

بررسی حساسیت نایسریا گنوره به سیپروفلوکساسین

دکتر محبوبه نادری نسب^۱، مسعود ملوندی^۲، ستاره سروش^۳

^۱ دکترای میکروبیشناسی، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۲ کارشناس ارشد میکروبیشناسی، بیمارستان واسعی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

^۳ کارشناس ارشد میکروبیشناسی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نشانی نویسنده مسؤل: مشهد، بلوار سجاد، خیابان میلاد، میلاد ۱۸، پلاک ۱۴، دکتر محبوبه نادری نسب

E-mail: mnaderinasab@yahoo.com

وصول: ۸۶/۱۰/۲۲، اصلاح: ۸۷/۲/۳، پذیرش: ۸۷/۳/۲۵

چکیده

مقدمه و هدف: گنوره یکی از شایع‌ترین بیماری‌های جنسی در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته است. این باکتری در دهه گذشته در برابر چندین آنتی‌بیوتیک مورد استفاده به‌عنوان داروی اولیه، مقاومت پیدا نموده است. بنابراین استفاده از سیپروفلوکساسین توصیه شده است، با توجه به گزارشات کاهش حساسیت به سیپروفلوکساسین، محققین بر آن شدند تا حساسیت این باکتری را بررسی نمایند.

مواد و روش‌ها: نوع مطالعه توصیفی و جامعه پژوهش مراجعین به آزمایشگاه‌های شهرستان مشهد بودند که مشکوک به بیماری سوزاک بوده‌اند. نمونه‌گیری به روش نمونه‌گیری در دسترس بوده است که از ابتدای سال ۱۳۸۲ تا آخر سال ۱۳۸۳ ترشح مجرا ۱۳۴۸ نفر در شهر مشهد مورد بررسی قرار گرفت. دو سوآپ از نمونه بیمار جهت تهیه اسمیر و کشت گرفته شد. پس از رشد کلنی‌ها و تشخیص باکتری نایسریا گنوره آنتی بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن با دیسک‌های پنی‌سیلین، تتراسیکلین، اریترومیسین و سیپروفلوکساسین انجام گرفت. سپس حداقل غلظت ممانعت‌کننده (MIC) برای آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکسازین تعیین گردید.

یافته‌ها: تعداد ۷۱ مورد نایسریا گنوره تشخیص داده شد که نسبت به پنی‌سیلین ۱۶/۹ درصد، تتراسیکلین ۲۵/۳ درصد، اریترومیسین ۶۷/۶ درصد و سیپروفلوکساسین ۷۰/۳ درصد حساسیت نشان دادند. ۶ مورد نسبت به سیپروفلوکساسین مقاوم شده بودند که دارای MIC بین ۱ تا ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر بودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به این‌که در حال حاضر سیپروفلوکساسین داروی خط اول جهت درمان نایسریا گنوره است به نظر می‌رسد با این افزایش مقاومت، دیگر نتوان برای مدت طولانی از این دارو به‌عنوان اولین داروی انتخابی در درمان استفاده نمود. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۵/شماره ۱/صص ۴۶-۵۱).

واژه‌های کلیدی: نایسریا گنوره؛ حساسیت؛ سیپروفلوکساسین.

مقدمه

دهه گذشته، نایسریا گنوره در برابر چندین آنتی‌بیوتیک که سابقاً به‌عنوان داروی اولیه استفاده می‌شدند، مقاومت پیدا نموده است (۱). در سال ۱۹۷۶ افزایش مقاومت

گنوره یکی از شایع‌ترین بیماری‌های جنسی در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته می‌باشد، ولی در

