SERVİKAL VE VAJİNAL YAYMALARLA TRICHOMONAS VAGINALIS'İN İNCELENMESİ

EXAMINATION OF TRICHOMONAS VAGINALIS WITH CERVICAL AND VAGINAL SMEARS

ZEHRA SAFİ

Hacettepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Biyoloji Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

1998

Sevgili

Aileme ve

Hocama,

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma jürimiz tarafından BİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda BİLİM UZMANLIĞI tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Dr. Emir Cansunar

Üye : Prof.Dr. M.Sinan Beksaç

Üye (Danışman) : Doç.Dr. Şayeste Demirezen

ONAY

Bu tez .... / ... / 1998 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

.... / ... / 1998

Prof.Dr. Seyfi KULAKSIZ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

ÖZET

Bu çalışmada 400 hastadan alınan vajinal ve servikal örnekler Papanicolaou boyama yöntemi ile boyanıp, sitolojik olarak incelenmiştir. İncelenen bu 400 örneğin 20'sinde (%5)***Trichomonas vaginalis*** 'in trofozoit formları saptanmıştır. ***T.vaginalis*** saptanmış yaymalarda parazit, oval, yuvarlak ve armut şekillerde ve de kamçısız olarak görülmüştür. Bazı ***T.vaginalis*** 'lerin epitel hücreleri ile bağlantı kurarak onlara tutunduğu ve parazit hücre zarının, tutunduğu epitel hücre zarının şekline uyacak biçimde değişikliğe uğradığı tespit edilmiştir. Özellikle epitel hücrelerine tutunan ***T.vaginalis*** 'lerin ameboid şekle dönüştüğü ve bir epitel hücresinin çevresinde birden fazla parazitin bulunduğu saptanmıştır. İncelemiş olduğumuz yaymalarda ***T.vaginalis***'lerin epitel hücrelerinin yanısıra eritrosit, Polimorfnükleer lökosit (PMNL) gibi hücrelere de tutunduğu gözlenmiştir. Parazitlerin bu yapılara tutunmaları esnasında da şeklinin tutunduğu yapıya göre değişikliğe uğradığı ve içeri doğru bir çöküntü oluşturduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ***T.vaginalis*** saptamış olduğumuz yaymalarda karyoreksiz, karyopiknozis, binükleasyon ve çekirdeğin benign sınırlarda irileşmesi gibi çekirdeğe ait değişikliklerin yanısıra perinükleer hale, pseudoeosinofili ve boyanmada bozukluk gibi sitoplazmik değişiklikler de gözlenmiştir.

İstatistiksel değerlendirmeler için Ki Kare ve Fisher Testleri kullanılmıştır. Bu testlerle yapılan değerlendirmelerde, servikal ve vajinal yaymalarda ***T.vaginalis*** bulunması ile epitel hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmasına ait hücresel değişiklikler arasında ve klinik şikayetlerle ***T.vaginalis*** 'in görülmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

ABSTRACT

In this study cervical and vaginal samples taken from 400 patients were examined cytologically by using the Papanicolaou method. The trophozoite form of ***Trichomonas vaginalis*** was determined in 20 of the 400 smears. The parasites in the smears had a typical morphology of ***T.vaginalis*** , e.g. rounded, spherical and bulbous in shape, having no flagellum. It was observed that ***T.vaginalis*** were attached to epitelial cells through interdigitations, hence fitting their shapes to the topology of the membranes of the cells. It was found that the parasites attached to the epitelial cells took amoeboid forms and there were more than one ***T.vaginalis*** per cell. It was observed that in addition to epitelial cells, ***T.vaginalis*** were also attached to Polimorphonuclear leukocytes (PMNL) and erythrocytes. The parasites were found to change their shapes according to the attachment site, where they caused invaginations. Besides, smears with ***T.vaginalis*** contained cells exhibiting karyorhexis, karyopyknosis, binucleation, swellling to the normal size. Cells also showed cytoplasmic changes such as existence of perinuclear halo, pseudoeosinophilia, and abnormal staining patterns due to the interruption of the cell's dynamic shape.

Statistical inference was made with Khi^2 test and Fisher's exact test. Evaluations point to a significant correlation between the existence of ***T.vaginalis*** and the epitelial cell alterations and also between clinical symptomps and ***T.vaginalis*** existence.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Şayeste Demirezen'e içtenlikle teşekkür ederim.

Araştırma kapsamına alınan hasta materyallerinin elde edilmesinde yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr. M.Sinan Beksaç'a, araştırma bulgularının istatistiksel değerlendirmelerinde büyük katkısı olan Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik Bölümü Araştırma görevlileri Sayın Mine Seleoğlu'na, Sayın Serpil Aktaş'a ve Sayın Aynur Orsoy'a, katkılarından dolayı Sayın Yrd.Doç.Dr. Emel Oybak Dönmez'e, Sayın Arş.Gör. Ergi Deniz Özsoy'a, tezdeki şekillerin çizimini yapan Sayın Teknik Ressam Selma Demirkıran'a ve tezin yazımını yapan Sayın Hatice Köksal'a çok teşekkür ederim.

Çok sevgili Babaanneme, verdiği sevgi ve destek için sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER DİZİNİ vii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ix

ŞEKİLLER DİZİNİ x

ÇİZELGELER DİZİNİ xiii

1. GİRİŞ 1

2. TEMEL BİLGİLER 5

2.1. Trichomonaslar 5

2.1.1. Klasifikasyon ve Türleri 5

2.1.2. *T.vaginalis*'in Biyolojik Özellikleri 7

2.1.3. Hücre İskeletinin *T.vaginalis* Hareketindeki Rolü 11

2.1.4. *T.vaginalis* 'in Epitel Hücrelerine Tutunmasını Sağlayan Yüzey Proteinleri (Adezinler) 14

2.1.5. *T.vaginalis* 'in Endositik Aktivitesi 16

2.1.6. *T.vaginalis* 'in Polimorfnükleer Lökositlerle (PMNL) İlişkisi 20

2.2. *T.vaginalis* 'in Virulans Faktörleri 22

2.2.1. *T.vaginalis* 'in Epitel Hücrelerine Tutunması 22

2.2.2. *T.vaginalis* 'in Epitel Hücrelerine Kümelenmesi 27

2.2.3. *T.vaginalis* 'in Epitel Hücrelerini Lizize Uğratması 28

2.2.4. *T.vaginalis* 'in Eritrositleri Hemolize Uğratması 29

2.2.5. *T.vaginalis* Virüsü (TVV) 32

İÇİNDEKİLER DİZİNİ (devam ediyor)

Sayfa

2.2.6. *T.vaginalis* 'in Patojenitesinde Temasa Bağlı Olmadan Etkili Olabilen Faktörler (Contact-Independent Factors) 34

2.3. *T.vaginalis* 'e Bağlı Alt Genital Sistem Enfeksiyonları 35

2.3.1. Konakçı İmmün Sistemi'nin Trichomoniasis'e Cevabı 35

2.3.2. Trichomoniasis'in Mekanizması 38

2.3.3. Trichomoniasis'in Belirti ve Bulguları 42

2.3.4. Klinik Yaklaşım ve Tıbbi Tutum 43

2.3.5. Trichomoniasis'in Tedavisi 55

3. YÖNTEM VE GEREÇLER 58

3.1. Klinik Verilerin Elde Edilmesi ve Değerlendirilmesi 58

3.2. Vajinal ve Servikal Örneklerin Alınması ve Hazırlanması 60

4. BULGULAR 64

4.1. *T.vaginalis* Saptanan Yaymaların Sitolojik Değerlendirilmesi 64

4.1.1. *T.vaginalis* 'in Epitel Hücreleri ile İlişkisi 66

4.1.2. *T.vaginalis* 'in Polimorfnükleer Lökositlerle (PMNL) İlişkisi 68

4.1.3. *T.vaginalis* 'in Eritrositlerle İlişkisi 69

4.1.4. *T.vaginalis* Varlığında Epitel Hücrelerinde Meydana Gelen Değişiklikler 70

4.1.5. *T.vaginalis* ile Birlikte Bulunan Diğer Mikroorganizmalar 76

4.1.6. Sitolojik ve Klinik Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi 77

5. TARTIŞMA 83

6. KAYNAKLAR 94

SİMGELER VE KISALTMALAR

PMNL	Polimorfnükleer Lökosit
TVV	*Trichomonas vaginalis* Virüsü
ODC	Ornitin Dekarboksilaz
ATP	Adenozin Tri Fosfat
SEM	Scanning Elektron Mikroskobi
TEM	Transmission Elektron Mikroskobi
TYM	Trypticase-Yeast extract-Maltose
CHO	Chinese Hamster Ovary
CDF	Cell Detaching Factor
AMP	Adenozin Mono Fosfat
PAP	Papanicolaou Boyama Yöntemi
VVK	Vulva Vajinal Kandidiyaz
RİA	Rahim İçi Araç

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil — Sayfa

2.1. Trichomonasların genel görüntüsü 6

2.2. *T.vaginalis* 'in yapısını gösteren şematize şekil
Ön.k.: Ön Kamçılar, b.: Blefaroblast, a.k.: Arka Kamçı, p.c.: Parabazal Cisim,s.: Sitostom, d.z.: Dalgalı Zar, n.: Nükleus (çekirdek), kos.: Kosta, a.: Aksostil, p.f.: Parabazal Fibril, s.g.: Siderofil Granülleri 8

2.3. Kosta'yı oluşturan kollajen benzeri fibrillerin özel dizilimini gösteren basitleştirilmiş şematize şekil 14

2.4. "Mutual Capping"in şematik olarak görünüşü
A: Birkaç yüzey proteini-reseptör çiftinin oluşumu,
B: İlk yüzey proteini-reseptör çiftinin tutunmasının ardından diğer yüzey proteini ve reseptörlerin bu bölgeye toplanmaları,
C: Hücreler arası adezyonun oluşumu. 24

3.1 Serviks'e çilek görünümü kazandıran küçük noktalar halindeki hemorojik (Peteşiyal) odaklar ve bu odakların bulunduğu serviks görünümü 61

3.2. Vajinal örneğin tahta spatüla ile lam üzerine yayılışının şematize şekli 62

4.1. Bir mikroskop alanında epitel hücreleri (E_Y) aralarında 4 adet *T.vaginalis* görülmektedir. Bunlardan en altta olanının armut şeklinde (T_1) diğerlerinin ise ameboid yapıda (T_2) oluşu dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 500).. 65

4.2. Genellikle çekirdekleri merkezde olan (tek ok) yuvarlak, oval ve ameboid yapıdaki *T.vaginalis*'ler (T_3, T_4, T_2) görülmektedir. Ameboid yapıdaki *T.vaginalis*'lerden (T_2) birinin eritrosite (iki ok) tutunmak amacıyla pseudopod (üç ok) uzatırken diğer yandan da epitel hücresi (E) ile bağlantı kurması (kısa ok) dikkati çekmektedir. Ayrıca *T.vaginalis*'ler arasındaki ilişki de göze çarpmaktadır (-·-·-·-·) (Papanicolaou x 1250) ... 65

4.3 Armut şeklinde bir *T.vaginalis* (T_1), bu parazitin içinde olduğunu düşündüğümüz lizize uğramış bir eritrosit (iki ok), çok sayıda PMNL (kalın ok) ve seyrek Döderlein basilleri (D) görülmektedir.*T.vaginalis*' in (T_1) çok yakınındaki PMNL' in (kalın ok) şekline uyacak şekilde kavis yapması (--->) dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 1250) 66

4.4. Epitel hücrelerine (E) çok yakın bulunan ve epitel hücre zarının şekline uyacak biçimde şekil değiştirmiş ameboid yapıdaki 3 adet *T.vaginalis* (T_2) görülmektedir. Bunlardan sol üstte olanın pseudopod (üç ok) uzatarak eritrositi (iki ok) içeri almak üzere olduğu dikkati çekmektedir. Hücre aralarında ve üzerinde noktalar halinde bol koklar (K) izlenmektedir. *T.vaginalis* arasındaki ilişki (-.-.-.-.) göze çarpmaktadır (Papanicolaou x 1250) 67

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

Şekil — Sayfa

4.5. Epitel hücresine (E) çok yakın bulunan ve elips şeklinde çekirdekleri olan ameboid yapıdaki 2 adet *T.vaginalis* (T_2) görülmektedir. Ayrıca *T.vaginalis* 'lerden (T_2) epitel hücresine (E) daha yakın olanının epitel hücresinin sivri köşesine uyacak biçimde kavis (----►) yaparak aynı şekli alması ve 2 *T.vaginalis* arasındaki ilişki (.....●) göze çarpmaktadır (Papanicolaou x 1250) 68

4.6. Epitel hücre (E) zarına uyacak şekilde çok yakına yerleşmiş 2 adet *T.vaginalis* (T_4, T_2) ve bu iki *T.vaginalis* arasındaki ilişki (.....●) dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 1250) 69

4.7. Ameboid yapıda *T.vaginalis* 'ler (T_2), dağınık halde (kalın ok) ve *T.vaginalis* 'e doğru peşpeşe sıralanmış PMNL'ler (C) görülmektedir (Papanicolaou x 500) 70

4.8. Yuvarlak şekildeki *T.vaginalis* 'e (T_3) çok yaklaşmış bir tek PMNL (kalın ok), parazitin sol tarafında ise adeta parazit zarı ile birleşmiş gibi görünen diğer bir PMNL (kalın ok) izlenmektedir. Yine aynı parazite çok yakın bulunan 2 sperm de (S) dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 1250) 71

4.9 Perinükleer hale (P) içeren ve pseudoeosinofili gösteren 2 epitel hücresi (E) görülmektedir. Üstte olan epitel hücre çekirdeğinin büyük ve hafif kromatik (E_n) oluşu dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 500) ... 72

4.10. Sitoplazmaları pembemsi-sarımsı renkte olan ve bazıları perinükleer hale (P) içeren çok sayıda yüzeyel ve intermediyet tipte epitel hücresi (E_y, E_i) görülmektedir (Papanicolaou x 300) 72

4.11. Boyanmada bozukluk gösteren epitel hücreleri (E_b) ve PMNL' ler (kalın ok) görülmektedir (Papanicolaou x 300) 73

4.12. Karyopiknozis (kp) ve Karyoreksiz (kr) gösteren epitel hücreleri ve epitel hücreleri aralarına dağılmış bol miktarda PMNL (kalın ok) görülmektedir (Papanicolaou x 300) 74

4.13. Böbrek şeklinde (M_1) veya yuvarlağımsı oval şekilde (M_2) çekirdekleri olan makrofajlar görülmektedir (Papanicolaou x 300) 74

4.14. Metaplazik hücre grubu (ME) ve eritrositler (iki ok) görülmektedir (Papanicolaou x 500) 75

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

Şekil		Sayfa
4.15.	Epitel hücreleri (E) ile birlikte Candida cinsine ait blastosporlar (b) ve hifler (h) görülmektedir (Papanicolaou x 1250)	76
4.16.	Epitel hücre (E) zarına çok yakın bulunan bir ***T.vaginalis*** (T_4) ile belirgin elips şeklinde bir çekirdeği (tek ok) olan ve hafif bir yayılma gösteren ikinci bir ***T.vaginalis*** (T_2) izlenmektedir. Ayrıca alanda bol miktarda bulunan koklar (K)'da dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 1250)	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
2.1	Trichomonas cinsine ait bazı Türler (Cheng,1969).....	7
3.1.	Araştırma kapsamındaki 400 hastanın jinekolojik şikayetlerine göre değerlendirilmesi	59
3.2.	*Trichomonas vaginalis* saptanan 20 hastanın jinekolojik şikayetlerine göre değerlendirilmesi	59
4.1.	Epitel hücreleri'nin sitoplazma ve çekirdeklerinde görülen değişiklikler...	75
4.2.	Kontrol grubu'nun ve*T.vaginalis* saptanan hasta grubu'nun klinik şikayetleri.....	79
4.3.	*T.vaginalis* 'in menstrual siklus 'un evrelerine göre görülme oranı.....	80
4.4.	Kontrol grubu ve *T.vaginalis* saptanmış yaymalarda epitel hücrelerinde gözlenen hücresel değişikliklerin oranları	81

1. GİRİŞ

Trichomonas vaginalis (TV) ilk kez 1836 yılında "Donne" adı verilen bir araştırıcı tarafından kadınların vajinal sekresyonlarında ve erkeklerin ürogenital organlarından elde edilen sekresyonlarda görülmüştür. Saç veya kıl anlamına gelen "Trix" kelimesinden dolayı da bu adı almıştır (Demirezen, 1996). Erkeklerde ve kadınlarda ürogenital sistemde yaşayan bu parazitin meydana getirdiği enfeksiyona "Trichomoniasis" denir (Lushbaugh et al., 1989; Buchvald et al., 1992; Soper et al., 1993; Pillay et al., 1994; Demirezen, 1996; Hawes et al., 1996). Trichomoniasis cinsel yolla bulaşan ve parazitik kökenli olan yaygın enfeksiyonlardan biridir (Graves and Gardner, 1993). Bu enfeksiyon'un tanısı, sadece trofozoit şekli olan bu parazitin tespit edilmiş ve boyanmış vajinal ve servikal yaymalarda çekirdeği ile birlikte görerek yapılabildiği gibi idrar ve jinekolojik örneklerin taze incelenmesi ile de yapılabilmektedir. Taze incelemede, parazitin boyanmış örneklerde göremediğimiz kamçısını ve hareketini görmek mümkün olmaktadır. İdrar örneklerinin santrifüj edildikten sonra hem taze incelemesi hem de tespit edilerek boyanması uygun olmaktadır. Ayrıca prostatik sekresyonların sitolojik ve taze incelenmesi ile de parazitin tanısı verilebilmektedir (Demirezen, 1996).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda parazitin hücre zarındaki "Yüzey proteinleri (Adezinler)" adı verilen proteinlerle vajinal mukozadaki epitel hücrelerine tutunduğu belirtilmiştir (Arroya et al., 1992; Arroya et al., 1993; Demirezen, 1996). Vajinal biyopsi örneklerinin elektron mikroskobisinde bu tutunma sırasında hücrelerin yüzeyindeki ***T.vaginalis***'lerin epitel hücrelerinin şekline uygun olarak oval şekilden ameboid şekle dönüştüğü, bu ameboid dönüşümün de (transformasyon) parazitin epitel hücre yüzeyine "zar-zar" bağlantılarla tutunmayı arttırdığı ve bu durumun da virulans bir özellik olabileceği bildirilmiştir (Demirezen, 1996).

Bu adezin proteinlerin yanısıra *T.vaginalis*'lerin sentezlediği bazı proteinlere karşı Polimorfnükleer lökositler'in (PMNL) kemotaktik özellik gösterdiği saptanmıştır. Salınan bu kemotoksinlere cevap olarak PMNL' nin paraziti takip ettiği, onunla bağlantı kurduğu ve yalancı ayaklar (Pseudopod) çıkararak paraziti içeri almaya yöneldiği bilinmektedir. Bir PMNL bu fonksiyonu yapmada nadiren başarılı olacağı için çoğunlukla birkaç PMNL' in *T.vaginalis*'in hücre zarını parçaladığı, organellerin dışarı çıktığı ve organizmayı parçalara ayırdığı tespit edilmiştir. *T.vaginalis*'in sentezlediği bu kemotaktik proteinler konakçının savunma mekanizmasında avantaj oluşturmaktadır (Mason et al., 1982; Graves and Gardner, 1993).

