Tayland, Tonga, Uganda, Büyük Britanya ve Kuzey İrlanda Birleşik Krallığı, Tanzanya Birleşik Cumhuriyeti, Amerika Birleşik Devletleri, Uruguay, Venezuela, Vietnam, Zimbabve.

Chile	867		2091		1599	1500	1184	891	767	743	508	463	2091		1599		
China	2613			1474		1029			1236	1349	1026	1398					
Colombia	91				128	98	83	61	65			25	182	171			
Costa Rica	51																
Croatia		9	10	6	9	8							10	6	9	8	



PRESS RELEASE

Department of Public Health announces first cases of concerning gonorrhea strain

FOR IMMEDIATE RELEASE:

1/19/2023

Department of Public Health

BOSTON — The Department of Public Health (DPH) today announced it has detected a novel strain of gonorrhea in a Massachusetts resident that showed reduced response to multiple antibiotics and another case with genetic markers that indicate a similar drug response. This is the first time that resistance or reduced response to **five classes of antibiotics has been identified in gonorrhea** in the United States.

Both cases in Massachusetts were successfully cured with ceftriaxone, the antibiotic currently

MEDIA CONTACT

**Ann Scales, D
Relations**

 **Phone**

[\(617\) 624-5006](tel:(617)624-5006)

 **Online**

[Ann.Scales@State.](mailto:Ann.Scales@State.gov)

World Health Organization Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme, Cambodia, 2023

Vichea Ouk, Heng Lon Say, Mot Virak, Serakea Deng, Rebekah Frankson, Robert McDonald, Ellen N. Kersh, Teodora Wi, Ismael Maatouk, Sebastiaan van Hal, Monica M. Lahra¹, and for the EGASP Cambodia working group¹

Author affiliations: National Center for HIV/AIDS, Dermatology and Sexually Transmitted Diseases, Phnom Penh, Cambodia (V. Ouk, H.L. Say); Laboratory of the National Institute of Public Health, Phnom Penh (M. Virak); World Health Organization Office of Cambodia, Phnom Penh (S. Deng); Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA (R. Frankson, R. McDonald, E.N. Kersh); World Health Organization, Geneva, Switzerland (T. Wi, I. Maatouk); The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia (S.J. van Hal); The Prince of Wales Hospital, Randwick, New South Wales, Australia (M.M. Lahra); The University of New South Wales, Sydney (M.M. Lahra)

[Main Article](#)

Table

Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the World Health Organization EGASP, Cambodia, 2022–2023*

Antimicrobial drug	2022, n = 76, no. (%) (2)	2023, n = 72, no. (%)
Ceftriaxone ≥ 0.125 µg/mL†	29 (38)	22 (31)
Cefixime ≥ 0.25 µg/mL†	29 (38)	22 (31)
Azithromycin ≥ 2.0 µg/mL†	0	1 (1.4)
Azithromycin ≥ 256 µg/mL†	3 (4)	9 (12.5)
Ciprofloxacin resistant ≥ 1 µg/mL‡	74 (97)	70 (97)
Penicillin resistant ≥ 2 µg/mL‡	71 (93)	59 (82)
Spectinomycin resistant ≥ 128 µg/mL‡	0	0

High prevalence of ceftriaxone-resistant and XDR *Neisseria gonorrhoeae* in several cities of Cambodia, 2022–23: WHO Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (EGASP)

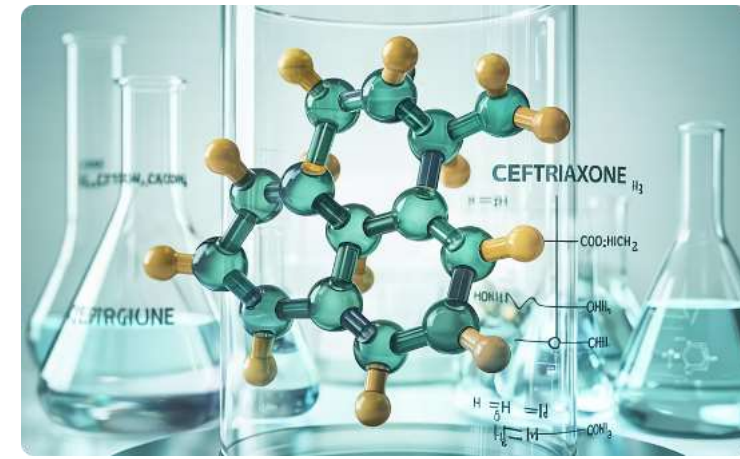
V. Ouk¹, L. Say Heng¹, M. Virak², S. Deng³, M. M. Lahra⁴, R. Frankson⁵, K. Kreisel⁵, R. McDonald⁵, M. Escher⁶, M. Unemo^{7,8}, T. Wi⁹ and I. Maatouk¹⁰  on behalf of the EGASP Cambodia Working Group†

