

T.C
İnönü Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**ANAEROP BAKTERİLERİN KADIN ÜST
GENİTAL SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAKİ
ROLÜ VE
ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE
DUYARLILIKLARI**

DOKTORA TEZİ

Hatice Esra AĞEL

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bengül DURMAZ**

50338

**MALATYA
2000**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

TEŐEKKUR

Bu çalışmanın gerçekleőmesinde yardımlarını esirgemeyen, tđm konularda hoőgđrđ ve içtenlikle desteklerini sđrdđren, engin tecrđbeleriyle çalıőmalarıma ışık tutan danıŐmanım Prof. Dr. Bengđl DURMAZ'a ve hocalarım Prof. Dr. Rıza DURMAZ, Prof. Dr. Nilgđn DALDAL ve Doç. Dr. İ. Halil ŐZEROL'a, ayrıca Őst genital sistem infeksiyonu tanısını koyarak numune almama yardımcı olan Malatya Devlet Hastanesi Kadın-Doğum uzman doktorlarına sonsuz teŐekkđrlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1-3
GENEL BİLGİLER.....	4-28
Anaerop bakterilerin normal floradaki yeri.....	5
Anaerop bakterilerin patogenezi.....	8
Anaerop infeksiyonların oluşmasında predispozan faktörler.....	8
Anaerop bakterilerde virulans faktörleri.....	9
Jinekolojik ve obstetrik infeksiyonlar.....	11
Kadın genital sistem enfeksiyonları ile ilişkili predominant mikroorganizmalar.....	11
Üst genital sistem infeksiyonları.....	13
Servisitler.....	13
Endometrit.....	15
Pelvik inflamatuvar hastalık.....	15
Pelvik inflamatuvar hastalığın epidemiyolojisi.....	16
Pelvik inflamatuvar hastalığın etiyojisi ve patogenezi.....	17
Pelvik inflamatuvar hastalık ve servisitinin laboratuvar tanısı.....	20
Direkt preparat.....	20
Kültür	21
Üst genital sistem enfeksiyonlarının tedavisi.....	21
Anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri.....	22
Mikrodilüsyon yöntemi.....	23
Tüp dilüsyon yöntemi.....	24
Agar dilüsyon yöntemi.....	24
Sınırlı agar dilüsyon yöntemi.....	25

E-test.....	25
Spiral gradient yöntemi.....	25
Beta laktamaz testi.....	26
Anaerop bakterilerde direnç mekanizmaları.....	26
MATERYAL VE METOD.....	28-41
Numunelerin transportu.....	28
Mikroskopik inceleme.....	29
Aerop kültür.....	29
Anaerop kültür.....	30
Bakterilerin izolasyonunda kullanılan besiyerleri ve solüsyonlar.....	30
Besiyerleri.....	30
Stok solüsyonlar.....	33
Anaerop inkubasyon yöntemi.....	34
Anaerop izolasyon ve identifikasyon.....	34
İdentifikasyonda kullanılan testler.....	38
Koloni sayımı.....	39
Anaerop bakterilerin tanısı.....	39
Antibiyotik duyarlılık testleri.....	40
BULGULAR.....	42-55
TARTIŞMA.....	56-67
SONUÇLAR.....	68-69
ÖZET.....	70
SUMMARY.....	71
KAYNAKLAR.....	72-83

GİRİŞ

Anaerop bakteriler oksijenden yoksun ortamda çoğalan mikroorganizmalardır. Normal floranın bir üyesi olarak vücudun birçok bölgesinde aerop bakterilerle birlikte bulunurlar. Anaerop infeksiyonların birçoğu kişinin kendi vücudundaki normal floradan kaynaklanır, yani endojen kaynaklıdır. En fazla mukozal yüzeye yakın yerlerde, deri ve mukoza bariyerlerinin bozulması, travma veya cerrahi esnasında doku incinmesi, doku nekrozu gibi uygunsuz koşullarda fırsatçı infeksiyonlara neden olurlar. Tek başlarına önemli anaerop infeksiyonlara neden olabildikleri gibi fakültatif anaerop bakterilerle birlikte infeksiyonlar yapabilirler (1).

Anaerop bakteriler menapoz dönemine kadar sağlıklı kadınların vaginasında % 94-100 oranında normal flora üyesi olarak bulunurlar. Predominant olarak bulunan bu anaerop bakteriler ; *Peptostreptococcus prevotii*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus anaerobius* gibi Gram pozitif koklar, *Lactobacillus* ve *Eubacterium* türleri gibi Gram pozitif çomaklar, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium* türleri gibi Gram negatif çomaklardır (1,2).

Normal vajen florası infeksiyona karşı konak savunma faktörleri ve fizyolojik nedenler ile dayanıklıdır. Buna karşılık bazı faktörler vajeni infeksiyona duyarlı kılar. Bu faktörler; vajenin epitel hücrelerinin glikojen ve glikoz konsantrasyonundaki değişim, pH değişiklikleri, hormonal değişiklikler, gebelik, doğum kontrol yöntemleri, travma, malignite ve antibiyotik kullanımınıdır (2,3).

Anaeroplara; bakteriyel vaginosis, perineal yumuşak doku ya da bezlerin apsesi, endometrit, salpinjit, tubo-ovariyal apse, septik abortus, operasyon sonrası jinekolojik infeksiyon ve pelvik inflamatuvar hastalık (PID) gibi birçok tipte jinekolojik ya da obstetrik infeksiyona neden olabilirler (2).

Özellikle pelvik inflamatuvar hastalık, bakteriyel vaginosis, tuba-ovarien apselerde ve doğum sonrası infeksiyonlarda en sık etken olan anaerop bakteriler; *Peptostreptococcus* türleri, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Bacteroides fragilis* ve diğer *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* türleri ve *Mobiluncus*'tur (4-7).

Kadın genital sistem infeksiyonlarının etiolojisinde anaerop bakterilerin rolü olduğu bilinmekle beraber, çoğu defa anaerop infeksiyon ön tanısı etiolojik tanı ile doğrulanmamaktadır. Son 20 yıldır üst genital sistem infeksiyonlarının sebebini aydınlatıcı pek çok araştırma yayınlanmasına rağmen bu infeksiyonların mikroorganizma içeriği ve yayılımı, farklı mikroorganizmalar arasındaki etkileşimler hala bilinmemektedir (5). Endoservikal ve vaginal kültürlerin normal kommensal flora ile kontamine olma olasılığının yüksek olması, anaerop infeksiyonların polimikrobiyal tabiatı ve anaerop bakteri izolasyonu için numunenin uygun alınmaması etkenin izolasyonunu güçleştirmektedir (3,8).

Materyalin laboratuvara anaerop transport ortamında gönderilmesinin zorunluluğu ve anaerop kültürün bilgi, deneyim ve ekipman gerektirmesi nedeniyle pekçok laboratuvar da rutin olarak anaerop kültür yapılamamakta ve genital infeksiyon düşünöldüğünde çoğunlukla ampirik tedavi başlanmaktadır. Etiolojik tanı

konulmadan verilen antibiyotikler, dirençli bakteri infeksiyonlarının tedavisinde problem oluşturduğu gibi bakterilerin direnç kazanmasına da sebep olmaktadır. Aynı zamanda normal florayı da harap ederek diğer fırsatçı infeksiyon etkenlerinin yerleşmesinde rol oynamaktadır.

Yöremizde kadın üst genital sistem infeksiyonlarının etiolojisinde rol oynayan anaerop bakterilerin prevalansını belirlemek ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık profillerini saptayarak ampirik tedaviye yön vermek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.



GENEL BİLGİLER

Anaerop bakterileri ilk kez 1863 yılında Luis Pasteur tanımlamış ve mikroorganizmaları aerop ve anaerop olarak ikiye ayırmıştır. Aerop bakteriler son elektron alıcısı olarak oksijeni kullanan ve oksidatif yolla enerjilerini sağlayan mikroorganizmalardır. Anaerop bakteriler ise O_2 karşısında üremeleri inhibe olan, enerjilerini fermentatif yolla sağlayan ve son elektron alıcısı olarak karbon (C), kükürt (S) gibi elementleri kullanan mikroorganizmalardır (9).

Son elektron alıcısı olarak O_2 'i kullanan mikroorganizmalar, H_2O_2 , hidroksil radikalleri, oksijen ve süperoksit anyonları gibi oksijen-redüksiyon ürünleri oluştururlar. Bu metabolik son ürünler; DNA'da kırılmalara sebep olabildikleri gibi mikroorganizmanın metabolik aktiviteleri için hayati öneme sahip bazı enzim sistemlerini inaktive ederek, hücrelerin lipid bileşimini de bozarlar. Oysa birçok aerop ve fakültatif anaerop mikroorganizmalar; katalaz, peroksidaz ve süperoksit dismütaz enzimleri (SOD) üreterek bu toksik ürünlerden kendilerini koruyabilmektedir. İlk zamanlar anaeroplara üzerine O_2 'nin toksik etkisinin nedeni, anaerop bakterilerin bu koruyucu enzimlerden yoksun olmasına bağlanıyordu. Ancak şimdi birçok *Bacteriodes* türü ve diğer anaerop mikroorganizmanın O_2 ile karşılaştıktan sonra indüklenen SOD üretebildiği tespit edilmiştir. SOD seviyesi genellikle Gram negatif bakterilerde, Gram pozitiflere göre daha yüksektir ve ılımlı zorunlu anaerop bakterilerin O_2 toleransının derecesi ile uyumluluk gösterir (9,10).

Bacterioides, *Peptostreptococcus* ve *Propionibacterium* cinsindeki bazı türlerin katalaz üretebildiği bildirilmiştir. Fakat katalaz üretimi, türler arasında değişkendir ve O_2 toleransı ile ilişkili değildir (11).

Anaeroplarda peroksidaz aktivitesi gösterilememiştir. Bu nedenle SOD gibi enzimler, kesin olarak O_2 toleransında ve bazı anaeroplara virulansında önemli rol

oynar. Ancak diğer bazı anaeroplarn, (*C. perfringens* gibi) koruyucu enzimleri olmadığı halde 72 saat kadar uzun süre O₂'e dayanıklı olmalarının sebebi tam olarak açıklanamamakla beraber, anaerop bakterilerde O₂ toleransının derecesinin, bakteri popülasyonunun yoğunluğu ile de ilişkili olduğu gözlenmiştir. Pratikte de anaerop kùltür ortamına büyük miktarda bakteri inokule edildiğinde, üremeyi sınırlayıcı toksik O₂ ürünlerinin zararlı etkileri en az seviyeye inmektedir (11,12).

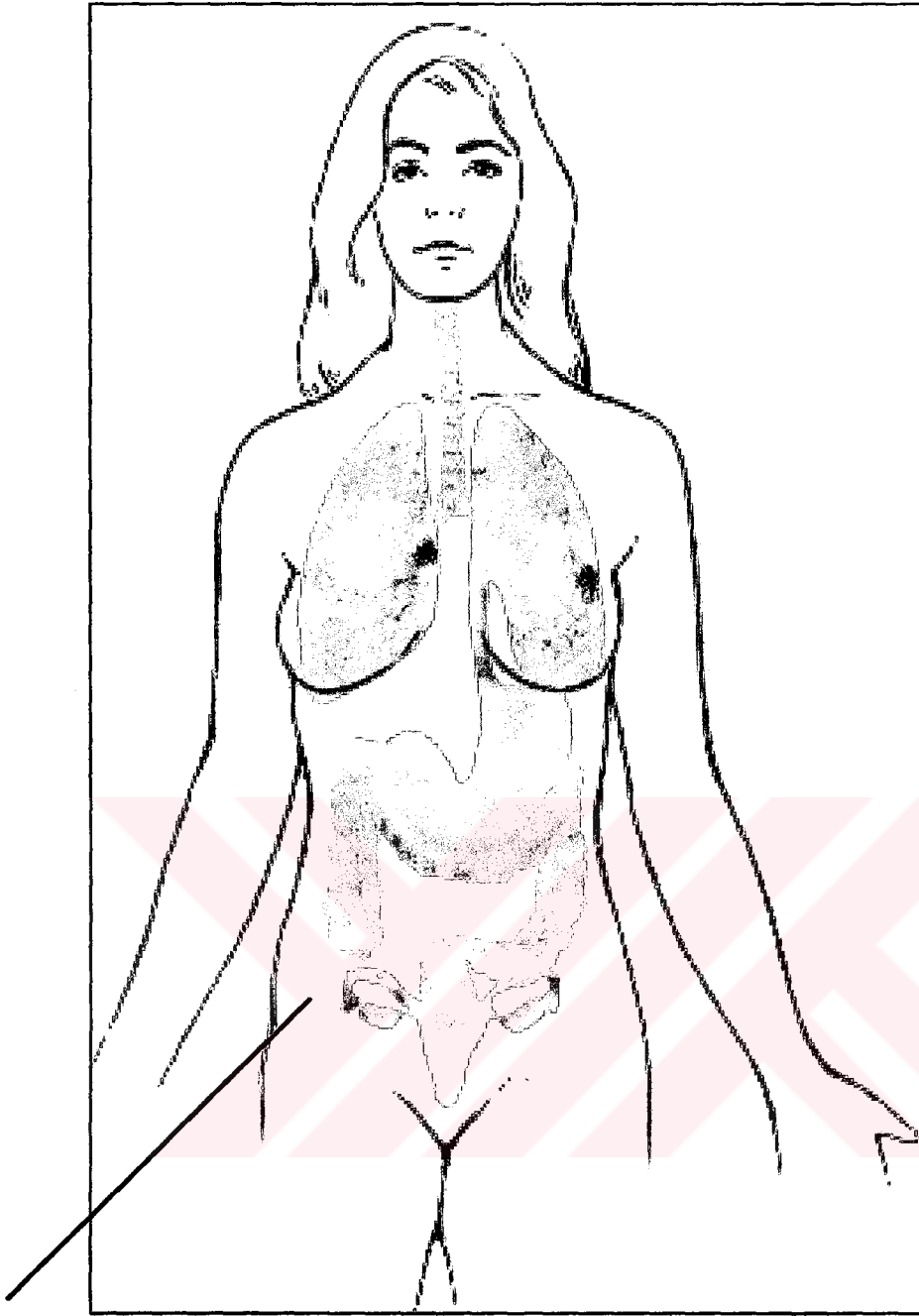
Anaerop bakteriler O₂'ni tolere edebilme durumlarına göre; aerotoleran anaeroplardan ve zorunlu anaeroplardan olmak üzere iki büyük gruba ayrılırlar. *Aerotoleran anaeroplardan*; % 5-10 CO₂ 'li ortamda da üremekle beraber en iyi anaerop koşullarda üreme gösterirler. *Zorunlu anaeroplardan* ise; tolere edebildikleri O₂ konsantrasyonuna göre ikiye ayrılırlar ; % 0.5 oranında atmosferik O₂'in bile derece toksik etkili olduğu *kesin zorunlu anaeroplardan* ve % 2-8 O₂'i tolere edebilen *ılımlı zorunlu anaeroplardan* dır. *İlimli zorunlu anaerop* bakteriler, klinik örneklerden sıklıkla patojen olarak izole edilen anaeroplardır. Kesin zorunlu anaerop bakteriler ise daha ziyade vücutta normal flora elemanı olarak bulunurlar ve nadiren infeksiyonlardan izole edilirler (11,13).

Anaerop Bakterilerin Normal Floradaki Yeri

Vücudun birçok bölgesinde mikrobiyal florada anaerop bakteriler aerop bakterilerle birlikte ve bazı vücut bölgelerinde normal florada aeroplardan göre sayıca üstün olarak bulunurlar (Tablo 1) (13).

Tablo 1: İnsan normal florasındaki anaerop bakterilerin aerop bakterilere oranları (9)

Sistemler	Toplam bakteri sayısı	Anaerop / aerop
Nazal yıkantılar	10^3-10^4	3-5 :1
Tükürük	$10^8- 10^9$	1 :1
Diş yüzeyi	$10^{10}-10^{11}$	1 :1
Gingival yarık	$10^{11}-10^{12}$	1.000 :1
Gastrointestinal sistem		
Mide	10^2-10^5	1:1
İnce bağırsağın üst kısmı	10^2-10^4	1:1
Kolon	$10^{11}-10^{12}$	1.000:1
Genital sistem		
Vagina	10^8-10^9	3-5:1
Endoserviks	10^8-10^9	3-5:1



Pigmentli *Prevotella* ve *Porphyromonas* türleri

***Bacteroides* türleri**

***Peptostreptococcus* türleri**

***Clostridium* türleri**

***Lactobacillus* türleri**

Şekil 1. Genital normal florada bulunan predominant anaeroplara

ANAEROP BAKTERİLERİN PATOGENEZİ

Anaerop bakterilerin bir kısmı fırsatçı patojenler olarak davranırlar. İnfeksiyonlarının önemli bir kısmı (tetanus, gazlı gangren, botulismus hariç) endojen kaynaklıdır. Anaerop bakteriler en çok mukozal yüzeye yakın yerlerde infeksiyon yaparlar. Bu bölgelerde aerop flora ile birlikte bulunurlar ve anaerop infeksiyonların 2/3'ü polimikrobiyal özelliindedir. Barsaklarda ve genito-üriner sistem florasında fazla sayıda anaerop bakteri olması bu bölgelerde O₂ konsantrasyonunun düşük olmasından kaynaklanır (14).

