

Derleme / Review

Gonokokal enfeksiyonlar ve tedavisi

Gonococcal infections and therapy

© Birgül Kaçmaz

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Gonore *Neisseria gonorrhoeae*'nin neden olduğu ikinci en sık rapor edilen cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Yirmi beş yaşın altındakiler ve yüksek riskli cinsel davranışları olanlar risk altındadır. Esas olarak enfeksiyon üretra, serviks, rektum, farinks ve konjunktivanın mukoz membranlarını tutar. Erkeklerde üretrite; kadınlarda serviste neden olur. Erkekler genellikle semptomatiktir. Dizüri ve penil akıntı en sıklıkla görülür. Kadınların %95'i semptomsuzdur. Semptomatik olgularda ise klinik genellikle hafiftir ve akut sistiti veya vajiniti taklit eder. Gram boyama, kültür ve nükleik asit amplifikasyon testleri ile tanı konulabilir. Hastalar genellikle *Chlamydia trachomatis* ile enfektedir. Bu nedenle kombine tedavi önerilmektedir. Komplike olmayan servikal, üretral, anorektal ve faringeal enfeksiyonların tedavisinde seftriaksonla (250 mg intramüsküler tek doz) birlikte ya azitromisin (1 g oral tek doz), veya doksisisiklin (100 mg günde iki kez, yedi gün) etkindir.

Anahtar Kelimeler: Gonokokal enfeksiyon, klinik özellikler, tanı, tedavi

ABSTRACT

Gonorrhea, caused by *Neisseria gonorrhoeae*, is the second most common bacterial sexually transmitted infection. Risk factors include high risk sexual behavior and age younger than 25 years. It primarily affects the mucous membranes of the urethra, cervix, rectum, pharynx and conjunctiva. It causes urethritis in men and cervicitis in women. Men with gonorrhea usually are symptomatic. Common signs and symptoms include dysuria and purulent penile discharge. More than 95 percent of women with gonorrhea have no symptoms. If symptoms occur, they are usually mild, and mimic acute cystitis or vaginitis. Diagnosis can be made by a Gram stain, culture and nucleic acid amplification testing. Patients are frequently co-infected with *Chlamydia trachomatis*. Therefore combination therapy is recommended. Ceftriaxone, 250 mg in a single intramuscular injection, plus either azithromycin, 1 g orally, or doxycycline, 100 mg twice daily for seven days, is effective for treating uncomplicated cervical, urethral, anorectal, and pharyngeal infections.

Keywords: Gonococcal infection, clinical manifestations, diagnosis, therapy

GİRİŞ

Gonore, *Neisseria gonorrhoeae*'nin neden olduğu mukoz membran yüzeylerinin pürülan enfeksiyonudur. Konağa genellikle cinsel temas ya da perinatal yolla bulaşır. İkinci en sık rapor edilen bakteriyel cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH)'tir. (1).

Gonore insanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarındandır. Neisser tarafından 1879 yılında tanımlanmış, Leistikow ve Löffler 1882 yılında bakteriyi izole etmişlerdir. Bazı bölgelerde tanı testlerine ulaşılamaması veya raporlama sistemlerindeki eksiklikler nedeniyle hastalığın yıllık insidansını kesin olarak belirlemek zordur. Amerika Birleşik Devletleri'nde

Sorumlu Yazar: Birgül Kaçmaz, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 71450, Yenışehir, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: kacmazbirgul2014@gmail.com

Geliş Tarihi: 11.07.2019 **Kabul Tarihi:** 23.08.2019 **Makale ID:** 590724

Cite this article as: Kaçmaz B. Gonokokal enfeksiyonlar ve tedavisi. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(4): 105-109.