T.vaginalis'lerin epitel hücre yüzeyine tutunmasını sağlayan adezin proteinlerinin, tutunma özelliklerini ve sentezlerini arttıran ve adezin gen ifadesinin (ekspresyon) demirle düzenlendiği, yapılan in vitro çalışmalarla belirtilmiştir. Demir ilave edilmiş kültür ortamında gelişen *T.vaginalis*'lerin epitel hücre yüzeyine iki kat daha fazla tutunma özelliği gösterdiği saptanmıştır. Parazitin gelişmesi ve çoğalmasında temel bir besin olan demirin, konakçıda bulunan "Laktoferrin" ve "Hemoglobin" gibi demir kaynaklarından sağlandığı yine yapılan in vitro çalışmalarla tespit edilmiştir. Demirin farelere enjeksiyonunu takiben *T.vaginalis*'lerin virulansının arttığı da görülmüştür (Lehker et al., 1991; Graves and Gardner, 1993; Demirezen, 1996).

Yapılan birçok çalışmada bu parazitlerin yüksek fagositik aktiviteye sahip olduğu (Endositobiyozis) belirtilmiştir. Hatta fagosite ettiği mikroorganizmalar için adeta bir reservuar görevi görerek, onların bulunduğu yerden başka bölgelere taşınmasını sağlamaktadır. Parazitin Gr (+) ve Gr (-) bakterileri, özellikle vajinada bulunan *T.vaginalis*'lerin vajina pH'sını 4.0-4.5 civarında tutan Döderlein basillerini (Laktobasillus) fagosite ettiği ve böylece vajina pH' sının bazik yöne kaymasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum, parazitin yaşaması için uygun bir ortam oluştururken,

vajina mukozası içinde uygun olmayan bir ortam oluşturmaktadır (Ovcinnikov et al., 1975).

Bu parazitin fagositozla ilgili diğer önemli bir patojen özelliği de Gonococlar, Mycoplazma ve Chlamydia'yı içine alarak lizozomal sindirime uğratmamasıdır. Bu tür bir ***T.vaginalis*** canlılığını yitirdiği zaman, ortama dağılan canlı mikroorganizmalar, ürogenital sistemin farklı bölgelerini enfekte ederek yeni enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olurlar. ***T.vaginalis*** vasıtası ile taşınan bu mikroorganizmalara Graves ve Gardner "Otostopçu mikroorganizmalar" adını vermişlerdir (Ovcinnikov et al., 1975; Juliano et al., 1991; Graves and Gardner, 1993).

Protozoonların taşıdığı virüslerle ilgili olarak yapılan çalışmalarda ilk protozoon virüsünün ***T.vaginalis***'te 1985 yılında saptandığı bildirilmiştir. Protozoonlarda keşfedilen bu virüsün çift sarmal RNA virüsü olduğu ve kendine özgü bir kapsite sahip olduğu belirlenmiştir. Bu virüse kısaca "***Trichomonas vaginalis*** **virüsü (TVV)**" adı verilmiştir (Wang and Wang 1991; Tai et al., 1993; Shaio et al., 1993). Bu protozoon virüsünün temel fonksiyonlarının anlaşılması ile pek çok temel biyolojik olayın çözümlenmesinde kolaylık sağlanacağı düşünülmektedir (Wang and Wang, 1991).

Bunun yanısıra, yapılan pek çok çalışmada gebelikte, menstruasyon öncesi ve/veya hemen sonrasında Trichomoniasis' de artış olduğu belirtilmiştir (Graves and Gardner, 1993).

Trichomoniasis'in oluşumunda önem taşıyan diğer önemli faktörler de pH ve doğal floradaki değişikliklerdir. Normal vajina pH'sı 4.5 civarında olmasına rağmen Trichomoniasis esnasında pH: 5.O ve üzerine yükselir. Hemolitik aktivitenin de pH'nın 5.0 - 6.0 olduğu koşullarda arttığı görülmüştür (Graves and Gardner, 1993).

Trichomoniasis varlığında epitel hücrelerinde bir takım değişiklikler meydana geldiği bilinmektedir. Bu değişiklikler, özellikle intermediyet ve yüzeyel hücreler de (kornifiye ve prekornifiye) ince perinükleer halelerin görülmesi, Pseudoeosinofili ve çekirdekte enfeksiyon düzeyinde meydana gelen değişikliklerdir (Demirezen, 1996).

Bu çalışmanın temel amacı, vajina serviks mukozasında Trichomoniasis etkeni olan ***T.vaginalis***'lerin rutin kanser taraması amacıyla incelenen vajinal ve servikal yaymalarla varlığını saptamaktır. Ayrıca bu parazitin epitel hücrelerinde meydana getirdiği değişikliklerle birlikte epitel hücreleri ve PMNL'ler ile de olan ilişkisinin ışık mikroskobik düzeyde gösterilmesi çalışmanın diğer amacıdır.

2. TEMEL BİLGİLER

2.1. Trichomonaslar

2.1.1. Klasifikasyon ve Türleri

Trichomonaslar, canlılar aleminde protistler içersinde yer alan ve ökaryot organizmalar olan protozoonlardandır. Trichomonasın sınıflandırmadaki yeri şöyle özetlenebilir:

Şube (Phylum): Protozoa

Alt şube : Sarcomastigophora

Üst sınıf : Mastigophora

Sınıf (Classis) : Zoomastigophorea

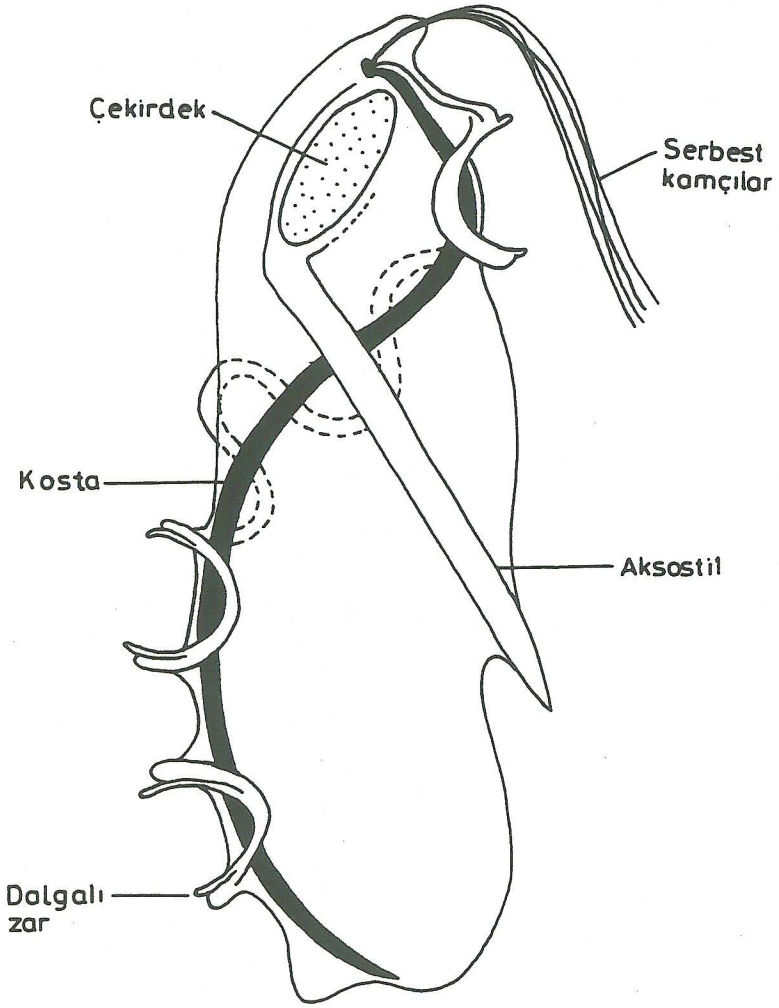
Takım (Ordo) : Trichomonadida

Aile (Family) : Trichomonadidae

Cins (Genus) : Trichomonas

Trichomonas cinsine ait birçok tür saptanmıştır (Çetin, 1979). Trichomonas cinsinin genel görüntüsü Şekil 2.1'de gösterilmiştir (Amos, 1979). Burada sadece önemli bulunan ve özellikleri bilinen Trichomonas türleri üzerinde durulacaktır. Önemli bulunan ve özellikleri bilinen Trichomonaslar Çizelge 2.1'de gösterilmiştir (Cheng, 1969)

Trichomonas cinsinin insanlarda 3 farklı türü bulunmakla birlikte ***Trichomonas hominis*** ve ***Trichomonas tenax*** türlerinin patojen olmadığı ***T.vaginalis***'in ise hem kadınların hem de erkeklerin ürogenital sisteminde enfeksiyon oluşturduğu bilinmektedir. Bu çalışmada vajinal ve servikal yaymalarla ***T.vaginalis*** varlığı inceleneceği için sadece ***T.vaginalis*** üzerinde durulacaktır.



Şekil 2.1. Trichomonasların genel görüntüsü (Amos, 1979)

Çizelge 2.1. Trichomonas cinsine ait bazı türler (Cheng, 1969' dan değiştirilerek alınmıştır).

Parazitin adı	Konakçısı	Yaşadığı yer	Hastalık
Trichomonas canistomae	Köpekler	Ağız	Hastalık oluşturmaz
Trichomonas felistomae	Kediler	Ağız	Hastalık oluşturmaz
Trichomonas gallinae	Tavuk,hindi ve güvercinler	Sindirim sisteminin üst bölgeleri ve karaciğer	Kuş Trichomoniasisi
Trichomonas gallinarum	Tavuk,hindi ve güvercinler	Kör bağırsak	Hastalık oluşturmaz
Trichomonas anseri	Kazlar	Kör bağırsak	Hastalık oluşturmaz
Trichomonas vaginalis	Kadınlar	Vajina ve üretra	Vajinit ve üretrit
	Erkekler	Prostat, seminal vezikül ve üretra	Prostatit, epididimit ve üretral darlık
Trichomonas hominis	İnsanlar	Bağırsak	Hastalık oluşturmaz
Trichomonas tenax	İnsanlar	Ağız	Hastalık oluşturmaz
Trichomonas equi	Atlar	Kolon ve kör bağırsak	Hastalık oluşturmaz
Trichomonas foetus	Sığırlar	Genital bölge	Sığır Trichomoniasisi
Trichomonas suis	Domuzlar	Bağırsak	Hastalık oluşturmaz
Trichomonas eberthi	Tavuklar	Kör bağırsak	Hastalık oluşturmaz

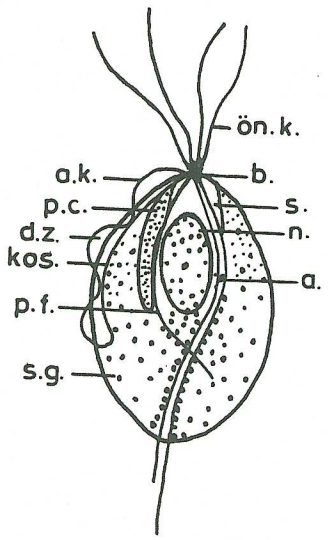
2.1.2. *T.vaginalis*'in Biyolojik Özellikleri

Yalnızca insanda bulunan ***T.vaginalis*** yuvarlağımsı, oval ve armut şeklindedir. ***T.vaginalis*** tespit edilmiş, boyanmış vajinal ve servikal yaymalarda, armut şeklinden çok, yuvarlağımsı oval şekilde görülmektedir. Uzunluğu 7 - 32, genişliği ise 5 - 12 mikrometre arasında değişmektedir (Demirezen, 1996). Sitoplazması içinde bol miktarda "Siderofil granülleri" bulunmaktadır. Siderofil granülleri özellikle aksostil

bölgesinde çoktur (Çetin,1979). Siderofil granülleri'nin bir transferrin olduğu bilinmektedir (Igaku-Shoın, 1974).

Sitoplazma, şekli değişebilen bir hücre zarı ile çevrilmiştir. Elektron mikroskobik çalışmalarda, kamçı ve dalgalı zarla devam eden bu hücre zarının, üç katlı olduğu görülmüştür (Ovcinnikov et al., 1975). Parazit boyuna 2'ye bölünerek çoğalmaktadır (Heath, 1981).

Parazitin, ön uca yakın oval ve büyük olan bir çekirdeği vardır. Çekirdek oldukça granüler bir yapıdadır ve elektronca yoğun çekirdekçik içerir. (Ovcinnikov et al., 1975). Tespit edilmiş ve boyanmış vajinal ve servikal yaymalarda sitoplazmadan bir ton koyu boyanmış çekirdeği görmek tanı açısından önemlidir (Şekil 2.2). Özellikle atrofik simirlerde görülen dejenere lökositler, hücresel fragmanlar, karyoliziz gösteren parabazal hücreler ve granüller mukus damlaları ***T.vaginalis*** tanısında hatalı-pozitif ve hatalı-negatif tanılara neden olabilir (Demirezen, 1996).



Şekil 2.2. ***T.vaginalis*** 'in yapısını gösteren şematize şekil
Ön.k.: Ön Kamçılar, b.: Blefaroblast, a.k.: Arka Kamçı, p.c.: Parabazal Cisim, s.: Sitostom, d.z.: Dalgalı Zar, n.: Nükleus (çekirdek), kos.: Kosta, a.: Aksostil, p.f.: Parabazal Fibril, s.g.: Siderofil Granülleri (Çetin, 1979)

Ön uçta ayrıca blefaroblastlar ve dalgalı zar denilen bir yapı bulunur. Dalgalı zar arka uca doğru parazitin ortasına kadar devam eder. Dalgalı zar besin partiküllerini içeren bir boşluk içerisinde bulunduğu için dalgalı zarın bir sitostom kalıntısı olabileceği belirtilmektedir. Bu boşlukların, bu yapının hücre zarıyla çevrilmiş olduğu kısmın bazalinde yerleştiği görülmüştür. Parazitin ön ucunda ayrıca ön uçtan çıkıp, çekirdeği kavis yaparak çevreleyen ve fibril içeren bir parabazal cisim bulunur. Blefaroblast'tan parazitin hareketi için son derece önem taşıyan kamçılar çıkmaktadır (Ovcinnikov et al., 1975). Bu kamçılar genellikle 4 tanedir. Bazen 3 veya 5 tane de bulunabilir (Çetin, 1979). ***T.vaginalis*** için karakteristik olan bu 4 kamçı, parazitin ön ucundan, başlangıçta birlikte çıkar daha sonra ayrılır (Ovcinnikov, 1975). Kamçı, sinizoidal bir yapıda olup tespit edilmiş ve boyanmış yaymalarda kolaylıkla dejenere olduğu için görülmez, dolayısı ile ***T.vaginalis*** tanısı için parazitin çekirdeğini görmek daha da önem kazanır. (Demirezen, 1996). Ayrıca bir diğer kamçı, dalgalı zarın serbest kenarını oluşturur ve dalgalı zarla birlikte sonlanır. Serbest ucu yoktur. Dalgalı zarın, parazit zarına yapışan tarafında ince bir kosta bulunur (Çetin, 1979). Yine ön uçtan başlayan bir aksostil, arka uçtan sivrilik halinde çıkarak adeta diken şeklinde sonlanır. Aksostilin duvarı mikrotübüllerden meydana gelmiştir (Ovcinnikov et al., 1975).

Smith ve Steward 1966 yılında yaptıkları bir çalışmada, parazitin 3 tip vezikül içerdiğini saptamışlardır. Bunlar, vakuollü veziküller, tamamen dolu veziküller ve filamentler içeren veziküllerdir. Bu veziküller kalın bir zarla çevrilidir. Bu zar elektron mikroskobik olarak incelendiğinde, iki katı' nın elektronca yoğun, bir katı' nın ise daha az yoğun olduğu gözlenmiştir. Bu veziküllerin bazıları tipik fagozomdur veya sindirim vakuolüdür. Fagozomlar granüllü bir yapıda olup, oldukça büyük boyuttaki partikülleri fagosite edebilirler. Sindirim vakuolleri ise farklı büyüklükte ve yoğunlukta olabilir. Zarla çevrili çeşitli yapılar da vardır. Bu yapılar zar içermeyen lizozom benzeri yapılara göre daha az yoğundurlar. Veziküllerin diğer tipi ise zarla bağımlı olmayan transparent

veziküllerdir. Bu veziküllerin bazıları villöz yapılar içeren kalın bir duvarla çevrilidir. Farklı büyüklüklerde olan bu veziküller, sitoplazmanın her tarafına dağılmıştır. Sitoplazmanın hücre zarına yakın bölgelerinde granüller veya fibriller yapılar tespit edilmiştir. Parazit, mukopolisakkaritler için spesifik bir boya olan Ruthenium kırmızısı ile boyandığında, reaksiyon ürünlerinin çevredeki amorf ve granüler tabakada görüldüğü, özellikle de bazı veziküllerin duvarlarında farklılık olduğu tespit edilmiştir. Böylece veziküllerin morfolojilerinin ve fonksiyonlarının farklı olduğu anlaşılmıştır (Ovcinnikov et al., 1975).

Parazitin hücre sitoplazmasındaki organellerinin varlığı, elektron mikroskobik olarak incelendiğinde, yassı keseler halinde olan ve içinde orta derecede elektronca yoğun homojen bir içerik bulunan veziküllerden oluşmuş bir golgi organelinin bulunduğu belirlenmiştir (Ovcinnikov et al., 1975).

Aerotolerant anaerop bir organizma olan bu parazitin sitoplazmasında mitokondri bulunmaz. Bu nedenle kendisi için gerekli olan enerjiyi glikoliz yoluyla ve asetat ürünlerinden sağlar. Glikoz ve depo edilmiş glikojen, bu parazit için kısmen bir enerji kaynağı oluşturmaktadır. Asıl enerji kaynağının Linstead ve Cranshow'un 1983 yılında saptamış oldukları Putresin (Putrescine) denilen bir madde olduğu rapor edilmiştir. Bu madde, ökaryotların büyük bir kısmında bulunan ornitin dekarboksilaz (ODC) enzimi vasıtasıyla gerçekleşmektedir. Bu mekanizmaya aynı zamanda "poliamin mekanizması" da denir. Pütresin, ODC enzimi vasıtası ile arjininden meydana gelebileceği gibi aynı enzimle ornitinden de meydana gelebilir. Fakat ***T.vaginalis*** için gerekli ATP, arjininden pütresin oluşumu yoluyla sağlanır (Yarlett et al., 1993).