Anaerop İnfeksiyonun Oluşmasında Rol Oynayan Predispozan Faktörler: (10)

Damar hastalıkları	Diabetes mellitus
Epinefrin enjeksiyonu	Kortikosteroid kullanımı
Şok	Nötropeni
Ödem	Hipogammaglobulinemi
Travma	Tümör oluşumu
Ameliyat	Bağışıklığın baskılanması
Yabancı cisim	Sitotoksik ilaç kullanımı
Malignite	Splenektomi
Kollagen vasküler hastalıklar	Gaz oluşturan bakterilerin varlığı
Aerop infeksiyonlar	Obstrüksiyon ve staz
Yanıklar	Doku anoksisi ve kalsiyum tuzları

Anaerop Bakterilerde Virulans Faktörleri (9,15)

- Gingival yarıklardaki epitel hücrelerine yapışma özelliği**; periodental hastalıklara neden olur.
- Kapsül yapısı**; Makrofajların fagositozunu engelleyerek apse oluşumuna_neden olur ve *C. perfringens*'de hareketini engeller.
- Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzimi**; Bakterinin aerotoleransını sağlar.
- İmmunglobulin proteaz**; immunglobulinleri parçalayarak bağışıklık sistemini etkiler.
- Kollagenaz, hiyaluronidaz, nörominidaz, fibrinolizin enzimleri**; doku harabiyeti ve parçalanmaya neden olurlar.
- Lipopolisakkaritleri**; iltihap, kemik erimesi ve diş eti hastalıklarına neden olurlar.
- Lökotoksini**; çeşitli hücrelere sitotoksiktir.
- Metabolik ürün olarak bütirat oluşumu**; sitotoksik etki gösterir.
- Kemotaksisin suda çözünen inhibitörleri**; inflamatuvar cevabın engellenmesinde rol oynarlar.
- Nitrat redüktaz**; nitratı nitrite dönüştürür.
- Üreaz**; üreyi hidroliz eder.
- Lesitinaz**; lesitinleri eritir.
- DNAaz**; DNA'yı parçalar.
- Lipaz**; dokularda lipid yapıları eritir.
- Ekzotoksin**; sinir sistemini etkiler.

Vagende salgı bezi mevcut değildir, bu nedenle salgısı yoktur. Ancak servikal mukus, endometrial sıvı, bartholin ve skene bezlerinin salgıları, dökülen epitel hücreleri, mikroorganizmalar ve bunların metabolik artıkları vagene gelen salgıyı oluşturur (16).

Servikal mukus ise semisolid mukoid bir temel yapı ile servikal plazma olarak kabul edilen bir sıvı fazın karışımından ibarettir. Servikal mukusun pH'sı 8 olup, alkalendir. Bu salgı serviks ve vagina yüzeyini ince bir duvar şeklinde kaplar ve aylık siklus süresince östrojen ve progesteron etkisine bağlı olarak değişen kıvam ve miktardadır. Cinsel uyarım, oral kontraseptif kullanımı ve gebelikte artan fizyolojik salgı yumurta akı yoğunluğunda olup hafif beyazımsı parçalar içermektedir. Su, üre, karbonhidratlar, proteinler ve yağ asitleri yapıtaşlarını oluşturmaktadır. Bu maddeler mikroorganizmalar tarafından substrat olarak kullanılmaktadır (17).

Vaginal akıntı, infeksiyöz, fizyolojik ve diğer nedenlere bağlı olarak gelişebilen ve sıklıkla hekime başvurmayla sonuçlanan bir semptomdur. Vaginal akıntı, vulvovajinit, servisit ya da PID'nin klinik belirtisi olabilir. Servikal mukus normalde berraktır. Müköpürülan servisitlerde hasta kalın bir akıntı tanımlar. Endoserviksdan alınan akıntıdan hazırlanan preparatın Gram boyası tanıda özgül değildir, ancak yararlıdır. Yüz kere büyütme ile yapılan incelemede her alanda 10'dan fazla PNL görülmesi pürülan bir servisiti düşündürür (16,18).

Vaginada yerleşik olan mikroorganizmalar hormonal dengeye bağlı olarak değişebilmektedir. Laktobasiller oluşturdukları laktik asit ile gerek pH'yı düşürerek, gerekse, asidolin, laktosidin B ve H₂O₂ gibi antibakteriyel maddeler salarak sağlıklı kadın florasını kontrol altında tutan mikroorganizmalar olarak bilinmektedir. Sağlıklı kadının normal florasında bulunan mikroorganizmalar arasında fırsatçı patojenler de bulunmaktadır. Gerek normal florayı oluşturan bakteriler gerekse patojen bakterilerin

vajinada kolonizasyonu bakterilerin bu bölgeye spesifik reseptörler aracılığı ile adhezyonuna bağlıdır. Normal olarak üst genital sistem sterildir (16,18,19).

Vajinada oksidasyon-redüksiyon potansiyelinin düşük olması anaerop mikroorganizmalar için uygun zemini hazırlamaktadır. Bu durumda zorunlu anaerop organizmaların vagina epiteline yerleşmesi kolaylaşır ve florayı oluşturan diğer fakültatif mikroorganizmalar da büyümeleri için gerekli maddeleri oksidatif yollardan ziyade fermentatif yolları kullanarak sağlarlar. Vajinal ekosistemdeki bu değişiklik ve kolonizasyon daha sonra asendan yolla üst genital sistemin infeksiyonuna zemin hazırlar (20-22).

JİNEKOLOJİK VE OBSTETRİK İNFEKSİYONLAR

Hastane ve toplum kaynaklı olabilen kadın üst genital sistem infeksiyonları; pelvik iltihabi hastalık (PID) tuboovariyen apseler, vajinit, servisit ve endometrit, gebelik, doğum ve düşük ile ilişkili infeksiyonlar, obstetrik infeksiyonlar ise; intraamniyotik, doğum sonrası endometrit ve epizyotomi gibi infeksiyonlardır (23).

Anaerop bakteriler hemen her tip jinekolojik ve obstetrik infeksiyonda patojen olabilirler. Çünkü anaeroplarda kadın genital sistem normal florasının bir üyesidir ve sıklıkla anaerop olmayan bakterilerle birlikte miks infeksiyona neden olurlar (14,15).

Kadın Genital Sistem İnfeksiyonları İle İlişkili Predominant Mikroorganizmalar:

Endojen flora üyesi mikroorganizmalar, genital sistem infeksiyonlarında cinsel temasla bulaşan etkenler ve mikoplasmalardan daha fazla rol oynarlar (Tablo 2,3,4) (15).

Tablo 2. Genital sistem enfeksiyonlarında rol oynayan mikroorganizmaların izolasyon sıklığı (15).

İnfeksiyon tipi	Cinsel yolla bulaşan etkenler	Flora bakterileri	Genital mycoplasma
*Periuretral ve labial piyojenik enfeksiyon	+	++	±
*Vulvovaginit	±	++	±
*Servisit, endometrit ve salpingit	++	++	+
*Tubo-ovarian apse	-	++	
*Doğum sonrası enfeksiyon		++	+

Anaeroplara yaygın olarak etken olduğu kadın genital sistem enfeksiyonları tablo 3'de gösterilmiştir (15)

Tablo 3. Anaeroplara etken olduğu genital sistem enfeksiyonları (15).

Bakteriyel vaginosis
Perineal yumuşak doku ve bezlerin apsesi
Endometrit
Salpinjit
Tubo-ovarian apse
Pelvik peritonit ve apse
Septik abortus
Postoperatif jinekolojik enfeksiyonlar
İntrauterin araç kullanımına bağlı enfeksiyonlar
Uterus iltihabı

Tablo 4. Genital sistem infeksiyonlarında anaeroplara insidansı (15).

Pelvik apse	% 88
Vulvovajinal apse	% 75
Vajinal cuff apsesi	% 98
Septik abortus	% 67
Pelvik inflamatuvar hastalık	%25-48
<u>Diğer jin. ve obs. infeksiyonlar</u>	<u>% 72-100</u>

Anaerop infeksiyonlarda klinik bulgular olarak, mukozal yüzeye yakın infeksiyon, kötü kokulu akıntı, dokuda gaz ve apse oluşumu sayılabilir. Hemen hemen tüm anaeroplara infeksiyonda rol alabilir, ancak özellikle anaerop Gram pozitif koklar ve *Bacteroides* (*B. fragilis* grup dahil) sıklıkla infeksiyon etkenidir. Klostridial infeksiyonlar nadir olmakla birlikte uterus miyonekrozu ve sepsise neden olduğu için oldukça önemlidir. RIA kullanımına bağlı infeksiyonlarda ise etken *Actinomyces* olma eğilimindedir (15).

ÜST GENİTAL SİSTEM İNFEKSİYONLARI

SERVİSİTLER

Serviksin çok katlı skuamöz epiteli ve endoservikal kanalın kolumnar epitelinin yangısına servisit denir (23).

Akut servisitin en sık nedeni gonokoklardır. Gonokoklar dışında streptokok, enterokok, *E. coli* ve anaeroplara gibi bakteriyel etkenler yanında *Herpes simplex virus* da etken olur. Akut servisit yeni evlenenlerde, düşük, küretaj gibi durumlardan

sonra, bazen de vajen pH'sının değişmesi ile vajenin koruyucu özelliğinin ortadan kalkması sonucu meydana gelebilir (17,24).

Klinik olarak mukopürülan karakterde ve spekulum muayenesinde servikal kanaldan fazla miktarda akıntının dışarıya aktığı görülür. Serviks ödemli görünümündedir. Konstipasyon, dizüri, sistit gibi belirtilerle birlikte, analjeziklerle geçmeyen baş ağrıları da olabilir. Akut servisit çoğu zaman endometriuma geçerek endometrite neden olabilir. Zamanında teşhis ve tedavisi yapılmayan serviks infeksiyonu tubalara da yayılarak, infertiliteye ve hatta steriliteye neden olabilir. Hatta çok ileri devrelerde tubo ovarial veya pelvik apselere de neden olabilmektedir (16,17,23).

Kronik servisit tüm jinekolojik lezyonlar içerisinde en sık görülenidir. Hastalığın etkeni gonokok, streptokok, stafilokok, enterokok, *E. coli* ve anaeroplardır. Ancak bu gibi ajanlar erozyon, laserasyon gibi bir diğer patolojik durum üzerine yerleşmektedir (17).

Klinik olarak hastanın yakınmaları, endoservikal kanaldan gelen akıntının görünümünü tanıya yardımcıdır. Normal durumlarda servikal mukus berraktır. Eküvyonla alınan örneğin sarı renkli olması pürülan servisiti düşündürmelidir. Mukopürülan bir akıntının yanında disparonia, kasık ve bel ağrıları, vakaların yarısında da kronik baş ağrıları mevcuttur (17,23,24).

ENDOMETRİT

Endometriyal kavitenin infeksiyonuna endometrit denir. Anatomik olarak salpinks ve serviks arasında yer alır. Bu nedenle servisit ve salpenjit olgularında endometrit görülme sıklığı fazladır (24).

En sık rastlanan etkenler *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae* ve *M. hominis*'dir. Doğum sonu endometritler genellikle polimikrobiyal infeksiyonlardır. Genital kanalın aerop ve anaerop bakterileri tarafından oluşturulur. Aerop bakteriler endometritlerin % 50-70 kadarından sorumludur. Anaerop bakteriler ise, %46-80 oranında soyutlanmaktadır. Anaeroplarda içerisinde *Peptostreptococcus*'lar ve *Clostridium*'lar en sık karşılaşılan etkenlerdir (24).

PELVİK İNFLAMATUVAR HASTALIK

Pelvik iltihabi hastalık (PID) kadın üst genital sisteminin pelvik cerrahi veya gebelikle ilgili olmayan, sıklıkla çevre dokuların etkilendiği; uterus, tüpler diğer pelvik organlar ve peritonun akut, rekürren veya kronik hastalığıdır (24).

Akut PID, endoservikal infeksiyonun endometriyum, fallopyan tüpler ve pelvik yapılara yayılımı sonucu oluşur. Rekürren PID, daha önceden geçirilmiş infeksiyona bağlı tübal hasarın mevcut olduğu durumlarda infeksiyonun tekrar gelişmesidir. Bu durumda infeksiyon genellikle daha ciddi olarak seyreder. Kronik PID ise ; daha önceden geçirilmiş olan pelvik infeksiyonların parametrium, tüpler ve overlerde oluşturduğu değişimleri ifade eder (16,17,24).

Pelvik İnflamatuvar Hastalığın Epidemiyolojisi

Son yıllarda cinsel davranışlardaki değişimler ve doğum kontrol metodlarındaki değişimler PID görülme sıklığında artışa sebep olmuştur (19). Ancak üst genital sistemi infeksiyonlardan koruyan bazı mekanizmalar mevcuttur. Bu koruyucu bariyerler:

1. Vagen asiditesi
2. Servikal mukus
3. Endometriumun deskumasyonu ve rejenerasyonu

Bu bariyerlerin herhangi birinde meydana gelen bozukluk hastalığın oluşması için zemin hazırlamaktadır (17).

PID genellikle cinsel olarak aktif, adet gören ve gebe olmayan kadınların hastalığıdır. Dilatasyon ve küretaj, abortus, histerosalpingografi çekimi gibi girişimlerden sonra da görülebilmektedir. Akut PID ile *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* gibi cinsel yolla bulaşan patojenler arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Muhtemelen cinsel yolla bulaşan hastalığa yakalanmaya bağlı olarak çok eşli kadınlarda beş kez daha fazla meydana gelmektedir (24,25).

Rahim içi araç (RİA) kullanan kadınlarda, PID riski kullanmayanlara göre daha fazladır. Akut PID bir yıllık dönemde RİA kullananların %2-4'ünde görülmektedir (24,26).

Patofizyolojik olarak incelendiğinde RİA kullanımının anaerob bakteriyel üremeyi arttırdığı, kronik inflamasyona ve mikroülser oluşumuna neden olduğu görülmüştür. Oral kontraseptif kullanımı menstrüel kanamayı azaltması nedeniyle mikroorganizmaların çoğalması ve transmukozal geçişi önlemekte ve oluşan progesterona bağlı olarak akut endometriyal mukozayı atrofiye etmesiyle bakteri penetrasyonunu engellemekte ve PID riskini azaltmaktadır. Yine kontrasepsiyon amacı ile kullanılan diyafram ve kondom gibi bariyer yöntemlerde infeksiyon riskini

azaltırken vaginal yıkama yöntemi akut PID riskini artırır (27). Ekzojen bir faktör olarak sigarada PID riskini artırır. Normal vaginal mikroflorada dominant bulunan laktobasillerin, yüksek konsantrasyonda *G. vaginalis*, anaerop bakteriler ve *Mycoplasma hominis* ile yer değiştirmesi sonucu bakteriyel vaginosis oluşur, bu enfeksiyonda akut PID için bir risk faktörüdür. Cinsel aktivitesi olan 15-20 yaş grubu kadınlarda, 25-32 yaş grubuna göre PID daha yüksek orandadır (28,29).

Pelvik İnflamatuvar Hastalığın Etiyolojisi ve Patogenezi

Normalde kadın üst genital sistemi, serviks ve vagen dışında mikrobiyolojik olarak sterildir. Kadın genital sisteminin mikrobiyolojisi kompleks olup, sağlıklı kadınların vaginal salgısı 10^9 / ml mikroorganizma içermektedir. Bunlar aerobik-anaerobik bakteriler, maya, virus ve parazitlerdir. Vagenin normal florasında laktobasillerin hakimiyeti vardır. Ayrıca düşük konsantrasyonlarda da olsa çeşitli fakültatif aerop ve anaerop bakteriler mevcuttur. Ancak gerek endometriyumda gerekse tüplerde bakteri kolonizasyonu nadirdir ve bazen geçici olarak adet döneminde saptanabilir (24). Üst genital sistem genellikle steril olmakla beraber, alt genital sistem enfeksiyonları asendan yolla uterusu infekte edebilmektedir (30).

Üst genital sisteme mikroorganizmaların taşınması çeşitli yollardan olabilir (31).

1. Çevre dokulardan yayılım : Bu yolla apandisit, divertikülit gibi odaklardan gelen iltihabi materyal tüp ve overlere yayılabilir.
2. Transuterin yol : PID oluşmasına neden olan mikroorganizmalar büyük çoğunlukla bu yolla üst genital sisteme ulaşırlar. Alt genital sistemdeki normal flora bakterileri ve menstruasyon döneminde servikal mukus tıkaçının kaybolması neticesi ve cinsel ilişki ile bulaşan mikroorganizmalar

bu yolla tp ve overlere ulaşır. Ayrıca trikomonaslar ve spermatozoonlar üzerinde taşınan mikroorganizmalarda yine transuterale yolla PID oluşumuna yol açarlar.

3. Lenfojen yol :Bu yolla daha çok cinsel geçişli mikroorganizmalar PID'ye yol açar.

4. Hematojen yol : Bu yolla inflamasyona neden olan en önemli mikroorganizma tüberküloz basilidir.

Anaerop ve mikoplazmalarla olan infeksiyonlarda endoserviks ve endometriyumdan transmural yayılım olmaktadır. Bu tür yayılmaya küretaj gibi servikal maniplasyonlar neden olmakta ve parametrium ve broad ligamanının lenfatik ve kan damarları etkilenererek lenfanjit, flebit, parametrit, perisalpenjit ve genellikle de daha hafif Şekli ile endosalpenjit gelişmektedir (32).

Hastalık genellikle servikal infeksiyonla başlar, bunu serviko-vaginal ortamdaki değişim ve vagenin fakültatif florasının aşırı çoğalmasıyla **bakteriyel vaginosis** gelişimi izler. Servikal infeksiyonu yapan mikroorganizma veya bakteriyel vaginosis'e yol açan flora, endometriyuma, tüplere ve peritoneal kaviteye ilerler (29).

Mikroorganizmalar tüplere ulaştıktan sonra, tubal epitele yapışarak dem ve lökosit infiltrasyonu ile karakterize iltihabi bir reaksiyonun oluşmasına yol açarlar. Daha sonra bu iltihabi olay tp duvarlarının birbirine yapışmasına yol açabilir. Eğer tp duvarları birbirine yapışırsa oluşan kr boşlukların daha sonra **ektopik gebelik** oluşumunda rol oynadığı ne sürülmektedir. Bu yapışıklık fimbrial bölgede oluşursa, tp lümeninde iltihabi hücre birikimi ve sonuçta **piyosalpinks** durumu oluşur (31,33).