2016 yılında 468.514 vaka raporlanmıştır. Bununla birlikte bildirim yapılmayan ve asemptomatik enfeksiyonlar sebebiyle bu sayının daha fazla olduğu düşünülmektedir (2,3). Ülkemizde sifiliz ve gonore enfeksiyonları (grup A) bildirim zorunlu hastalıklar arasındadır (4). Ülkemizde bildirim yetersizdir bu nedenle gerçek sıklık bilinmemektedir. Antenatal kliniklerde, aile planlaması ve jinekoloji kliniklerinde yapılan araştırmalardan elde edilen veriler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda bakterinin görülme sıklığı seks çalışanlarında %2,3, doğum öncesi bakım kliniklerine gelen gebe kadınlarda (n=2060) %0,5, yüksek riskli davranış gösteren gruplarda (damar içi ilaç kullanımı, seks çalışanı) (n=486) %7,3 olarak raporlanmıştır (5,6). On beş-24 yaş grubu kadınlarda ve erkeklerde sık görülmektedir (7). Erişkinler ve çocuklarda gonokokal enfeksiyonlar için risk faktörleri Tablo 1’de sunulmuştur (7,8).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Neisseria gonorrhoeae sporsuz, hareketsiz, gram negatif, birbirlerine bakan yüzleri hafif içbükey ya da düz, böbrek ya da kahve çekirdeği görünümünde, 0.6-1.0 µm büyüklüğünde diplokoklardır. Bakteri kuruluğa duyarlıdır. Bu nedenle hasta örneklerinin hemen kültüre edilmesi ya da transport besiyerine alınması gereklidir. Bakteri %5 karbondioksitli ortamda ve 35-37 °C’de iyi üremektedir, 24-48 saat içinde ürerler, 48 saat sonra otolizden dolayı canlılıklarını kaybederler. Üremeleri için besiyerlerinde vitamin, aminoasit, demir ve bazı faktörlerin bulunması gereklidir. Normal florası bulunan bölgelerden (özellikle farinks, rektum ve serviks) bakteriyi izole etmek için antibiyotik içeren besiyerlerinin kullanılması önerilmektedir. Bu şekilde çoğu patojen olmayan *Neisseria türlerinin* ve diğer flora bakterilerinin üremeleri engellenmektedir. Vankomisin, kolistin, nistatin ve trimetoprim içeren çikolata agar (modifiye Thayer-Martin besiyeri) ve benzer içeriğe sahip New York City medium bu amaç için yaygın kullanılan selektif besiyerleridir. Kan, sinoviyal sıvı ve beyin omurilik sıvısı gibi steril örnekler antibiyotik içermeyen besiyerlerine ekilebilir (9,10).

Neisseria gonorrhoeae diğer Gram negatif bakterilere benzer hücre duvar yapısına sahiptir. Bakterinin konak savunma sisteminden kurtulmayı sağlayan yapışma, doku ve hücrelerde ilerleme, sitotoksik etki gibi özgül yüzey komponentleri bulunmaktadır. Bunlar pili, por, opa proteinleri, rmp proteinleri, lipooligosakkarit yapı ve diğer yapılar (peptidoglikan tabaka, Lip proteini, demir bağlayan protein, IgA1 proteaz gibi) olarak adlandırılır (9,10).

Gonokoklar yalnızca insan patojenidir. Konakta esas olarak kolumnar ve küboidal epitel hücrelerini enfekte eder. Çok tabakalı skuamöz epiteller gonokok

enfeksiyonuna dayanıklıdır. Puberteden sonra vajina epitelinde gelişen direnç ve pH değişikliği nedeniyle vajinada gonokok yerleşimi olmaz. Özellikle ürogenital organların mukozası ve göz konjunktivasına yerleşme alışkanlığındadır. Mukoza yüzeyine yerleşen gonokoklar 24-48 saat içerisinde epitel hücreleri arasından geçerek submukozal doku içine yayılır. Nötrofil cevabı ve sonrasında submukozal mikroabseler oluşur. Boyalı preparatlarda nötrofiller içinde ve dışında çok sayıda gonokok görülür. Fago-sitoz mekanizmasından kurtulan bakteri hücre içinde üremeye devam eder. Tedavi edilmeyen olgular kronikleşir (9).

KLİNİK

Gonore erkek ve kadında değişik klinik tablo göstermektedir;

Erkeklerde komplike olmayan enfeksiyon: akut üretrit en önemli klinik tablodur. İnkübasyon periyodu tipik olarak 2-5 (1-10 gün) gündür. Gonokoksik olmayan üretritlerle kıyaslandığında inkübasyon periyodu kısadır (9,10). Enfeksiyon genellikle erkeklerde semptomatik seyrederek. Nadiren (%10) semptomsuz olgulara da rastlanmaktadır (1,1). Üretral akıntı (%82) ve dizüri (%53) sık görülen semptomlardır. Akıntı başlangıçta mukoid fakat 1-2 gün içinde pürülan hale gelir (9,10).

Akut unilateral epididimit sıklıkla *Chlamidya trachomatis* enfeksiyonunun komplikasyonu olmakla birlikte üretral gonorenin de komplikasyonlarından biridir. Genellikle bu iki etken birlikte epididimite neden olmaktadır. Tek taraflı testiküler ağrı ve şişlik şikayetleri bulunur. Penil lenfanjit, penil ödem, peritüretral abse ve üretral darlık nadir görülebilen komplikasyonlardandır (9,10).