نایسریا گنوره می‌باشد و پزشکان این دارو را تجویز می‌نمایند، بر آن شدیم بررسی حساسیت نایسریاهای گنوره جدا شده از ترشحات مجرای مردان آلوده در مشهد و خصوصاً تعیین MIC بر علیه سیپروفلوکساسین را تعیین نماییم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مطالعه توصیفی انجام شد و جامعه پژوهش عبارت بودند از افراد مشکوک به بیماری سوزاک که به آزمایشگاه‌های شهرستان مشهد مراجعه کرده بودند نمونه‌گیری به روش در دسترس (آسان) انجام شد به این معنی که از ابتدای سال ۱۳۸۲ تا آخر سال ۱۳۸۳ تعداد ۱۳۴۸ مورد بررسی قرار گرفتند که جهت بررسی ترشح مجرا به آزمایشگاه‌های شهرستان مشهد مراجعه نموده بودند. از ترشحات مجرا توسط دو سوآپ نمونه برداری انجام گرفت. از یک سوآپ جهت تهیه دو اسمیر برای رنگ‌آمیزی به روش گرم و بلودومیتیلن استفاده شد و از سوآپ دوم در محیط تایمارتین آگار کشت صورت گرفت. پتری‌ها در حرارت ۳۵ درجه سانتیگراد در شرایط ۵% CO₂ قرار گرفتند و پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت رشد کلنی‌ها بررسی گردید. کلنی‌های رشد یافته مشکوک به نایسریا به وسیله رنگ‌آمیزی گرم و تست‌های اکسیداز، کاتالاز و تخمیر قند و تولید اسید شناسایی شدند. سپس آنتی‌بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن روی محیط تایمارتین آگار با استفاده از دیسک‌های پنی‌سیلین (۱۰ واحدی)، تتراسیکلین (۳۰ میکروگرم)، اریترومایسین (۱۵ میکروگرم) و سیپروفلوکساسین (۵ میکروگرم) به روش توصیه شده توسط CLSI انجام گرفت. دیسک‌های آنتی بیوتیک از شرکت Mast تهیه شده بود.

برای بررسی مقاومت به سیپروفلوکساسین حداقل غلظت ممانعت‌کننده (MIC) به روش توصیه شده توسط CLSI نیز تعیین گردید. جهت بررسی MIC از محیط GC

نسبت به پنی‌سیلین در نایسریا گنوره که قادر به تولید پنی‌سیلیناز بود، کشف شده و در همان زمان در فیلیپین و آفریقا نایسریاهای تولیدکننده پنی‌سیلیناز مشاهده گردید و سپس به سرعت در تمام نقاط دنیا نایسریا گنوره مقاوم به پنی‌سیلین با واسطه آنزیم پنی‌سیلیناز گزارش گردیده و به دنبال آن افزایش مقاومت بر علیه تتراسیکلین و اریترومایسین گزارش شد (۲) و شیوع زیاد مقاومت با واسطه پلاسمیدی و کروموزومی نسبت به پنی‌سیلین یا تتراسیکلین در جنوب شرقی آسیا و کشورهای آفریقا مشاهده شد (۳،۴). در سال ۱۹۸۸ تقریباً یک سوم از نایسریا گنوره‌های جدا شده در آمریکا به یک یا چند داروی مورد استفاده مقاومت نشان می‌دادند (۵-۱).

مرکز کنترل بیماری‌های در آمریکا (CDC یا Centers for Disease Control) در سال ۱۹۸۷ توصیه کرد که یک دوز درمانی با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف فلورکینولون‌ها (Ofloxacin یا Ciprofloxacin) در مورد عفونت‌های گنوره ساده (بدون عفونت‌های ثانویه) استفاده شود (۲). کاهش حساسیت به سیپروفلوکساسین در اوایل دهه ۱۹۹۰ در خاور دور، اروپا، استرالیا، آفریقا، آمریکای شمالی و ژاپن گزارش شد ولی درمان آن کماکان خوب جواب می‌داد. اخیراً سوش‌هایی از نایسریا گنوره با مقاومت بالا نسبت به سیپروفلوکساسین با MIC بین ۱ تا ۱۶ میکروگرم در میلی لیتر در چندین ناحیه جغرافیایی مشاهده شده است که این بیماران به درمان با این آنتی بیوتیک پاسخ نداده‌اند (۲،۳،۶،۷). مقاومت نایسریا گنوره به سیپروفلوکساسین همراه با موتاسیون در ژن *gyr A* که کدکننده آنزیم DNA ژیراز و ژن *ParC* که کدکننده آنزیم DNA توپوایزومراز IV و همچنین تغییر در نفوذپذیری پورین‌ها می‌باشد که باعث کاهش تجمع دارو در سلول می‌گردد. میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین به نظر می‌رسد که وابسته به محل و تعداد موتاسیون‌ها در *gyr A* و *parC* باشد (۸،۹). بنابراین با توجه به این‌که امروزه سیپروفلوکساسین داروی انتخابی جهت درمان عفونت‌های

جدول ۱: مقایسه ۶ مورد نایسریا گنوره مقاوم به سیپروفلوکساسین و

پنی سیلین		شماره بیمار
مقاومت به سیپروفلوکساسین (MIC)	مقاومت به پنی سیلین	
R(1 μ g/ml)	S	۱
R(8 μ g/ml)	R	۲
R(16 μ g/ml)	R	*۳
R(4 μ g/ml)	S	۴
R(16 μ g/ml)	R	*۵
R(1 μ g/ml)	R	۶

S - حساسیت یا روش دیسک دیفیوژن

R - مقاومت با روش دیسک دیفیوژن

* = دو بیماری که بصورت خود درمانی قبل از تماس جنسی مشکوک از آنتی بیوتیک استفاده نموده بودند.