Bunun dışında tüpler overlere yapışıp, **tubo-ovaryel apse** oluşumuna neden olabilir. Bazen tüpün veya tubo-ovaryel apsenin rüptüre olması sonucunda **intestinal** veya **subdiyafragmatik apsel** oluşabilir. Tp ve overler douglasa doğru uzanırsa

cul-de-sac apsesi gelişebilir. Eğer cul-de-sac apsesi tedavi edilmezse, rektovaginal septum yolu ile rektum veya vagenden dışarı drene olabilir (30-33).

Akut PID sıklıkla polimikrobiyal bir hastalıktır. Olguların 1/3'ünde yalnız *N. gonorrhoeae* etken iken, diğer 1/3'ünde *N. gonorrhoeae* / aerop ve anaeroplarda birlikte ve kalan üçte birde ise serviks ve vajen normal florasında bulunan aerop ve anaeroplarda birlikte etkendirler (23).

Akut PID'de yine sıklıkla rastlanan bir organizma da *Chlamydia trachomatis*'dir. Zorunlu intrasellüler bir mikroorganizmadır ve *N. gonorrhoeae*'ye oranla daha sinsi seyreder, hafif semptomlar verir. Son yıllarda özellikle gelişmiş batı ülkelerinde sıkça karşılaşılan bir etkidir (31,34).

Aerop ve anaerop mikroorganizmalarda sıklıkla PID olan kadınlardan izole edilirler. Bunlar ya direk patojenler olarak ya da *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* gibi infeksiyonu başlatıcı bir mikroorganizmanın varlığında PID etiyolojisinde rol oynarlar. *Peptostreptococcus*'lar, *Bacteroides*'ler, *Prevotella* türleri, *G. vaginalis*, *E.coli*, non-hemolitik *Streptococcus*'lar, *Klebsiella*, *Proteus*, grup B *Streptococcus*'lar en sık rastlanan mikroorganizmalardır (34).

Clostridium'lar da hastalık etkenleri arasında yer alırlar. Anaerobik infeksiyonlara, özellikle doku travmasının olduğu cerrahi girişimler sonrası sıkça rastlanır; kötü kokulu vaginal akıntı, apse oluşumu, gaz yapımı, doku nekrozu, infekte sahalardan alınan kültürlerde üremenin olmaması, tromboembolizmin varlığı anaerop infeksiyonu akla getirmelidir (34).

Actinomyces israelii RIA kullanan ve PID'ye yol açan bir mikroorganizmadır. RIA kullanan kadınlara özgü olması, % 50 olguda tek taraflı tutulum ve apse oluşumuna yol açması ve kronik hastalık olarak seyretmesi bu mikroorganizmanın tipik özellikleridir (24,34).

İyi tedavi edilmeyen virulansı düşük mikroorganizmalar ileri dönemde pelvik apselere yol açabilirler. Anaeroplara ve özellikle *B. fragilis* bu apselerde yüksek oranda üretilen mikroorganizmalardır (34,35).

PELVİK İNFLAMATUVAR HASTALIK VE SERVİSİN LABORATUVAR TANISI

Direkt preparat:

Normal servikal mukus berrak olduğundan sarı veya yeşil renkte olması infeksiyonu düşündürür. Bu nedenle diğer hastalık bulgularının yanında akıntı rengi de servisit veya PID tanısı koymada yardımcıdır.

Gram boyama tanıda özgül değildir, ancak yardımcıdır. Gram boyama preparatının en az 5 mikroskop alanı 100'lük objektifle incelenmelidir. Her alanda 10'dan fazla lökosit görülmesi pürülan bir servisini düşündürür (24).

Kültür:

Anaerop mikroorganizmaların üretilmesi için en yaygın kullanılan besiyerleri vitamin K₁, hemin ve koyun kanı ile zenginleştirilmiş *Brucella* agar, Sheadler agar'dır. Bu genel üretim besiyerlerinin yanı sıra kanamisin-vankomisin kanlı agar ve *Bacteroides* safra eskulin agar gibi seçici besiyerleri kullanılmaktadır. Bu besiyerlerine ekilen örnekler, anaerop ortamın sağlandığı sistemlerde en az 48-72 saat inkube edilir. Aerotolerans testleri yapıldıktan sonra anaerop olduğu tespit edilen bakterilerin identifikasyon işlemleri için saf kültürleri yapılır. Identifikasyon için Gram boyanma özelliği, hücre morfolojisi, pigment oluşumu, anaeroplara tanımlanması için özgül potensde kanamisin, vankomisin, kolistin içeren disklerle duyarlılık, indol ve katalaz testleri kullanılarak cins seviyesinde isimlendirme

yapılabilir. Gaz-sıvı kromatografi yöntemi ile bakteriyel metabolik son ürün olan anaerop gaz karışımları saptanarak tür seviyesinde isimlendirme yapılabilmektedir (10).

ÜST GENİTAL SİSTEM İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

PID tedavi protokolü ampiriktir ve bu nedenle birçok patojeni; *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, Gram negatif fakültatif bakteriler, anaerobik bakteriler ve streptokokları etkileyecek geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak PID'de yüksek oranda nükslere rastlanmaktadır. Hastalığın nüks etmesindeki faktörler; tedavi süresinde organizmaların öldürülememesi, erkek seksüel eş ile reinfeksiyon, saptanmamış predispozan konak faktörlerinin oluşumu sayılabilir (36,37).

Bazı uzmanlar PID tanısı alan tüm hastaların hastaneye yatırılarak paranteral antibiyotiklerle tedavi edilmesini önermektedirler. Ancak yatarak tedavinin ayaktan tedaviye üstünlüğü tespit edilememiştir. İster ayaktan, isterse yatarak olsun tedavisi başlayan hastaların 2. ile 3. günler arası ile 7. ile 21. günler arasında tekrar muayene ve mikrobiyolojik tetkiklerinin yapılarak tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi gerekir (29-31).

Anaerop bakterilere iyi etkili antimikrobikler

1. Sefoksitin / Moksalaktam
2. Klindamisin / piperasilin + tazobaktam / tikarsilin + klavulonik asit
3. Karbapenemler (imipenem / meropenem)
4. Kloramfenikol / tiamfenikol
5. Nitroimidazol türevleri (metronidazol, ornidazol)

Anaerop bakterilere etkisiz olan bazı antibiyotikler vardır bunlar ; ilk jenerasyon kinolonlar, trimetoprim-sulfametoksazol ve monobaktamlardır (38-40).

ANAEROP BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ

Anaerop bakteriler özel üreme gereksinimleri, üreme hızlarının yavaş olması, polimikrobiyal infeksiyonlar oluşturmaları sebebiyle saf kültür halinde izole edilmelerinin güçlüğü gibi nedenlerden dolayı bu bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıklarının saptanması aerop bakterilere göre oldukça zahmetli ve masraflıdır. Anaerop infeksiyonlarda, etken bakterilerin duyarlılıklarının rutin olarak test edilmesi her zaman mümkün olmamakta ve yalnızca bazı durumlarda önerilmektedir. Gelişmiş ülkelerde anaerop bakterilerin duyarlılık testleri rutin olarak yapılmamaktadır (40,41).

Anaerop duyarlılık testleri şu durumlarda uygulanmalıdır :

1. Yeni antimikrobik ajanlara duyarlılıklarının saptanması
2. Anaerop duyarlılık paternlerinin belirli aralıklarla saptanarak izlenmesi
3. Bazı hastalarda tedaviye yardımcı olmak amacı ile etken bakterilerin duyarlılıklarının saptanması (42,43).

Sınırlı Agar Dilüsyon Yöntemi :

Agar dilüsyon yönteminin kullanıma uygun ve daha ekonomik olacak şekilde sınırlı olarak uygulandığı bir testtir. Her antibiyotiğin 1-4 konsantrasyonu bölmeli plaklar kullanılmak suretiyle aynı plakta çalışılabilir. Bu amaçla örneğin, 2 bölmeli plak kullanılarak 16 bakteriye kadar bakterinin 12 farklı ilaca duyarlılık testi tek bir anaerop kavanoza sığdırılabilir (42).

E-test :

E-test disk diffüzyon ve agar dilüsyon yönteminin bir arada uygulanması esasına dayanan bir testtir. E-test ile yapılan çeşitli araştırma sonuçları referans agar dilüsyon test ile gayet uyumlu sonuçlar vermektedir. Pratik ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle rutin kullanıma çok uygundur. En önemli deavantajı pahalı bir test olmasıdır. Bakteri disk diffüzyon testinde olduğu gibi besiyeri yüzeyine ekildikten sonra, E-test şeritleri radyel olarak besiyerine yerleştirilir. Anaerop ortamda 37 °C'de 48 saat inkubasyonu takiben sonuç okunur. Bu süre sonunda şerit etrafında, antibiyotik gradienti nedeni ile damla şeklinde bir inhibisyon zonu oluşur. Zonun şerit ile kesiştiği nokta MİK değeri olarak belirlenir (42).

Spiral Gradient Yöntemi:

Spiral plater adı verilen bir alet yardımı ile uygulanır. Alet, belli miktarda antibiyotik stok solusyonunu spiral düzende besiyeri yüzeyine bırakarak merkezden çevreye doğru azalan bir ilaç konsantrasyon gradienti oluşturmaktadır. Besiyerleri ilacın diffüzyonu için 4-6 saat anaerop ortamda bekletildikten sonra bulanıklığı 0.5 Mc Farland standartına uygun olacak şekilde hazırlanan bakteriler radyal inokulatör yardımı ile besiyeri yüzeyine radyal çizgiler oluşturacak şekilde ekilir. Üremiş

bakterilerin üremelerinin sona erdiği nokta ile merkez arasındaki mesafe ölçülür (42,47).

Beta-laktamaz Testi:

Anaerop bakterilerin birçoğunun beta-laktamaz oluşturduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Beta laktamaz üretiminin saptanması kromojenik sefalosporin kaplanmış nitrosefin diskleri veya çubukları ve sefinaz diskleri kullanılarak tespit edilmektedir. Beta-laktamaz testi ile saptanan negatif bir sonuç, her zaman bakterinin o ilaca duyarlı olduğunu göstermeyebilir. Bazı beta-laktam antibiyotik bakterinin yapmış olduğu beta-laktamazlara dirençli olmayabilir. Ayrıca bu test imipenem ve sefoksitin gibi antimikrobiklerin hidrolizini yeterince göstermeyebilir. Dahası anaeroplarda beta-laktam direnci her zaman beta-laktamaz yapımına bağlı olmayabilir. Ancak pozitif bir sonuç her zaman penisilin G ve ampisilin direncini göstermesi açısından önem taşır (42,48-50).

Anaerop bakterilerin duyarlılık deneylerinde seçilecek antimikrobik maddeleri her laboratuvarın kendi koşullarına göre belirlemesi uygun olur.

ANAEROP BAKTERİLERDE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Anaerop bakteriler aminoglikozidlere doğal dirençlidirler. Aminoglikozidlerin hücre membranlarından transportu oksijene bağımlı, enerji gerektiren bir olaydır. Oksidatif fosforulasyonun olmadığı zorunlu anaerop mikroorganizmalarda ilacın hücrelere alınması sırasındaki enerji gerektiren evreler kullanılamaz ve yeterli miktarda ilaç hücre içine giremez. Bu nedenle anaerop mikroorganizmalara karşı aminoglikozid antibiyotikler etki gösteremezler.

Anaerop bakterilerin direnç gösterdiği antimikrobik maddeler ve direnç mekanizmaları tablo 5'de özetlenmiştir (51).

Tablo 5. Anaerop bakterilerde antibiyotik direnç mekanizmaları (51).

Antimikrobik madde	Direnç mekanizmaları
Beta-laktamlar	* Beta laktamazlar tarafından ilacın inaktivasyonu * Geçirgenliğin azalması (Gram negatif çomaklarda) * Hedef değişimi (PBP'lerde değişme)
Klindamisin	* Hedef bölgede değişme (23 S r RNA'nın metilasyonu)
Tetrasiklin	* Hedef bölgede değişme (ribozomların korunması)
Nitroimidazol (metronidazol)	* Nitrat-redüktaz aktivitesinin azalması, ilaç cevabının azalması
Kloramfenikol	* İlacın asetil transferaz veya nitroredüktaz ile inaktivasyonu

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma; Nisan-Haziran 1999 tarihleri arasında Malatya Devlet Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran üst genital sistem infeksiyonu ve servisit ön tanısı konan 100 hasta seçilerek yapılmıştır.

Çalışma grubu için hastalar, cinsel yönden aktif ve menopoza girmemiş, gebeliği olmayan, menstruel kanaması olmayan kadınlardan seçilmiştir. Kontrol grubu olarak, yukarıda sayılan özellikleri taşıyan fakat infeksiyon bulguları göstermeyen sağlıklı 50 kadın çalışmaya alınmıştır.

Olguların tümünün adı, soyadı, yaşı, medeni durumu, kaç yıllık evli olduğu, yaptığı doğum ve varsa düşük sayısı, RİA kullanım öyküsü, önceden geçirilmiş infeksiyon öyküsü, önceden infeksiyon için tedavi alıp almadığı, yakınmaları, klinik bulgular ve semptomlar kayıt edilmiştir.

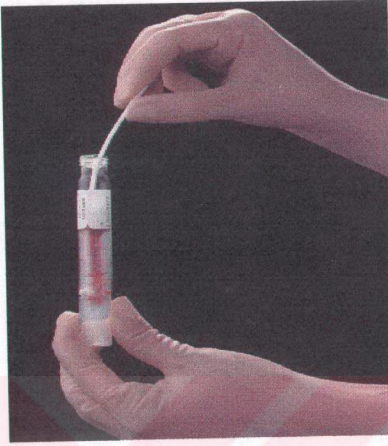
Muayene maddesi, endojen flora ile kontaminasyonundan sakınılarak, tek kullanımlık steril spekulumlar kullanılarak, posterior serviksten, stereril eküvyonla vagen duvarına değmeden, eğer serviksde erezyon varsa özellikle o bölgeden veya bol miktarda pürülan sekresyon alacak şekilde örnek alınmıştır.

Hem aerop, hem de anaerop kültürler ve Gram boyama preparatı hazırlayabilmek için aynı hastadan aynı anda üç ayrı örnek alınmıştır.

Numunelerin Transportu :

Tüm numuneler hemen vida kapaklı Cary Blair transport besiyerlerine alınmıştır. Eküvyonlar tüpün dibine kadar batırıldıktan sonra kapakları kapatılıp ve anaerop kavanoz içinde muhafaza edilerek hastanemiz laboratuvarına ulaştırılmıştır (Resim 1).

Resim 1. Numunenin anaerop transport besiyerine inokulasyonu



Mikroskopik İnceleme:

Eküvyonlardan biri temiz bir lama sürülerek preparat hazırlanmıştır. Standart Gram boyama metodu ile, fakat zıt boya olarak %0.5'lik bazik fuksin kullanılarak boyandıktan sonra preparat; lökosit varlığı ve miktarı, Clue-Cell ve *Gardnerella vaginalis* morfolojisi, ortamda bulunan bakteriler ve varsa mayalar yönünden incelenmiştir.

Aerop Kültür :

Temel olarak Kanlı triptik soy agar (TSA), Eozin metilen blue (EMB), Çukolatamsı agar ve Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerlerine ekim yapılmıştır. Kırksekiz saat 35°C'de inkubasyondan sonra üretilen aerop bakterilerin ve mayaların tanımlamaları yapılmıştır (11).

Anaerop Kültür :

Temel anaerop üretim besiyeri olarak ; *Brucella* koyun kanlı agar kullanılmıştır. Seçici besiyeri olarak ise; *Bacteroides* safra eskulin agar (BSEA) ve Kanamisin-vankomisin laked blood agar (KVLA) kullanılmıştır. Bütün besiyerleri ya taze olarak hazırlanarak ya da anaerop kavanoz içinde bekletilerek kullanılmıştır (10).

Bakterilerin İzolasyonunda Kullanılan Besiyerleri ve Çözeltiler

Kanlı Agar Besiyeri (52).

Triptik soy agar (Oxoid)	40 gr
Distile su	1000 ml
Defibrine koyun kanı	50 ml

Besiyeri 121°C'de 15 dakika otoklavlandıktan sonra 45°C'ye kadar soğutulduktan sonra içine % 5 oranında koyun kanı katılmıştır.

Çukolatamsı Agar Besiyeri (52).

Triptik soy agar (OXOID)	40 gr
Distile su	1000 ml
Defibrine koyun kanı	50 ml

Besiyeri otoklavdan çıktıktan sonra 80°C'de su banyosunda 10 dakika tutulup hemoliz olması sağlandıktan sonra petri plaklarına dağıtılmıştır.

EMB Besiyeri (52)

Eozin metilen blue agar (BBL)	37.4 gr
Distile su	1000 ml

37.4 gr eozin metilen blue agar 1000 ml distile suda eritilmiş ve 121 °C'de 15 dak. otoklavlanmıştır. Otoklavdan çıktıktan sonra petri plaklarına dökülmüştür.

Brucella Agar Besiyeri: (10)

<i>Brucella</i> agar (OXOID)	43 gr
Distile su	1000 ml

43 gr *Brucella* besiyeri 1000 ml distile suda eritilmiş ve 121°C'de 15 dak. otoklavlanmıştır. 45°C'ye soğuduktan sonra:

Vitamin K ₁ solüsyonu (1 mg / ml)	1 ml
Defibrine koyun kanı	50 ml
Hemin (5 mg / ml)	1 ml

ilave edilmiş ve petri plaklarına dağıtılmıştır.

Bacteroides Safra Eskülin Agar (BSEA): (10)

Triptik soy agar (Oxoid)	40 gr
Oxgall (Oxoid)	20 gr
Eskülin (Sigma)	1 gr
Ferrik amonyum sitrat (Merk)	0.5 gr
Hemin çözeltisi (5 mg / ml)	2 ml
Distile su	1000 ml

Tüm maddeler karıştırılıp 121°C'de 15 dak. otoklavlanmıştır. 45 °C'ye soğuyunca içine

Gentamisin çözeltisi (40 mg / ml)	2.5 ml
-----------------------------------	--------

ilave edilmiş, petri plaklarına dağıtılmıştır.