¹National Center for HIV/AIDS, Dermatology and Sexually Transmitted Diseases, Phnom Penh, Cambodia; ²Laboratory of the National Institute of Public Health, Phnom Penh, Cambodia; ³WHO, Office of Cambodia, Phnom Penh, Cambodia; ⁴WHO Collaborating Centre for Sexually Transmitted Infections and Antimicrobial Resistance, New South Wales Health Pathology, Microbiology, The Prince of Wales Hospital, Randwick, NSW, Australia; ⁵Division of STD Prevention, CDC, Atlanta, GA, USA; ⁶AMR Division, WHO, Geneva, Switzerland; ⁷Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine and Health, WHO Collaborating Centre for Gonorrhoea and other STIs, Örebro University, Örebro, Sweden; ⁸Institute for Global Health, University College London, London, UK; ⁹Department of the Global HIV, Hepatitis and STI Programmes, WHO, Geneva, Switzerland

Table 3. Antimicrobial susceptibility profiles of *N. gonorrhoeae* isolates ($n = 306$) from Cambodia, January 2022–June 2023

Antimicrobials and susceptibility	<i>n</i> (%)
Ceftriaxone	
Resistant (MIC > 0.125 mg/L) ^a	47 (15.4)
Susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L)	259 (84.6)
Cefixime	
Resistant (MIC > 0.125 mg/L) ^a	132 (43.1)
Susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L)	174 (56.9)
Azithromycin	
Resistant (MIC > 1 mg/L) ^b	44 (14.4)
Susceptible (MIC ≤ 1 mg/L)	262 (85.6)
Ciprofloxacin	
Resistant (MIC > 0.06 mg/L) ^a	297 (97.1)
Susceptible (MIC ≤ 0.03 mg/L)	9 (2.9)
Gentamicin	
EGASP MIC alert value (MIC ≥ 32 mg/L) ^c	0 (0)
Susceptible (MIC < 32 mg/L)	306 (100)
Resistant to ceftriaxone, cefixime, azithromycin and ciprofloxacin (XDR NG isolates)	19 (6.2)

Seftriakson



- ABD'de 2018- 2022 arasında, seftriakson duyarlılığı azalmış (MİK $\geq 0,125$ mcg/mL) gonokok izolatlarının oranı **%0,1 - 0,2**
- Japonya, Güney Kore, Hong Kong, Hindistan ve Endonezya dahil olmak üzere Asya'daki birçok ülkede seftriakson duyarlılığında azalma oranları %5'i aşmaktadır
- Seftriakson **daha yüksek dozlarda** güvenilir bir tedavi olmaya devam etmektedir

Sefiksim



- Belçika, Danimarka, Yunanistan ve Norveç %5'ten fazla direnç oranları
- Avustralya'da %6,3
- Kanada, Avrupa ve Japonya'da tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir
- Sefiksim bel soğukluğu tedavisinde ilk tercih edilen ajan değildir

Chow EPF, Stevens K, De Petra V, et al. Prevalence of Cefixime-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Melbourne, Australia, 2021-2022. *J Infect Dis* 2024; 230:e1121.

Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187

Azitromisin

- ABD için $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ azitromisin MİK'lerine sahip GISP izolatlarının oranı 2020'de **%5,8**
- Avrupa'da, azitromisin duyarlılığın azalması (MİK ≥ 1 mcg/mL) sıfırdan Fransa ve İzlanda'da sıfır; **Yunanistan ve Kıbrıs'ta %23-33**

21 ülkede ortalama **%5,4**

- Azitromisin direnci Asya'da da yaygındır; oranlar Japonya, Hong Kong (%30), Moğolistan ve Endonezya'da **%5'i** aşmaktadır

Tetrasiklin

- Tetrasiklin direnci, ABD ve Avrupa'da %10-20
- Doksisiklin ile çapraz direnç
- tetM geni içeren plazmidler ile hızlı yayılım
- Tetrasiklin direnci olan *N. gonorrhoeae* izolatlarının oranı, başlangıçtaki %28,6'dan doksiPEP kullanıcılarında %38,5'e yükselmiş

Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, Malinski C, Perkins R, Nasser M, Lopez C, Vittinghoff E, Buchbinder SP, Scott H, Charlebois ED, Havlir DV, Soge OO, Celum C; DoxyPEP Study Team. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. N Engl J Med. 2023 Apr 6;388(14):1296-1306

KİNOLONLAR

- %10-100
- GISP verilerine göre, 2022'de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki izolatların **%31'inin** siprofloksasin MİK değeri $\geq 1,0$ mcg/mL
- Kinolonların duyarlı olduğu raporlanmadığı sürece ampirik tedavide kullanımı önerilmiyor



Gelecekteki Tedavi Seçenekleri



Zoliflodacin

Spiropirimidin triyon sınıfı yeni bir antibiyotik olan zoliflodacin, topoizomerez II inhibitörüdür.



Gepotidacin

Triazaasenaftilen sınıfı, bakteriyel DNA girazı ve topoizomerez IV'ü etkileyen yeni bir antibiyotik. Kinolon dirençli suşlara karşı etkilidir.

3

Araştırılanlar

TP0480066, JSF-2414 ve fosfat ön ilacı JSF-2659'un da aralarında bulunduğu diğer bu tür bileşikler klinik öncesi veya erken klinik değerlendirme aşamasında



Diğer Alternatifler

Ertapenem

Asetazolamid, etoksazolamid ve diklorfenamid gibi ilaçların anti-gonokokal ajanlar olarak yeniden kullanılması?

Chlamydia trachomatis infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik rejimleri

İlk Tercih	Doksisiklin	2x100 mg oral 7 gün	*Gebelerde kullanılmaz
Ana Alternatif	Azitromisin	1 gr oral tek doz (Doğrudan gözetim altında) *Uyum sorunu yoksa 500 mg ilk gün sonrasında 4 gün 250 mg şeması seçilebilir	Uyum sorunu olanlar ve gebeler için uygun
Diğer Alternatif	Levofloksasin	1x500 mg oral 7 gün	Florokinolonlara duyarlı başka Gram negatif bakteri ko-enfeksiyonu da olan kişilerde *Gebelerde kullanılmaz
Diğer Alternatif	Amoksisilin	3x500 mg oral 7 gün	Azitromisin alamayan gebeler için Diğer durumlar için kullanımı tercih edilmez

C. trachomatis'e karşı aktiviteye sahip olan ajanlar için antibiyotik direncinin gelişmesi son derece nadirdir.

Sülfonamid, sefalosporinler, aminoglikozitler etkisiz.

Penisilinler ve eritromisin mikrobiyal iyileşme açısından daha düşüktür (%85-89) aralığındadır. Ancak amoksisilin daha etkilidir

Mycoplasma genitalium

- Doksisisiklin direnci %60-70
- Makrolid direnci 2010'da %10'dan 2016-2017'de %51'e yükseldiğini tahmin edilmekte
- Direnç oranı, Avrupa ile karşılaştırıldığında Batı Pasifik ve Amerika'da daha fazla (%14-80)
- Direnç 23S ribozomal RNA genindeki mutasyonlar ile kodlanır
- Moksifloksasin duyarlılığı %90

Machalek DA, Tao Y, Shilling H, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:1302.

Tedavi: Mycoplasma genitalium

1

Azitromisin

1 gram oral tek doz, ardından 500 mg devam dozları

2

Moksifloksasin

400 mg oral, günde bir kez, 7 gün.

3

Direnç Testi

Tedavi başarısızlığında, direnç testi önerilir.

Johnson KA, Sankaran M, Kohn RP, et al. Testing for Mycoplasma genitalium and Using Doxycycline as First-Line Therapy at Initial Presentations for Non-Gonococcal Urethritis (NGU) Correlate With Reductions in Persistent NGU. Clin Infect Dis 2023; 76:1674.