Chen 1982 yılında ve Sanderson 1983 yılında pütresin ile ilgili yaptıkları çalışmalarda, Trichomoniasis'li olan kadınların vajinal sekresyonlarında oldukça fazla miktarda pütresin saptarken, sağlıklı olan kontrol grubu kadınların vajinal sekresyonlarında ise

bu maddenin bulunmadığını rapor etmişlerdir. Trichomoniasis'li hastaların *Metranidazol* ile tedavisi sonrasında ise bu hastaların vajinal sekresyonlarında ölçülemeyecek kadar az miktarda pütresin maddesine rastladıklarını yani pütresin düzeyinin çok düştüğünü bildirmişlerdir. Aynı deneyde,Trichomoniasis'li hastalarda %90 oranında düşük olan arjinin düzeyinin de tedavi sonrasında 200 μm olan normal düzeye çıktığını bildirmişlerdir (Yarlet et al., 1993).

T.vaginalis'lerde sitoplazma ve çekirdek çevresinde protein sentezini gerçekleştiren ribozomlar bulunur (Ovcinnikov, 1975). Protozoonun elektron mikroskobisinde ribozomların endoplazmik retikulum üzerinde yoğunlaştığı görülmüştür.

Ovcinnikov ve arkadaşları (1975) yaptıkları Scanning Elektron Mikroskobik (SEM) çalışmada parazitin yüzeyinde krater benzeri çukurluklar bulunduğunu saptamışlardır. Aynı araştırıcılar, bu krater benzeri yapıların Nürnberger ve arkadaşlarının belirttikleri gibi dejenerasyonun bir işareti olmayıp, sindirim vakuollerinin ve pinositik veziküllerin başlangıcı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca ince kesit incelemelerinde, yiyecek partiküllerinin bu geniş çukurluklar içerisinde görülmesi, krater benzeri bu yapıların dejenerasyon sonucu oluşmayıp, endositik aktivite sonucunda meydana geldiğini kesinleştirmiştir (Ovcinnikov et al., 1975).

2.1.3. Hücre İskeletinin *T.vaginalis* Hareketindeki Rolü

Ökaryotik organizmalar, prokaryotik organizmalarda bulunmayan hücre iskeletine sahiptir. Hücre iskeleti, hücre hareketinin düzenlenmesinde ve organellerin bir yerden bir yere taşınmasında rol alan, kasılabilme özelliğine sahip fibrillerden oluşan bir yapıdır. Bu iskelet sitoplazmada adeta bir ağ görünümündedir (Demirezen, 1995).

Parazitin hareketinde ön uçtaki blefaroblast'tan çıkan 4 kamçısı çok önemli rol oynamaktadır (Ovcinnikov et al., 1975; Çetin, 1979). Kamçının enine kesitinde çevrede birbirleri ile kaynaşmış 9 çift mikrotübül, merkezde ise birbirlerine bağlı olmayan iki mikrotübül yer almaktadır (Ovcinnikov et al., 1975). Bu mikrotübüller "tübülin" denilen proteinlerden oluşmuş içi boş tüpler halindedir. İşte çevredeki 9 çift mikrotübül ve ortada iki mikrotübülden meydana gelmiş olan bu yapıya "Aksonem" denir. Yani aksonem " 9+2" mikrotübül yapısındadır. Çevredeki mikrotübüller bir dış zar ile çevrilmişlerdir. Kamçının hücre içine giren kısmında bu zar bulunmaz. Çevrede bulunan bu mikrotübüllerde, her A tübülünden B tübülüne doğru "Dynein" denilen proteinden oluşan bir çift kol şeklinde uzantı vardır. Bir dynein kolu bir dynein molekülünden meydana gelir. Dynein büyük ve kompleks bir proteindir. Bu kompleks protein 2 veya 3 globüler başcıktan oluşur ve başcıklar esas kök kısmına ince ve esnek ipliklere bağlanır. Dynein baş kısmı ATPaz aktivitesi gösterir, ATP'yi hidroliz ederek çıkan enerji ile mikrotübüllerin yukarı doğru kaymasını sağlar, hareket bitiminde de aşağı doğru kayar ve eski halini alır (Demirezen, 1995).

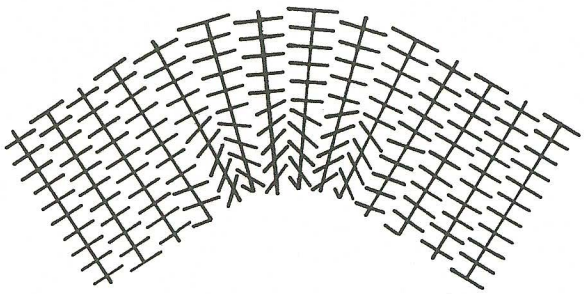
Kamçının yapısı, blefaroblasta tutunduğu yerde değişikliğe uğrar. Her bir blefaroblast çevrede 9 tane 3'lü mikrotübül içerir. Mikrotübüller kamçı ve sillerdeki mikrotübüller gibi tübülin denilen proteinlerden oluşmuştur. Merkezde ise kamçının aksine mikrotübüller yoktur. Çevredeki her bir üçlü mikrotübül birbiri ile kaynaşmıştır (Ovcinnikov et al., 1975). Bu üçlü mikrotübüller ABC şeklinde sıralanır. A tübül daima merkeze dönüktür (Demirezen, 1995).

T.vaginalis'te dalgalı zar bir kamçı ile bağlantılıdır. Dalgalı zarla birlikte devam eden kamçı da diğer 4 kamçı ile aynı yapıdadır (Ovcinnikov et al., 1975). *T.vaginalis*'lerin sitoplazmasında özellikle de dalgalı zarın alt kısmında yoğun olarak kristaloid şeklinde ağ benzeri bir yapı vardır. Bu iplikler birbirlerine parelel sıralandığı gibi kıvrılmış

şekilde de olabilir (Ovcinnikov et al., 1975). Bu yapı parazitin sitoplazmik hücre iskeletini oluşturur böylelikle de ***T.vaginalis*** şeklinin değişiminde rol oynar.

Dalgalı zarın serbest olmayan tarafında yer alan kosta, protein kompozisyonu bilinen bir yapıdır. Bu yapı kas, sil, kamçı ve diğer mikrotübüler organellerden oldukça farklı olup, ameboid hareket veya sitoplazmik akımın bulunduğu hücrelerde tanımlanan filamentöz yapılara benzememektedir. Yapısında aktin, miyozin ve tübülin bulunmaz (Amos et al., 1979). Kostanın hareketi çevrede meydana gelen değişikliklere göre düzenlenmektedir. Her bir blefaroblasttan çıkan kosta, dalgalı zarın altında ona desteklik verecek şekilde uzanır. Bu yapı protozoonun hareketinde önemli bir görev üstlenir ve dalgalı zara desteklik eder. Dalgalı zarla birlikte devam eden kamçı da, bu yapı ile desteklenir (Ovcinnikov et al., 1975). Parazitin elektron mikroskobik olarak çalışılması ile kosta'nın uzunlaması ve enlemesine belirgin bir çizgilenme gösteren kollajen fibrillere benzer özel yapılardan meydana geldiği saptanmıştır (Ovcinnikov et al., 1975). Viscogliosi ve Brugerolle 1993 yılında ***Trichomonas vaginalis, Trichomonas foetus, Trichomonas augusta*** ve ***Trichomonas muris*** türleri ile yaptıkları immunolojik ve biyokimyasal çalışmada kosta'nın yapısını inceleyerek, kosta'nın yüksek oranda proteinlerden meydana geldiğini bu proteinlerin de kısmen aromatik aminoasitlerden oluştuğunu saptamışlardır. Protozoonun, Triton X-100 muamelesi ile elde edilen hücre iskeleti fraksiyonları'nın proteinlerin jel elektroforezi ile tübülin proteinlere ilaveten moleküler ağırlıkları 100 ila 150 kDa olan birkaç önemli protein içerdiği saptanmıştır. Bu proteinlerinde kostal proteinler olabileceği belirtilmiştir. Kosta'yı oluşturan kollojen benzeri mikrofibrillerin yapısındaki proteinlerin yapı taşları olan aminoasitler arasındaki iyonik bağların bu mikrofibrillerin birleşip fibril oluşturmasında ve bu fibrillerin de belirli bir düzende yerleştirilmesinde büyük rolleri olduğunu belirtmişlerdir (Viscogliosi and Brugerolle, 1993). Bu nedenle de kosta'nın yapısı elektron mikroskobik incelemede açık-koyu çizgili bantlar şeklinde

görülmektedir. Şekil 2.3'de görüldüğü gibi bu fibrillerin özel dizilimi protozoa'nın eğilme, bükülme gibi hareketlerine desteklik ederek harekette devamlılığı sağlar.



Şekil 2.3. Kosta'yı oluşturan kollajen benzeri fibrillerin özel dizilimini gösteren basitleştirilmiş şematize şekil (Amos, 1979).

2.1.4. *T.vaginalis*'in Epitel Hücrelerine Tutunmasını Sağlayan Yüzey Proteinleri (Adezinler)

Cinsel yolla bulaşan ***T.vaginalis***' in genital bölgede enfeksiyon oluşturmasında, genital mukozayı döşeyen epitel hücrelerine özel proteinlerle tutunması ilk ve önemli bir evreyi oluşturmaktadır (Çetin, 1979; Lushbaugh et al., 1989; Krieger et al., 1990; Arroya et al., 1993; Riley et al., 1993). Bu gerçek, yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur (Peterson et al., 1982; Arroya et al., 1992; Arroya et al., 1993; Mirhaghani and Warton, 1996). ***T.vaginalis***'in, konakçı epitel hücrelerine tutunmasını sağlayan bu özel proteinlere "hücre yüzey proteinleri" veya "adezin proteinleri" adı verilmiştir (Arroya et al., 1992). Bu adezin proteinleri ile ilgili 1985 yılına kadar detaylı çalışma yapılmadığı için yeterli bilgi elde edilememiştir.Alderete ve Garza grubu 1985 yılında, Trichomoniasis' in meydana gelişini hücre düzeyinde saptayabilmek amacı ile ***T.vaginalis***'in HeLa hücreleri, epitel hücreleri ve insan fibroblast hücreleri ile

kültürünü yaparak önemli sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda ***T.vaginalis***'in 3 tip hücreye de tutunduğu fakat bu tutunmanın epitel ve HeLa hücrelerinde daha fazla oranda görüldüğünü saptamışlardır. ***T.vaginalis***'in bu tutunma ile HeLa ve epitel hücrelerinde meydana getirdiği zararlı etkinin çok fazla olduğu fibroblast hücrelerindeki zararlı etkinin ise az oranda olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmayı Trichomonasların patojen olmayan bir türü olan ***T.tenax*** ile yaptıklarında, parazitin epitel hücrelerine tutunmadığını, dolayısı ile de hücreler üzerinde hasar meydana getirmediğini göstermişlerdir (Alderete and Garza, 1985).

Araştırmacılar yaptıkları bu deneyi devam ettirerek tutunmanın ***T.vaginalis*** yüzeyindeki proteinlerden kaynaklandığını ölçebilmek amacıyla paraziti Tripsin, İodoasetat ve **Metranidazol** ile muamele etmişler ve daha sonra epitel hücreleri ile kültürünü yapmışlardır. Bu deney sonucunda, parazit ile epitel hücreleri arasındaki tutunmanın Tripsin varlığında % 40-60 oranında azaldığını, İodoasetat ve Metranidazol varlığında ise tutunma olmadığı gibi tutunmuş olsa bile parazitler bu maddelerle karşılaştıklarında epitel hücrelerinden hemen ayrıldıklarını gözlemişlerdir. Bu gözlemler sonucunda araştırıcılar parazitin epitel hücreye tutunmasında "ligand-reseptör" tarzında bir olay meydana geldiğini, bu olayın parazitin yüzeyindeki proteinler aracılığı ile gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bazı maddelerin de parazit yüzeyindeki bu proteinlerin yapısını bozarak bu tutunmaya engel olduğunu ortaya koymuşlardır (Alderete and Garza, 1985). Bunu izleyen yıllarda, parazitin konakçıda oluşturduğu Trichomoniasis' in mekanizmasında önemli rol oynayan parazit yüzey proteinlerinin yapısını detaylı incelemek amacıyla moleküler düzeyde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Arroya ve arkadaşlarının 1992 ve 1993 yıllarında yaptıkları moleküler düzeydeki çalışmalarla, parazitin yüzeyindeki bu 4 önemli yüzey proteininin moleküler yapıları incelenmiş ve moleküler ağırlıkları saptanmıştır. Aynı araştırıcılar bu yüzey proteinlerinin moleküler ağırlıklarının 23 - 65 kilodalton arasında olduğunu belirlemişlerdir. Hatta parazitteki bu proteinlerin tek tek moleküler ağırlıklarını saptayarak bu proteinlerin her birini

isimlendirmişlerdir. Bunlardan moleküler ağırlığı 65 kDa olarak saptadıkları yüzey proteinine AP65, 51 kDa'luk yüzey proteinine AP51, 33 kDa'luk yüzey proteinine AP33, 23kDa'luk yüzey proteinine AP23 adını vermişlerdir. Yapılan bu çalışmalar da aynı zamanda epitel hücre yüzeyi de incelenmiş ve epitel hücre yüzeyinde de parazitteki bu yüzey proteinlerine tutunabilen bazı reseptör moleküllerinin olabileceği ileri sürülmüştür (Arroya et al., 1992., Arroya et al.,1993)

Arroya ve arkadaşları 1992'de yaptıkları çalışmada parazit yüzeyinde bulunan ve hücresel bağlanmaya katılan bu yüzey proteinlerinin kompleks bir yapıda olduğunu da belirtmişlerdir. Hatta bu yüzey proteinlerinin bazılarının parazitin bir veya birden fazla konakçı hücre reseptörünü tanımasına veya tutunmasına yardımcı olduklarını, bazılarının da diğerlerinin tutunma görevlerini yerine getirmesinde yardımcı olduğunu ortaya koymuşlardır (Arroya et al., 1992).

2.1.5. *T.vaginalis*'in Endositik Aktivitesi

Ürogenital sistemin parazitik protozoonu olan ***T.vaginalis***, oldukça önemli bir endositik aktiviteye sahiptir. Parazit, in vivo ve in vitro şartlarda, içinde bulunduğu ortamdaki bakteri hücrelerini ve çeşitli partikülleri fagosite edebilir (Ovcinnikov et al., 1975; Benchimol et al., 1990; Juliano et al., 1991). ***T.vaginalis*** diğer fagositik hücrelerdekine benzer bir mekanizma ile bu maddeleri içine alır. Juliano ve arkadaşlarının yaptıkları elektron mikroskobik bir çalışmada, ***T.vaginalis***'ler tarafından gerçekleştirilen fagositozun, parazitin arka kısmında gerçekleştiği belirtilmiştir. Fagositoz işleminin ilk basamağında, parazit bakteri hücresine veya partiküler materyale tutunur, ardından bu maddeleri yalancı ayakları (pseudopod) ile sarar ve içeri alır. İçeri alınan bu partiküller, içlerinde birçok enzim içeren sitoplazmik veziküllerle birleşirler ve lizize uğrarlar (Juliano et al., 1991).

Ovcinnikov ve arkadaşları 1975 yılında yaptıkları Scanning elektron mikroskobik (SEM) bir çalışmada, ***T.vaginalis***'lerin yüzeyinde krater benzeri yapıların olduğunu gözlemişlerdir. Bu krater benzeri yapıların Nürnberger ve arkadaşlarının (1974) ileri sürdüğü gibi dejenerasyonun bir işareti olmadığını, bunların fagositoz ve pinositoz sonucu meydana geldiğini belirtmişlerdir (Ovcinnikov et al., 1975).

T.vaginalis'in fagositoz olayında, aktin mikroflament sistemi ile birlikte mikrotübüllerin de rol oynayabileceği yapılan çalışmalarla bildirilmiştir. Juliano ve arkadaşlarının 1991 yılındaki bir yayınlarında, in vitro koşullarda parazit hem mikrofilament inhibitörü olan "Cytochalasin B" hem de mikrotübül inhibitörleri olan "Colchine" veya "Mebendazole" ile ayrı zamanlarda muamele edildiğinde fagositoz olayının gerçekleşmediğini ve mikrotübüllerinde mikrofilamentler gibi fagositozda görev aldığını belirtmişlerdir (Juliano et al., 1991).

Bu parazitin beslenmesi, temelde fagositoz ve pinositozla gerçekleşmektedir (Ovcinnikov et al., 1975). Fagositozun, parazitin in vivo ve in vitro şartlarda epitel hücreleri üzerinde meydana getirdiği zararlı etkide rol oynayıp oynamadığı tam olarak bilinmemektedir. Bazı görüşlere göre, parazit vajina pH'sını düzenleyen bazı bakterileri fagosite ederek vajina pH'sının değişmesine neden olmakta ve kendisi için daha uygun pH ortamı sağlamaktadır. ***T.vaginalis***, vajina pH'sının korunmasında rol oynayan Döderlein basillerini fagosite edebilir. Ayrıca bazı uzmanların görüşüne göre karışık enfeksiyonlarda ***T.vaginalis***'in içinde ***Neisseria gonorrheae*** bulunduğu saptanmıştır. Mycoplasmalar ve ***Chlamydia trachomatis*** gibi diğer ürogenital patojenlerin de, parazit tarafından fagosite edildikten sonra parazit içerisinde yaşamlarını devam ettirdikleri hatta bölündükleri düşünülmektedir (Juliano et al., 1991). ***T.vaginalis***'lerin Gr (+) ve Gr (-) bakterilere karşı fagositoz aktiviteleri göstermelerine ve bu bakterileri fagosite etmelerine "Endositobiyozis" denir.

Ovcinnikov ve arkadaşlarının 1975 yılında yapmış oldukları elektron mikroskobik çalışmada, organizmanın sitoplazmasında bu bakterilerin yanında, Diplococlar ve çubuk şeklindeki bakterilerin de olduğu saptanmıştır (Ovcinnikov et al., 1975). ***T.vaginalis***, ***Staphylococcus aureus***'u çeşitli derecelerde fagosite ederken, ***Pseudomonas aeruginosa***'ya karşı da fagositik aktivite göstermektedir (Juliano et al., 1991). ***T.vaginalis***'in bu şekilde vajina florasında yer alan bakterileri ve ürogenital patojenleri fagosite etmesi ve de bu organizmaların bazılarının parazit içinde bozulmadan kalmaları hatta bölünmeleri, parazitin ürogenital sistem için rezervuar görevi yapmasına neden olur. Bu şekilde, parazit ile birlikte bozulmadan kalan hatta bölünebilen ve ürogenital sistemin farklı bölgelerine taşınabilen bu mikroorganizmalara "otostopçu mikroorganizmalar" denir (Graves and Gardner, 1993). Otostopçu mikroorganizmalar, parazit içinde hem dış etkilerden korunurlar hem de ürogenital sistemin farklı bölgelerine rahatlıkla taşınırlar. Parazit içerisindeki mikroorganizmaların dış etkilerden korunmasına örnek olarak Gonococlar verilebilir. Gonococlar "Penicillin"e duyarlı mikroorganizmalardır. ***T.vaginalis*** ise "Penicillin"e dirençlidir. Gonococ, parazit sitoplazmasında bulunduğu müddetçe Penicillin'in zararlı etkisiden korunmuş olacaktır. ***T.vaginalis*** tarafından patojenlerin fagosite edilmesi, özellikle Gonococcal ve Staphylococcal hastalıklar açısından önem taşımaktadır. Turanova, Trichomoniasisli hastaların % 70-80'inde Gonorrhoea'ya da rastlanabileceğini rapor etmiştir. Bu sebepten dolayı, bu hastalarda hem Gonorrhoea hem de Trichomoniasis birlikte tedavi edilmelidir (Ovcinnikov et al., 1975).