Kanamisin- Vankomisin Laked Kanlı Agar (KVLA): (10)

Brucella agar (OXOID)	43 gr
Distile su	1000 ml

43 gr *Brucella* agar 1000 ml distile suda eritilmiştir. 121 °C'de 15 dak. otoklavlanmıştır. 45 °C'ye soğuyunca içine:

Hemin çözeltisi (5 mg / ml)	1 ml
Vitamin K ₁ çözeltisi (1 mg / ml)	1 ml
Kanamisin çözeltisi (100 mg / ml)	0.75 ml
Vankomisin çözeltisi (7.5 mg / ml)	1 ml
Laked (dondurulmuş çözülmüş) kan	50 ml

ilave edilmiş ve petri kutularına dağıtılmıştır.

Cary-Blair Transport Besiyeri (10)

Cary-Blair transport agar (Oxoid)	13.3 gr
Distile su	1000 ml
Metilen mavisi	0.001 gr

13.3 gr. Cary-Blair transport agar 1000 ml distile suda eritilip ve içine 0.001 gr metilen mavisi ilave edilerek kaynatılmış ve vida kapaklı tüplere dağıtılmıştır.

Hemin Stok Çözeltisi (5 mg/ ml): 100 ml stok solüsyon (10)

Hemin (Serva)	0.5 g
NaOH (1 N solüsyon)	10 ml
Distile su	90 ml

Hemin 10 ml 1 N NaOH solüsyonunda çözülmüştür. 90 ml distile su ilave edildikten sonra 121°C'ta 15 dak. otoklavlanıp soğutulmuş ve buzdolabında saklanmıştır.

Vitamin K₁ Stok Çözeltisi (10 mg/ml) : (10)

K ₁ vitamini (Sigma)	0.2 g
Saf etanol	10 ml

K₁ vitamini saf etanol ile karıştırılıp koyu renkli bir şişede buzdolabında saklanmıştır. Dilüsyonu distile su ile yapılmıştır.

Kanamisin Stok Çözeltisi (100 mg /ml): (10)

Kanamisin	1.0 g
Steril fosfat tampon pH= 8	10.0 ml

Kanamisin fosfat tamponda çözdürüldükten sonra tüplere 0.5 'er ml dağıtılmış ve derin dondurucuda saklanmıştır.

Vankomisin Stok Çözeltisi (7.5 mg/ml) : (10)

Vankomisin	75 mg
Hidroklorik asit (N/20)	5 ml
Distile su	5 ml

Vankomisin hidroklorik asitde çözülmüş ve distile su ilave edilmiştir. Tüplere 0.5'er ml dağıtılmış ve derin dondurucuda saklanmıştır.

Gentamisin Stok Çözeltisi (40 mg/ml): (10)

Gentamisin	0.4 g
Distile su	10 ml

Gentamisin distile suda çözdürüldükten sonra tüplere 0.25'er ml dağıtılmış ve derin dondurucuda saklanmıştır.

Anaerop İnkubasyon Yöntemi: (10)

Anaerop kavanozlar kullanılmıştır. Kavanoz içinde oksijensiz ortam, anaerop gaz üreten kitler (Oxoid) kullanılarak sağlanmış ve besiyerleri anaerop kavonozlarda bekletilerek indirgenmiştir. Bu kavanozlarda oksijensiz ortam Gas Pak kitleri (sulu sistem) veya Anaero Gen kitleri (kuru sistem) ile sağlanmıştır. Sulu sistemin kullanıldığı kavanozlarda katalizör olarak her kullanımdan sonra reaktif edilen palladyum tanecikleri yerleştirilmiştir. Anaerop koşulların oluşumu ve süregenliği metilen mavili indikatör kağıtları ile kontrol edilmiştir. Oksijen varlığında mavi olan kağıt, oksijensiz ortamda rengini kaybetmiştir.

Anaerop İzolasyon ve İdentifikasyon :

Anaerop kavanozlar içerisinde en az 48 saat inkubasyona bırakılan kültürler, incelendiğinde her farklı koloniden çukulatamsı agar besiyerine ve *Brucella* besiyerine subkültürleri yapılmıştır. Çukulatamsı agar % 5-10 CO₂'li ortamda (aerotolerans test) ve *Brucella* besiyerleri ise anaerop ortamda inkube edilmiştir. Her bir farklı koloninin üreme miktarı, kaçınıcı ekim sahasına kadar üreme olduğu ve koloni morfolojileri ve pigmentli olup olmadıkları kayıt edilmiştir. Her bir farklı

koloniden Gram boyası yapılmıştır. Aerotolerans testi negatif, anaerop koşulda üreyen bakteriler anaerop bakteri olarak kabul edilmiştir. *Bacteroides* safra eskulin Agar (BSEA) besiyeri, safraya dirençli *B. fragilis* grup bakteriler için, KVLA ise *Prevotella* türleri için seçici besiyeri olarak kullanılmıştır.

Anaerop oldukları tespit edilen bakterilerin cinslerine göre ayrımları yapılabilmesi için; Gram boyamaları ile birlikte *Brucella* agar besiyerine saf kültürleri yapılmıştır. *Brucella* besiyeri üzerine anaerop bakteri identifikasyonu için özgül ilaç potensine sahip kanamisin (1000 µg), vankomisin (5 µg) ve kolistin (10 µg) diskleri konularak, tablo 6 ve 7' ye göre değerlendirilmiştir (Resim 2)(10). Bakterilerin tür seviyesinde tanımlamaları ise; BBL-Crystal kiti içinde yazan yapılış talimatına göre yapılarak beyaz ışık ve floresan ışık altındaki renk değişimlerine göre değerlendirilmiştir.

Resim 2. Kanamisin, vankomisin, kolistin'e duyarlılık



Tablo 6. Anaerob Gram negatif bakterilerin identifikasyonu ve gruplandırılması

	Pigment	Kanamycin	Vancomycin	Colistin %20 safrada treme	F - F ihtiyacı	Nitrat	İndol	Katalaz	Lipaz	Üreaz	Hareket
B. fragilis group	-	R	R	R	-	-	V	V	-	-	-
B. ureolyticus group	-	S	R	S	+	+	-	-	-	V	V
B. gracilis	-	S	R	S	+	+	-	-	-	-	-
B. ureolyticus	-	S	R	S	+	+	-	-	-	+	-
Wolinella/Campylobacter	-	S	R	S	+	+	-	-	-	-	+
Bilophila sp	-	S	R	S	-	+	-	+	-	+	-
Fusobacterium sp	-	S	R	S	-	-	V	-	V	-	-
F. necrophorum	-	S	R	S	-	-	+	-	+	-	-
F. nucleatum	-	S	R	S	-	-	+	-	-	-	-
F. mortiferum/varium	-	S	R	S	-	-	V	-	+	-	-
Porphyromonas sp.	+	R	S	R	-	-	+	-	-	-	-
Pigmentli Prevotella sp.	+	R	R	V	-	-	V	-	V	-	-
P. intermedia	+	R	R	S	-	-	+	-	+	-	-
Diğer-Prevotella sp.	-	R	R	V	-	-	-	-	+	-	-
Gram-negative koklar	-	S	R	S	-	V	-	V	-	-	-
Veillonella sp.	-	S	R	S	-	+	-	-	-	-	-

F-F : Format - Fumarat ihtiyacı

Tablo 7. Anaerob Gram pozitif bakterilerin identifikasyonu ve gruplandırılması

Bakteri morfolojisi	Spor testi	K	V	C	SPS	İndol	Nitrat	Katalaz	Arginin Stimulasyonu	Lesitinaz	Kırmızı floresan	Reverse CAMP testi	Box kar Şekli	Çift zonlu β-hemoliz	Üreaz	
Anaerobik gram-positif koklar																
<i>P. anaerobius</i>	-	V	S	R	V	V	-+	V								
<i>P. asaccharolyticus</i>	-	R ^S	S	R	S	-	-	-								
<i>P. hydrogenalis</i>	-	S	S	R	R	+	-	-+								
<i>Clostridium</i> türleri	-	S	S	R	R	+	-	-								
<i>Clostridium</i> türleri	+	V	S ^R	R	R	V	V	-		V						
Nagler (+) Cl türleri	+	S	S	R	R	V	V	-		+						
<i>C. perfringens</i>	+	S	S	R	R	-	V	-		+		+	+	+	-	
<i>C. bifermentans</i>	+	S	S	R	R	+	-	-		+		-	-	-	-	
<i>C. sordellii</i>	+	S	S	R	R	+	-	-		+		-	-	-	+-	
Nagler (-) Cl türleri	+	V	S ^R	R	R	V	V	-		V		V	V			
<i>C. difficile</i>	+	S	S	R	R	-	-	-		-		-	-			
Spor oluşturmeyen basiller	-	S	S ^R	R	R	V	V	V								
<i>P. acnes</i>	-	S	S	R	R	+	+	+								
<i>E. lentum</i>	-	S	S	R	R	-	+	-+								

C: Kok CB: Koko basil K: Kanamisin V: Vankomisin C: Colistin

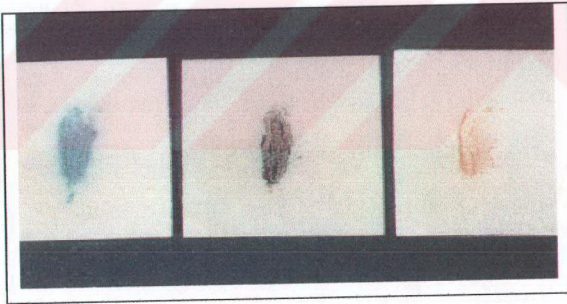
B: Basil SPS:Sodyum polietanol sulfonat

İdentifikasyonda Kullanılan Testler :

1. Katalaz testi : %15'lik H_2O_2 çözeltisi kullanılır. Bir lam üzerine üzerine H_2O_2 damlatılarak bunun üzerine brucella besiyerinden tahta çubukla alınan bakteri kolonileri ezilir. Siyah zemin üzerine yerleştirilen lamda kabarcıkların görülmesi testin pozitif olduğunu gösterir (10).

2. Spot indol testi : Petri kutusuna yerleştirilen kurutma kağıdına paradimethaminocinamaldehit damlatılmıştır. *Brucella* besiyerinden tahta bir çubukla alınan anaerob bakteri kolonileri bu kurutma kağıdına sürülmüştür. 30 sn içinde oluşan mavi renk spot indol testinin pozitif olduğunu göstermiştir. Kahverengi-siyah pigmentli koloniler spot indol testi ile yeşil renk vermiştir (Resim 3) (10).

Resim 3. Spot indol testi



3. Spor testi : Bazen Gram boyamada sporları görülmediği için *Clostridium* olduğundan şüphelenilen bakterilere bu test yapılmıştır. Buyyon içinde şüphelenilen bakteri kültüründen 2+ bulanıklık olacak şekilde süspansiyonu hazırlanmıştır. Bu buyyon 1 hafta oda ısısında anaerob koşulda bekletilmiştir. Bir

damla *Brucella* agar besiyerine ekilerek anaerop ortamda inkube edilmiştir (spor öncesi test),1 damla kültür ayrıca çukolata agara ekilerek CO₂'li ortamda inkube edilmiştir. Bir hafta beklemiş bu bakteri süspansiyonunun kendi hacmi kadar %95'lik etanol eklenerek oda ısısında yarım saat bekletilmiştir. Bu karışımdan bir damla alınarak anaerop besiyerine pasaj yapılmıştır (spor sonrası test). Sonunda üreme durumu değerlendirilmiştir. Spor öncesi test ve spor sonrası testlerde üremenin olması spor varlığını göstermiştir. Negatif sonuç ise; spor öncesi test de üreme varken, spor sonrası testde üreme olmamasıdır (10).

Koloni Sayımı

Besiyerlerinde üreyen aerop ve anaerop tüm bakterilerin koloni sayımı yapılmış ve kolonilerin sayısına göre şu şekilde değerlendirilmiştir.

1+ üreme = birinci alanda 10 koloniden az

2+ üreme = birinci alanda 10 koloniden çok, ikinci alanda 10 koloniden az

3+ üreme = İkinci alanda 10 koloniden çok, üçüncü alanda da üreme var

4+ üreme = üçüncü alanda 10 koloniden çok, dördüncü alanda da üreme var

AEROP BAKTERİLERİN TANISI

Aerop bakterilerin üretilmesi için kanlı agar, çukolatamsı agar, EMB ve Sabouroud dektroz agar kullanılmıştır. Çukolatamsı agar besiyeri % 5-10'luk CO₂'li ortamda inkube edilmiştir. Diğer plaklar aerop atmosferde 35°C'de 48 saat inkube edilmiştir. Üreyen kolonilerin yoğunlukları derecelendirilerek kayıt edilmiştir. Kolonilerden Gram boyaması yapılarak, Gram pozitif kok olarak görülenlere oksidaz, katalaz ve koagülaz testleri yapılarak *Staphylococcus* ve *Streptococcus* tanısı koyulmuştur. Gram negatif küçük çomak olarak görülen β-hemolitik kolonilerden

oksidaz,katalaz aktivitesi ve hipurat hidrolizi testleri yapılarak *Gardnerella vaginalis* olarak tanımlanmıştır. β -hemolitik, ancak Gram boyamada kok morfolojisi gösteren ve katalaz negatif olan koloniler B grubu *Streptococcus* yönünden incelenmek için *Streptococcus* lateks identifikasyon testi kullanılmıştır. Sabouraud dekstroz agarda üreyen koloniler boyandı, germ tüp testi yapılarak tanımlandı ve üreme yoğunluğu derecelendirilerek kaydedilmiştir. Gram negatif basil olarak görülen mukoid kolonilere oksidaz ve indol, üreaz, sitrat hareket ve lizin dekarboksilaz testleri uygulanarak, *Enterobacteriaceae* üyesi bakteriler tanımlanmıştır (11).

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Çalışma sırasında saflaştırılan anaerop bakteriler antibiyotik duyarlılık testi çalışmak için skim-milk içine alınarak -20°C'de dondurularak saklanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi tüm bakteriler için aynı zamanda yapılacağı için numune toplama ve identifikasyon işlemleri bitinceye kadar suşların saklanması işlemine devam edilmiştir. İzolasyon ve identifikasyon işlemleri bittikten sonra duyarlılık testi yapmak amacıyla toplanan suşlar tekrar koyun kanlı *Brucella* besiyerine pasajları yapılmıştır. Kontaminant bakterileri elimine etmek amacıyla yeniden çukolata besiyerinde aerotolerans testleri ve Gram boyamaları tekrarlanmıştır.

Üretilen ve tür tanımlanması yapılan anaerop bakterilere çeşitli antimikrobik maddelerin etkinliği NCCLS (M-100 S6, M11-A3 E-test) standartlarına uygun olarak E-test ile yapılmıştır (44)

Metod :

- 1.** E testler (AB Biodisk) -20°C'de saklandı ve çalışmadan önce oda ısısına gelmeleri için bir süre bekletilmiştir (yaklaşık 30 dakika).
- 2.** Kanlı *Brucella* agar besiyerinde anaerop koşullarda 48 saat inkube edilerek üretilmiş olan suşlardan McFarland 1 bulanıklığında süspansiyonları hazırlanmıştır. Bu esnada aerop ortamla temasının minimuma indirilmesine dikkat edilmiştir.
- 3.** *Brucella* (vit K₁ ve hemin katkılı) besiyeri antibiyotik duyarlılığı için kullanılmıştır. Besiyerlerinin yüzeyinin kuru olmasına dikkat edilmiştir. Eküvyon tüpün en dibine batırıldı ve tüpün kenarında emmiş olduğu sıvı hafifçe süzölmüştür.
- 4.** Besiyerinin yüzeyine eküvyon dikkatlice ve homojen olacak şekilde sürölmüştür. Her suş için 5 antibiyotik deneneceği ve her bir plağa 2 E test strip yerleştirileceği için aynı bakteri süspansiyonundan 3 plak hazırlanmıştır.
- 5.** Her bir strip hava kabarcığı kalmayacak şekilde yerleştirilmiştir. Stripin ucu besiyerine değdikten sonra yerinin değıştırilmemesine dikkat edilmiştir.
- 6.** İmipenemin oluşturacağı zon çapı geniş olacağı için bu antibiyotik tek olarak bir plağa yerleştirilmiştir.
- 7.** Striplerin yerleştirilmesi işlemi en kısa sürede tamamlanarak hemen anaerop koşullar içinde 35°C'de 48 saat inkube edilmiştir.
- 8.** Oluşan elips şeklindeki üreme zonu üremenin inhibe olduğu ilaç konsantrasyonu MIC olarak değeriendirilmiştir.

BULGULAR

1. Hastaların ve Kontrol Grubundaki Kadınların Özellikleri

Üst genital sistem infeksiyonu ön tanısı konulan 100 kadın hastanın yaşları 17-45 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 24 dür. Bu kadınların hepsi adet görmekte ve evlidir. Rahim içi araç (RIA) kullanımı 34 hastada tespit edilmiştir.

Kontrol grubunu oluşturan kadınların yaşları 19-41 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 26 dır. Bu kadınların da hepsi evli ve adet görmektedir. Bu grup kadınlarda da yedi kişide RIA kullanımı tespit edilmiştir.

Çalışmaya alınan 100 hasta ve kontrol grubundaki 50 kadının klinik semptomları ve bulguları kaydedilmiştir. Bu bilgilerin sonuçları tabloda özetlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda klinik semptomlar ve bulgular

Semptomlar ve Bulgular	Hasta grubu (n: 100)	Kontrol grubu (n:50)
Vajinal akıntıda artış	100	2
Kötü kokulu akıntı	28	0
Adet sancısı	58	14
Adet düzensizliği	28	6
Dizüri	22	7
Mükopürülan servisit	92	0
Servikal erezyon	45	0
Pelvik ağrı	98	0

2. Hastalardan Alınan Endoservikal Sürüntü Örneklerinin Direkt Preparat

Sonuçları

Hastalardan alınan endoservikal sürüntü örneklerinin Gram boyama ile incelenmesinde 100 hastanın 84'ünde 100 × büyütmede her bir mikroskop sahasında 10'dan fazla lökosit görülmüştür. Örneklerin hiçbirinde intrasellüler mikroorganizma tespit edilmemiştir. Maya türlerinin izole edildiği 29 olgunun Gram boyamasında tomurcuklanan maya hücresi ve bazı örneklerde psödohif görülmüştür.