Trichomonas vaginalis

İlk Tercih	Metronidazol 2x500 mg tablet oral 7 gün 3x250 mg oral süspansiyon 7 gün
Alternatif	Metronidazol 1x 2 gr oral tek doz Tinidazol 1x2 gr oral tek doz Seknidazol 1x2 gr oral tek doz
Alternatif	Tinidazol 2x500 mg oral 5 gün
Trikomonas izolatları üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada, metronidazole karşı direnç (%11) tinidazol (%2) seknidazole (%1), ornidazol direnç yok	
Mtshali A, Ngcapu S, Govender K, Sturm AW, Moodley P, Joubert BC. In Vitro Effect of 5-Nitroimidazole Drugs against Trichomonas vaginalis Clinical Isolates. Microbiol Spectr. 2022 Aug 31;10(4)	

Metronidazol Direnci durumunda

Tinidazol oral 1x2 gr oral 14 gün + 2x500 mg vajinal

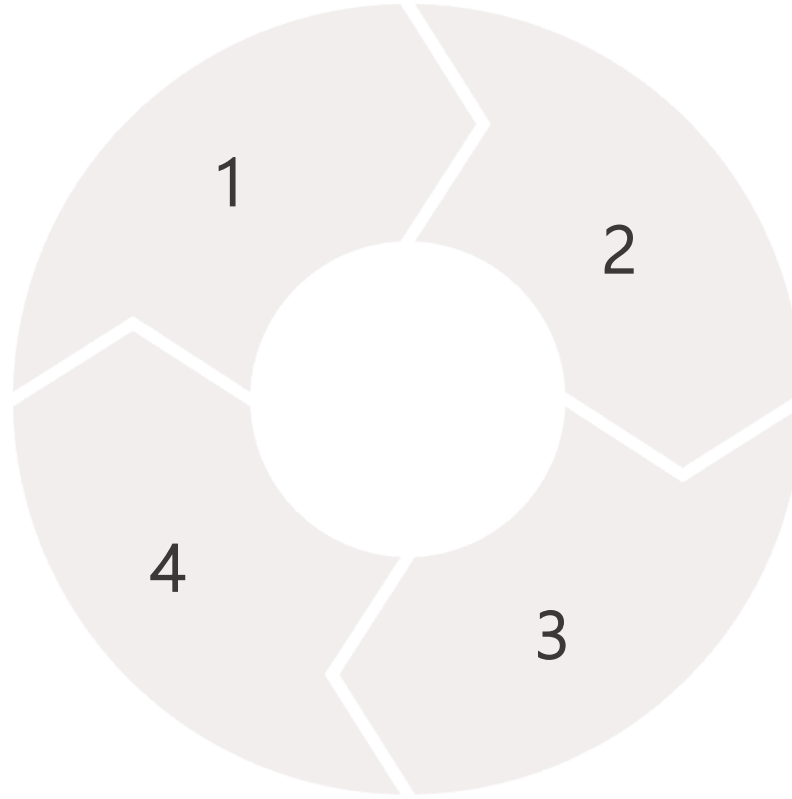
Tinidazol 3 x1 gr oral + vajinal borik asit 2x600 mg vajinal yolla 28 gün

Tinidazol 3x1 gr oral + vajinal paromomisin %6,25 intravajinal olarak 250 mg 14 gün