Kadında komplike olmayan enfeksiyon: kadınlarda genital enfeksiyonun primer yeri endoserviksteki kolumnar epitel hücreleridir. Enfeksiyon gelişen çoğu kadın hasta (%70) asemptomattır. Bu yüzden kadınlar enfeksiyonu topluma farkında olmadan veya olarak yaymaktadırlar. Enfeksiyon temastan sonra 10 gün içinde gelişmektedir. Semptomatik enfeksiyonda vajinal kaşıntı veya akıntı en önemli semptomlardandır. Bazen hastalar menstrüel siklus aralarındaki kanamadan da yakınabilirler. Üst genital sistem tutulumu var ise abdominal ağrı ve dispareni de diğer semptomlara eşlik edebilir. (9,10) Gonokokal servisit enfeksiyonu olan kadınların çoğunda (%90) bakteri üretradan da izole edilebilir. Özellikle histerektomili kadınlarda bakteri üretrada bulunur. Bu durumda hastada idrar yaparken yanma, sıkışma hissi ve sık idrara gitme gibi semptomlar görülür (9,10,12,13).

DİĞER GONOKOKAL ENFEKSİYONLAR

Anorektal enfeksiyonlar kadınlarda ve erkeklerle ilişkiye giren erkeklerde görülebilir. Anal ilişki veya servikovajinal sekresyonların kontaminasyonu ile enfeksiyon gelişmektedir. Çoğu olgu asemptomatik olmakla birlikte semptomatik olgularda tenesmus, anorektal ağrı, rektal dolgunluk, kabızlık, kanama ve pürülan akıntı görülmektedir (14,15).

Faringeal gonokokal enfeksiyon oral seks nadiren de öpme ile bulaşır. Çoğu olgu semptom vermez, nadiren farenjit yapabilir (10).

Gonokokal konjunktivit sıklıkla genital enfeksiyonu olan bireylerde otinokulasyon sonucu gelişmektedir (9-11).

Pelvik enflamatuvar hastalık (PİH) üst genital sistem enfeksiyonlarını temsil etmekte, semptomlu veya semptomsuz olabilmektedir. Endometrit, salpenjit, tuba ovarian abse, pelvik peritonit ve perihepatitis şeklinde görülebilir. PİH'lerde %40 olguda etken *N. gonorrhoeae*'dir. Servikal gonoreli hastaların da %10-20'sinde PİH gelişebilmektedir (9,16). Hastada pelvik/abdominal ağrı, anormal vajinal kanama ve dispareni yakınmaları bulunur. Fizik muayenede bilateral adneksiyel hassasiyet saptanır. Bu hastalarda infertilite önemli komplikasyonlardan biridir (10,16).

Perihepatit (Fitz-Hugh-Curtis sendromu) karaciğeri saran Glisson kapsülünün enflamasyonudur, PİH ile ilişkili olabilir. Etken *N. gonorrhoeae* veya *C. trachomatis* olabilir. Abdominal ağrı, karaciğer hassasiyeti ve sağ alt kadranda peritoneal inflamasyon bulguları saptanabilir. Akut kolesistit ve viral hepatitlerle karışabilir (9,10).

Dissemine gonokokal enfeksiyon (DGE), *N. gonorrhoeae*'nin kana karışması sonucu nadir (%0,4-3) görülen klinik tablodur. Hastada belirli kompleman komponent eksiklikleri bulunuyorsa (C7, C8 veya C9 gibi) tekrarlayan neisserial bakteremiler görülebilir. Bakterinin yayılmasında konak ilişkili risk faktörleri kadın cinsiyet, menstrüasyon, gebelik ve muhtemelen faringeal gonokokal enfeksiyondur. Dissemine gonokokal enfeksiyonda en sık görülen klinik tablo artrit-dermatit sendromudur. El bilekleri, diz eklemi ve distal eklemler sıklıkla tutulur. Bakteremik hastaların %75'inde peteşi, makül, papül, püstül, vezikül ve bül gibi deri lezyonları vardır. Aynı zamanda hastalarda asimetrik artropati ya da poliartralji, tenosinovit, septik artrit bulunabilir (9-11,16).

Sepsis, neonatal konjunktivit (oftalmiya neonatorum), menenjit ve artrit doğum sırasında enfekte vajinal sekresyonlara maruz kalan yenidoğanlarda görülen ciddi komplikasyonlardandır. Oftalmiya neonatorum günümüzde daha çok gelişmekte olan

ülkelerde görülmekte, antibiyotikler veya %1'lik gümüş nitrat solüsyonu ile tedavi edilebilmektedir (9-11,16).

AYIRICI TANI

Chlamydia trachomatis, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes simplex virüs* ve sifiliz ayırıcı tanıda düşünülmelidir (1).