3. Hasta ve Kontrol Grubunun Kültür Sonuçları

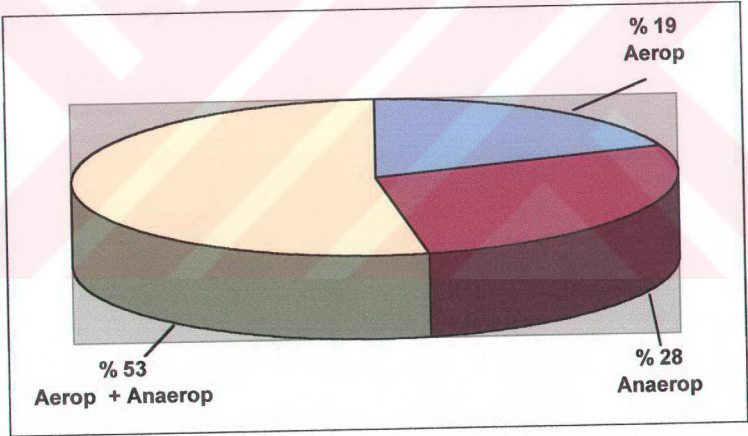
Üst genital sistem infeksiyonu tanısı konmuş 100 hastanın 72'sinde (% 72) saf kültür halinde ya da etken kabul edilebilecek miktarda (3+/4+) üreme olmuştur. Bunların 20'sinde (%27.8) yalnız anaerop üreme, 14'ünde (% 19.4) yalnız aerop üreme ve 38'inde(% 52.7) aerop ve anaerop birlikte üreme görülmüştür. Hastaların 15'inde (% 15) etken kabul edilemeyecek miktarda (3+/4+den az), yani kontaminant mikroorganizma üremesi görülürken, 13 hastada (% 13) üreme olmamıştır.

Kontrol grubunda ise; sadece beş kişide (% 10) etken kabul edilebilecek miktarda üreme olmuştur. Bunların birinde yalnız aerop üreme, dördünde ise aerop ve anaerop üreme birlikte görülmüştür. Bu gruptaki kişilerin 11'inde (% 22) etken kabul edilemeyecek miktarda (3+/4+ den az) yani kontaminant mikroorganizma üremesi görülürken, 34 hastada üreme (%68) olmamıştır (Tablo 9, Şekil 2).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun kültür sonuçları

	Hasta grubu (n:100)	Kontrol grubu (n:50)
Yalnız anaerop üreme	20	-
Aerop + Anaerop üreme	38	4
Yalnız aerop üreme	14	1
Kontaminant	15	11
Üreme olmadı	13	34
Toplam	100	50

Şekil 2. Etken mikroorganizma izole edilen 72 hastanın kültür sonuçları



4. Hasta ve Kontrol Grubundan İzole Edilen Anaerop ve Aerop

Mikroorganizmalar

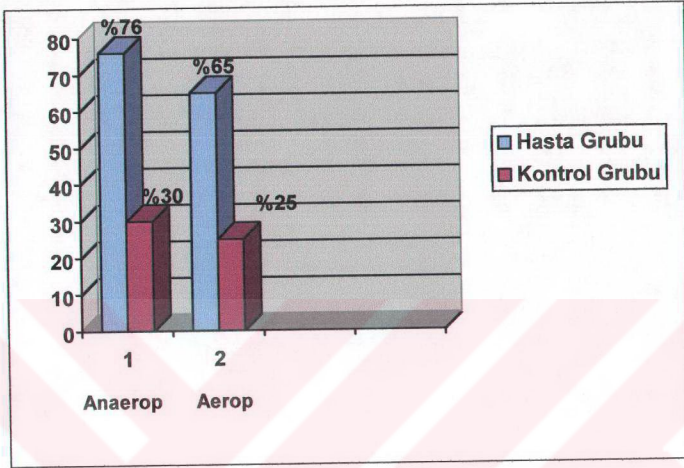
Hastalardan alınan 100 endoservikal sürüntü örneğinden toplam 225 mikroorganizma suşu izole edilmiş olup, bu suşların 160'ı (%71) saf / dominant

üreme göstermiştir. Toplam izole edilen 117 anaerop bakteri suşunun 89'u (%76) ve 108 aerop bakteri suşunun 71'i (%65) saf / dominant üreme göstermiştir. Kontrol grubundan alınan 50 endoservikal sürüntü örneğinden ise toplam 48 mikroorganizma suşu izole edilmiş olup, bunların 13'ü (% 27) saf / dominant üreme göstermiştir. Toplam izole edilen 13 anaerop bakteri suşunun dördü (% 30) ve 35 aerop bakteri suşunun dokuzu (% 25) saf / dominant üreme göstermiştir. Hastalarda üretilen anaerop bakterilerin (117 suş) kontrol grubuna göre (13 suş) çok daha fazla sayıda olduğu ve anaerop bakteri sayısı bakımından her iki grup arasında istatikselsel olarak fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 10, Şekil 3).

Tablo 10 . Hasta grubundan izole edilen mikroorganizmaların saf /dominant üreme oranları

	Toplam suş		Saf / Dominant	%
	sayısı	suş sayısı		
Hasta grubu (n:100)				
Anaerop bakteri	117	89		76
Aerop bakteri	108	71		65
Toplam	225	160		71
Kontrol grubu (n:50)				
Anaerop bakteri	13	4		30
Aerop bakteri	35	9		25
Toplam	48	13		27

Şekil 3. İzole edilen mikroorganizmaların hasta ve kontrol grubunda saf / dominant üreme oranları



a. İzole Edilen Anaerop Mikroorganizmalar :

Hasta grubundan izole edilen *Peptostreptococcus*'lar içinde 24 *P. asaccharolyticus* suşundan 21'i (% 87), 18 *P. prevotii* suşundan 14'ü (% 78), 13 *P. anaerobius* suşundan dokuzu ve altı *P. magnus* suşundan dördü saf / dominant üreme göstermiştir.

Hastalardan üretilen *Prevotella*'lar içinde 14 *P. melaninogenica* suşundan 12'si (% 85), yedi *P. bivia* suşundan altısı, yedi *P. disiens* suşundan dördü, ve altı *P. intermedia* suşundan üçü saf / dominant üreme göstermiştir.

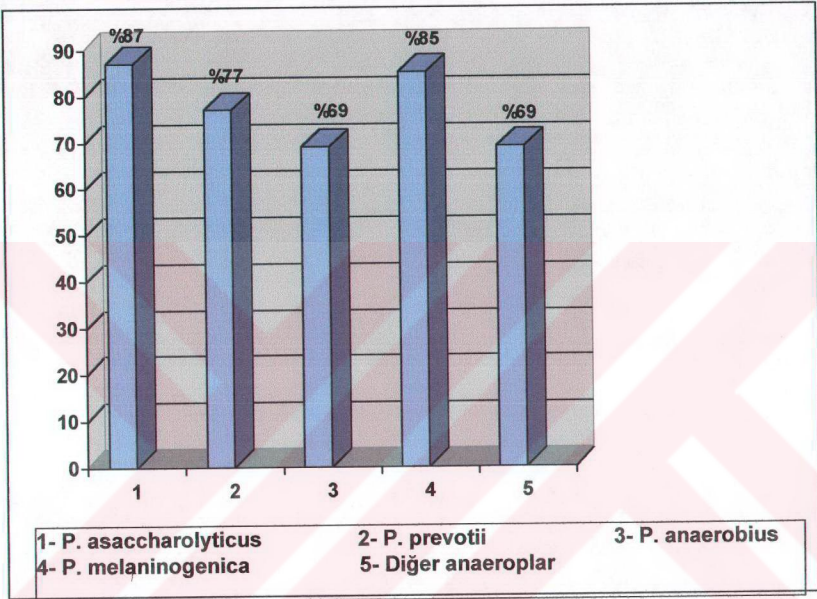
Hastalarda saptanan dokuz *Porphyromonas asaccharolytica* suşunun dördü, yedi *Bacteroides ureolyticus* suşunun altısı, üç *Clostridium* suşunun üçü, bir *Bifidobacterium dentium* suşu ve iki *Lactobacillus jensenii* suşu saf / dominant üreme göstermiştir (Tablo 11, Şekil 4).

Kontrol grubunda ise; beş *Peptostreptococcus prevotii* suşunun ikisi, iki *Peptostreptococcus magnus* suşundan biri, üç *Prevotella intermedia* suşundan biri saf / dominant üreme göstermiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubundan izole edilen anaerob bakterilerin dağılımı

Üreyen bakteriler	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	Suş sayısı	Etken	Suş sayısı	Etken
<i>P.asaccharolyticus</i>	24	21	-	-
<i>P. prevotii</i>	18	14	5	2
<i>P. anaerobius</i>	13	9	-	-
<i>P. magnus</i>	6	4	2	1
<i>P. melaninogenica</i>	14	12	-	-
<i>P. bivia</i>	7	6	-	-
<i>P. disiens</i>	7	4	1	-
<i>P. intermedia</i>	6	3	3	1
<i>P.asacharolytica</i>	9	4	2	-
<i>B. ureolyticus grup</i>	7	6	-	-
<i>Clostridium spp</i>	3	3	-	-
<i>B. dentium</i>	1	1	-	-
<i>L. jensenii</i>	2	2	-	-
Toplam	117	89 (%76)	13	4 (%30)

Şekil 4. Hastalardan izole edilen anaerob bakterilerde saf/ dominant üreme oranları



b. İzole Edilen Aerop Mikroorganizmalar

Hastalardan alınan 100 endoservikal sürüntü örneğinden üretilen aerop suş sayısı 108'dir. Bu 108 suşun 71'i (% 65) saf / dominant üreme göstermiştir.

Kontrol grubundan alınan 50 endoservikal sürüntü örneğinde üretilen toplam suş sayısı 35'dir. Bunların dokuzu (% 25) dominant olarak üremiştir (Tablo 10).

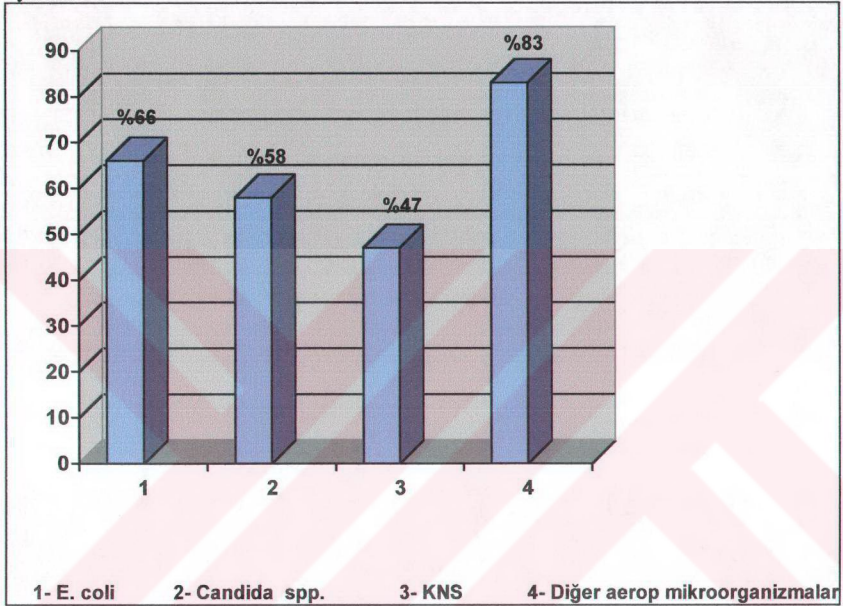
Hastalardan izole edilen 33 *E. coli* suşunun 22'si (% 66), 24 *Candida* cinsi maya suşunun 14'ü (% 58), 21 koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşunun 10'u (% 48), dokuz *Staphylococcus aureus* suşunun yedisi, sekiz beta hemolitik streptokok suşunun altısı, üç *Proteus*, beş *Klebsiella*, beş *Gardnarella vaginalis* suşunun hepsi saf /dominant (3+/4+) üreme göstermiştir (Tablo 12, Şekil 5).

Kontrol grubunda ise; dokuz *E. coli* suşunun ikisi, beş *Candida* cinsi mayanın biri, beş koagülaz negatif stafilokok suşunun ikisi, altı *Lactobacillus* suşunun ikisi, dört differoid basil suşunun biri ve bir *Proteus* suşu saf / dominant üreme göstermiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Etken olarak üreyen aerop mikroorganizmaların hasta ve kontrol grubunda dağılımları

Üreyen mikroorganizmalar	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	Suş sayısı	Dominant üreme	Suş sayısı	Dominant üreme
<i>E. coli</i>	33	22	9	2
<i>Candida</i>	24	14	5	1
<i>KNS</i>	21	10	5	2
<i>S. aureus</i>	9	7	1	-
<i>β-hem. Strep.</i>	8	6	1	-
<i>Klebsiella</i>	5	5	3	-
<i>Proteus</i>	3	3	1	1
<i>G. vaginalis</i>	5	5	-	-
<i>Lactobacillus</i>	-	-	6	2
Difteroid basil	-	-	4	1
Toplam	108	71(%66)	35	9 (%26)

Şekil 5. Etken olarak üreyen aerop mikroorganizmaların hastalarda dağılım yüzdeleri



5. İzole Edilen Mikroorganizmaların Birliktelikleri

Hastalarda etken kabul edilebilecek miktarda üreme saptanan 72 kültürün 15'inde (% 21) tek tür mikroorganizma, 31'inde (% 43) iki tür mikroorganizma bir arada, 21'inde (% 29) üç tür mikroorganizma bir arada, beşinde (% 7) dört tür mikroorganizma bir arada üreme olmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Etken olarak üreyen mikroorganizmaların birlikte üreme oranları

Üreyen mikroorganizma	Sayı	%
Tek tür mikroorganizma	15	21
İki tür mikroorganizma	31	43
Üç tür mikroorganizma	21	29
Dört tür mikroorganizma	5	7
Toplam	72	100

6. Etken Olan Anaerob Bakterilerin Antimikrobik Maddelere Direnç

Durumları

Hastaların endoservikal sürüntü örneklerinden üretilen ve patojen kabul edilen 19 siyah pigmentli anaerob Gram negatif çomak (12 *Prevotella melaninogenica*, üç *Prevotella intermedia*, dört *Porphyromonas asaccharolytica*), 16 pigmentsiz safraya duyarlı anaerob Gram negatif çomak (altı *Prevotella bivia*, dört *Prevotella disiens*, altı *Bacteroides ureolyticus* grup), 28 anaerob streptokok (21 *Peptostreptococcus assaccharolyticus*, 14 *Peptostreptococcus prevotii*, dokuz *Peptostreptococcus anaerobius*, dört *Peptostreptococcus magnus*) kökeninin penisilin, sefoksitin, imipenem, klindamisin ve metronidazol'e duyarlılıkları araştırılmıştır.

Hastaların endoservikal sürüntülerinden hastalık etkeni olarak izole edilen 19 pigmentli anaerob Gram negatif çomağın biri penisiline ve sefoksitine dirençli bulunurken, suşların hepsi imipenem, klindamisin ve metronidazole duyarlı bulunmuştur (Tablo 14, Şekil 6).

Tablo 14. Pigmentli 19 anaerob Gram negatif çomağa çeşitli antimikrobik maddelerin etkinliği

Antimikrobik maddeler	MİK (μ g/ml)		Dirençli	
	MİK aralığı	MİK ₉₀	Sayı	%
Penisilin G	$\leq 0.06-2$	0.5	1	5
Sefoksitin	$\leq 1-64$	16	1	5
İmipenem	$\leq 0.06-0.250$	0.250	0	0
Klindamisin	$\leq 0.06-2$	1	0	0
Metronidazol	$\leq 0.125-4$	2	0	0

Hastaların endoservikal sürüntülerinden patojen olarak saflaştırılan 16 pigmentsiz safraya duyarlı anaerob Gram negatif çomağın onbiri penisiline, beşi sefoksitine dirençli bulunurken, suşların hepsi imipenem, klindamisin ve metronidazole duyarlı olarak bulunmuştur (Tablo 15, şekil 6).

Tablo 15. Pigmentsiz safraya duyarlı 16 anaerob Gram negatif çomağa çeşitli antimikrobik maddelerin etkinliği

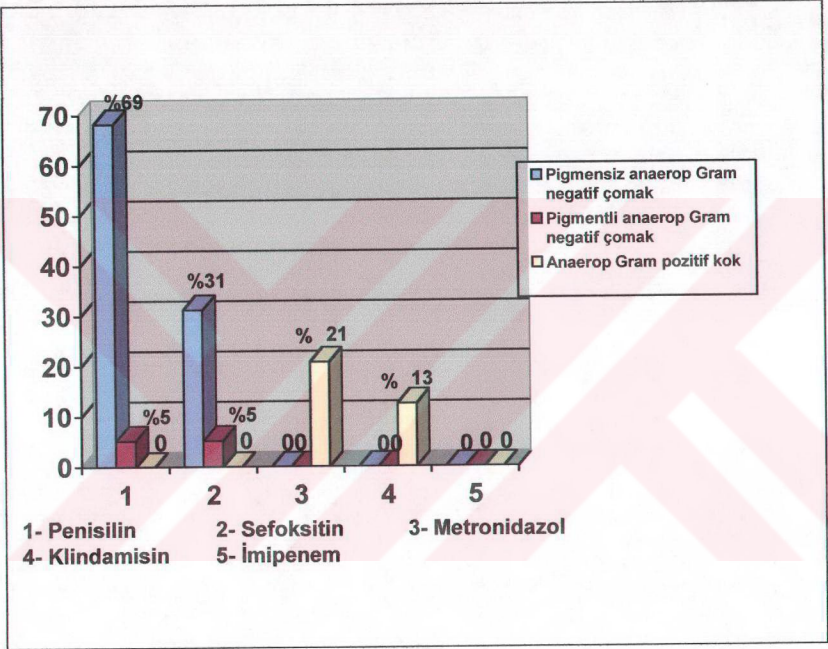
Antimikrobik maddeler	MİK aralığı	MİK (μ g/ml)		Dirençli	
		MİK ₉₀	Sayı	%	
Penisilin G	$\leq 0.06-128$	128	11	69	
Sefoksitin	$\leq 1-128$	64	5	31	
İmipenem	$\leq 0.06-0.250$	0.250	0	0	
Klindamisin	$\leq 0.06-\leq 1$	0.5	0	0	
Metronidazol	$\leq 0.125-4$	1	0	0	

Etken patojen olarak saflaştırılan 48 peptostreptokok kökeninin altısı klindamisine, 10'u metronidazole dirençli bulunurken, suşların hepsi penisiline, sefoksitine ve imipeneme duyarlı bulunmuştur (Tablo 16, Şekil 6).