Tedavi Başarısızlığı

Tekrar Değerlendirme
Tanıyı ve tedaviye uyumu gözden
geçirilmeli

Partner Tedavisi
Partnerlerin de tedavi edildiğinden
emin olunmalı

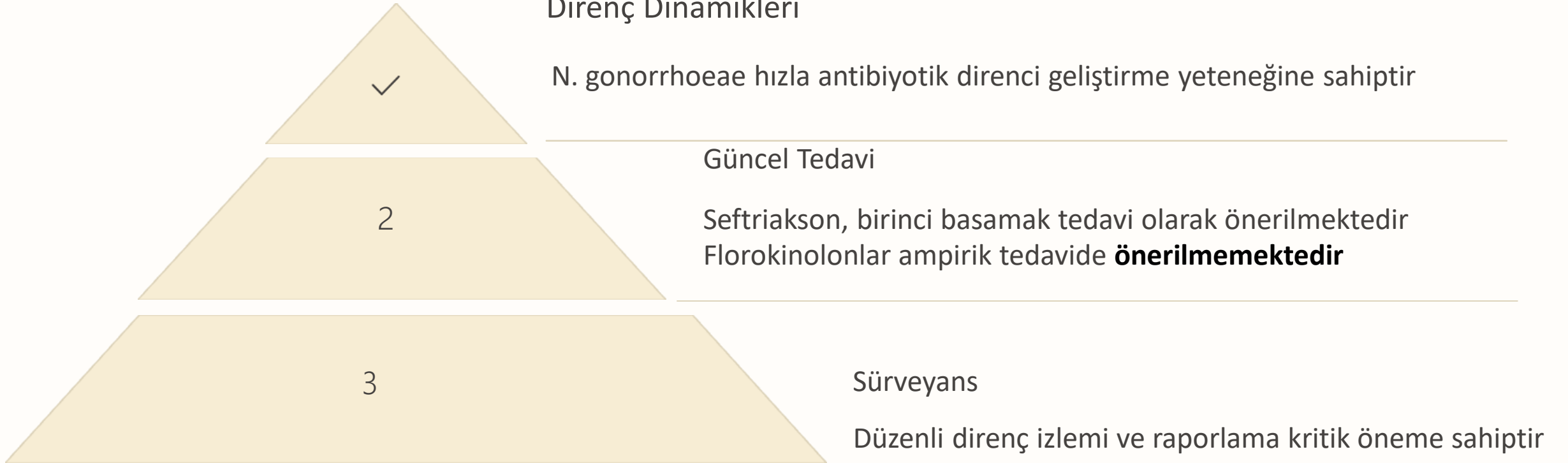


Direnç Testi

Alternatif Antibiyotik

Direnç durumuna göre, alternatif bir
antibiyotikler

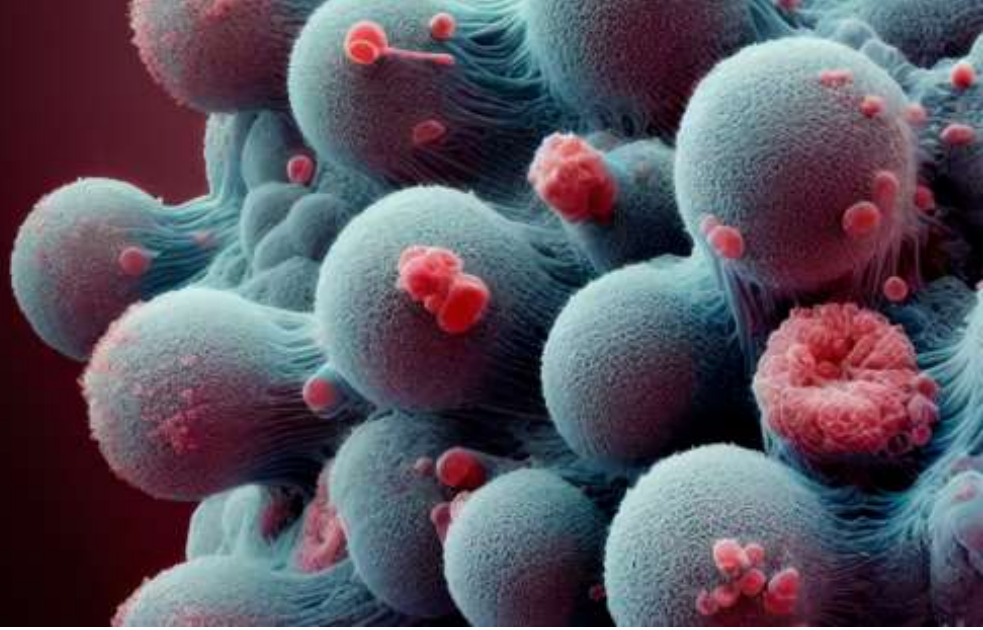
Özetle



25. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

KLİMİK 2025

24-27 NİSAN 2025
PINE BEACH BELEK / ANTALYA



TEŞEKKÜRLER