Garcia ve arkadaşları da 1978 yılında Trichomoniasisli hastalardan aldıkları yaymalarla yaptıkları elektron mikroskobik çalışmada, ***T.vaginalis*** ve diğer hücresel elemanlar arasındaki ilişkiyi saptamayı amaç edinmişler ve parazitin sıklıkla epitel hücrelerine tutunduğunu gözlemişlerdir. Bu bulgu parazitin fagositoz mekanizması ile ilgili olarak düşünülmüştür. Çünkü incelenen yaymalarda, parazit sitoplazmasında hücresel

atıklara, granüler materyallere ve glikojen granüllere rastlanmış ve bazı parazit sitoplazmalarının vakuol bakımından zengin olduğu gözlenmiştir.

Aynı araştırıcılar ***T.vaginalis***'lerin fagositik vakuoller yanında golgi sisterna, vezikül ve vakuollerinde de asit fosfataz aktivitesi gösterdiklerini, bu asit fosfatazların ve belki de hidrolitik enzimlerin hücresel atıkların ve bakterilerin fagositozu için önemli olduğunu belirtmişlerdir (Garcia et al., 1978).

Parazit ve epitel hücreleri arasında Garcia ve arkadaşları (1978) tarafından varolduğu ileri sürülen fagositik ilişkiye, daha sonraki yıllarda pek değinilmemiş, parazitin epitel hücrelere tutunmasının parazitin patojenitesi açısından çok önemli olduğu vurgulanmıştır (Heath, 1981; Arroya et al., 1993; Mirhaghani and Warton, 1996).

T.vaginalis'lerin ortamda bulunan maddelere karşı gösterdikleri endositik aktivite bilinmesine rağmen, fagositozla içeri alınacak maddelerin büyüklükleri ve çeşitleri hakkında Benchimol ve arkadaşlarının (1990) yaptıkları çalışmalara kadar yeterli bilgi bulunmamaktaydı. Benchimol ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları Transmission ve Scanning Elektron Mikroskobik çalışmada, ***T.vaginalis***'in ve sığırlarda Trichomoniasis etkeni olan ***T.foetus***'un kültür ortamında bulunan ve üzeri farklı maddelerle kaplanmış olan mikrosferlere karşı gösterdikleri endositik aktivitelerini incelemişlerdir. Bu çalışmada ***T.vaginalis*** ve ***T.foetus***'un TYM ortamında kültürü yapılmış ve ortama farklı büyüklüklerde mikrosferler ilave edilmiştir. ***T.foetus***'un, çapı 1.0 μm'ye kadar olan partikülleri, ***T.vaginalis***'in ise 4.4 μm'ye kadar olan partikülleri fagosite edebildiği saptanmıştır. Bu gözlemler ***T.vaginalis***'in ***T.foetus***'tan daha büyük çaplı maddeleri içine alabildiğini ve daha fazla endositik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmada kullanılan mikrosferler, katyonize ferritin ile kaplandığında parazit yüzeyine tutunmayı arttırdığı fakat fagosite edilmediği, mikrosferler laminin ile kaplandığında her iki parazit tarafından bu mikrosferlerin

alınımının arttığı, fibronektin ile kaplandığında ise yanlızca *T.foetus* tarafından alındığı izlenmiştir. Bu gözlemler, *T.vaginalis*'lerin yüzeyinde laminin ve fibronektini bağlayabilecek reseptörlerin bulunduğunu ve bu reseptörlerin moleküler ağırlıklarının 118 kDa olduğunu saptamışlardır. Ayrıca laminin ve fibronektinin, parazitin çevresindeki başka maddeleri fagosite etmesini 2-7 kat arttırabildiğini ve opsonizasyon faktörü olarak görev yapabildiğini bildirmişlerdir (Benchimol et al., 1990).

2.1.6. *T.vaginalis*'in Polimorfonükleer Lökositlerle İlişkisi

T.vaginalis'lerin meydana getirdiği enfeksiyon bazı özellikleri ile karakterizedir. Bu özellikler, parazitin epitel hücrelerine tutunması ve epitel hücrelerinde meydana gelen hasar, eritrositlerin hemolizi ile meydana gelen hemorojik lezyonlar ve enfeksiyon bölgesine PMNL'in infiltrasyonudur (Mason and Forman, 1982). Bu özelliklere enfeksiyonun akut döneminde daha sıklıkla rastlanırken, kronik dönemde daha seyrek olarak rastlanmaktadır. Pekçok araştırıcı PMNL'in Trichomoniasis'te arttığını, özellikle akut Trichomoniasis vakalarından hazırlanan yaymalarda PMNL'in epitel hücreleri ve *T.vaginalis*'ler arasında bol miktarda bulunduğunu belirtmişlerdir (Rein et al., 1980; Buckvald et al., 1992).

PMNL'lerin, Trichomoniasisli vakalarından alınan yaymalarda çok bol olduğu gözlenmesine rağmen, konakçı savunmasında parazitlere karşı nasıl rol oynadığı, 1978 yılında Garcia ve arkadaşlarının bu konuya yönelik olarak yaptıkları çalışmaya kadar pek anlaşılamamıştır. Garcia ve arkadaşları (1978), Trichomoniasisli hastalardan aldıkları örneklerle, elektron mikroskobik olarak yaptıkları çalışmalarında, *T.vaginalis*'lerin PMNL'ler tarafından fagosite edildiklerini saptamışlardır. Ayrıca çalışmaları sonunda parazitin PMNL'ler tarafından fagositozunun, enfeksiyonun

derecesine bağlı olduğunu, ***T.vaginalis*** sayısı ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Aynı araştırıcılar, PMNL'lerin asit fosfataz aktivitesinin, PMNL'ler tarafından fagosite edilen ***T.vaginalis*** ve diğer mikroorganizmaların parçalanmasında önemli olduğunu belirtmişlerdir (Garcia et al., 1978).

Garcia ve arkadaşları, parazitin PMNL'ler tarafından fagosite edilip parçalandığını vurgularken, Mason ve Forman'da 1982 yılındaki bir yayınlarında, ***T.vaginalis***'lerin protein tabiatında, ısıya dayanıklı ve yüksek moleküler ağrlıklı bir madde salgıladıklarını ve PMNL'in bu maddelere karşı kemotaktik özellik gösterdiğini belirtmişlerdir. PMNL'in bu maddelere yönelimi (chemotaxis) direkt yönelim (chemotactic) ve dolaylı yönelim (chemokinetik) olmak üzere iki komponentten oluşmaktadır. Her iki komponentte PMNL'in ***T.vaginalis*** sekresyonuna yönelimini içermektedir. PMNL'in bu maddelere yöneliminin ardından, parazit ve PMNL arasında bağlantı kurulduğu ve PMNL'in yalancı ayaklar çıkararak paraziti içeri almaya yöneldiği saptanmıştır. Aynı araştırıcılar, bir PMNL bu fonksiyonu yapmada nadiren başarılı olacağı için çoğunlukla birkaç PMNL'in parazitin hücre zarını parçaladığını, organellerin dışarı çıktığını ve organizmanın parçalara ayrıldığını tespit etmişlerdir (Mason and Forman, 1982; Graves and Gardner, 1993). ***T.vaginalis***'lerin PMNL'ler tarafından öldürülmesinin oksidatif bir mekanizma ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Ancak bu konu ile ilgili tam bir kesinlik yoktur (Graves and Gardner, 1993).

Yapılan bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere, parazit tarafından ortama salınan ve protein tabiatında olan bazı maddeler, konakçı savunma mekanizmasında bir avantaj oluşturmaktadır.

2.2. *T.vaginalis*'in Virulans Faktörleri

2.2.1. *T.vaginalis*'in Epitel Hücrelerine Tutunması

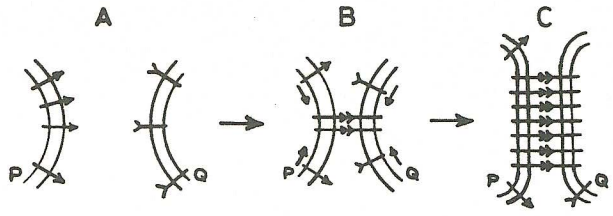
Trichomonasların insanlardaki patojen türü olan ***T.vaginalis***'in, vajinal mukozada enfeksiyon meydana getirmesinde, parazitin epitel hücrelerine tutunması önemli bir evreyi oluşturduğu gibi, bu tutunma için, parazitin yuvarlak-oval şeklinin yassılaşarak ameboid şekle dönüşmesinin de diğer önemli bir evreyi oluşturduğu yapılan çalışmalarla saptanmıştır. Bu ameboid şekle dönüşmenin ise epitel hücrelerine tutunma yüzeyini arttırmak amacıyla yapıldığı birçok araştırıcı tarafından belirtilmiştir (Heath, 1981; Arroya et al., 1993; Mirhaghani and Warton, 1996).

Arroya ve arkadaşları 1993 yılında SEM ile yaptıkları çalışmalarında in vitro ortamdaki ***T.vaginalis***'lerin tipik oval şekilde olduğu, vajinal epitel hücrelerinin bulunduğu ortama ilave edilen ***T.vaginalis***'lerin ise vajinal epitel hücreleri ile temas edebilmek amacıyla ince-yassı bir görünüm aldığını rapor etmişlerdir. Parazitte meydana gelen bu şekil değişikliği "ameboid transformasyon" olarak belirtilmiş, parazitin ameboid şekle dönüşmesinden sonraki yassılaşmış ve girintili-çıkıntılı bir görünüm almış hali ise "Fried egg" görüntüsü olarak adlandırılmıştır, Tek bir parazit vajinal epitel hücresine tutunduğunda, parazitin yüzeyinde yer alan ve epitel hücreye tutunmada görevli olan 4 çeşit yüzey proteininin sentezinin indüklendiği yine bu çalışmada ortaya konulmuştur. Hem tutunmanın hem de amoeboid transformasyonun, parazit için önemli virulans faktörleri olduğu sonucuna varılmıştır (Arroya et al., 1993).

Hatta, Ovcinnikov ve arkadaşları 1975 yılında, Heath 1981 yılında vajinal örnekler üzerinde yaptıkları SEM ve TEM çalışmaları ile ameboid şekildeki ***T.vaginalis***'lerin pseudopod benzeri yapılarla epitel hücrelerine tutunduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırıcılar hem in vivo, hem de in vitro koşullarda ***T.vaginalis***'in epitel hücrelerinde

meydana getirdiği zararlı etkinin, parazitin epitel hücrelerine tutunması ve ameboid şekil alması ile direkt ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Ovcinnikov et al., 1975; Heath, 1981; Gold,1993). Mirhaghani ve Warton tarafından 1996 yılında insan amniyon zarı kullanılarak yapılan bir çalışmada da ameboid şekildeki ***T.vaginalis***' lerin pek çok sitoplazmik uzantılar meydana getirdiği, bu uzantılar aracılığı ile de epitel hücre yüzeyindeki mikrovilluslarla bağlantı kurduğu belirtilmiştir. Hatta parazitin bu bağlantı yüzeyini arttırarak, epitel hücresini parçaladığını gözlemişlerdir. Bu araştırıcılar, hücre kültür ortamına parazitlerin inoküle edildiği örnekler de, epitel hücrelerinin bazı bölgelerinde parazitlerin epitel tabakasının içlerine kadar girdiğini ve epitel katını bazal membrandan ayırdığını göstermişlerdir. Nielsen ve Nielsen 1975 yılında Trichomoniasisli hastalardan elde ettikleri vajinal mukoza örneklerinde ameboid şekildeki parazitlerin fazla oranda nekrotik olan yüzeyel epitel hücrelererine tutunduğunu belirtmelerine karşın, Mirhaghani ve Warton, parazitin sadece nekrotik yüzeyel hücrelere tutunmayıp hasar görmemiş normal epitel hücrelerine de tutunduğunu ve kısa pseudopodları ile çok sayıda normal epitel hücre sitoplazma kısımlarını fagosite ettiğini gözlemişlerdir. Sonuçta Mirhaghani ve Warton, ***T.vaginalis***'in epitel hücrelerine tutunması ve ameboid şekle dönüşmesinin parazitin insanda enfeksiyon oluşturma mekanizmasının patojenitesi üzerine önemli katkılar sağladığını belirtmişlerdir (Mirhaghani and Warton, 1996).

Singer, parazitle konakçı arasındaki bu hücre-hücre bağlantılarının oluşma mekanizmasının "Mutual capping" modeli ile olabileceğini 1992 yılındaki bir yayınında açıklamıştır. Birbiri ile bağlantı kurmuş olan iki hücre zarı arasındaki bu "Mutual capping" olayı ilk kez Singer tarafından ortaya atılmış olup, şematize şekli Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. "Mutual Capping"in şematik olarak görünüşü (Singer, 1992)
A: Birkaç yüzey proteini-reseptör çiftinin oluşumu,
B: İlk yüzey proteini-reseptör çiftinin tutunmasının ardından diğer yüzey proteini ve reseptörlerin bu bölgeye toplanmaları,
C: Hücreler arası adezyonun oluşumu.

Hücreler birbirleri ile temas ettikten sonra hücre yüzeylerinin şekli değişmektedir. Bu mekanizma da, P hücresi yüzey proteinine sahip iken, Q hücresi de bu proteini tanıyan reseptöre sahiptir. P hücresi üzerindeki bu protein Q hücresi üzerindeki reseptörle bağlantı kurduğunda (ligand-reseptör bağlantısı) hücre yüzeyindeki diğer yüzey proteinlerinin yapımını indükler ve bu proteinlerin oluşan bağlantı bölgesine toplamalarını sağlayarak birçok nokta da hücre-hücre bağlantılarını sağlamış olur. Tek bir nokta da başlayan bağlantıda hücre yuvarlak formda iken, bunu takiben birçok noktada meydana gelen bağlantılar da hücre yuvarlak-düz bir şekle dönüşmektedir (Şekil 2.4). Bu gerçek, yapılan birçok çalışmada ***T.vaginalis***'lerin epitel hücre yüzeyindeki bağlantıları arttırmak amacıyla ameboid şekle dönüştüğünü doğrulayıcı bir bilgi olarak karşımıza çıkmaktadır (Singer, 1992). Eğer hücre ameboid şekle dönüşmez ise tutunma tek bir noktada kalacağı için hücreler birbirlerinden ayrılabilir. Ameboid şekle dönüşümde ise birbirinden uzakta olan yüzey proteinleri ve reseptörler arasındaki mesafe azalır, yüzey proteinleri ve reseptörler biraraya gelirler ve tutunma kolayca gerçekleşir.

Parazit epitel hücrelerine yüzey proteinleri ile tutunabildiği gibi, bu tutunmada hücre iskeletini oluşturan mikrofilamentlerin de rol oynadığı Krieger ve arkadaşlarının 1985 yılında yaptıkları bir çalışma ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada Chinese Hamster Ovary (CHO) hücrelerinin kültürü yapılarak, mikrofilament inhibitörü olduğu bilinen "Cytochalasin D " ile muamele edilmiş ve ***T.vaginalis***' ler bu kültür ortamına ilave edilerek mikrofilamentlerin tutunmadaki rolü incelenmiştir. Bu işlem sonrasında, ***T.vaginalis***' lerin CHO hücrelerinde meydana getirdiği hasarın % 80 oranında azaldığını ve mikrofilamentlerin yapılarının bozulması sebebi ile tutunmada görev alamadıklarını ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada mikrotübül inhibitörü olduğu bilinen "Vimblastin" ile muamele edilmiş ***T.vaginalis***'ler kullanıldığında, parazitin hücrelere verdiği zararda sadece % 17 gibi bir azalma olduğunu bellirtmişlerdir. Yine mikrotübül inhibitörü olduğu bilinen "Colchicine" ile muamele edilmiş ***T.vaginalis***'ler kültür ortamına ilave edildiğinde, parazitin hücreler üzerinde yapacağı zararlı etkide herhangi bir inhibisyon gözlenmemiştir. Bu çalışmalar, parazitin epitel hücreleri üzerinde zararlı etki meydana getirebilmesi için bir mikrofilament fonksiyonuna ihtiyaç duyduğunu, mikrotübül fonksiyonunun ise parazitin epitel hücrelerine tutunarak meydana getireceği zararlı etki üzerinde herhangi bir önem taşımadığını göstermiştir (Krieger et al., 1985; Graves and Gardner, 1993).

Tutunmada mikrofilamentlerin önemli rolleri olduğunu belirten başka bir çalışma da Mirhaghani ve arkadaşları tarafından 1996 yılında amniyon zar hücreleri kullanılarak TEM ve SEM düzeyinde yapılmıştır. Bu çalışmada ***T.vaginalis***' in amniyon zar hücreleri ile 9 saat'lik inkübasyonu sonucunda, parazitlerin hedef hücrelere sıkı bir şekilde tutundukları gözlenmişltir. 9 saat inkübasyon sonunda çekilen TEM fotograflarında, parazitin epitel hücrelerine pseudopodları ile veya parazitin dalgalı zarının aksi tarafında bulunan bir bölge ile tutunduğu ve parazitin epitel hücreye tutunduğu bu bölgenin elektron yoğunluğunun, parazitin diğer bölgelerine göre daha yoğun olduğu saptanmıştır. Parazitin epitel hücreye tutunduğu bu bölgede yoğun bir

mikrofilament ağı yer almaktadır. Epitel hücrelerine tutunmayan ***T.vaginalis***"lerin sitoplazmasında böyle bir ağ yapısının gözlenmemesi, sitoplazmada yer alan elektronca yoğun bu bölgelerin parazitin epitel hücreye tutunmasında rol oynadığını göstermektedir. Parazitin epitel hücrelerine tutunduğu bölgede yer alan bu mikrofilamentler, belki de ***T.vaginalis*** sitoplazmasında hücre iskeletinin normalde dağınıkken, tutunma olacağı zaman kümelendiğinin bir göstergesidir (Mirhaghani and Warton, 1996).

2.2.2. *T.vaginalis*'in Epitel Hücrelerine Kümelenmesi

T.vaginalis'in epitel hücreleri üzerinde kümelenmesi ile ilgili olarak çok fazla bilgi yoktur. Ancak hedef hücre ile parazit arasındaki ilişkide, parazitin hedef hücrenin etrafında kümelendiği belirtilmektedir.