Tablo 16. Kırksekiz Peptostreptokok kökenine çeşitli antimikrobik maddelerin etkinliği

Antimikrobik maddeler	MİK (μ g/ml)		Dirençli	
	MİK aralığı	MİK ₉₀	Sayı	%
Penisilin G	$\leq 0.06-0.5$	0.5	0	0
Sefoksitin	$\leq 0.5-16$	8	0	0
İmipenem	$\leq 0.06-1$	0.5	0	0
Klindamisin	$\leq 0.06-16$	2	6	12
Metronidazol	$\leq 0.125-64$	2	10	21

Şekil 6. Anaerop bakterilerin antibiyotiklere direnç durumları



TARTIŞMA

Pelvik inflamatuvar hastalık (PID), kadın üst genital sisteminin çeşitli infeksiyonlarını içeren bir terimdir. Genç kadınlarda çoğunlukla şiddetli infeksiyonlar şeklinde seyreder. Her yıl ABD'de bir milyondan fazla kadının PID'den etkilendiği tahmin edilmektedir (53).

Kadın üst genital sistemi; servikal kanal ve vajen yolu ile dış şartlarla direkt olarak ilişkilidir. Ayrıca vajen hemen bitişiğindeki üretra ile üriner sistemle ve anüs yolu ile gastrointestinal sistem ile yakın ilişki içindedir. Ayrıca seksüel ilişkilerle bir başka kişinin üriner ve genital sistemi ile temas halindedir. Böyle olmasına rağmen iç genital organ infeksiyonlarına tahmin edilenden daha az rastlanmaktadır. Bunun nedeni iç genital organları infeksiyonlardan koruyan bazı mekanizmaların mevcut olmasıdır. Bu koruyucu bariyerler; vajen asiditesi, servikal mukus ve endometriyumun deskuamasyonu ve rejenerasyonudur (54). Erişkin kadınlarda normal vajen florasında bulunan mikroorganizmalar, birçok faktörden etkilenen dinamik bir sistem oluşturur. Bu faktörler arasında; antimikrobiyal, sitostatik, kortikosteroid grubu ya da radyoterapotik ajanlarla tedavi, vajinal duş, anatomik deformiteler, immün sistemin baskılanması, diabetes mellitus, spermid ve rahim içi araç kullanımı, gebelik ve oral kontraseptifler, yaş ve tedaviye bağlı hormonal değişiklikler sayılabilir. Normal florayı etkileyen faktörler sonuçta çeşitli mikroorganizmalara bağlı kolonizasyona ve infeksiyon gelişimine zemin hazırlamaları açısından önem taşımaktadır (55-57). Miks anaerop floranın konsantrasyonunun artması (*Mobiluncus*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* ve *Gardnerella vaginalis*) erken dönemde bakteriyel vajinoz, ilerleyen dönemde de üst genital sistemin infeksiyonuna neden olur. Mikroorganizmalar normalde steril olan üst genital sisteme asendan yolla, komşu

infekte organlardan yayılarak veya hematojen yolla uzak bir odaktan gelebilir. Ancak en sık görülen asendan yoldur. Enfeksiyon, genellikle vajen ve servikte bulunan patojen mikroorganizmaların üst genital sisteme yayılımı sonucu gelişir (58). Bakteriyel vaginozlu kadınlar; bartolinitis, skenitis, PID, postpartum ve postabortal endometrit, korioamniyonit ve jinekolojik cerrahiyi takip eden enfeksiyonlara karşı risk taşırlar (59 -62). Bakteriyel vaginozis ile PID gelişimi arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar vardır (63-65). Hillier ve ark. yaptıkları çalışmada bakteriyel vajinozise neden olan *Prevotella bivia*, *Peptostreptococcus* türleri ve *Mycoplasma hominis*' i PID etkeni olarakta aynı hastadan izole etmiştir (66). Soper ve arkadaşları ise; PID'li hastaların %61.8'inde bakteriyel vaginoz tanısı koymuşlardır. Ayrıca bakteriyel vaginozisten sorumlu olan *Peptostreptococcus* türleri, *P. bivia* ve *Bacteroides capillosus*'u üst genital sistem enfeksiyonlarından da izole etmişlerdir (67).

Servikal mukus, üst genital sistemi enfeksiyonlardan koruyan bakteriyostatik etkili önemli bir bariyerdir. Servikal müküsün bakteriyostatik etkisi adet öncesi dönemde en alt düzeye iner. Bu dönemde ve diğer faktörlerle müküs bariyerinin ortadan kalkması bakterilerin genital sistemin üst kısımlarına geçmesini kolaylaştırır (68). Bir çok çalışmanın sonuçları PID ile servisit, vajinit ve endometrit arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Hastalık genellikle servikal enfeksiyonla başlar, bunu servikovajinal ortamdaki değişim ve vajenin fakültatif florasının aşırı çoğalmasıyla bakteriyel vajinozis gelişimi izler. Servikal enfeksiyonu yapan mikroorganizma veya bakteriyel vajinozise yol açan flora endometriyuma, tüplere ve peritoneal kaviteye ilerler. Servisit nedeni olan ajanlar aynı zamanda PID'e de neden olmaktadır (69). Jayanetra ve ark. ile Bartlett ve ark. nın yapmış oldukları çalışmalarda serviksin normal florasının PID için potansiyel patojen olduğunu göstermişlerdir (70,71).

Çalışmamızda PID teşhisinde önemli bir kriter olarak kabul edilen müköpürulan servisit hastaların % 92'sinde tespit edilmiştir (Tablo 8).

Oral kontraseptiflerden sonra ikinci sırada tercih edilen kontrasepsiyon yöntemi olan RIA'lar bazı komplikasyonlara yol açmaktadırlar. Bunlar; tubal yapışıklıklar, apseler, peritonit ve PID'dir (72). Pap-Akeson ve arkadaşları genital yol infeksiyonlarında RIA kullanımının infeksiyon riskini arttıran çok önemli bir faktör olduğunu vurgulamışlar, yaptıkları çok merkezli çalışmalarında RIA kullanan ve yaşları 20-47 arasında değişen 445 kadından 69'unda çeşitli genital sistem infeksiyonlarının geliştiğini tespit etmişlerdir (73). Normal popülasyonda yılda % 1-2 oranında gözlenen PID gelişim riskinin, RIA kullanan hastalarda ortalama dört- altı kat arttığını gösteren yayınlar vardır (74-78). Çalışmamızda hastaların % 34'ü, sağlıklı grubun %14'ü RIA kullanmaktaydı. RIA kullanımı ile PID gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$). Bazı araştırmacılar, RIA kullanım süresinin esas belirleyici risk faktörü olduğunu savunmuşlardır. RIA kullanım süresi ile kolonizasyon artışını destekleyen İngiltere'de yapılmış bazı çalışmalar vardır (79). Çalışmamızda da hastalarda RIA kullanım süresi bir yıldan fazla olanların oranı % 73 idi.

Seksüel yönden aktif genç yaşın, PID riskini arttıran faktörlerden biri olduğu belirtilmekte ve batı ülkelerinde 1960'lardan sonra PID görülme oranında belirgin bir artış olduğu kaydedilmektedir. Özellikle 25 yaş altındaki genç yaş grubunda bu artışın belirgin olduğu ve akut PID'nin genellikle cinsel olarak aktif ve gebe olmayan kadınların hastalığı olduğu belirtilmektedir (80-83). Westrom akut PID'yi 15-19 yaş grubunda, 20-24 yaş grubuna göre üç kez daha fazla olarak tespit etmiştir (84). Ancak çalışmamızda PID tanısı alan kadınların yaş ortalaması 24 olarak bulundu. Toplumumuzun sosyokültürel farklılığı dikkate alındığında; tek eşliliğin ve cinsel

ilişkiye başlamanın daha ileri yaşlarda olması akut PID şikayeti ile başvuran kadınların yaş ortalamasını 20'nin üzerine kaydirmiş olduğu düşüncesindeyiz.

Thomason ve arkadaşları 21 enfeksiyonlu ve 20 sağlıklı kadında yaptıkları araştırmada hastaların % 86'sında kötü kokulu akıntı ve % 71'inde muayene sonucunda da yoğun akıntı tespit etmişlerdir. Hiç bir yakınması olmayan 20 sağlıklı kadının muayenesinde ise normal bulguları kaydetmişlerdir (85). Çalışmamızda üst genital sistem enfeksiyonu tanısı konan 100 hastanın hepsinde vajinal akıntıda artış 28'inde ise kötü kokulu akıntı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise yalnızca iki kadında vaginal akıntıda artış tespit edilirken, hiç birinde kötü kokulu akıntı şikayeti kayıt edilmemiştir. Hastaların diğer semptomları ise; 58'inde adet sancısı, 28'inde adet düzensizliği, 22'inde ise dizüri olarak belirlenmiştir (Tablo 8).

Pelvik hassasiyet ve müköpürülan servisit PID tanısında en önemli iki kriterdir (30,86). Çalışmamızda bu iki kriteri bir arada gösteren hastaların oranı % 84, sadece müköpürülan servisit % 92, pelvik ağrı bulgusu ise % 98'dir. Fizik muayene sırasında hastaların % 45'inde servikal erezyon tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki kadınların 14'ünde adet sancısı, 6'sında adet düzensizliği, 7'sinde dizüri gibi PID için spesifik olmayan semptomlar kayıt edilmiş olup, yalnızca ikisinde vaginal akıntıda artış saptanırken hiçbirinde müköpürülan servisit ve pelvik hassasiyet, kötü kokulu akıntı gibi spesifik bulgular kayıt edilmemiştir (Tablo 8).

Bütün dünyada ve ülkemizde kadın sağlığını tehdit eden enfeksiyonların başında gelen genital sistem enfeksiyonlarında mikroorganizmaların dağılımı, toplumların cinsel aktivite tutumlarına, seks ve vaginal hijyen kurallarına uymalarına ve sosyo-ekonomik yapılaşmalarına göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu enfeksiyonların büyük bir kısmı seksüel geçiş göstermekte ve önemli ölçüde sosyal ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır (67,87).

Genital infeksiyonların %25'inde yalnız aeroplara, %25'inde yalnız anaeroplara ve %50'sinde aerop ve anaeroplara birlikte bulunduğu rapor edilmektedir (14). Brook 1989 yılında 48 hastada yaptıkları çalışmada hastaların %7'sinde yalnızca aerop, %33'ünde yalnızca anaerop ve %60'ında aerop ve anaerop bakterileri birlikte tespit etmiştir (88).

Çalışmamızda da klinik olarak üst genital sistem infeksiyonu ön tanısı alan kadınların % 72'sinin kültüründe saf kültür ya da dominant üreyen mikroorganizmalar saptanmıştır. Bu hastaların %28'inde yalnız anaerop, %19'ünde yalnız aerop mikroorganizmalar ve % 53'ü nde hem aerop hem de anaerop mikroorganizmalar birlikte bulunmuştur (Şekil 2). Buna karşın kontrol grubunun %10'unda etken mikroorganizma üremiştir. Bunların hiçbirinde yalnız anaerop bakteri üremesi saptanmamıştır. Sadece dört kişide aerop ve anaerop birlikte üreme olmuştur (Tablo 9).

Genital sistem infeksiyonlarında çoğu kez normal flora üyesi mikroorganizmalar rol oynadığı için, kültürlerde saf kültür olarak üreyen ya da dominant üreme (3+/4+) gösteren mikroorganizmalar etken patojen olarak kabul edilmektedir (89). Buna göre hastalardan 117'si anaerop, 108'i aerop olmak üzere toplam 225 mikroorganizma suşu izole edilmiş ancak bu suşların %71'i (160 suş) etken kabul edilebilecek yoğunlukta üremiştir. Anaerop bakterilerin 89'unda (%76) ve aerop mikroorganizmaların 71'inde (%65) saf kültür / dominant üreme saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 13'ü anaerop, 35'i aerop toplam 48 mikroorganizma suşu tanımlanmıştır. Ancak bunların % 27'si (13 suş) etken sayılabilecek yoğunlukta üremiştir. Bu sonuçlara göre üst genital sistem infeksiyonu şüphesinde, infeksiyon etkenlerinin belirlenmesi açısından endojen floraya ile kontamine etmeden muayene maddesi olarak kültür yapmanın önemi vardır ($p < 0.005$) (Tablo 10).

Çalışmamızda, üst genital sistem infeksiyonu ön tanılı hastalardan izole edilen anaerop bakterilerin (117 suş), kontrol grubuna göre (13 suş) çok daha fazla sayıda olduğu ve anaerop bakteri sayısı bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu tespit edilmiştir (p <0.05). Ayrıca üreyen anaerop bakterilerin % 76'sı saf ya da dominant üreme gösterirken, kontrol grubunda az da olsa üretilen anaerop suşların ancak %30'unda dominant üreme saptanmıştır (Tablo 10, Şekil 3).

Çalışmamızda hastalarda en sık üreyen bakteri %55 oranı ile *Peptostreptococcus* türleri olmuştur. Bu grup bakteriler içinde en sık izole edilen türler sırasıyla *P. assaccharolyticus* (24 suş), *P. prevotii* (18 suş) ve *P. anaerobius* (13 suş)'dur (Tablo 11). *Peptostreptococcus*'lar içinde *P. assaccharolyticus* suşlarının %87'si ve *P. anaerobius* suşlarının % 69'u hastalardan etken olarak izole edilirken, kontrol grubundan hiç üretilmemişlerdir. *P. prevotii* suşlarının % 77'si hastalardan etken kabul edilebilecek miktarda tesbit edilmiştir (Tablo 11, Şekil 4).

Diğer toplumlarda yapılan çalışmalarda da peptostreptokokların akut PID'li hastaların servikal kültürlerinde ve jinekolojik diğer infeksiyonlarda oldukça yüksek oranda izole edildiği bildirilmektedir (90-93). Özellikle *Peptostreptococcus prevotii*, *P. tetradius* ve *P. anaerobius* yüksek konsantrasyonlarda PID'den izole edilmekte, *P. assaccharolyticus*, *P. magnus*, *P. micros* ve *P. niger* daha az sıklıkta saptanmaktadır (90).

Sweet, 1995 yılında Pennsylvania'da 188 üst genital sistem infeksiyonlu hastada yaptığı çalışmada etken olarak izole edilen anaerop bakteriler içinde en sık peptostreptokokları ve bunların içinde de birinci sırada *P. asaccharolyticus* ve ikinci sırada *P. anaerobius*'u izole etmiştir (62). Çalışmamızda da en sık izole edilen

peptostreptokok türü *P. assaccharolyticus* olup, *P. anaerobius* üçüncü sıklıkta görülen tür olmuştur.

Hasta grubumuzda ikinci derece sıklıkta üreyen bakteriler %29 oranında *Prevotella* türleri olmuştur. Pigmentli Gram negatif anaerop olan bu bakteriler normal vajinal floranın bir üyesi olup, yüzeysel ve derin genital infeksiyonlara neden olurlar. *P. melaninogenica* sağlıklı kadınların florasında az miktarda bulunabilir. Ancak *P. melaninogenica* pelvik infeksiyonlarda önemli rol oynayan etkenlerden biridir (94). Çalışmamızda *P. melaninogenica* kontrol grubundan hiç izole edilmezken, hastalardan izole edilenlerin % 85'i dominant üreme göstermiş, yani etken olarak saptanmıştır. *Porphyromonas asaccharolytica* vaginada kommensal olarak bulunmamasına rağmen vaginal ve pelvik infeksiyonlardan izole edilmektedir (94). Hasta grubunda üçüncü sıklıkta *P. asaccharolytica* ürerken, kontrol grubunda bu bakteri çok az sayıda ve yoğunlukta üremiştir (Tablo 11, Şekil 4).

Başta *Prevotella bivia* ve *Prevotella disiens*, *Prevotella corporis* ve *Bacteroides levii* olmak üzere pigmentli *Prevotella* ve *Porphyromonas* türleri, *B. ureolyticus* önemli genital sistem infeksiyon etkenleri olarak bildirilmektedir (25,81,87,95-97). Çalışmamızda ise; *P. bivia* ve *P. disiens* türleri etken olarak saptanan *Prevotella* türleri içinde *P. melaninogenica* 'dan sonra gelmiştir. *P. bivia* ve *P. disiens* (sadece bir suş hariç) türleri kontrol grubunda hiç saptanmamıştır. Hastaların 7'sinde *B. ureolyticus* grup *Bacteroides* türü bakteri izole edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu grup bakteriler saptanmamıştır.