حد وسط و ۴۸ مورد (۶۷/۶ درصد) حساس؛ نسبت به تتراسیکلین ۴۲ مورد (۵۹ درصد) مقاوم، ۱۱ مورد (۱۵/۴ درصد) حساسیت حد وسط و ۱۸ مورد (۲۵/۳ درصد) حساس؛ نسبت به سیپروفلوکساسین ۶ مورد (۸/۴ درصد) مقاوم، ۱۵ مورد (۲۱/۱ درصد) حساسیت حد وسط و ۵۰ مورد (۷۰/۳ درصد) حساس بودند.

از میان بیماران مراجعه کننده ۱۱ بیمار اظهار داشتند که از آنتی بیوتیک استفاده کرده، ۹ مورد از آنها علیرغم این که اسمیر مثبت داشتند ولی از نمونه تهیه شده هیچ نوع باکتری ایزوله نگردید و ۲ مورد از این افراد با این که از آنتی بیوتیک استفاده کرده بودند، نتیجه کشت آن-ها مثبت شد. از ۷۱ مورد باکتری جدا شده به دلیل این که تعدادی از باکتری‌ها نسبت به آنتی بیوتیک جدید که جهت درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد، یعنی به سیپروفلوکساسین مقاومت نشان داده بودند. MIC جهت این آنتی بیوتیک انجام گرفت که نتایج حاصل از MIC به شرح ذیل است.

۵۰ مورد از نمونه‌ها نسبت به سیپروفلوکساسین حساس بودند (MIC بین ۰/۰۰۱ تا ۰/۱۲۵ میکروگرم در میلی لیتر)، ۱۵ مورد دچار کاهش حساسیت نسبت به این

آگار که با درصد ایزوویتالکس مغذی شده بود، استفاده شد و آنتی بیوتیک با غلظت‌های متفاوت با فاصله رقت ۲ برابر در محیط تهیه گردید و سپس پتری‌ها توسط ۵ میکرولیتر از غلظت ۱۰^۶ باکتری در میلی لیتر به صورت نقطه‌ای کشت شد و در ۵% CO₂ برای ۴۸ ساعت قرار داده شدند و آخرین غلظت آنتی بیوتیک که مانع از رشد باکتری شده بود، به عنوان حداقل غلظت ممانعت کننده یادداشت گردید. هر تست سه بار تکرار شد.

رقت‌های سیپروفلوکساسین (Buyer) جهت MIC، ۱۶ رقت (با فاصله هر رقت ۲ برابر) بود که به ترتیب ۰/۰۰۱ تا ۳۲ میکروگرم در میلی لیتر تهیه شده بود. ابتدا با ۷ رقت MIC انجام می‌گرفت (از رقت ۰/۰۰۱ تا ۰/۰۶۴). سوش‌هایی که تا رشد آن‌ها غلظت ۰/۰۶۴ میکروگرم در میلی لیتر مهار نشده بود، برای بار دوم آزمایشات MIC با ۹ رقت بالاتر آنتی بیوتیک انجام گردید (از رقت ۰/۰۶۴ تا ۳۲).

طبق پیشنهاد CLSI چنانچه MIC کمتر از ۰/۱۲۵ میکروگرم در میلی لیتر باشد، باکتری کاملاً حساس و MIC بین ۰/۱۲۵ تا ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر به عنوان کاهش در حساسیت باکتری و MIC مساوی یا بیشتر از ۱ میکروگرم در میلی لیتر به عنوان باکتری مقاوم به سیپروفلوکساسین تلقی می‌گردد (۱۰).