Heath 1981 yılında bu konu ile ilgili olarak yaptığı bir çalışmasında, tavşan böbrek hücrelerinin kültürünü yapmış ve kültür ortamına *T.vaginalis*'leri ilave etmiştir. İnokülasyondan 30 dakika sonra yaptığı SEM gözlemlerinde, *T.vaginalis'* lerin çoğunun epitel hücre tabakası üzerinde toplandığını ve yaklaşık 200 kadar bireyin gruplar halinde epitel hücre tabakası üzerinde olduğunu saptamıştır. Hague ve Christian, parazitin bu şekilde epitel hücre tabakası üzerinde toplanmasına "Swarming (kümelenme)" adını vermişlerdir. *T.vaginalis*'lerin kümelenmelerinden 1 veya 2 saat sonra yapılan SEM çalışmada, organizmaların epitel hücrelerinin üzerinde hareketsiz kaldıkları, yanlızca kamçı ve dalgalı zarının hareket gösterdiği saptanmıştır (Heath, 1981).

T.vaginalis'in, epitel hücreleri üzerindeki ilk hasarı enfeksiyondan 2-3 saat sonra gerçekleşmektedir. Tek başına bulunan parazitlerin epitele tutundukları bölgelerde lezyonlar gözlenmezken, epitel hücreleri üzerinde gruplar oluşturan parazitlerin bulunduğu bölgelerde lezyonların varlığı dikkati çekmektedir.

İnokülasyondan 6 veya 10 saat sonra ise epitel hücre tabakasında parçalanmanın olduğu ve 1 mm genişliğinde lezyonların oluştuğu gözlenmiştir. Genellikle lezyon olan bölgenin merkezinde birkaç parazitin gözlendiği, *T.vaginalis'*lerin dışa doğru hareket ederek lezyon bölgesini genişlettiği ve lezyon sınırında bulunan epitel hücreleri ile temasa geçtiği saptanmıştır. Epitel hücrelerine tutunan parazitlerin hemen hemen hepsinin ameboid şekilde olduğu ve bu ameboid *T.vaginalis'* lerin, bazı bölgelerde

epitel hücre tabakası altında hareket ederek lezyon bölgesinden 100 μm uzağa kadar gidebildiği saptanmıştır. İnokülasyondan 100 saat sonra yapılan gözlemlerde, lezyonların oldukça genişlediği, 36 saat sonra da epitel hücre tabakasının parçalandığı saptanmıştır.

Lezyon bölgelerinde yapılan SEM bir çalışmada, bu bölgede epitel hücre yüzeyine tutunmuş çok sayıda ***T.vaginalis*** olduğu ve parazitin epitel hücre yüzeyine tutunabilmek amacıyla yüzey morfolojisini değiştirdiği gözlenmiştir (Heath, 1981). Yapılan bu çalışmadan da anlaşıldığı gibi parazitin patojenitesinde parazit sayısının da önemli olabileceği üzerinde durulmaktadır.

2.2.3. *T.vaginalis*'in Epitel Hücrelerini Lizize Uğratması

Parazitin oluşturduğu enfeksiyonda etkili virüslans faktörlerinden biri de, parazitin yüzey proteinleri ile epitel hücresine tutunduktan sonra epitel hücresini lizize uğratması dır.

Son yıllarda, parazitin epitel hücresine tutunduğu bölgenin alt kısmında bulunan epitel hücre sitoplazmasının , kayba uğradığı ileri sürülmektedir (Graves and Gardner, 1993).

Epitel hücresini lizize uğratma mekanizmasında değişik görüşler ileri sürülmektedir. Heath (1981), parazitin salgıladığı sitotoksik faktörleri ile epitel hücresine zarar vererek onu hasara uğratabileceği görüşünü ileri sürmektedir. Hatta bu sitotoksik faktörlerin, parazitin laktik asit gibi asidik ürünlerini ve "hyaluridase", "glycosidase" ve "phosphatase" gibi hidrolitik enzimleri olabileceğini bildirmiştir (Heath, 1981).

Bir grup araştırıcı da bu sitotoksik faktörlerin, parazitin epitel hücreyi lizize uğratmasında ve epitel hücresi üzerindeki sitopatik etkisinde rol oynamadığı görüşünü savunmaktadırlar.

Mirhaghani ve Warton ise, TEM ve SEM gözlemleri sonucu epitel hücrelerinin yanlızca parazit ile temas eden bölgelerinde hasar meydana geldiğini belirtmişler ve parazitin epitel hücreleri üzerindeki zararlı etkisinin mekanik olduğunu vurgulamışlardır. Böylece parazitin epitel hücrelerini liziz ederek hasara uğratmasında parazit tarafından ortama salınan ve yapısı bilinmeyen herhangi toksik maddenin olmadığını bildirmişlerdir (Mirhaghani and Warton, 1996).

Yapılan bir başka çalışmada ise, parazitin yüzey proteinleri ile hedef hücreye tutunması ve toksik maddelerin salınmasından sonra hedef hücre zarında fonksiyonel porların oluştuğu ve hedef hücrede liziz meydana geldiği bildirilmiştir.

Dailey ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada parazit sitolizinlerinin pekçok mikroorganizmanın patojenitesinde olduğu gibi ***T.vaginalis*** patojenitesinde de çok önemli rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Trichomoniasis'te sitolizinlerin önemi saptanmamış olmasına rağmen, hastalığın şiddeti ve hemoliz gibi sitolitik bir aktivite arasında önemli bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Dailey et al., 1990). Böylece patojenitede parazitin mekanik etkisinin yanısıra toksinler ve litik enzimlerin de etkili olabileceği birçok araştırıcı tarafından savunulmaktadır (Fiori et al., 1993).

2.2.4. *T.vaginalis* 'in Eritrositleri Hemolize Uğratması

T.vaginalis ve eritrositler arasındaki ilişki, çok çalışılan konulardan biridir. Bu konu ile ilgili olarak ***T.vaginalis***'lerin eritrositleri hemolize uğrattığı bilinmesine karşın

eritrositlerin hangi sebeple hemolize uğradığı konusunda tam bir kesinlik yoktur. Yapılan bazı çalışmalarda, eritrosit zarı'nın kolesterolce zengin olduğu *T.vaginalis*'te ise lipid sentezinin yetersiz olduğu saptanmıştır. Bu gerçek göz önüne alındığında parazitin beslenmek amacıyla eritrosite tutunmuş olabileceği düşünülmüştür (Dailey et al., 1990; Graves and Gardner, 1993). Ayrıca, parazitin eritrosit hemolizi sonucunda açığa çıkan hemoglobin yapısındaki demiri de kullandığı ve demirin parazitin gelişimi ve patojenitesi üzerinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Dailey et al., 1990; Lehker et al., 1991; Demirezen, 1996). *T.vaginalis*'in sitoplazmasında bir transferrin" olan "Siderofil granülleri"nin çok bulunması bu gerçeğin bir göstergesidir (Igaku-Shoin, 1974 ; Çetin, 1979).

Dailey ve arkadaşlarının 1990 yılında parazitin eritrositler üzerindeki hemolitik etkisini saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada, *T.vaginalis*'lerin 37°C'de Diamond's trypticase-yeast extract-maltose (TYM) içeren ortamda kültürü yapılmış ve ortama ayrı ayrı olmak üzere insan, koyun, tavşan, Afrika maymunu ve Rhesus maymunu'nun kanı ilave edilmiştir. Bu deney sonucunda, ortamdaki hemoglobin miktarını ölçerek parazitin eritrositleri hemolize uğrattığı sonucuna varılmıştır. Aynı deney farklı sıcaklıklarda ve pH'da yapıldığında hemolizin sıcaklığa bağlı olarak değiştiği saptanmıştır. *T.vaginalis* +4°C'de eritrositleri minimum düzeyde hemolize uğratırken, +37°C'de eritrositleri maksimum düzeyde hemolize uğratmaktadır. Aynı çalışma da pH değişiminin de hemoliz üzerinde etkili olduğu ve eritrositlerin pH'nın 5.0-6.0 olduğu koşullarda en iyi derecede hemolize uğratıldığı sonucuna varılmıştır. pH 5.0 ve civarı *T.vaginalis*'in yaşaması ve patojenitesi için en uygun pH değeridir. Yine bu çalışma da pH'nın 7.0'den büyük olduğu koşullarda eritrosit hemolizi'nin %70'den fazla bir oranda inhibe olduğu gözlenmiştir (Dailey et al., 1990; Fiori et al., 1993).

Trichomoniasisli hastaların klinik şikayetlerinin menstruasyon öncesi veya hemen sonrasında arttığı ve akut Trichomoniasis hastalarında, vajinada görülen hemorojik bölgelerin, vajinaya "Strawberry (çilek)" veya "Scarlet fever (kızıl)" görüntüsü kazandırdığı belirtilmektedir (Dailey et al., 1990).

Fiori ve arkadaşları eritrositlerin parazit tarafından hemolize uğratılması ile ilgili olarak yaptıkları çalışmanın ardından eritrosit hemolizinin 3 evrede gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Birinci evrede, parazitin yüzey proteinleri ve proteik reseptörleri ile eritrositi tanıması ve eritrosite tutunması yer almaktadır. İkinci evrede, toksik moleküllerin salınması ve eritrosit zarında fonksiyonel porların oluşumu, üçüncü evrede ise ***T.vaginalis***'in eritrositten ayrılması ve eritrositlerin hemolizi yer almaktadır (Fiori et al., 1993).

Aynı araştırıcılar yaptıkları çalışmalarda ***T.vaginalis***'in yüzeyinde eritrosite tutunmayı sağlayan 5 çeşit yüzey proteini olduğunu ve bu yüzey proteinlerinin moleküler ağırlıklarının 33-140 kDa arasında değiştiğini bildirmişlerdir (Fiori et al., 1993). Bu yüzey proteinlerinden üç tanesinin Arroya ve arkadaşları tarafından önceden epitel hücre yüzeyinde saptanmış olan proteinlerle aynı olduğu belirtilmiştir. Parazit ve epitel hücre yüzeyinde olan bu yüzey proteinlerinin moleküler ağırlıkları 33, 51, 65 kDa olup epitel hücresinde bulunmayan fakat parazit yüzeyinde bulunan diğer iki proteinin de moleküler ağırlıklarının 42 ve 140 kDa olduğu belirtilmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada da parazitin eritrositlere tutunmasında bu yüzey proteinlerinin dışında 38 kDa'luk yeni bir antijenik proteinin de rol alabileceği belirtilmiştir (Fiori et al., 1993).

2.2.5. *T.vaginalis* Virüsü (TVV)

İlk kez bu yüzyılın sonlarına doğru ***T.vaginalis***'lerde saptanmış olan protozoon virüsleri, submikroskobik enfeksiyon ajanları olup yüzyılı aşkın süredir basit yapılı prokaryotlardan hayvanlara ve yüksek yapılı bitkilere kadar pekçok organizmada saptanmıştır (Wang and Wang, 1991). Yanlız başlarına enerji üretebilecek veya makromolekül sentezini gerçekleştirebilecek yapılara sahip olmayan virüsler, tamamen enfekte ettikleri hücrenin sistemlerinden yararlanırlar, yani zorunlu hücre içi parazitidirler (Ustaçelebi, 1992). Oldukça geniş yelpazedeki organizmalarda saptanmalarına rağmen, protozoonlarda bulunuşu 1985 yılına kadar kesinlik kazanmamıştır (Wang and Wang, 1991). Protozoonların taşıdığı virüslerle ilgili olarak yapılan çalışmalarda, ilk protozoon virüsünün 1985 yılında ***T.vaginalis***'te bulunduğu bildirilmiştir. Protozoonlarda keşfedilen bu virüsün çift sarmal RNA virüsü olduğu ve kendine özgü bir kapsite sahip olduğu belirlenmiş ve bu virüse "***T.vaginalis*** virüsü (TVV)" adı verilmiştir (Wang and Wang, 1991; Tai et al., 1993). TVV, yaklaşık olarak 85 kDa'luk protein ve 5.5 kb'lık çift sarmal RNA içermektedir. Bu virüsle enfekte ***T.vaginalis***'lerin bazı örneklerinde ise ilave olarak 0.5 kb'lık çift sarmal RNA saptanmıştır. Çoğu fungal veya protozoon virüsünde olduğu gibi TVV'de paraziti devamlı olarak enfekte edebilir. ***T.vaginalis***'lerin, reovirüs hücreleri ile kültürü yapıldığında, parazitin virüsleri içine alabildiği Tai ve arkadaşlarının 1993 yılındaki bir yayınlarında belirtilmiştir. Parazit tarafından içeri alınan virüsler 6-9 günlük bir periyottan sonra tekrar parazit dışına çıkabilirler. TVV'nin henüz aydınlatılmamış bir mekanizma ile konakçıdan parazite geçebildiği düşünülmektedir (Tai et al., 1993). TVV'nin 5.5 kb'lık çift sarmal RNA'sının parazitin yüzey immünojenlerinin ifade edilmesinde rol oynayabileceğini Tai (1993), Shaio (1993) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ileri sürülmektedir (Tai et al., 1993; Shaio et al., 1993). TVV'nin, parazitin HeLa hücrelerine tutunma ve sitotoksite gibi virulans faktörleri üzerinde etkili bu yüzey immünojenlerinin ifade edilmesini etkileme olasılığı, TVV'nin

T.vaginalis'in patojenik faktörü olduğu olasılığını aklımıza getirmektedir (Tai et al., 1993). Eğer bu virüs, parazitin önemli yüzey antijenlerinin ifadesini etkilerse, önemli yüzey immünojenleri olmayan *T.vaginalis*'ler, antikora karşı da dirençli olabilirler (Shaio et al., 1993).

Shaio ve arkadaşları 1993 yılındaki bir yayınlarında *T.vaginalis*'lerin komplement sistemi aracılığı ile lizizinde antikorların rol almadığını belirtmişler ve bu olayda da TVV'lerin etkili olmadığını ileri sürmüşlerdir. Normalde vücuda giren yabancı hücrenin öldürülmesinde ise antikorlar ve komplement sistemi birlikte görev yapmaktadır (Shaio et al., 1993). Yabancı hücrenin organizmaya alınmasının ardından, antikorların yabancı hücreyi tanıdığı ve yabancı hücre üzerindeki özgül bölgelere tutunduğu bilinmektedir. Bu tutunmanın ardından antikorun şeklinin değiştiği ve işlemin geri kalanının komplement sistemini oluşturan komplementler aracılığı ile gerçekleştiği pekçok araştırıcı tarafından belirtilmiştir. Antikorun yabancı hücreye tutunmasının ardından şeklini değiştirmesi, komplementler üzerindeki antikoru tanıyan ünitelerce farkedilir, böylelikle komplement sistemi aktive olur ve yabancı hücre zarında zedelenme başlar. *T.vaginalis*'in yukarıda anlatılan mekanizmadan farklı olarak, antikorların rol almadığı bir kompleman sistemi ile lizize uğraması, acaba bu mekanizmada TVV'nin bir etkisi mi var sorusunu akla getirmektedir. Shaio ve arkadaşlarının 1993 yılındaki bir yayınlarında ise, *T.vaginalis*'in antikor içermeyen komplement sistemi aracılığıyla lizize uğratılması ile TVV'nün varlığı arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Ancak bu mekanizmanın nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir (Shaio et al., 1993).

TVV ile ilgili bazı çalışmalar yapılmasına rağmen bu konu ile ilgili çok fazla bilgi yoktur. Ancak bu konuya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Devam eden bu çalışmalarla TVV'nin temel fonksiyonlarının anlaşılmasının pekçok biyolojik olayın çözümlenmesinde kolaylık sağlayacağı düşünülmektedir (Wang and Wang, 1991).

2.2.6. *T.vaginalis*'in Patojenitesinde Temasa Bağlı Olmadan Etkili Olabilen Faktörler (Contact-Independent Factors)

T.vaginalis'in epitel hücrelerine tutunmasının, epitel hücrelerinde meydana gelen zararlı etkide oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Ancak bu tutunmanın, parazitin patojenisinde mutlaka olması gereken bir faktör olup olmadığı halen tartışılmaktadır. Trichomoniasis'in temasa bağlı olmayan mekanizması ile ilgili pek çok görüş vardır. Bunlardan birincisi, pH'nın epitel hücreleri için toksik olan bir değere ulaşması ve bu durumun enfeksiyonun ortaya çıkmasında etkili olduğudur. İkinci bir görüş ise ***T.vaginalis***'ler tarafından glukozun kullanılması ile meydana gelen laktik asit ve asetik asitin konakçı hücre üzerinde Sitosidal ve hemolitik etki yapmış olmasıdır (Graves and Gardner, 1993).

Trichomoniasis'in mekanizması ile ilgili başka bir görüş te ***T.vaginalis***'in epitel hücrelerine tutunmasının ön şart olmayıp, patojenite de temasa bağlı olmayan (Contact-Independent) bazı faktörlerin de rol aldığıdır. Bunlardan bir tanesi "Cell-detaching Factor" (CDF)'dir (Graves and Gardner, 1993). CDF, ***T.vaginalis*** tarafından üretilen virulans bir faktördür (Pindak et al., 1986). 200 kDa'luk bir glikoprotein olup, ısıya ve asitlere karşı dayanıklıdır. Bu virulans faktörün klinik şikayetlerin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Garber et al., 1991). Garber ve arkadaşları (1991), Graves ve Gardner (1993) CDF'nin, epitel hücre tabakalarının ve epitel hücrelerinin birbirlerinden ayrılmalarına neden olduğunu ve epitel hücreleri üzerinde sitopatik etki yaptığını belirtmişlerdir. Bu faktörün pH' nın 5.0 ve üzerinde olduğu koşullarda aktive normal vajina pH'sında (pH: 4.5) ise inaktive olduğunun saptanması ve de Trichomoniasisli hastalarda da pH'nın 5.0 ve üzerinde olduğunun bilinmesi, CDF'nin ***T.vaginalis*** patojenitesinde önemli rol oynadığı düşüncesini bir kez daha vurgulamıştır (Garber et al., 1991). ***T.vaginalis***'in lizize uğramış parçalarının, CDF aktivitesine sahip olmadığının saptanması da, CDF'nin parazitin herhangi bir parçası

olmayıp, metabolik bir ürünü olduğunu belirtmişlerdir (Graves and Gardner, 1993). Aynı araştırıcılar 1991 yılında, östrojenin ***T.vaginalis***'in büyümesi ve CDF aktivitesi üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla kültürü yapılmış ***T.vaginalis***'ler ve β-Estradiol ile yaptıkları çalışmalarda, β-Estradiol'ün ***T.vaginalis*** büyümesini etkilemediği ancak parazitin CDF üretimini azalttığını saptamışlardır. CDF aktivitesinin azaltılmasının, klinik şikayetlerin ortaya çıkmasını engelleyebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, vajinadaki östrojen seviyesinin, ***T.vaginalis***'e bağlı olarak meydana gelen şikayetlerin ortaya çıkmasını, CDF aktivitesini değiştirmek suretiyle etkileyebileceği sonucuna varılmıştır (Garber et al., 1991).