Çalışmamızda fakültatif anaerop mikroorganizmalar içinde *E. coli* % 67 ile hastalardan en fazla izole edilen tür olup, ikinci sıklıkta % 58 ile *Candida* türü mayalar ve üçüncü sıklıkta % 47 ile koagülaz negatif stafilokoklar olmuştur. Hastalarda dominant olarak üreyen diğer fakültatif anaerop bakteriler ise; *S. aureus*,

β - hemolitik *streptococcus*, *Klebsiella*, *Proteus* ve *G. vaginalis* olmuştur (Tablo 12, Şekil 5).

Egwari ve arkadaşlarının jinekolojik infeksiyonlu 80 kadında yaptıkları çalışmada aerop bakteriler içinde en sık *E. coli*, ikinci sıklıkta KNS'ları izole etmişlerdir (96). Gupta ve arkadaşları yaptıkları çalışmada birinci sırada *E. coli*, ikinci sırada *Klebsiella*, daha sonra sırası ile *S. faecalis*, *Proteus* ve KNS'ları izole etmişlerdir (98). İzole edilen aerop bakteriler yönünden diğer çalışmaların sonuçları ile benzer sonuçlar alınırken, çalışmamızda üst genital sistem infeksiyonu etkeni olarak *Candida*'ların yer alması dikkat çekicidir.

Anaerop mikroorganizmaların yaptığı infeksiyonların çoğu polimikrobiyaldir. Bu infeksiyonların etiolojisinde infeksiyonun geliştiği sistemin normal florası oldukça önemli rol oynar (13,14). Akut PID'de sıklıkla polimikrobiyal bir hastalık olup, hastalığa neden olan mikroorganizmalar serviks ve vajenin normal florasında bulunan mikroorganizmalardır. Aerop ve anaerop mikroorganizmalar da sıklıkla birlikte etken olarak bulunurlar. Çalışmamızda hasta grubumuzda etken kabul edilen yoğunlukta bakteri üremesi görülen hastaların sayısı 72'dir. Bu 72 hastanın % 21'inde tek bakteri türü izole edilirken % 79'unda polimikrobiyal üreme saptanmıştır. Bakterilerin birlikte bulunma durumu incelendiğinde; hastaların % 43'ünde iki farklı etken, % 29'unda üç farklı etken, % 7'sinde ise dört farklı etken bakteri türünün bir arada ürediği görülmüştür (Tablo 13).

Yavuzdemir ve ark, vajinal akıntısı olan 118 hastanın 26'sında birden fazla etken olduğunu saptamışlardır (99). Arıkan ve ark. 52 olgunun 3'ünde vaginal akıntının polimikrobiyal olduğunu gözlemlemişlerdir (100). Benzer şekilde yapılan birçok çalışmada üst genital sistem infeksiyonlarının polimikrobiyal olduğunu göstermektedir (92,101,102).

PID'de semptom ve bulguların çok değişik olabilmesi nedeniyle tanı koymak zordur. Hafif semptomlarla seyreden çoğu hasta tanı konup tedavi edilemediğinden ileri yıllarda hastalığın komplikasyonu ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle üreme çağında pelvik ağrı ile gelen her kadında ayırıcı tanıda PID akla gelmelidir. Tanıda altın standart laparoskopidir (74). Kesin tanı laparoskopi yapılarak Fallop tüpleri ve pelvik organların incelenmesi ile konur. Ancak laparoskopi pratik bir tanı yöntemi değildir. Bu nedenle tedaviye çoğu kez klinik bulgulara dayanarak başlanır. PID'li hastaların tedavisinde genelde antianaerop ilaçlar olarak metronidazol veya klindamisin ile ampirik tedaviye başlanmaktadır. Ancak PID'li hastaların çoğunda tedavi sonrası oldukça yüksek oranda nüksler görülmektedir (36,37). Bu nedenle etkene bağlı olmadan yapılan ampirik tedavi ve nüksler dirençli anaerop bakterilerin oranının artmasına neden olmaktadır. Rutin olarak anaerop bakterilere antibiyotik duyarlılık deneylerinin yapılması önerilmese de, en azından bölgesel olarak direnç durumlarının bilinmesi ile uygun ampirik tedaviye başlanması sağlanarak, bakterilerin direnç kazanması önenebilir.

Üst genital sistem infeksiyonları ve servisitlerde en sık etken olan *Peptostreptococcus*, *Prevotella* ve *Porphyromonas* türlerinin antimikrobik ajanlara duyarlılıkları değişmektedir. *P. bivia* ve diğer *Prevotella* türlerinin yüksek düzeyde β -laktamaz oluşturduğu pek çok kaynakta bildirilmiştir (103-107). Diğer çalışmalarda da β -laktamaz oluşturan bakteriler, imipenem, meropenem gibi karbepenemlere, kloramfenikole, beta laktamaz inhibitörlü antibiyotiklere, klindamisin ve metronidazole genelde duyarlı olarak bulunmuşlardır (107,108). Çalışmamızda üst genital sistem infeksiyonlu hastalardan izole edilen pigmentli anaerop Gram negatif çomaklar % 5 oranında penisiline ve sefoksitine dirençli bulunurken, imipenem, klindamisin ve metronidazole direnç bulunmamıştır (Tablo 13, Şekil 6).

Johnson ve ark. pigmentli Gram negatif çomak kökenlerinin penisiline % 9 oranında dirençli olduğunu saptamışlardır (109). Nord ve ark. ise; pigmentli Gram negatif çomak kökenlerinde sefoksitin direnci tespit etmemişlerdir (110). Yurdumuzda ise Bahar pigmentli Gram negatif çomaklarda % 4 oranında sefoksitin direnci bulurken, hiç birinde imipenem, klindamisin ve metronidazol direnci bildirmemiş olup (111) çalışmamızda da benzer sonuçlar alınmıştır.

Pigmentsiz safraya duyarlı *Prevotella* türlerinde giderek artan direnç bildirilmektedir (104-106). Çalışmamızda pigmentsiz safraya duyarlı Gram negatif anaerop çomaklarda % 69 oranında penisiline, % 31 oranında sefoksitine direnç saptanırken, kökenlerin hepsi imipenem, klindamisin ve metronidazole duyarlı bulunmuştur (Tablo 14, Şekil 6).

Yurdumuzda yapılan bir çalışmada pigmentsiz safraya duyarlı Gram negatif çomaklarda % 94 oranında penisilin G direnci ve % 66 oranında sefoksitin direnci bildirilmiştir (111). Çalışmamızla benzer şekilde diğer antibiyotiklere direnç tespit edilmemiştir.

Üst genital sistem infeksiyonlu hastalardan izole edilen peptostreptokok kökenlerinin % 13'ü klindamisine, % 21'i metronidazole dirençli olarak saptanırken hepsi penisiline, sefoksitine ve imipeneme duyarlı bulunmuşlardır (Tablo 15, Şekil 6). Peptostreptokokların genelde metronidazole dirençli olduğu bildirilmektedir.

Bu bakterilere Aldridge ve ark. penisilin direnci tespit etmediklerini bildirmişlerdir (112). Yurdumuzda ise Bahar bakteriyel vajinozlu hastalardan izole ettiği 104 peptostreptokok kökeninin hiç birinde penisilin direnci tespit etmemişlerdir (111). Çalışmamızda da benzer şekilde 48 peptostreptokok suşunun hiçbirinde penisilin direnci tespit edilmemiştir. Ancak İspanya'da peptostreptokoklara % 95 oranında penisilin direnci saptanmıştır (105).

Peptostreptokok kökenlerine karşı sefalosporinlere direnç konusunda yurt dışındaki çalışmaların sonuçları penisilinlerde olduğu gibi farklılık göstermektedir. Baquero ve Reig %10.5 oranında sefoksitin direnci bildirmişlerdir (105). Nord ve ark. ise peptostreptokok türlerini sefoksitine duyarlı bulmuşlardır (113). Yurdumuzda da sefoksitin direnci bildirilmemiş olup (111) bizim çalışmamızla benzerdir.

İmipenem direnci oldukça nadir olup bizim çalışmamızda da imipeneme dirençli peptostreptokok tespit edilmemiştir. Yurdumuzda Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılan çalışmada da çeşitli klinik örneklerden izole edilen peptostreptokoklarda imipenem direnci tespit edilmemiş olup, çalışmamızla uyumludur (114).

Peptostreptokoklarda klindamisin direnci İspanya'da yapılan bir çalışmada % 19 olarak bulunurken Japonya'da yapılan bir çalışmada klindamisin direnci tespit edilmemiştir (105,108). Yurdumuzda ise klindamisin direnci bakteriyel vajinozis etkeni bakterilerde % 16 olarak bulunurken, çeşitli klinik örneklerden izole edilen peptostreptokoklarda % 14 olarak bildirilmiştir (111,114). Çalışmamızda klindamisin direnci yukardaki verilerle uyumludur.

Peptostreptokoklarda denenen antibiyotikler içerisinde en fazla direnç metronidazole karşı tespit edilmiştir. Baquero ve Reig % 5.5 oranında direnç bildirmişlerdir (105). Yurdumuzda ise yapılan çalışmalarda metronidazol direnci % 13 ve %12 olarak tespit edilirken (111,114), çalışmamızda daha yüksek oranda metronidazol direnci saptanmıştır.

Özetle anaerob bakterilerden Gram negatif çomaklar penisilin ve sefoksitine dirençli, imipenem, klindamisin, ve metronidazole duyarlı olarak bulunurken, Gram pozitif koklar tam tersine klindamisin ve metronidazole dirençli, penisilin, sefoksitin ve imipeneme duyarlı bulunmuşlardır.

Üst genital sistem infeksiyonlarında etiyolojik tanının yapılamadığı durumlarda yoremizde imipenem ile ampirik tedaviye başlanması uygun görünmektedir. Ancak uzun vadede imipenemin tek antimikrobiyal ajan olarak kullanılması da zaman içinde direnç gelişimine neden olabilir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarına göre; aerop kültürde üreme olmadığı takdirde Gram negatif çomaklarda penisilin ve sefoksitin, Gram pozitif koklarda metronidazol direnci daha sık görüldüğü göz önüne alınırsa, kullanılacak antibiyotiğin seçiminde Gram boyama faydalı olabilir. Bu şekilde etken mikroorganizma Gram pozitif veya Gram negatif olarak ayırt edildiğinde, metronidazol veya beta-laktam grubu antibiyotiklere yönlendirme sağlanarak direnç gelişiminin önüne geçildiği gibi, etkin bir ampirik tedavi yapılabilir.



SONUÇLAR

1. Üst genital sistem infeksiyonu tanısı alan kadınların yaş ortalaması 24 olarak bulunmuştur. Bu sonucun toplumumuzun sosyokültürel farklılığından kaynaklandığı ve bu farklılığın PID şikayeti ile başvuran kadınların yaş ortalamasını 20'nin üzerine kaydırıldığı düşünülmüştür.
2. Hasta grubunu oluşturan 100 kadının 72'sinde etken mikroorganizma izole edilmiştir. Bu 72 hastanın % 28'inde anaerop, % 19'ünde aerop ve % 53'ünde ise aerop ve anaerop mikroorganizmalar birlikte etken olarak izole edilmiştir.
3. Üst genital sistem infeksiyonu şüphesi ile hastalardan alınan 100 klinik materyalin % 58'inden, kontrol grubunu oluşturan 50 sağlıklı kadından alınan klinik materyalin % 8'inden etken olarak anaerop bakteriler üremiştir.
4. Hasta grubunda anaerop bakteri üretilen toplam 58 kültürden 38'inde aerop ve anaerop bakteriler birlikte üreyerek polimikrobiyal özellik gösterirken, 20'sinde yalnız anaerop bakteriler üremiştir.
5. Hastalarda üretilen anaerop bakterilerin (117 suş) kontrol grubuna göre (13 suş) çok daha fazla sayıda olduğu ve anaerop bakteri sayısı bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$).
6. Üreyen 117 anaerop bakterinin % 76 saf ya da dominant üreme göstermiştir.
7. En fazla üreyen anaerop bakteri *P. asaccharolyticus*'dur.
8. En fazla üretilen aerop bakteri ise *E. coli* 'dir.
9. Hastalarda etken kabul edilebilecek miktarda üreme saptanan 72 kültürün % 21'inde tek tür mikroorganizma, % 43'ünde iki tür mikroorganizma, % 29'unda üç tür ve % 7'sinde dört tür mikroorganizma birlikte üremiştir.

10. Üst genital sistem infeksiyonu şüphesinde endojen flora ile kontamine etmeden muayene maddesi olarak kültür yapmanın etiyolojik ajanın saptanması açısından önemi vardır ($p < 0.005$).
11. Hastalardan izole edilen pigmentli anaerob Gram negatif çomaklar % 5 oranında penisiline ve sefoksitine dirençli bulunurken, imipenem, klindamisin ve metronidazole direnç tespit edilememiştir.
12. Pigmentsiz Gram negatif çomaklarda % 69 penisiline, % 31 oranında sefoksitine direnç bulunurken, kökenlerin hiçbirinde imipenem, klindamisin ve metronidazole direnç tespit edilmemiştir.
13. Peptostreptokoklarda % 21 metronidazol, % 13 klindamisin direnci bulunurken, imipenem, sefoksitin ve penisiline direnç tespit edilmemiştir.
14. Yöremizde üst genital sistem infeksiyonu ön tanılı hastaların aerob kültüründe üreme olmaması koşulu ile direkt mikroskopisinde Gram negatif çomaklar saptandığında; metronidazol, klindamisin veya imipenem, Gram pozitif koklar görüldüğünde ise; penisilin, sefoksitin veya imipenemle ampirik tedaviye başlanılabilir.

ÖZET

Yöremizde kadın üst genital sistem infeksiyonlarında anaerop bakterilerin rolünü belirlemek ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık profillerini saptayarak ampirik tedaviye yön vermek amaçlanmıştır.

Klinik semptom ve bulgularına göre üst genital sistem infeksiyonu tanısı konan 100 hastadan ve 50 sağlıklı kadından alınan endoservikal sürüntü örneğinden aerop ve anaerop kültürler yapılmıştır.

Hastaların 72'sinin kültüründe patojen mikroorganizma üremiştir. Bunların 20 (% 28)'sinden anaerop, 14 (% 19)'ünden aerop ve 38(% 53)'inden hem aerop hem de anaerop bakteriler izole edilmiştir. Hastalardan üretilen anaerop bakterilerin sayısı kontrol grubuna göre önemli olarak daha fazla bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışmamızda üst genital sistem infeksiyonu tanılı hastalarda anaerop bakterilerin önemli bir rol oynadığı ve miks infeksiyon yaptığı belirlenmiştir.

Hastalardan izole edilen pigmentli Gram negatif çomaklarda % 5 penisilin ve sefoksitin direnci, pigmentsiz Gram negatif çomaklarda % 69 penisilin ve % 31 sefoksitin direnci tespit edilirken, imipenem, klindamisin ve metronidazole direnç bulunmamıştır. Peptostreptokoklarda ise, % 21 metronidazol, % 13 klindamisin direnci bulunurken, imipenem, sefoksitin ve penisilin direnci tespit edilmemiştir. Bu sonuçlara göre yöremizde üst genital sistem infeksiyonu ön tanılı hastalarda imipenem ampirik tedavide kullanılabilir. Ayrıca aerop üreme saptanamayan örneklerin mikroskopisinde Gram negatif çomaklar görüldüğünde; metronidazol, klindamisin veya imipenemle, Gram pozitif koklar görüldüğünde ise; penisilin, sefoksitin veya imipenemle ampirik tedaviye başlanabilir.

SUMMARY

The present study was carried out to establish the role of anaerobic bacteria in upper genital tract infections of women and to determine the profile of sensitivities to antibiotics so that it can guide to the empirical treatment.

Aerobic and anaerobic cultures were done from endoservical specimens of 100 patients with diagnosis of upper genital tract infections according to clinical symptoms and findings and 50 healthy control women.

Pathogen microorganisms have been determined in 72 percent of patient's specimens. Only anaerobic bacteria have been recovered from 20 (27.7 %), only aerobic bacteria from 14 (19.4 %) and both aerobes and anaerobes from 38 (52.7 %) of the 72 specimens. The number of anaerobic bacteria isolated from patients was found to be significantly higher than those from healthy women ($p < 0.05$).

This study revealed that anaerobic bacteria play significant role and cause mixed infections in women with upper genital tract infections. The resistance rates of the pigmented Gram negative bacilli were 5 % for both penicillin and cefoxitin while these rates were 69 % for penicillin and 31 % for cefoxitin in the nonpigmented Gram negative bacilli. Resistance to imipenem, clindamycin and metronidazole were not recorded for both pigmented and nonpigmented Gram negative bacilli. For peptostreptococci, the resistance rates were found to be 21 % for metronidazole and 13 % for clindamycin but resistance to imipenem, cefoxitin and penicillin were not recorded.

Our results indicate that imipenem may be an advantage for initial empirical treatment in patients suspected upper genital tract infections in our region. Also we can suggest that if Gram negative bacilli were seen on Gram smears without aerobic growth metronidazole, clindamycin or imipenem may be useful for the empirical treatment. On the other hand penicillin, cefoxitin or imipenem can be effective empirically if Gram positive cocci were seen microscopically without aerobic growth.

KAYNAKLAR

1. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 169 (2):450-6,1983
2. Holmes KK. Non-specific vaginosis. *Scand J Infect Dis* 26:110-4, 1981.
3. Hallen A. Anaerobic curved rods in vaginitis. *Lancet* 2:1353-4, 1981.
4. Finegold SM. Review of early research on anaerobes. *Clin Infect Dis* 18 (Suppl): 248-9, 1994.
5. Hill GB. Anaerobic flora of the female genital tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 324-31, 1991.
6. Eschenbach DA. Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric gynecologic infection. *Clin Infect Dis* 16 (Suppl 4): 282-7,1993.
7. Finegold SM. Overview of clinical important anaerobes. *Clin Infect Dis* 20(suppl 2): 205-7, 1995.
8. Summanen P, Baron EJ, Citron DM, Strong CA, Wexler HM, Finegold SM (ed). *Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual*. 5th ed. Star Publishing Company, Belmont, California,1993,137-140.
9. Ballows A, Hausler WS, Herman KL, Isenberg H, Shadomy NJ. General processing of specimens for anaerobic bacteria. *Manual of Clinical Microbiology*. In Balows A (ed). 1991,488-504.
10. Summanen P, Baron EJ, Citron DM, Strong CA, Wexler HM, Finegold SM. *Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual*. 5th ed. Star Publishing Company Belmont, California,1993.
11. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schrenckenberger PC, Winn WC. *Diagnostic Microbiology*, Lippincott, Philadelphia, 1997, 709-84.