یافته‌ها

از تعداد ۱۳۴۸ نمونه مورد آزمایش ۷۱ مورد دارای کشت مثبت از نظر نایسریا گنوره بودند. پس از تشخیص باکتری آنتی بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن جهت آنتی بیوتیک‌های پنی سیلین، تتراسیکلین، اریترومایسین و سیپروفلوکساسین انجام و نتایج به این شرح بود: نسبت به پنی سیلین ۵۱ مورد (۷۱/۸ درصد) مقاوم، ۸ مورد (۱۱/۲ درصد) حساسیت حد وسط و ۱۲ مورد (۱۶/۹ درصد) حساس؛ نسبت به اریترومایسین ۱۶ مورد (۲۲/۵ درصد) مقاوم، ۷ مورد (۹/۸ درصد) حساسیت

سیپروفلوکساسین موارد مقاومی مشاهده ننموده است (۱۱). در صورتی که در مطالعه حاضر ۶ مورد (۸/۴ درصد) مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین و ۱۵ مورد (۲۱/۱ درصد) نیمه حساس مشاهده شده است. در ژاپن سوش‌های حساس به پنی‌سیلین و تتراسیکلین به ترتیب ۱۰/۳ درصد و ۱۸/۴ درصد بوده است (۱۰)، در صورتی که در مقایسه با نتایج به دست آمده در این تحقیق، باکتری‌های جدا شده دارای مقاومت‌های بیشتری بوده‌اند. به دلیل مقاومت نایسریا گنوره به آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در گذشته، در دو دهه اخیر استفاده از سیپروفلوکساسین توصیه شده است. به دنبال استفاده از این آنتی‌بیوتیک سوش‌هایی با کاهش حساسیت در چند کشور جهان تشخیص داده شد. اما میزان و تعداد موارد مقاوم از یک کشور به کشور دیگر متفاوت گزارش شده است (۱۰).

در ایران با توجه به گزارشات محدود در مورد مقاومت نایسریا گنوره به سیپروفلوکساسین، ولی با فاصله زمانی کوتاه بین مطالعه اراک و مطالعه حاضر، میزان مقاومت از صفر به ۸/۴ درصد رسیده است و همان‌گونه که از نتایج این بررسی ملاحظه شد از ۱۱ بیماری که از آنتی‌بیوتیک به صورت خود درمان استفاده کرده بودند، در ۹ مورد علیرغم داشتن اسمیر مثبت، باکتری کشت نگردید اما ۲ مورد دیگر که دارای اسمیر مثبت بودند و هم باکتری در محیط تایلر مارتن کشت گردید، دارای MIC معادل ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر بودند که این مطلب احتمالاً حاصل خود درمانی بوده است.

سوش‌های نایسریا گنوره با کاهش حساسیت به سیپروفلوکساسین برای اولین بار در سال‌های ۱۹۹۰ کشف شد و سپس در بسیاری از نقاط نایسریا گنوره مقاوم با MIC مساوی یا بیشتر از ۱ میکروگرم در میلی‌لیتر مشاهده شد (۱۲). برای اولین بار در سال ۱۹۹۴ سوش‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین با MIC مساوی یا بیشتر از ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر جدا شده (۱۳)، و سپس به فراوانی

آنتی‌بیوتیک شده بودند که دارای MIC بین ۰/۱۲۵ تا ۰/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر) و ۶ مورد نسبت به این آنتی‌بیوتیک مقاوم شده بودند (MIC بین ۱ تا ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر). از ۶ مورد مقاوم به ترتیب MIC دو مورد ۱ میکروگرم در میلی‌لیتر، یک مورد ۴ میکروگرم در میلی‌لیتر، یک مورد ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر و دو مورد دارای MIC برابر با ۱۶ میکروگرم در میلی‌لیتر بودند که این دو مورد اخیر همان بیمارانی بودند که اظهار داشته بودند از آنتی‌بیوتیک استفاده کرده ولی باکتری با توجه به استفاده از آنتی‌بیوتیک کشت شده و نتایج آنتی‌بیوگرام مقاومت را نشان می‌داد.