Kısaca Trichomoniasis'in mekanizması ile ilgili olarak bazı araştırıcılar enfeksiyonun temasa bağlı olarak meydana geldiğini savunurken bazı araştırıcılar da enfeksiyonun ortaya çıkmasında hem temasa bağlı hem de temasa bağlı olmayan faktörlerin etkili olduğunu savunmaktadırlar.

2.3. *T.vaginalis* 'e Bağlı Alt Genital Sistem Enfeksiyonları

2.3.1. Konakçı İmmün Sisteminin Trichomoniasis'e Cevabı

İnsanların ve hayvanların, mikroorganizmalara karşı kendilerini savunmaları immünolojik sistem vasıtası ile gerçekleşmektedir. İmmünolojik sistem canlıları mikroorganizmalara karşı savunduğu gibi kanser hücrelerine ve transplante edilen yabancı dokuya karşı da savunur. İmmün sistemde 2 cevap vardır. Bunlar hücresel ve humoral cevaptır. Hücresel cevaba , Trichomoniasis'in mekanizmasında değinilecektir. Humoral cevapta asıl rol oynayan antikorlardır. Antikorlar, vücuda giren yabancı hücreleri yok etmede komplementlerle birlikte çalışır. Yabancı hücreyi öldüren komplement sistemdir. Antikorlar, yabancı hücreyi tanıma, komplement sistemini

aktive etme ve komplementi yabancı hücre yüzeyine tespit etme görevini yaparlar. Antikorlar, yabancı hücrenin ya da proteinin yüzeyindeki özgül bölgelere (antijen) bağlanırlar.

Antikorlardan olan immunoglubulinlerin vücut savunmasında özel role sahip olduğu bilinmektedir. İmmunoglobulinlerin beş türü olup (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) bunlardan insan kanında en az bulunanı IgE'dir. IgE'nin rolü oldukça sınırlıdır. Yaşam evresinin bir bölümünü dokuda geçiren bazı helmithlerle enfekte olan kişilerde, IgE miktarı artmıştır. IgE'nin işe karıştığı ani duyarlılık reaksiyonu canlının parazitlerden korunmasında etkilidir. IgE'nin parazitin vücuttan atılmasına yardımcı olduğu bilinmektedir (Noyan, 1993). Su (1982) ***T.vaginalis*** enfeksiyonu esnasında da IgE miktarının arttığını belirtmiştir (Su, 1982).

Alderete ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları bir çalışmada ***T.vaginalis***'in yüzey immunojenlerine yönelik olarak IgG miktarında artış olduğu saptanmıştır (Alderete et al., 1991). Ayrıca IgG'nin oldukça immunojenik ***T.vaginalis*** zar glikoproteini ile reaksiyona girdiği bilinmektedir (Alderete and Kasmala, 1986).

Sharma ve arkadaşları 1991 yılındaki bir yayınlarında, viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlara karşı oluşan immünitede IgA'nın çok önemli bir role sahip olduğunu belirtmişlerdir. ***T.vaginalis*** saptanmış hastaların özellikle vajinal sekresyonlarında, kontrol gruplarına kıyasla oldukça fazla miktarda anti-trichomanal IgA antikorları saptanmıştır. Normalde, parazitin epitel hücrelerine tutunması ve patojenin yayılımını önleyen immünoglobulin A'nın ***T.vaginalis*** üzerine doğrudan etkisi olmadığı fakat IgG ile parazitin opsonizasyonunu sağlayabildiği, böylece fagositozu arttırdığı saptanmıştır.

Trichomoniasisli hastaların tedavi edilmeleri sonrasında vajinal sekresyonlarındaki IgA miktarı önemli derecede azalmıştır. Vajinal sekresyonlarda IgA miktarının azalması ürogenital sistemde ***T.vaginalis***'in varlığı ile doğrudan ilişkilidir (Sharma et al., 1991).

Antikorların yabancı hücreyi tanıyıp onlara tutunmalarının ardından geri kalan görevi komplement sistemi üstlenir. Komplement sisteminde 9 protein işe karışır. Bu proteinler C harfi ile ifade edilirler. C_1'den C_9'a kadar numaralarla belirtilen bu proteinlerden C_1'in üç alt ünitesi vardır ve bunlar C_{1q}, C_{1r}, C_{1s} olarak tanımlanır, böylece 11 protein bu sistemde ise karışır. İmmünoglobulinlerden IgM ve IgG alt grupları komplementin C_1 fartörüne bağlanırlar. Hücre yüzeyindeki bir tek IgM molekülü C_1 bağlayabilir, IgG ise ancak 2 tane IgG yan yana bulunursa C_1 bağlayabilir. IgM serumda 5'li formda, hücre yüzeyinde ise monomerik formda bulunur (Noyan, 1993).

Antikor molekülü yabancı hücre (antijen) ile birleşince formu değişir. Bu değişikliğin C_{1s} alt ünitesindeki enzimi aktive ettiği bilinmektedir. Bu enzimin aktivite kazanması ile komplement sisteminde C_1'den C_9'a kadar olan komplementler, çeşitli reaksiyonlara girerek hücre zarının zedelenmesini ileri derecede hızlandırırlar.

Komplement sisteminin aktive edilmesinde, burada izah edilen aktivasyon yolundan başka bir yol daha vardır. "Properdin yolu" olarak bilinen bu yolda komplement aktivasyonu için antikor gerekmediği söylenir (Noyan, 1993). İnsan ve hayvanların normal serumunda bulunan gammaglobulin yapısında bir protein olan Properdin (P), mikroorganizmaların lipopolisakkaritleri, endotoksinleri ile doğrudan aktive edilirse, aktive Properdin C_3 komplementi ile reaksiyona girer ki, bu aşamadan itibaren klasik sistemle aynı yolu takip ederek rolünü tamamlar. Properdin sisteminde,

komplementlere ek olarak ayrıca B ve D gibi serum protein faktörlerinin de bulunduğu belirtilmektedir (Erganiş ve İstanbulluoğlu, 1993).

Shaio ve arkadaşları (1993) ***T.vaginalis*** 'i komplement aracılığı ile lizize uğradığını belirtirken Alderete ve Kasmala (1986) ***T.vaginalis*** 'lerin komplement'ten bağımsız bir yolla lizize uğradığını belirtmişlerdir (Complement-Independent). Bu araştırıcılara göre Immunoglobulin G, ***T.vaginalis*** 'in oldukça immunojenik trichomonal zar proteini ile reaksiyona girer. Böylece ***T.vaginalis***'in komplementten bağımsız olarak sitolizi gerçekleşmiş olur. Bu işlemin sıcaklığa ve zamana bağlı olarak gerçekleştiği belirtilmektedir (Alderete and Kasmala, 1986).

2.3.2. Trichomoniasis'in Mekanizması

Kamçılı bir protozoon olan ***T.vaginalis***, son yıllarda yaygın olarak karşılaştığımız Trichomoniasis enfeksiyonuna neden olur (Graves and Gardner 1993). ***T.vaginalis***'in epitel hücrelere tutunması enfeksiyonun kilit noktasını oluşturur. Parazitin epitel hücreye tutunmasına dört yüzey proteini aracılık eder (Arroya et al., 1992; Graves and Gardner, 1993; Arroya et al., 1993). Patojenik olmayan ***T.foetus***'un, ***T.vaginalis***'te mevcut olan dört yüzey proteinine sahip olmaması, bu yüzey proteinlerinin parazitin patojenitesinde rol oynadığını göstermektedir (Graves and Gardner, 1993). Parazitin yüzeyinde yer alan yüzey proteinlerinin aktive edilmesinde veya baskılanmasında Trichomonal sistein proteazının rol alabileceği düşünülmüştür. Çünkü parazit, sistein proteaz inhibitörü olduğu bilinen N-a-p-tosyl-L-lizin ile muamele edildiğinde parazitin epitel hücreye tutunmasında azalma olduğu saptanmıştır (Graves and Gardner, 1993).

T.vaginalis'in epitel hücreye tutunmasında parazitin yüzeyindeki proteinlerin yanında, hücre iskeleti özellikle de mikrofilamentler rol oynamaktadır. Krieger ve Rein'in 1985 yılında yaptıkları bir çalışmada *T.vaginalis*'leri, mikrofilament inhibitörü olduğu bilinen "Cytochalasin D" ile muamele ettiklerinde epitel hücreye tutunmanın azaldığını gözlemişlerdir. Elektron mikroskobik çalışmaları ile de mikrofilamentlerin, özellikle protozoon'un epitel hücreye bağlandığı bölgede yoğun olarak bulunduğunu gözlemişlerdir (Graves and Gardner, 1993).

Parazitin genellikle cinsel yolla olmak üzere herhangi bir nedenle dışarıdan alınması ve yukarıda anlatıldığı gibi epitel hücrelerine tutunarak zararlı etkisini meydana getirmesi esnasında konakçı hücrede de birtakım olaylar cereyan etmektedir. Parazitin alınması, doku zedelenmesi, incinmesi gibi olaylar konakçının kan hücrelerinde ve kan damarlarında bir dizi olaylarına sebep olur. Bu olayların tümüne birden "yangı" (iltihap) denir. Yangı'nın nedeni, fiziksel etkiler, bakteri enfeksiyonu, parazit enfeksiyonu, kimyasal etkiler, sıcak-soğuk v.b. olabilir. Zedelenmiş doku hücrelerinden birtakım maddeler salınır. Özellikle histamin, seratonin, permeabilite faktörleri ve plazma kininleri bu maddelerin başlıcalarıdır. Histamin, venüller üzerine etki yaparak damar geçirgenliğini arttırır, damarları genişletir (vasadilatia) ve bölgedeki sinir uçlarını etkileyerek kaşınma ve ağrıya neden olur. Seratonin, yangı bölgesindeki mast hücrelerinden ve zedelenmiş kan damarlarındaki trombositlerden salınır. Damar geçirgenliğinin artması nedeni ile plazmaya benzer bir sıvı, dokulararasına sızar ve pıhtılaşır. Böylece yangılı bölge, izole edilmiş olur. Yangı olan yerde kızarıklık, şişlik, ağrı ve ısı artması meydana gelmektedir.

Yapılan açıklamadan anlaşılacağı gibi yangı sonunda, incinen bölge vücudun diğer kısımlarından izole edilmiş olur. Doku aralıkları ve lenf yolları buradaki sıvının pıhtılaşması sonucu tıkanmıştır ve bölgede sıvı hareketleri çok yavaşlamıştır. Böylece izolasyon, bakterilerin ve toksinlerin bu bölge dışına yayılması geciktirilir. Yangının

şiddeti yaralanmanın şiddeti ile orantılıdır. Örneğin dokuya giren Staphylococlar doku hücrelerini öldürücü toksinler salarlar. Bu nedenle yangı çabucak gelişir, hatta Stafilokokların üremesinden daha çabuk olur (Noyan, 1993). Mason ve Forman'ın 1980 yılında yaptıkları bir çalışmada ***T.vaginalis***'inde PMNL tarafından farkedilecek bir kemotaktik madde saldığı ve PMNL'in bu maddeye yöneldiğini belirtmişlerdir. Bu kemotaktik madde oldukça yüksek moleküler ağırlığa sahiptir. PMNL kemotoksisinin kemotaktik (direkt yönelim) ve kemokinetik (indirekt yönelim) olmak üzere iki kompenentten oluştuğu bildirilmiştir. Her iki komponent'te PMNL'in***T.vaginalis***'e yönelmesinde rol oynar (Mason and Forman, 1982).

Yangı olayında nötrofiller diyapedezis yoluyla damardan çıkar, doku aralığına girerler ve kemotaksis yoluyla yangılı bölgeye ulaşır. Yangılı bölgeye ilk ulaşan kan hücreleri nötrofil akyuvarlardır. Bundan sonra makrofajlar yangılı bölgeye hücum ederler. Makrofajlar 4 kaynaktan köken alır: 1) Doku histiyositleri, 2) Monositler, 3) Lenfositler, 4) Sinüzoidleri döşeyen hücreler. Doku histiyositleri makrofajlara dönüşürler ve kemotaksis yoluyla yangılı bölgeye gelirler. Sonra monositler kan damarlarından çıkarak yangılı bölgeye gelirler ve makrofajlara dönüşürler. Daha sonra makrofajların en büyük kaynağı olan lenfositler yangılı bölgeye hücum ederler. Önce monosite sonra makrofaja dönüşürler. Nötrofiller ve makrofajlar burada fagositoz yoluyla görevlerini yaparlar.

Vücut savunmasında makrofajların fagositozdan başka, lizozomlarını egzositozis yoluyla yabancı hücrelere, örneğin kanser hücrelerine vererek bunları öldürme görevleri de vardır.

Nötrofiller ve makrofajlar bakterileri ve ölmüş doku kısımlarını fagosite ettikten sonra kendileri de ölürler. Yangı başlangıcından birkaç gün sonra dokuda bir çukurluk açılır ve içlerinde ölmüş doku hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar bulunur. Bu ölü hücreler

ve sıvı karışımına "cerahat" nedir. Cerahat boşluğu ya vücudun yüzeyine veya iç boşluklarına doğru ilerler ve içeriğini boşaltır, ya da bir yüzeye açılamaz ve kapalı kalır. Parçalı çekirdekli akyuvarların lizozom enzimlerinden başka, plazma zarında AMP'yi parçalayan bir enzim (5-nükleotidaz) bulunmuştur. Bu enzimin aktif tarafları sitoplazmaya değil dışa doğrudur, bu nedenle bir ekto-enzimdir. Akyuvarlarda böyle entoenzimlerin bulunuşu, bu hücreler ile dış ortamları arasındaki etkileşimler yönünden önem taşır. Fakat bu enzimlerin hücredeki fonksiyonları henüz aydınlatılmış değildir.

Kanda eosinofil artışının en belirgin nedeni, parazitik enfeksiyonlardır. Parazitik enfeksiyonlarda eosinofil artışının nedeni bilinmemekle birlikte parazit tarafından üretilen toksinlerin zararsız hale getirilmesinde rol aldıkları düşünülmektedir.

Eosinofiller genellikle iki parçalı çekirdeğe sahip 10 - 12 μm boyutunda granüllü yapılardır. Esas fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Fagositoz yetenekleri azdır. Granüllerinde bol miktarda peroksidaz bulunur. Kemotaksis gösterir fakat enfeksiyonda koruyucu bir fonksiyon oynadığı belirlenmiş değildir. Vücuda giren yabancı proteinlerin ve vücut içinde şekillenen histamin ve bradikinin gibi maddelerin, dokulara zarar vermeden eosinofiller tarafından detoksifiye edildiği ileri sürülmüştür.

Eosinofil granülleri plazminojen taşırlar. Dokuda histamin miktarının arttığı bölgeye doğru giderler. Damarlar içinde kan pıhtılaşması olunca, eosinofiller bu bölgeye gelirler. Burada plazminojen salarlar. Plazminojen aktive edilerek plazmin haline dönüşür. Plazmin fibrini parçalayan bir enzimdir.

Bazofiller vücutta küçük kan damarları boyunca çok sayıda bulunan mast hücrelerine benzerler. Bu hücreler bol miktarda Heparin taşırlar. Heparin kanın pıhtılaşmasını önler. Yangı'nın iyileşme evresinde ve uzun süren kronik yangılarda kandaki sayıları

artar. Bazofilik alyuvarların da dokulardaki mast hücreleri gibi fonksiyon yaptıkları ve allerjik reaksiyonlarda işe karıştığı görülmektedir (Noyan, 1993).

Lenfositlerin çoğu bağışıklık içinde özel role sahiptirler. Timus bezinden geçerek "T" lenfositi oluşturan lenfositler, hücresel bağışıklık ile ilişkilidir. Yabancı doku transplante edilen bölgeye ve tümör bölgelerine giderek bunları yok etmeye çalışır. Buckvald ve arkadaşları (1992) yılında ***T.vaginalis***' i olan hastalardan aldıkları örneklerde siklusun farklı evrelerine göre PMNL'in görülme oranını saptamışlardır. Bu çalışma sonucunda PMNL'in görülme oranı ve siklusun evreleri arasında önemli bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Menstruasyon kanamalarının bitiminden en az 5 gün sonra alınan 22 vajinal örnekte PMNL'in ortalaması %98, mononükleer hücrelerin ortalaması %2 olarak bulunmuştur. Menstruasyon bitiminden 1-2 gün sonra ise mononükleer hücrelerin oranı toplam lökosit miktarının %10'una ulaşmıştır. Yaymalarda eosinofillere oldukça sıklıkla rastlanırken bazofillere rastlanmamıştır (Buchvald et al., 1992).

"B" lenfositler ise humoral bağışıklıkla ilişkilidir. Bu hücrelerden bazıları plazma hücrelerine dönüşerek antijenlere karşı immunoglobulin salarlar. Plazma hücreleri kemik iliğinde bulunur ve bol miktarda antikor sentezlerler. Trichomoniasisli hastalarda lenfositlerde artış olduğu gözlenmiştir. Bu artış önemlidir, çünkü, uyarılmış lenfositler tarafından salgılanan bu madde polimorfonükleer lökositler ve monosit-makrofaj sistemi tarafından parazitin fagositozu arttırır (Graves and Gardner, 1993).

2.3.3. Trichomoniasis' in Belirti ve Bulguları

T.vaginalis'in neden olduğu Trichomoniasis, dünya sağlık örgütü raporlarına göre cinsel yolla geçen, yaygın ve parazitik kökenli ürogenital enfeksiyonlardan biridir.

Yılda 180 milyon insanın bu enfeksiyonla karşılaştığı belirtilmektedir (Sardana et al., 1994). Enfeksiyonun yaygın oluşunun nedenlerinden biri erkeklerde genellikle belirti vermemesidir. Enfeksiyonun belirtisiz seyretmesinde, prostatik sekresyonlardaki yüksek çinko içeriğinin etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak nasıl bir etki yaptığı tam olarak ortaya konmamıştır (Graves and Gardner, 1993). Parazitle enfekte olmuş kadınların ise % 20-50'si belirti vermektedir. Enfeksiyonun akut döneminde kadınlarda idrar yaparken ağrı, vulva'da kızarıklık ve ödem, kaşıntı, yanma ve bol akıntı görülür. Akıntı köpüklü, grimsi-yeşilimsi renkte ve kokuludur (Monif, 1974; Fauts et al.,1980 Demirezen, 1996). Enfeksiyonun kronik döneminde de hastanın birtakım şikayetleri olur ancak bu şikayetler çok şiddetli değildir. Bu dönemde kötü kokulu akıntı ve kaşıntı görülebilir.

2.3.4. Klinik Yaklaşım ve Tıbbi Tutum

Genital bölgede pekçok etken enfeksiyon oluşturmaktadır. Bu etkenler bakteriyel, parazitik, fungal ya da virütik kökenli olabilir.