12. Beaman L. The role of oxygen and its derivatives in microbial pathogenesis and host defense. *Annu Rev Microbiol* 38:27-48, 1984.
13. Hentges DJ. The anaerobic microflora the human body. *Clinical Infectious Diseases*, Finegold SM (ed), Chicago, 1993,175-180.
14. Jawetz E, Melnic JL, Adelberg E, Brooks GF, Butel JS, Ornston LN (eds). *Medical Microbiology*, Appleton-Lange, A Simon-Schuster Company, USA,1995,251-255.
15. Finegold SM, George WL, Mulligan ME. *Anaerobic Infections. Disease A Month Classic*. Chicago, London, 1986, 7-23
16. Göksu M, Üstün M. *Kadın Hastalıkları*, Novak, Mentesh Kitapevi, İstanbul, 1985, 846-50.
17. Yıldırım M. *Klinik Jinekoloji*. Yargıçoğlu Matbaası, Ankara, 1985,132-151.
18. Bal Ç. Vajinal sekresyonların bakteriyolojik açıdan değerlendirilmesi. *T Mikrobiyol Cem Derg* 23:172-8,1993.
19. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM. Prevalence of hydrogen peroxide-producing lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 27: (2),251-5,1989.
20. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Processing clinical specimens for anaerobic bacteria isolation and identification procedure. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*, 9th ed, Mosby Year Book Inc, Missouri. 1994, 474-494.
21. Glask RP: Vaginal colonization by bacteria and yeasts. *Am J Obstet Gynecol* 158:993-5,1988.
22. Mardh PA: The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gynecol* 165(4);1163-6,1991.

23. Eschenbach DA. Cervicitis and endometritis. : Infectious Diseases. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds, 1th ed., Saunders Comp, Philadelphia, 1992,1037-63.
24. Çolak H. Servisit ve endometrit. Enfeksiyon Hastalıkları. Willke A, Söyletir A, Doğanay M (eds), Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul; 1996, 943-5.
25. Eschenbach DA. Pelvic infectious and sexually transmitted diseases. Danford's Obstetric and Gynecology 6th ed. Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds), JB Lippincott Com, Philadelphia, 1994, 933-40.
26. Kauffman DW, Watson J, Resenberg L. The effects of different types of intrauterine device in the risk of pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol, 62-65,1983.
27. Westorm L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and it's consequences in industrialized countries. Am J Obstet Gynecol. 138:880-3,1980.
28. Bell TA, Holmes KK: Age of specific risks of syphilis gonorrhoeae and hospitalized PID in sexually experienced US women. Sex Transm Dis 11:291-5,1984.
29. Kabukçu A, Yüce K. Pelvik inflamasyon Hastalığı. İlaç ve Ted Derg 7(2):3-8,1994.
30. Mamıkoğlu L. Jinekolojik ve obstetrik enfeksiyonlar. Antimik Ted Bült 2:12-16,1998.
31. Mercan K, Önderoğlu LS, Üstay K, Akarın R. Pelvik inflamatuvar hastalık (PID). T İlaç ve Ted Derg 4(3):16-20,1991.

32. Honore HH. Pathology of the fallopian tube: In: Tox H. ed. Hannies and Taylor Obstetrical and Gynecological Pathology, Edinburg: Churchill Livingstone;479,1987.
33. Ramzy I: Essentials of Gynecologic and Obstetric Pathology. Norwalk CT, Appleton Centry-Crofts,211,1983.
34. Köseoğlu F, Akarın R, Yücel I, Üstay K. Pelvik inflamatuvar hastalık. İlaç ve Ted Derg. 5(1),8-12,1992.
35. Blackwell AL, Fox AR, Philips I, Barlow D: Anaerobic vaginosis (non specific vaginitis)clinical, microbiological and therapeutic findings. Lancet 2:1379,1983.
36. Thomason JL, Gelbart SM, Scaglione NJ: Bacterial vaginosis: Current review with indications for asemptomatic therapy. Am J Obstet Gynecol. 165(4),1210-81,1991.
37. Leblebicioğlu H. Antianaerop tedavi. IV Antimikrobik kemoterapi günleri, Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No: 37 1999,88-97.
38. Cuchural GJ, Tally FP, Jacobus NV, Cleary T, Finegold SM. Comparative activities of newer β -lactam agents against members of the B. fragilis group. Antimicrob Agents Chemother 34:479-82,1990.
39. Rosenblatt JE: Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Antibiotics in Laboratory Medicine, 1th ed. Lorian V(ed): Williams and Wilkins Waverly Co. 1996,112-21.
40. Gürler N: Antibiyotik duyarlılık testlerinde sorunlar. Anaerop mikroorganizmalar Antibiyotik duyarlılık testlerinin standardizasyonu çalışma grubu. Antibiyotik duyarlılık testlerinin standardizasyonu toplantısı kitabı 65-9,1997.

41. Tunçkanat F. Anaerop bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri. ANKEM Derg. 13(3):325-31,1999.
42. Gürler N. Anaerop bakterilerde kısıtlı antibiyogram. IV. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No: 37 1999,126-130.
43. National Committee for Clinical Laboratory Standarts: Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria,4th ed. Approved Standart M11-A4, National Committee for Clinical Laboratory Standarts, Villanova, Pa,1997.
44. Gürler N. Anaerop bakterilerin duyarlılık deneyleri. ANKEM Derg,10:229-33,1996.
45. Jorgensen JH, Redding JS, Howell AW. Evaluation of broth disk elution methods for susceptibility testing of anaerobic bacteria with newer beta lactam antibiotics. J Clin Microbiol 23(3),545-7,1986.
46. Wexler HM, Molitoris E, Jashnion F, Finegold SM. Comparasion of spiral gradient and conventional agar dilution for susceptibility testing of anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 35:1196,1991.
47. Finegold SM. Anaerobes: Problems and controversies in bacteriology, infections and susceptibility testing. Rev Infect Dis, 12(Suppl 2): 223,1990.
48. Moosden DJ,Abound CJ, Mc Caffrey IMB. Comparison of Gram stained smears prepared from blind vaginal swabs with those obtained at speculum examination for the assesment of vaginal flora. Br J Obstet Gynecol 103:1105-1108,1996.
49. Sebald M: Genetic basis for antibiotic resistance in anaerobes. Clin Infect Dis 18 (Suppl 4) 297-300,1994.
50. Mamal Torun M. Anaerop bakterilerde direnç mekanizmaları, IV. Antimikrobik kemoterapi Günleri, Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No: 37 1999,105-117.

51. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı, Şafak Matbaacılık, İzmir, 1992, 88-99.
52. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases 1th ed. Saunders Comp, Philadelphia, 1992.
53. Nvelebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive age women in the United States. *Obstet Gynecol* 86:764-9, 1995.
54. Altınok AT, Gezer A. Kadınlarda genital akıntılar ve tedavileri. *ANKEM Derg*, 8(3), 269-74, 1994.
55. Levison ME, Corman LC, Carrington ER, Kaye D. Quantative microflora of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 27(1) 80-5, 1977.
56. Levison ME, Trestman I, Floro CN. Quantitative bacteriology of the vaginal flora. *Am J Obstet Gynecol* 133 (2), 139-141, 1979.
57. Keith CG, Berger GS, Edelman DA. On the causation of PID. *Am J Obstet Gynecol* 149:215-24, 1984.
58. Di Rosa R, Mastrantio P. Anaerobic bacteria and gynecologic infections. *Recenti Prog Med* 84(11):794-800, 1993.
59. Eschenbach DA. Bacteriel vaginosis and anaerobes in obstetric-gynecologic infection. *Clin Infect Dis* 4 (Suppl 16):282-7, 1993.
60. Peipert JF, Montagno AB, Cooper AS, Surg CJ. Bacteriel vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 177 (5): 1184-7, 1997.
61. Eschenbach DA, Buchanon TH, Pollock HM. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 293:166, 1975.
62. Sweet RL. Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease. 20 (Suppl 2):271-5, 1995.

63. Hillier SL, Kiviat NB, Haves SE, Hasselquist MB, Essenbach DA. Role of bacterial vaginosis associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol.* 175 (2);435-41,1996.
64. Paavonen J, Teisola K, Heinonen PK. Microbiological and histopathological finding in acute pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynecol.* 94:454-60,1987.
65. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 158:819-28,1988.
66. Hillier SI. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 169:455-458,1993.
67. Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP, Johnson D. Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol.* 170:1008-17,1994.
68. Eschenbach DA. Acute pelvic inflammatory disease. *Gynecology and obstetrics.* Sciarra JJ (ed).:JB Lippincott Com ,Philaelphia,1992.
69. Cooper MD, Mc Graw PA, Melly MA. Localization of gonococcal lipopolysaccharide and yeast relationship to toxic damage in human fallopian tube mucosa. *Infect Immunol.* 51:425-30,1986.
70. Jayanetra P, Kongmuang U, Vorachit M, Benchakan V. Aerobic and anaerobic cervical flora of healthy Thai women. *Int J Gynaecol Obstet* 17 (1):19-22,1979.
71. Bartlett JG, Moon NE, Goldstein PR, Goren B, Ondedonk AB, Polk BF. Cervical and vaginal bacterial flora: ecologic niches in the female lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol* 15;130 (6):651-8,1978.
72. Weström L, Bengtsson LP, Mardhpa S. The risk of pelvic inflammatory disease in women using intrauterine contraceptive devices as compared to non-users. *Lancet* 31:221-4,1976.

73. Pap-Akeson M, Solheim F, Thorbert G, Akerlund M. Genital tract infection associated with the intrauterine contraceptive device can be reduced by inserting the threads into the uterine cavity. *British J Obstet Gynecol* 99:676-9,1992.
74. Henderson SR. Pelvic actinomycosis associated with intrauterine devices. *J Reprod Med* 39:585-7,1994.
75. Burkman R, Schlesselman S, Mc Caffrey L. The relationship of genital tract actinomycetes and the development of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 143:585-9,1982.
76. Marino L, Concia E, Riccardi A, Sciarra E, Marone P, Bolis PF. Vaginal and endocervical bacterial contamination in IUD users. *Clin Exp Obstet Gynecol* 11 (1-2):43-8,1984.
77. Leslie DE, Garland SM. Comparison of immunofluorescence and culture for the detection of *A. israelii* in wearers of intrauterine contraceptive devices. *J Med Microbiol* 35:224-8,1991.
78. Chatwani A, Hanjani SA. Incidence of actinomycosis associated with intrauterine devices. *J Reprod Med* 39:585-7,1994.
79. Karademir A, Tunçkanat F, Günalp A. RIA kullanımına bağlı olarak gelişen pelvik aktinomikoz olgularından *Actinomyces* türleri izolasyonunda seçici bir besiyeri kullanılması. *Mikrobiyol Bül* 32:29-42,1998.
80. Westrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol* 138:880,1980.
81. Washington AE, Cates W, Zardi AA. Hospitalization for pelvic inflammatory disease; Epidemiology and trends in the United States 1975 to 1981. *Jama* 251:2529,1984.

82. Washington AE, Aral SO, Hanssen WP, Grmes DA, Holmes KI. Assessing risk for pelvic inflammatory disease and its sequelae. *Jama* 226(18): 2581-6,1991.
83. Blyte MJ. Pelvic inflammatory disease in the adolescent population. *Semin Pediatr Surg* 7 (1): 43-51,1998.
84. Westorm L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 121:707,1975.
85. Thomason JL, Gelbart SM, Anderson RJ, Walt AK, Osypowski PJ, Broekhuizen FF. Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 162:155-8,1990.
86. Kalin JG, Walker CK, Washington AE, Landers DV, Sweet RL. Diagnosing pelvic inflammatory disease. *Jama*. 266(18);2594-2603,1991.
87. Kasprowicz A, Bialecka A. *G. vaginalis* infections of reproductive organs. *Med Dows Microbiol* 45(2):199-203,1993.
88. Brook I. Anaerobic bacteria in suppurative genitourinary infections. *J Urol* 141(4):889-93,1989.
89. Brunham RC, Binns B, Guilon F. Etiology and outcome of acute pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 158:510-7,1988.
90. Murdoch DA, Mitchelmore IJ, Tabaqchali S. The clinical importance of Gram positive anaerobic cocci isolated at st. Bartholomew's Hospital. London in 1987. *J Med Microbiol* 41:36-8,1994.
91. Katranuschkova N. Pathogenic significance of anaerobic bacteria in female genital tract. *Infection* 8 (Suppl 2): 198-201,1980.
92. Figuera-Damion R, Angel-Muller E, Sosa Gonzales I, Arredondo-Gorcias JL. Gynecologic and obstetric infections caused by aerobic bacteria. *Ginecol Obstet Mex* 60:162-170,1992.

93. Moberg PJ, Gottlieb C, Nord CE. Anaerobic bacteria in uterine infection following first trimester abortion. Eur J Clin Microbiol 1(2):82-6,1982.
94. Duerden BI. Black pigmented Gram negative anaerobes in genitourinary tract and pelvic infections. Fems Immunol Med Microbiol 6(2-3):223-7,1993.
95. Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 169:455-8,1993.
96. Egwari L, Rotini VO, Abudu OO, Coker AO. A study of the anaerobic bacterial flora of the female genital tract in health and disease. Cent Afr J Med 41(12):391-7,1995.
97. Wassert JN, Bell TA, Kiviat NB. Microbial causes of proven pelvic inflammatory disease and efficacy of clindamycin and tobramycin. Ann Intern Med 104:187-193,1986.
98. Gupta BK, Kumar R, Sofat R, Khurana S. The role of *G. vaginalis* in non-specific vaginitis in intra uterine contraceptive device users. Indian J Pathol Microbiol. 41 (1):67-70,1998.
99. Yavuzdemir Ş, Bengisun S, Güngör Ç, Çiftçioğlu N, Özenci H, Vardar G: Vajinal akıntısı olan kadınlarda *G. vaginalis*, Mikoplazma, Üreaplazma, *T. vaginalis*, maya ve *N. gonorrhoeae* ve diğer bakterilerin sıklığı. Mikrobiyol Bült. 26:139-148,1992
100. Arıkan S, Tunçkanat F, Günalp S, Ergüven S, Günalp A. Vajinal akıntı yakınmasıyla başvuran hastalarda etkenlerin mikrobiyolojik olarak değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bült. 31:103-111,1997.
101. Aldridge KE. The occurrence, virulence and antimicrobial resistance of anaerobes in polymicrobial infections. Am J Surg. 169 (Suppl 5A):2-7,1995.

102. Creatsas GK, Pavtalos MP, Kaumantakis E, Zolotas J, Kaskarelis DB. Bacteriologic aspects of pelvic inflammatory disease in gynecologic patients. *Gynecol Obstet Invest.* 13(1):2-8,1982.
103. Appelbaum PC, Spangler SK, Jacobs MR. Susceptibilities of 394 *B. fragilis*, non *B. fragilis* group *Bacteroides* species and *Fusobacterium* species to newer antimicrobial agents, *Antimicrob Agents Chemother.* 35:1214-17,1991.
104. Appelbaum PC, Splanger SK, Jacobs MR. Evaluation of two methods for rapid testing for beta-lactamase production in *Bacteroides* and *Fusobacterium*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1:47-49,1990.
105. Baquero F, Reig M. Resistance of anaerobic bacteria to antimicrobial agents in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 11:1016-20,1992.
106. Blanchini H, Fernandez CLB, Bantar C, Smayevsky J. Trends in antimicrobial resistance of the *Bacteroides fragilis* group: A 20 year study at a medical center in Buenos aires. *Argentina Clin Infect Dis.* 25(Suppl 2):268-9,1997.
107. Brook I, Frazier EH, Thomas RL. Aerobic and anaerobic microbiologic factors and recovery of beta-lactamase producing bacteria from obstetric and gynecologic infection. *Surg Gynecol Obstet,* 172:138-141,1991.
108. Puapermposiri S, Watanabe K, Katq N, Ueno K. In vitro activities of 10 antimicrobial agents against bacterial vaginosis associated anaerobic isolates from pregnant Japanese and Thai women. *Antimicrob Agents and Chemother.* 41(10):2297-8,1997.
109. Johnson CC, Wendeler M, Levison ME. In vitro susceptibilities of oral pigmented *Bacteroides* species to trospectomycin and other selected antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 16:97-100,1985.

110. Nord CE, Lindqvist L, Olsson Liljequist B, Tuner K. Beta-lactamases in anaerobic bacteria. Scand J Infect Dis. 46:57-59,1985
111. Bahar H. Bakteriyel vajinozisde anaerop bakterilerin rolü. Uzmanlık tezi, Cerrahpaşa Tıp Fak, 1998.
112. Aldigre KE, Ashcraft DS, Bowman KA. Comparative in vitro activities of trovofloxacin and other antimicrobials against clinically significant anaerobes. Antimicrob Agents Chemother. 41(2):484-8,1997.
113. Nord CE, Lindmark A, Persson I. Susceptibility of anaerobic bacteria to meropenem. J Antimicrob Chemother. 24 (Suppl A):113-14,1989.
114. Mamal Torun M. cerrahpaşa Tıp fakültesindeki klinik örneklerden üretilen anaerop bakterilerin antimikrobiklere direnç oranları. Anaerop Haber, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, 3:3,1999.
115. Jones BM, Geary I, Alawattega AB. In vitro in vivo activity of metronidazole against G. vaginalis, Bacteroides spp and Mobilincus spp in bacterial vaginosis. J Antimicrob Chemoter. 34:1597-9,1990.