بحث

در مطالعه حاضر سویه‌های مقاوم در شهر مشهد ۷۱/۸ درصد به دست آمد که می‌توان گفت سویه‌های مقاوم در جامعه رو به افزایش هستند که شاید در دسترس بودن داروها به خصوص پنی‌سیلین و شناخت اکثریت مردم و نیز طبق آمار، خود درمانی آن‌ها سبب افزایش مقاومت گردیده است. طبق مقایسه غزنوی‌راد، در سال ۱۳۵۱ در تهران ۱۰۰ درصد سویه‌ها نسبت به پنی‌سیلین حساس و سویه مقاومی دیده نشده بود، در سال ۱۳۵۸ سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین ۵/۴ درصد و در سال ۱۳۷۱ سویه‌های مقاوم نسبت به این آنتی‌بیوتیک ۶۸/۵ درصد گزارش شده است. در مطالعه غزنوی‌راد و همکاران در شهرستان اراک در سال ۱۳۷۸ سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین ۶۴ درصد و تتراسیکلین ۳۶ درصد گزارش شده است (۱۱). در مطالعه حاضر موارد مقاوم به پنی‌سیلین ۷۱/۸ درصد و تتراسیکلین ۵۹ درصد بود که مقاومت نسبت به تتراسیکلین در مشهد به مراتب بیشتر از شهرستان اراک می‌باشد ولی مقاومت نسبت به پنی‌سیلین مشابهت دارد. مقاومت به اریترومايسين در مشهد ۲۲/۵ درصد و در اراک ۲۸ درصد بوده است که این نتایج نزدیک به هم می‌باشد. غزنوی‌راد در مورد

۱۹۹۸ و ۸۰ درصد در سال ۲۰۰۰ نسبت به فلورکینولون‌ها مقاوم بوده‌اند (۲۱). در بنگلادش در سال ۱۹۹۷، ۹ درصد از ایزوله‌های نایسریا گنوره مقاوم به سیپروفلوکساسین بودند، در صورتی‌که در سال‌های ۱۹۹۸ و ۱۹۹۹ میزان مقاومت به ترتیب به ۴۱ و ۴۹ درصد افزایش یافت. در مطالعه دیگری در بنگلادش در زنان خیابانی میزان مقاومت بالایی در بین باکتری جدا شده از این‌گونه افراد مشاهده شده است (۳). در فیلیپین در میان Sexworkers نشان داده شده که خود درمانی نقش مهمی در افزایش مقاومت باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها دارد (۲۲).

به طور کلی، با توجه به این‌که در حال حاضر سیپروفلوکساسین داروی خط اول جهت درمان نایسریا گنوره است، به نظر می‌رسد با این افزایش مقاومت دیگر نتوان برای مدت طولانی از این دارو به‌عنوان اولین داروی انتخابی در درمان استفاده نمود. بنابراین توصیه می‌شود که با آموزش‌های لازم و صحیح از خود درمانی بیماران جلوگیری نمود و دارو را بموقع و بجا و با نظر پزشک معالج استفاده نمود.

از این نوع سوش‌های مقاوم در خاور دور جدا گردید (۱۴). طبق گزارش گوردن در ایالت اوهایو آمریکا تقریباً سوش‌های نایسریا گنوره با حساسیت کم نسبت به سیپروفلوکساسین به صورت آندمیک در آمده است (۱۵). اولین مورد مقاوم به سیپروفلوکساسین در یونان در سال ۱۹۹۰ از بیماری که در فیلیپین آلوده شده بود، جدا شد (۱۶) و در سال‌های ۱۹۹۶ تا ۱۹۹۹، ۱۱/۸ درصد مقاومت نسبی به سیپروفلوکساسین مشاهده شد (۱۷). در طی سال‌های ۱۹۹۳ تا ۱۹۹۴، میزان درصد سوش‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین در ژاپن ۶/۶ درصد بود که این میزان در سال‌های ۱۹۹۸ و ۱۹۹۷ به ۲۴/۴ درصد رسید (۱۸). در استرالیا از ۰/۱ درصد مقاومت در سال ۱۹۹۲ به ۲/۶ درصد در سال ۱۹۹۶ و ۴۸/۸ درصد در سال ۲۰۰۲ افزایش داشته است (۱۹). در مطالعه‌ای در اسکاتلند در سال ۱۹۹۱، از ۰/۵ درصد مقاومت به ۵ درصد در سال ۱۹۹۹ افزایش داشته است (۲۰). مطالعات متعدد در هنگ کنگ نشان می‌دهد که ۰/۲۴ درصد از ایزوله‌های سال ۱۹۹۶، ۵۰ درصد در سال