Bakteriyel Kökenli Enfeksiyon Etkenleri

Döderlein Basilleri (Lactobacillus)

Vajina'nın normal flora üyelerinden olan Döderlein basilleri, Gr (+), aerobik, Papanicolaou boyası (PAP) ile grimsi-morumsu renkte boyanan, çubuk şeklindeki mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar, özellikle intermediyet hücre sitoplazmasında bol olarak bulunan glikojeni laktik asite dönüştürerek vajina asiditesini sağlarlar. Döderlein basilleri vajina'nın flora elemanı olmasına rağmen ortamda normalden fazla bulunduğunda "Sitolitik Vajinoz"a sebep olabilir. Sitolojik vajinoz, kadınlarda beyaz renkli akıntı ve kaşıntı şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Gardnerella vaginalis (Haemophilus vaginalis)

Gardner ve Dukes tarafından ortaya konulmuş mikroorganizmalardır. Gr (+) veya Gr değişken olabilir. Kısa çubukçuk şeklinde görülür. Vajinit ve servisite neden olur. Bu mikroorganizmaların en belirgin özelliği epitel hücre üstünde kümelenmiş olmalarıdır. Bu mikroorganizmaların epitel hücre üzerinde kümelenmesi ile meydana gelen hücreye "Clue cell" denir. Clue cell diyebilmemiz için mikroorganizmaların hücrenin her tarafından yoğun bir şekilde dağılmış olması gerekir. ***Gardnerella vaginalis*** varlığında genellikle simirlerde PMNL görülmez veya çok az görülebilir. Sadece Clue cell'lerin bulunduğu bu tabloya "Bakteriyel Vajinoz" denir. Gardner ve Kaufman, karışık enfeksiyonlarda ve özellikle de ***T.vaginalis*** varlığında Clue cell'lerin oldukça zor ayırt edileceğini belirtmişlerdir (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Gr (+) ve Gr (-) Koklar

Gr (+) koklar

Vajinal yaymalarda hücreler aralarında çeşitli koklar görülebilir. Bunlar Gr (+) koklardır. Bu koklar ya Streptococ veya Staphylococ'tur. Staphylococ'lar kümelenme eğilimi gösterirken, Streptococlar ise genellikle zincir şeklindedir. Staphylococların vajinal yaymalarda bulunan türü genellikle ***Staphylococcus epidermidis***'tir. Koklar, pek çok mikroorganizmayla birlikte bulunabildiği gibi ***T.vaginalis*** ile de birlikte görülebilir (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Gr (-) Koklar

Neisseria gonorrhoeae

Bu mikroorganizmalar Gr (-)'tir. Vajinal yaymada diplokok şeklinde bulunurlar. Bu mikroorganizmaların varlığında iltihaplı, kokulu bir akıntı söz konusudur. Erkek ve kadınlarda görülebilir. Erkeklerde genellikle belirtili, kadınlarda ise belirtisiz seyreder. Erkek ve kadın birlikte tedavi edilmeli ve tedavi sonrasında mutlaka kontrol yaymaları

alınmalıdır. Bu mikroorganizma cinsel yolla bulaşır. Koss (1992) yaptığı çalışmada Gonorrhea'yı oluşturan diplokokların sadece PMNL sitoplazmalarında değil aynı zamanda çok katlı yassı epitel (Ç.K.Y.E) ve metaplazik hücrelerin sitoplazmasında da bulunduğunu belirtmiştir. Bu mikroorganizmaları mikroskopta tanıyabilmek için immersiyon objektifi kullanılmaktadır (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Gonokoklar ve Chlamydial enfeksiyonlar genellikle birlikte görülür. Gonokok tedavi edilmesine rağmen hala şikayetler devam ediyorsa Chlamydial enfeksiyonlarda şüphelenmek gerekir. Gonokok tedavisinden sonra üretrada görülen üretrite "Post gonococcal üretrit" denir. Bu tip üretritlerin genellikle nedeni ***Chlamydia trachomatis***'tir. Gonokok tedavisinden sonra hastadan alınan servikal ve vajinal örneklerde Chlamydia etkeni aranmalıdır. Chlamydia'nın sebep olduğu üretrit vakalarında akıntı pürülan bir haldeyken, gonokok varlığında mukoid tarzda ve daha suludur. Chlamydia tedavisi için çoğunlukla Tetrasiklin türevi antibiyotikler kullanılmaktadır.

Diphtheroidler

İnce, uzun, çubuk şeklinde ucu davul tokmağına benzeyen mikroorganizmalardır. Bu görüntü ile Çin harflerini yansıtırlar. Bu organizmanın patojenitesi tanımlanmamıştır.

Corynebacterium diphtheriae

Şekil olarak difteroidlere benzer. Difteroidlerin aksine ***C.dipthreriae*** 'in vajinal epitelde nazoforinks'tekine benzer nekratize yangıya neden olduğu bilinmektedir (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis, kadın genital organında çok yaygın olarak endometrium ve tüplerde enfeksiyon yapar. Fakat bazen serviks'te çok nadir olarak da

vajinada enfeksiyon yapabilir. Eğer hastada Salpinjit ve Endometrit teşhis edilmişse ***M.tuberculosis*** etkeni üzerinde de durulmalıdır. ***M.tuberculosis*** etkeninin vajinal simirde görülmesi oldukça zordur. ***M.tuberculosis*** varlığında görülen bazı hücreler tanı için önem taşır. Langers tipi hücrelerin görülmesi Tüberküloz için son derece önemlidir. Langers tipi hücreler içinde çok sayıda çekirdek vardır. Bu hücreler oldukça büyüktür. Epitel hücreye benzeyen, çok sayıda çekirdek içeren Epiteloid yapıda hücrelerdir. Genellikle dev histiyositlerden daha büyüktürler. Bu hücreler sitolojik olarak görülebilirken, etkenin kendisi ancak mikrobiyolojik inceleme ile saptanabilmektedir (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Fungal Kökenli Enfeksiyon Etkenleri

Candida albicans **(Monilia)**

Kadın genital organında saptanan en yaygın fungal ajan olarak karşımıza çıkar. Candida'ların vulva ve vajinada meydana getirdikleri enfeksiyona "Vulva Vajinal Kandidiyaz (VVK)" denir. Kadınlarda akıntı, kaşıntı, yanma ve üriner yakınmaya neden olabilir. Şeker hastalığı, gebelik, normal vajina florasının değişimine neden olabilen antibiyotiklerin kullanımı Kandidiyaz'ın ortaya çıkması ile ilişkilidir. Ayrıca immün sistemi baskılayan ilaçlar kullanıldığında ve AIDS vakalarında mantar enfeksiyonlarına sıklıkla rastlandığı belirtilmektedir.Kandidiyaz'ın tedavisi kolaydır. Asidik ortamda yaşayan ***Candida albicans*** 'ın bazik pH'da üreyen ***T.vaginalis*** ile nadiren birlikte görülmektedir.

Torulopsis glabrata

Fungal kökenli enfeksiyonların %10'undan daha az bir kısmından sorumludur. ***T.glabrata, C.albicans***'a benzemekle birlikte blastosporları ***C.albicans***'a göre daha küçük olup, hif formu yoktur. Sıklıkla akıntı, kaşıntı, yanma ve üriner yakınmaya neden olabilir.

Actinomyces israelii

Kadın genital organında yaşayan anaerobik bir organizma olan ***A.israelii*** vajinal ve servikal yaymalarda, ***Candida albicans*** kadar sık olmasa da görülebilen bir mikroorganizmadır. ***A.israelii*** 'nin Gupta ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalar sonucunda Rahim İçi Araç (RİA) kullanan hanımlarda daha çok görüldüğü, RİA'nın bu mikroorganizmanın gelişimine zemin hazırladığını bulmuşlardır. Bu mikroorganizmanın vajinit, servisit etkeni olduğu söylenirse de en fazla tuba overian abselere neden olduğu bilinmektedir. ***A.israelii*** tanısında geç kalınırsa bu abselerin genişleyerek pelviğin iltihabi hastalığına sebep olduğu bilinmektedir. ***A.israelii*** saptanan hastaların RİA'larının çıkarılması gerekir. Bu etken ile birlikte başka enfeksiyonlar görülürse de RİA çıkarılmasının yanısıra ilaçla tedavi yoluna gidilmelidir. Bu etken varlığında kokulu, sarımsı-yeşilimsi renkte bir akıntı görülmektedir (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Leptothrix

Bakteri ve mantar arasında bir basildir. Bakteriden daha uzun, mantar misellerinden ise daha kısa ince bir organizmadır. En çok görülen türü ***Leptothrix vaginalis*** 'tir. Bibbo ve arkadaşları Leptothrix cinsinin ***T.vaginalis***'le sıklıkla bir arada görüldüğünü belirtmişlerdir. Ancak bu birlikteliğinin sebebi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Aspergillus penicilum

Vajinal ve servikal yaymalarda nadiren görülür. Özel bir dallanma şekli vardır. Süpürgeye benzeyen görüntüsü ile oldukça kolay tanınır.

Parazitik Kökenli Enfeksiyon Etkenleri

Trichomonas vaginalis

T.vaginalis çalışmamızın konusu olduğu için diğer bölümlerde ayrıntılı bir şekilde değinilmiştir.

Vorticella ve ***Entomoeba histolytica***

Servikal ve vajinal yaymalarda seyrek olarak görülürler. Amebik kolit'in yaygın olarak görüldüğü ülkelerde kist ve trofozoit formlarında bol miktarda görülmektedir. ***Entomoeba histolytica*** 'nın trofozoit formunda fagosite edilmiş eritrositlerin görülmesi bu parazit için spesifiktir. De Torres ve Benitez-Bribiesca Amöbyaz'ın sıklıkla görüldüğü ülkelerde, bu parazitin vulva ve serviks'te lezyonlara sebep olduğunu belirtmişlerdir (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Balantidium coli

Genellikle kontrol edilemeyen bir ishale sebep olur. Kist formu ve trofozoit formu vardır. Etrafı silli trofozoitleri ve kist formunu Papanicolaou boyası ile boyandıktan sonra mikroskopta ayırt etmek oldukça kolaydır (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Helmith Kökenli Enfeksiyon Etkenleri

Schistosoma haemotobium, Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum

İnsanlarda Schistosomal hastalıklara sebep olan ***Schistoma haemotobium, Schistosoma mansoni*** ve ***Schistosoma japonicum*** olmak üzere 3 türü vardır. Bunlardan ***S.haemotobium*** ve ***S.mansoni*** kadın genital organını etkiler.

S.haemotobium Afrika'da görülürken, *S.mansoni* Afrika ve Güney Amerika'da görülmektedir. Genital bölgede hastalık yapan bu parazitlerin ara konakçısı tatlı su salyangozudur. Salyangozlarda olgunlaşan Serkaryalar suya bırakılır. Serkaryaların insanlar tarafından alınması ile parazit insana bulaşmış olur. Özellikle yüzücülerde kaşıntıya neden olur (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Nematod ve Cestod Kökenli enfeksiyon Etkenleri

Echinococcus granulosus

Esas yerleşim yeri karaciğer olmasına rağmen beyin, böbrekler ve göz boşluğunda da nadiren de olsa görülebilmektedir. Sekonder olarak serviks ve vajinada görülebilir. Mikroskobik olarak skoleks ve kancalarını görerek tanı verilir.

Trichuris trichiuria

Vajinal ve servikal yaymalarda parazit için tipik olan limon şeklindeki yumurtalarının görülmesi, tanı için önemlidir. Karın ağrısı, kabız bazen de ishal yapabilir.

Bu etkenlerin dışında vajinal yaymalarda ***Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, Taenia saginata, Taenia solium*** gibi parazitlerin yumurtaları nadiren de olsa görülebilmektedir (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Virütik Kökenli Enfeksiyon Etkenleri

Herpes genitalis : Herpes simplex (HSV) 4 ana gruba ayrılır.

1. Herpes simplex : HSV - Tip 1 ve HSV - Tip 2
2. Vorticella zoster
3. Epistein Bar
4. Cytomegalo virus (CMV)

HSV - Tip 1: Oral mukozoda enfeksiyon meydana getirir. Ağız ve farinks'te lezyonlara neden olur. Bu lezyonlar başlangıçta içi sıvı dolu veziküller şeklindedir. Daha sonra üzeri kabuklu bir görünüm alır. Dudakta çok görülür ve uçuk virüsü olarak bilinir.

HSV - Tip 2: Genital bölgede enfeksiyon yapar. Vulva'da ve vajinada içi sıvı dolu lezyonlar meydana getirir. Genellikle endoservikal epitelden çok Ç.K.Y.E.'i enfekte eder. Genital bölgede epiteli tutup hücrelerde değişiklikler meydana getirdiği için soğuk ağrılar görülür. Bu etken özellikle hamile kişilerde önem taşır. Doğum sırasında bu virüsle karşılaşan bebekte ensefalit görülebilir. Bu virüs epitel hücrelerinde bazı sitolojik değişiklikler yapar. Bu değişiklikler çok çekirdeklilik, çekirdeğin büyümesi, çekirdeğin homojen ve opak bir görünüm alması, çekirdek içinde vakuolizasyon görülmesi, kromatinlerin çekirdek periferinde toplanması ve çekirdeklerin yüzleri birbirine bakacak şekilde bir araya gelmesidir (Molding tipi kümelenme) (Koss, 1992; Demirezen, 1996).

Chlamydia

Bakteri ve virüs özelliği taşıyan, Gr (-), hareketsiz, zorunlu hücre içi mikroorganizmadır. Hücre içinde yaşayıp hücrenin ATP'sini kullandığı için virüs özellikleri gösterir. Bu organizmanın kendine özgü bir yaşam siklusu vardır. Mikroorganizmanın elementer cisimcik denilen enfektif formu hücre içine girerek yaşamını devam ettirmeye çalışır. Elementer cisimcik hücre içine girdikten sonra "Retiküler cisim" adını alır. Retiküler formun DNA miktarı daha fazladır. İki'ye bölünerek sayısını arttırır. Sayısı artan retiküler cisim bir süre sonra tekrar elementer cisme dönüşür. Bu dönüşümün mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Hücre içerisinde sayıları çok fazla artmış olan elementer cisimcikler hücre zarını patlatarak etrafa yayılırlar ve herbiri yeni bir hücreyi enfekte etmek üzere harekete

geçerler. Chlamydia'nın tipik özelliği daha çok metaplazik hücre enfeksiyonu yapmasıdır. Endoservikal hücrelerde de görülebilir.

Chlamydia'nın türleri ve sebep olduğu hastalıklar şu şekilde gösterilebilir.

Tür	Serotip	Hastalık
Chlamydia psittaci	Many fundifferantiated	Psittocosis
Chlamydia trachomatis	L_1, L_2, L_3	Lymphogranuloma venereum
	A_1, A_2, A_3	Hyperendemic blinding
		Hyperendemic trachoma
Chlamydia trachomatis	D, E, F, G, H, I, J, K	Inklusion conjuctivitis

Chlamydia, non-gonococcol üretrit, post gonococcol üretris epididimit, proctit, vajinit ve servisit ve pelviğin iltihabı hastalığı, ooforit salpingit'e sebep olur. Çocuklarda inkluzyon konjuktivit ve pneumoni yapabilir (Demirezen, 1996).

Chlamydia'nın Erkeklerde Meydana Getirdiği Hastalıklar

Non-gonococcal üretrit

Gonokok dışı üretritlere % 50 oranında rastlanır. Gonokok tedavi edildiğinde üretrit görülürse bunun Chlamydial kökenli olduğu düşünülür. Gonokok varlığında mukoid tarzda akıntı varken Chlamydia varlığında akıntı pürülan'dır. Penisilin Gonokok'u tedavi etmesine rağmen Chlamydia üzerinde etkili değildir.

Post gonococcal üretrit

Chlamydial enfeksiyonlar genellikle gonokokla birlikte görülür. Gonokok tedavi edilmesine rağmen hala şikayetler devam ediyorsa Chlamydial enfeksiyonlardan şüphelenmek gerekir. Penisilin ile tedavi edilmiş gonokok enfeksiyonundan sonra alınan yaymalarda Chlamydia etkeni aranır. Etken saptanırsa tedavi edilmelidir. Chlamydia için daha çok Tetrasiklin türevi antibiyotikler kullanılmaktadır.

Epididimit

Epididimis'in iltihabıdır. 35 yaşın üzerindeki erkeklerde genellikle epididimit *E.coli* varlığında oluşur. Bunun dışında gelişen epididimitler genellikle Chlamydial kökenlidir. Chlamydial kökenli epididimitler, üretrada yayılım gösterdiği için ciddi bir hastalıktır. Bu sebeple üzerinde durulup tedavi edilmesi gerekmektedir (Koss, 1992).

Reitears Sendromu

Genellikle yaygın ağrılı seyreden bir enfeksiyondur. Reitears sendromu ile Chlamydia arasında tam olarak bir ilişki kurulamamasına rağmen Reitears sendromlu hastalarda Chlamydia enfeksiyonuna rastlanması ikisi arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

Proctit

Daha çok homoseksüel erkeklerde rastlanır. Proctidin oluş nedeninin Herpes ve Chlamydial kökenli olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır.

Dişilerde Meydana Getirdiği Hastalıklar

Vajinit-Servisit

Dişilerde Chlamydial kökenli vajinit ve servisit vakalarına çok rastlanır. Chlamydia teşhis edildikten sonra Tetrasiklin grubu ilaçlarla tedavi edilir. Tedavi sonrasında kontrol yaymaları alınıp, etkenin yok olup olmadığına bakılır.

Pelviğin İltihabi Hastalığı (PID)

Chlamydia'ya bağlı olarak PID'ye rastlanabilir. Teşhis servikal ve vajinal yaymalarda etkenin görülmesi ile verilir. Etkenin saptanmasından hemen sonra tedaviye başlanmalıdır.

Ooforit ve Salpinjit (Yumurtalık ve Tüp İltihabı)

Anne ölümlerinin %10'unu oluşturan dış gebelik, %50 oranında tüp iltihabı ile karşımıza çıkmaktadır. Tüp iltihaplarına %50 oranında Chlamydia sebep olmaktadır. Bu sebeple etkenin saptanıp tedavi edilmesi önemlidir. Etken genellikle belirti vermeyen erkeklerden eşlerine geçerek büyük bir yayılım gösterir.

Çocuklarda Meydana Getirdiği Hastalıklar

Inkluzyon konjuktivit

Yeni doğan çocukta ilk 10-15 günde görülen konjuktivit vakaları Chlamydia kökenlidir.

Pneumoni

İlk 6 ayda görülen Pneumoni'nin Chlamydia kökenli olduğu düşünülmektedir. Bu durum annede etkenin olduğunu ve tedavi edilmemesi sebebiyle çocuğa geçtiğini göstermektedir (Demirezen, 1996).

Cytomegalovirüs (CMV)

Bir DNA virüsü olan CMV'ler anneden plesanta yoluyla bebeğe geçer veya bebeğin doğum sırasında doğum kanalıyla teması ile bulaşır. Buna "Perinatal bulaşma" denir. Bu virüs çocuklarda Pneumoniye neden olur. Yani Bronşiyal epiteli tutar. Bu virüsü olan kişilerde yüksek ateş ve karaciğer - dalak büyümesi görülür. Etken merkezi sinir sistemine tutunur. Bu virüs aynı zamanda organ transplantasyon yapılan hastalarda özellikle böbrek transplantasyonlarında immün supresif tedavi olan hastalarda ve AIDS'li hastalarda sık karşımıza çıkar. Yaşamın herhangi bir döneminde alınmış olan virüs daha çok tükrük, idrar, meme sütü ve servikal sekresyonlarla geçebilir. Etken serviks'te ve vajinada epitel hücrelerine tutunur ve hücrenin büyüklüğünü 5 - 6 kat arttırır. Hücrenin hem çekirdeğinde hem de sitoplazmasında inklüzyon cisimcikleri vardır. İnklüzyon cisimciklerinin etrafında mutlaka bir halo vardır. Tanı için örneklerin direkt incelenmesi hücre kültürü ve serolojik yöntemler kullanılır (Demirezen, 1996).