TANI

Gram Boyama Mikroskopi;

Akut üretritli semptomatik enfeksiyonu olan erkek hastalarda akıntı örneklerinin Gram boyanması ile bol miktarda polimorfonükleer lökositlerin varlığı ve hücre içi-dışı yerleşimli gram negatif diplokokların görülmesi ile tanı konulabilir, Gram boyamanın spesifite (>%99) ve sensitivitesi (>%95) yüksektir. Servikal sekresyonlarda patojen olmayan Gram negatif diplokokların varlığı sebebiyle kadınlarda Gram boyamanın sensitivitesi düşüktür. Genital dışı enfeksiyonlarda (faringeal, rektal) da Gram boyama güvenilir olmadığından dolayı diğer tanı metotlarının kullanılması önerilmektedir (9,10,16).

Kültür-Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT)

Uygun ve yeterli miktarda alınan akıntı örneklerinin selektif besiyerlerine (Modifiye Thayer Martin, Martin-Lewis, GC-Lect, New York City medium) ekilmesi ve bakterinin üretilmesi ile kesin tanı konulur. Aynı zamanda bakterinin antibiyotik duyarlılık sonucu da çalışılabilir. Tedaviye cevabı olmayan hastalarda ve antibiyotik direncinin yüksek olduğu bölgelerde tercih edilmelidir (9-11,16).

NAAT kültüre göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip, daha hızlı sonuç veren testlerdir. Endoservikal, vajinal, üretral (erkeklerde) ve idrar (erkek ve kadınlarda) örneklerinin test edilmesinde kullanılabilir. Asemptomatik genital enfeksiyonlu hastaların saptanmasında bu testlerin kullanılması önerilmektedir (9-11,16,17).

TEDAVİ

Neisseria gonorrhoeae'de yıllar içinde ve coğrafik bölgeler arasında antimikrobiyal direnç değişikliği göstermektedir. Genellikle tedavi bakterinin duyarlılığı bilinmeden yapılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde florokinolonlar kinolon dirençli *N. gonorrhoeae* suşlarının ortaya çıkışından dolayı artık önerilmemektedir (10). Ülkemizde *N. gonorrhoeae* suşlarına karşı antibiyotik duyarlılıklarının araştırıldığı çalışmalarda seftriksan direnci saptanmamış, siprofloksasin direnci de %0-1,3 arasında bulunmuştur (18,19).

Gonore tanısı alan hastalarda genellikle klamidyal enfeksiyonlarda saptanabilir (1). Heteroseksüel erkeklerde %15-25, erkeklerle ilişkiye giren erkeklerde %10-15 ve kadınlarda %35-50 oranlarında koenfeksiyon görülebilir (10). Bu nedenle kombine tedavi verilmelidir. Seftriakson (250 mg tek doz) intramüsküler (İM) uygulanmalı ve beraberinde azitromisin (1 gr tablet tek doz) ile kombine edilmelidir. Doksisiklin, seftriakson kombinasyonunda alternatif bir ilaç olarak önerilmekle birlikte tetrasiklin direncinden dolayı artık önerilmemektedir. Azitromisin alerjisi söz konusu ise doksisiklin (100 mg günde iki kez oral yedi gün) kombine tedavide kullanılabilir. Seftriakson dışında sefotaksim (500 mg), sefoksitin (2 g ve 1 g probenesid ile) ve seftizoksım (500 mg) İM kullanılabilir. Parenteral sefalosporinlere ulaşamayan durumlarda sefiksım (400 mg oral tek doz) alternatif ilaçtır ama ilk seçenek olarak düşünülmemelidir. İgE ilişkili penisilin alerjisi hikayesi olan hastalarda (anafilaksi, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis) seftriakson ya da sefiksım kontrendikedir. Bu hastalarda gemifloksasin (320 mg tek doz oral) ve azitromisin (2 g tek doz oral) ya da gentamisin (240 mg İM tek doz) ve azitromisin (2 g oral tek doz) kullanılabilir. Tablo 2’de gonore enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri sunulmuştur. Eğer ulaşılabirirse spektinomisin (2 g i.m. tek doz) genital ve rektal gonore enfeksiyonlarında etkilidir (1,10,11,17).