References

1. de Neeling AJ, van Santen-Verheuve M, Spaargaren J, Willems RJ. Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae and emerging ciprofloxacin resistance in the Netherlands. *Antimicrob Agents chemother.* 2000; 44: 3184-5.
2. Handsfield HH, Whittington WL, Antibiotic-resistance in Neisseria gonorrhoeae The clam before another storm? *Ann Intern Med.* 1996; 125: 507-9.
3. Bhuiyan BU, Rahman M, Miah MR, Nahar S, Islam N, Ahmed M et al. Antimicrobial susceptibilities and plasmid contents of Neisseria gonorrhoeae isolates from commercial sex workers in Dhaka, Bangladesh: Emergence of High-level Resistance to ciprofloxacin. *J Clin Microbiol.* 1999; 37:1130-6.
4. Chalkley LJ, Janse van Rensburg MN, Matthee PC, Ison CA, Botha PL. Plasmid analysis of Neisseria gonorrhoeae isolates and dissemination of tetM genes in southern Africa 1993-1995. *J Antimicrob chemother.* 1997; 40: 817-22.
5. Whittington WL, Knapp JS. Trends in resistance of Neisseria gonorrhoeae to antimicrobial agents in the United States. *Sex Transm Dis.* 1988; 15: 202-10.
6. Moodley P, Pillay C, Goga R, Kharsany AB, Sturm AW et al. Evolution in the trends of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae isolated in Durban over a 5 year period: impact of the introduction of syndromic management, *J Antimicrob chemother.* 2001; 48: 853-9.
7. Ison CA, Woodford PJ, Madders H, Claydon E. Drift in susceptibility of Neisseria gonorrhoeae to ciprofloxacin and emergence of therapeutic failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42: 2919-22.

8. Dan M, Poch F, Shpitz D, Sheinberg B. High level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, *Emerg Infect Dis*, 2001; 7: 158-9.
9. Su X, Lind I. Molecular basis of high level ciprofloxacin resistance *Neisseria gonorrhoeae* strains isolates in Denmark from 1995 to 1998. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45: 117-23.
10. Shigemura K, Okada H, Shirakawa T, Tanaka K, Arakawa S, Kinoshita S et al. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in Hyogo and Osaka, Japan. *STI*. 2004; 80: 105-7.
- ۱۱- غزنوی راد احسان...، فاضلی سید علی، یزدانی رحمت... و همکاران. بررسی نوع مقاومت نایسریا گنوره‌ها نسبت به پنی سیلین و سنجش حساسیت آن نسبت به آنتی بیوتیک‌های متداول در شهرستان اراک، فصلنامه ره آورد دانش، مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک، ۱۳۷۸، دوره ۲ بهار، شماره ۶، صفحات ۲۷-۳۱.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones-Ohio and Hawaii, 1992-1994. *Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 1994; 43: 325-7.
13. Kilmarx PH, Knapp JS, Xia M, St Louis ME, Neal SW, Sayers D, Doyle LJ, Roberts MC, Whittington WL. Intercity spread of gonococci with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a unique focus in the United States. *J Infect Dis*. 1998 Mar;177(3):677-82.
14. Wenling C, Xibao Z, Shi F, Minchang W, Ping L, Debiao W, et al. Analysis of the antibiotic sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* in Guangzhou, Peoples Republic of China. *Sex Transm Dis*. 2000; 27: 480-2.
15. Gordon SM, Carlyn CJ, Doyle LJ, Knapp CC, Longworth DL, Hall GS et al. The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in Cleveland, Ohio: epidemiology and risk factors. *Ann Intern Med*. 1996; 125: 465-70.
16. Tzelepi E, Avgerinou H, Kyriakis KP, Tzouveleki LS, Flemetakis A, Kalogeropoulou A et al. Antimicrobial susceptibility and types of *Neisseria gonorrhoeae* in Greece. Data for the period 1990 to 1993. *Sex Transm Dis*. 1997; 24: 378-85.
17. Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Dis*. 2004; 80: 255-63.
18. Tanaka M, Nakayama H, Haraoka M, Saika T. Antimicrobial resistance *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin resistance isolates in Japan, 1993 to 1998. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 521-525.
19. Ison CA, Dillon JA, Tapsall JW. The epidemiology of global antibiotic resistance among *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus ducreyi*. *Lancet*. 1998; 351 Suppl 3: 8-11.
20. Forsyth A, Moyes A, Young H. Increased ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *Lancet*. 2000; 356: 1984-5.
21. Kam KM, Kam SS, Cheung DT, Tung VW, Au WF, Cheung MM. Molecular characterization of quinolone resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Hong Kong. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003; 47: 436-9.
22. Clendennen TE 3rd, Hames CS, Kees ES, Price FC, Rueppel WJ, Andrada AB, et al. In vitro antibiotic susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* in Philippines. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36: 277-82.