Gebelerdeki enfeksiyonlarda da aynı tedavi protokolü uygulanmaktadır. Gonokokal oftalmiya neonatorumu önlemek için doğum şekline bakmaksızın (vajinal veya sezeryan) doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede profilaktik oftalmik ajanlar uygulanmalıdır. Gümüş nitrat ve tetrasiklin merhem artık önerilmemekte eritromisin (%0,5) göz merhemi kullanılmaktadır. Alternatif olarak da 125 mg’ı geçmeyecek şekilde seftriakson (25-50 mg/kg İV/İM tek doz) verilebilir. Hastanın şikayetleri başladıktan sonra geriye dönük 60 gün içinde cinsel birliktelik yaşadığı eşlerine de tedavi verilmelidir. Tekrarlayan enfeksiyonları önlemek için tedaviden sonra 7 gün boyunca korunmasız cinsel ilişkiden kaçınmaları belirtilmelidir (1,10).

TEDAVİ TAKİBİ

Komplike olmayan ürogenital ya da rektal enfeksiyonlar için tedavi etkinliğinin araştırılmasına gerek yoktur. Tedavi sonrası semptomlar devam ediyorsa (üretit, servisit ve proktit) kültür yapılmalı, antimikrobiyal duyarlılık araştırılmalıdır. Semptomları devam eden hastalarda yeni kazanılmış bir enfeksiyon olabileceği düşünülmesi ve önerilen tedavi protokolü (seftriakson ve azitromisin) tekrarlanmalıdır. Hastada sefiksım ve azitromisin tedavisi kul-

lanıldıysa seftriakson ve azitromisin uygulanmalıdır (1,10,11,17).

ÖNLEME - KONTROL VE SONUÇ

Gonore enfeksiyonları ve CYBH’ları önlemek için ana kural cinsel aktif bireylerin taranmasıdır. Sonrasında da hasta bireye ve cinsel eşine tedavi uygulanmalıdır. Halk sağlığı eğitimleri ve danışmanlık hizmetlerinin sunulması da (sağlıklı cinsel davranış, kondom kullanımı gibi) CYBH’ların gelişmesinin ve yayılmasının engellenmesinde önemlidir (1,11,17).

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015; 64: 1-137.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2016. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2017.
3. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. Sex Transm Dis 2013; 40:187-93.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi-2004.
5. Zarakolu P, Sakızlıgil B, Cakır B, Unal S. The point prevalence of gonorrhoea among registered sex workers in Ankara, Turkey. Int J STD AIDS 2002; 13: 52.
6. Türkiye’de Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar ve HIV Sürveyansı Hizmet Projesi. Özet raporu, Nisan 2007, Avrupa Birliği, ICON-İNSTITUT Public Sector GmbH, Ankara Hacettepe Üniversitesi, Antwerp Institute of Tropical Medicine.
7. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1-110.
8. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for gonorrhea: recommendation statement. Ann Fam Med 2005; 3; 263-7.
9. Kılıç A, Başustaoglu AC. Neisseria türleri. In: Topçu Wilke A (eds) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri 4. Baskı, İstanbul, 2017: 1841-50.
10. MM, Jeanne, AA Michael. *Neisseria gonorrhoeae* (Gonorrhoea). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser JB (ed). Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th edition. Philadelphia: Elsevier, 2015:2446-61.
11. Mayor MT, Roett MA, Udurihi KA. Diagnosis and management of gonococcal infections. Am Fam Physician 2012; 86: 931-8.
12. Huppert JS, Biro F, Lan D, Mortensen JE, Reed J, Slap GB. Urinary symptoms in adolescent females: STI or UTI? J Adolesc Health 2007; 40: 418-24.

13. Judson FN, Ruder MA. Effect of hysterectomy on genital infections. Br J Vener Dis 1979; 55: 434-8.
14. Javanbakht M, Gorbach P, Stirland A, Chien M, Kerndt P, Guerry S. Prevalence and correlates of rectal Chlamydia and gonorrhoea among female clients at sexually transmitted disease clinics. Sex Transm Dis 2012; 39: 917-22.
15. de Vries HJ, Zingoni A, White JA, Rosss JD, Kreater A. 2013 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens Int J STD AIDS 2013; 25: 465-74.
16. UpToDate, www.uptodate.com, Marrazzo J, Bloom A. Jul 23, 2018.
17. Pogany L, Romanowski B, Robinson J, et al. Management of gonococcal infection among adults and youth. Can Fam Physician 2015; 61: 869-73.
18. Zarakolu P, Sakızlıgil B, Ünal S: Ankara ilindeki seks çalışanlarından izole edilen *Neisseria gonorrhoeae* suşlarının antimikrobilyallere karşı direnç durumu. Mikrob Bülteni 2006; 40: 69-74.
19. Aydın D, Küçükbaşmacı Ö, Gönüllü N, Aktaş Z. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* and *Ureaplasma urealyticum* Isolates from male patients with urethritis to several antibiotics including telithromycin. Chemotherapy 2005; 51: 89-92.