Human Papilloma Virus (HPV)

Papova virüs grubundan olan papilloma virüs siğil etkenidir. Özellikle tavşanlarla yapılan çalışmalarda iyi huylu tümör oluşturan bu virüsün belirli bir süre sonra malignansiye dönüştüğü saptanmıştır. Özellikle Koss ve Durfe papilloma virüsün servikal kanserle bağlantısını gösteren birçok çalışma yapmışlar ve Papilloma virüsün onkojenik karakterde olduğunu belirlemişlerdir. 1'den 60'a kadar alt tipi olan bu virüslerin Tip 1-4 arası el ve ayaklarda siğil etkenidir. Tip 6-11 ise serviks, vajina ve vulvada Condyloma acimulatum etkenidir. Tip 16, Tip 18 ve Tip 31'e ise serviks malignansisinde saptanmıştır. Almanya'da yapılan bir çalışmada servikal intraepitelial Neoplazi III vakalarında %70 oranında Tip 16 virüsü gözlenmiştir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada Invaziv karsinomlu hastalarda %80 oranında Tip 16 virüsü gözlenmiştir. Bu virüs varlığında hücrelerde bazı değişiklikler göze çarpar. Bunlar, çekirdek ile sitoplazma arasında geniş bir boşluğun meydana gelmesidir. Bu boşluğa "Koilos" bu

tip hücreye de "Koilocytotik hücre" denir. Bu tür hücrede ayrıca çekirdekte bir miktar büyüme görülür. Bu olaya "Koilocytotik Atipi" denir. Hafif atipi içeren hücreler sitolojik inceleme ile takibe alındığında, 1 yıl sonra Karsinoma in situ'ya 2 yıl sonra da Koilocytotik Atipi'ye dönüştüğü saptanmıştır. Bu sebeple vulva ve serviks'teki papillomalar mutlaka tedavi edilmelidir (Demirezen, 1996).

2.3.5. Trichomoniasis'in Tedavisi

Trichomoniasis'in tedavisinde diğer anaerop veya aerotolerant anaerop organizmalar üzerinde etkili olan **Ornidazol, Metranidazol, Tinidazol, Nimorazol, Carmidazol** ve **Secridazol** gibi nitroimidazol türevi ilaçlar kullanılmaktadır.

Ornidazol, protozoonlara ve bakterilere karşı oldukça güçlü etki gösteren Nitroimidazol türevi bir ilaçtır. Nisbeten ufak moleküllü bir bileşiktir. Bütün bakteri ve diğer mikroorganizma hücrelerine pasif difüzyonla kolayca girebilmektedir. Bu ilaca duyarlı mikroorganizmaların ortak özelliği anaerobik veya aerotolerant anaerobik olmaları ve elektron taşıyan ferrodoksin benzeri proteinlere sahip olmalarıdır. Bu proteinler, hücre içinde Nitroimidazollerin nitro grubunu indirgeyerek, onları toksik ara metabolitlere veya serbest radikallere dönüştürürler. Bu radikaller, duyarlı bakteri ve protozoon hücresinin DNA'sına bağlanıp, DNA sentezini inhibe ederek hücrenin ölümüne neden olurlar. İlacın yan etkileri diğer Nitroimidazol grubu ilaçlarda olduğu gibi düşük oranda olup genellikle mide-bağırsak sistemi ile ilgili şikayetlere sebep olmaktadır. Ayrıca ilacın alınımından sonra ağızda metalik bir tat oluşmaktadır (Kayaalp, 1987; Yao, 1991). Yapmış olduğumuz çalışmada, 400 hastanın 20'sinde ***T.vaginalis*** saptanmıştır. Bu hastalara klinisyen tarafından tedavi amacıyla **Ornidazol** türevi bir ilaç olan **Biteral**'in hem oral hem de vajinal tableti verilmiştir.

Tedavide, eşler birlikte 5 gün boyunca günde 2 kez **Biteral** oral tablet kullanırken, kadınlar aynı dönemde 3 günde **Biteral** vajinal tablet de kullanmıştır. Ayrıca tedavi esnasında eşlerin cinsel ilişkide bulunmamaları gerektiği üzerinde önemle durulmuştur. Bu yöntemle tedavi edilmiş hastalardan tedavi sonrasında aldığımız kontrol yaymalarında ***T.vaginalis*** saptanmamıştır.

Tedavide kullanılan diğer bir ilaç ise ***T.vaginalis*** üzerinde güçlü öldürücü etkisi olan **Metranidazol**'dür. **Metranidazol** de Nitroimidazol türevi bir ilaçtır (Kayaalp, 1987). İlaç ağız yoluyla alındığında, hemen hemen tamamına yakın kısmı hızla absorbe olur. Dokulara ve vücut sıvılarına iyice dağılıp (Yao, 1991), Plesenta ve süte geçebilir. İlaç öncelikle Karaciğer tarafından parçalanır, asidik ve hidroksilli metabolitlere dönüştürülür. Metranidazol türevi olan **Metrajil,** 250 mg'lık tabletler halinde **Fragyl** ise 100 ml'de 500 mg **Metranidazol** içeren solüsyon şeklinde satılmaktadır.

Metranidazol genellikle iyi tolere edilebilen yan etkileri az olan bir ilaçtır. Mide bulantısı, karın krampları ve ishal gibi mide-bağırsak sistemi ile ilgili belirtilere neden olabilir. Ağız yoluyla alınımda hoş olmayan metalik bir tat hissedilir (Kayaalp, 1987; Yao, 1991). Daha seyrek olarak diyare, kıllanma ve nadir olarak da ağızda Candida yapabilir (Yao, 1991).

Tıpkı **Ornidazol** ve **Metranidazol** gibi **Tinidazol** de oldukça güçlü antiprotozoal bir ilaçtır. Nitroimidazol türevi olup, anaerobik veya aerotolerant anaerobik mikroorganizmalar üzerinde etkilidir. **Tinidazol** anaerobik enfeksiyonların tedavisi için ağızdan ilk doz olarak 2 gr ve sonra günde bir kez 1 gr verilir, bu doz yarıya bölünerek sabah, akşam 0.5 gr'da verilebilir. 2 kez 150 mg dozunda 7 günde kullanılabilir. Nitroimidazol türevi olan **Tinidazol** genellikle düşük oranda ve hafif yan tesirler oluşturur. En sık görülen yan tesiri mide-bağırsak sistemi ile ilgili olanlardır, diyare seyrek görülür (Kayaalp, 1987).

Trichomoniasis tedavisinde kullanılan **Nitrimidazin** (Naxogin) ile de çok başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bir hafta süre ile ağızdan günde iki defa 250 mg'lık tablet verilir veya günde bir defa 250 mg'lık tablet verilir veya günde bir defa 250 mg'lık ovül vaginaya konur ya da bu iki tedavi yolu birlikte uygulanır. **Nifuratel** (Macmiror) bir hafta süre ile ağızdan günde 3 defa 200 mg'lık dozlar halinde alınırken vajinaya günde 250 mg'lık doz uygulanır. **Diiyohidroksikin** veya **Karbarson** içeren vajinal tabletler tedavide kullanılır (Çetin, 1979). Trichomoniasis tedavisinde bu ilaçların yanısıra **Milibis, Baculin, Devegan, Floraquin, Colpotab, Triva, Vagisec, Tricofuron** gibi ilaçlarda kullanılmaktadır (Novak, 1960).

Gebelik esnasında cinsel yolla bulaşan hastalıklara sıklıkla rastlanır. Bu hastalıklar anne ve fetüs üzerinde önemli etkiler yapabilir. Jackson ve Soper'in 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada 14.000 gebe kadının % 13'ünde Trichomoniasis'e rastlanmışlardır. Gebe kadınlarda yaşın genç olması, daha önceden Gonococcal bir enfeksiyon geçirilmesi, eğitim düzeyinin düşük olması ve birden fazla partnere sahip olması gibi etkenler bu oranı etkilemektedir (Jackson and Soper, 1997).

Aynı araştırıcılar gebelikte Trichomoniasis için en etkili ilacın **Metranidazol** olduğunu yanlızca 2 gr'lık dozun veya günde 2 kez 500 mg'lık dozun 7 gün boyunca kullanılması ile tedavide % 95 - %100 oranında başarı sağlayacağını belirtmişlerdir (Jackson and Soper, 1997). Az sayıda gebe kadın üzerinde yapılan incelemelerde **Metranidazol**'ün bebek üzerinde bir etkisi olmadığı saptanmıştır (Kayaalp, 1987).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına, çeşitli jinekolojik şikayetlerle başvuran ve gebe olmayan 400 hastayı kapsamaktadır. Bu hastalardan alınan jinekolojik örneklerden (her hasta için vajinal ve servikal olmak üzere 2 örnek alınmıştır) hazırlanan yaymalar (simir), Papanicolaou boyama yöntemine göre (Papanicolaou, 1963) boyanıp sitolojik olarak incelenmiştir. İncelenme esnasında*Trichomonas vaginalis* saptanan yaymalar klinik veriler eşliğinde bir kez daha incelenmiş ve bulgular kaydedilmiştir.

3.1. Klinik Verilerin Elde Edilmesi ve Değerlendirilmesi

Hastalardan vajinal ve servikal örnekler alınmadan önce, hastanın yaşı, son adet tarihi, doğum yapıp yapmadığı, yaşayan çocuk sayısı, yapılan doğum ve düşükler, hormon tedavisi alıp almadığı, jinekolojik bir ameliyat geçirip geçirmediği, adetlerinin düzenli olup olmadığı, kasık ağrısı, idrar yaparken yanma-sızı, akıntının rengi, kokulu olup olmadığı ve kaşıntı gibi jinekolojik şikayetleri sorularak jinekolog tarafından hasta dosyasına kaydedilmiştir. Aynı bilgiler, araştırma amacıyla başka bir dosyada toplanmıştır. Ayrıca, serviksin dış görüntüsü, mukoza yüzeyinde herhangi bir hemorojik alanın olup olmadığı jinekolog tarafından incelenerek kaydedilmiştir. Araştırma kapsamındaki 400 hastanın jinekolojik şikayetlerine göre sayısı ve yüzdeleri Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

Sitolojik sonuçlara göre 400 hastanın 20'sinde ***T.vaginalis*** saptanmıştır. Parazitin saptandığı bu 20 hastanın önceden kaydedilmiş olan jinekolojik şikayetleri değerlendirmeye alınarak yüzdeleri ile birlikte Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Araştırma kapsamındaki 400 hastanın jinekolojik şikayetlerine göre değerlendirilmesi

	Jinekolojik Şikayetler				
	Akıntı	Kaşıntı	Yanma	Üriner Yakınma	Temas Sonrası Ağrı
VAR	194 (%49)	55 (%14)	62 (%15.5)	55 (%14.5)	22 (%5.5)
YOK	206 (%51)	345 (%86)	338 (%84.5)	342 (%85.5)	378 (%94.5)
TOPLAM	400	400	400	400	400

Çizelge 3.2. ***Trichomonas vaginalis*** saptanan 20 hastanın jinekolojik şikayetlerine göre değerlendirilmesi

	Jinekolojik Şikayetler				
	Akıntı	Kaşıntı	Yanma	Üriner Yakınma	Temas Sonrası Ağrı
VAR	20 (%100)	15 (%75)	10 (%50)	8 (%40)	5 (%25)
YOK	0 (%0)	5 (%25)	10 (%50)	12 (%60)	15 (%75)
TOPLAM	20	20	20	20	20

Çalışma kapsamına alınan 400 hastanın yaşları 2 - 73 arasında olup, yaş ortalaması 39.73 ± 20.02 , ***T.vaginalis*** saptanan 20 hastanın yaşları ise 24 - 49 arasında olup, yaş ortalaması 37.05 ± 8.29 olduğu belirlenmiştir.

T.vaginalis ve sitolojik olarak hiçbir enfeksiyon etkeni saptanmamış olan 267 hasta da kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubunun yaşları 2 - 73 arasında olup, yaş ortalamalarının ise 40.28 ± 10.27 olduğu saptanmıştır.

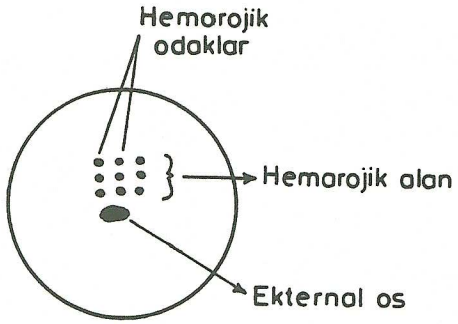
Klinik bulgular dışında, ***T.vaginalis*** saptanan 20 hastadan 1'inin Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooverektomi (TAH + BSO) nedeni ile menapoza girdiği ve bu nedenle Farlutal, Premarin gibi hormon ilaçları aldığı, 1'inin ise doğal yollardan menapoza girdiği belirlenmiştir. Antibiyotik kullanımına bakıldığında ise 20 hastadan yanlızca 1'inin jinekolojik rahatsızlık dışındaki bir sebeple geniş spektrumlu antibiyotik kullandığı, 1'inin ise önceden Trichomoniasis geçirdiği saptanmıştır.

Vajinal ve servikal yaymaların yanısıra Beytepe Sağlık Merkezinden kaşıntı ve köpüklü sarı akıntısı olan bir hastanın santrifüj edilmiş idrar örneği de araştırma kapsamına alınmıştır. Bu idrar örneği 2500 rpm'de santrifüj edilerek dipte kalan tortudan elde edilen örnek lama yayılarak preparat hazırlanmış ve Papanicolaou boyama yöntemine göre boyanmıştır.

3.2. Vajinal ve Servikal Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

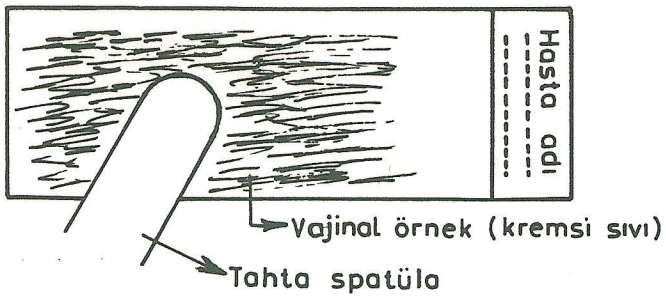
Vajinal ve servikal örnekler, aynı jinekolog tarafından her örnek için ayrı tahta spatüla kullanılarak alınmıştır. Örneklerin alınmasından önce spekülüm takılarak vajina ve ektoserviksin görünür duruma gelmesi sağlanmıştır. Hem spekülüm takılmadan önce

vulvada bir lezyon olup olmadığı, hem de spekülüm takıldıktan sonra ektoserviks yüzeyinde ve eksternal os etrafında herhangi bir değişiklik, lezyon veya hemorojik alanların olup olmadığı,Serviksin çilek görüntüsü kaydedilmiştir (Şekil 3.1)



Şekil 3.1. Serviks'e çilek görünümü kazandıran küçük noktalar halindeki hemorojik (Peteşiyal) odaklar ve bu odakların bulunduğu serviks görünümü

Vajinal örneği almak amacıyla spekülüm takıldıktan sonra,vajina'dan pasterior forniks'e kendiliğinden dökülmüş olan hücrelerle karışık kremsi sıvı, tahta spatüla ile alınmış ve daha önceden temizlenmiş olan lamlara tek yönlü olarak yayılmıştır (Şekil 3.2). Yayma işleminde, yayılmış alana geri dönüp ikinci kez yayma yapılmamasına özen gösterilmiştir. Örneğin lama yayılması sonucu elde edilen vajinal yayma, havada kurutulmadan hemen "EGOS" marka saç spreyi ile tespit edilmiştir. Tespit işleminde, saç spreyinin yayma yapılan preparata en az 30 cm mesafede tutulmasına ve hiçbir açık yer kalmayacak şekilde bolca preparat üzerine püskürtülmesine özen gösterilmelidir



Şekil 3.2. Vajinal örneğin tahta spatüla ile lam üzerine yayılışının şematize şekli

Servikal yayma için bir tahta spatüla kullanılmıştır. Bu spatüla ucu'nun eksternal os'a yerleştirip os etrafında hafifçe döndürülmesi ile elde edilen servikal örnek, temizlenmiş diğer bir lama yayılmıştır. Hazırlanan bu servikal yaymalar havada kurumadan saç spreyi ile tespit edilmiştir.

Bu yönteme göre hazırlanmış olan vajinal ve servikal yaymalar rutin Papanicolaou boyama yöntemine göre boyanmış ve sitolojik inceleme için hazırlanmıştır. Rutin olarak uygulanan Papanicolaou boyama yönteminin uygulanış şekli aşağıda sunulmuştur. Mikroskobik inceleme için her preparattaki lamel alanı, görülen alanın 1/4'ü tekrar görülecek şekilde titizlikte ve dikkatle taranarak ilk aşamada ***T.vaginalis***'lerin bulunup bulunmadığı, ikinci aşamada da ***T.vaginalis*** saptanan preparatlardaki hücresel değişiklikler tespit edilmiştir. Mikroskobik inceleme için Nikon marka binoküler mikroskop kullanılmış ve ilk tarama x10'luk objektiftê yapılmıştır. Detay görmek için ise x40'lık objektif ve immersiyon objektifi kullanılmıştır.

Papanicolaou Boyama Yönteminin Uygulanış Şekli

1. % 85'lik alkol
2. % 70'lik alkol
3. % 50'lik alkol
4. Distile su
5. Hematoksilen Eosin
6. Musluk suyu
7. % 1'lik asit-alkol
8. Distile su
9. Doymuş $LiCO_3$
10. % 50'lik Alkol
11. % 70'lik Alkol
12. % 85'lik alkol
13. Orange-G
14. % 95'lik alkol
15. % 95'lik alkol
16. Eosin-asit
17. % 95'lik alkol
18. % 95'lik alkol
19. Absolu alkol
20. % 50'lik alkol-ksilol karışımı
21. Ksilol 21
22. Ksilol 22

Papanicolaou 1960'dan modifiye edilerek uygulanmıştır (Papanicolaou, 1963).

T. vaginalis saptanan preparatlar, fotoğraf çekmek amacı ile yeniden gözden geçirilmiş ve fotoğraf çekilecek alanlar çini mürekkebi ile işaretlenmiştir.İşaretlenmiş alanların fotoğrafları Konica ve Fuji marka filmler kullanılarak istenilen büyütmelerde çekilmiştir.

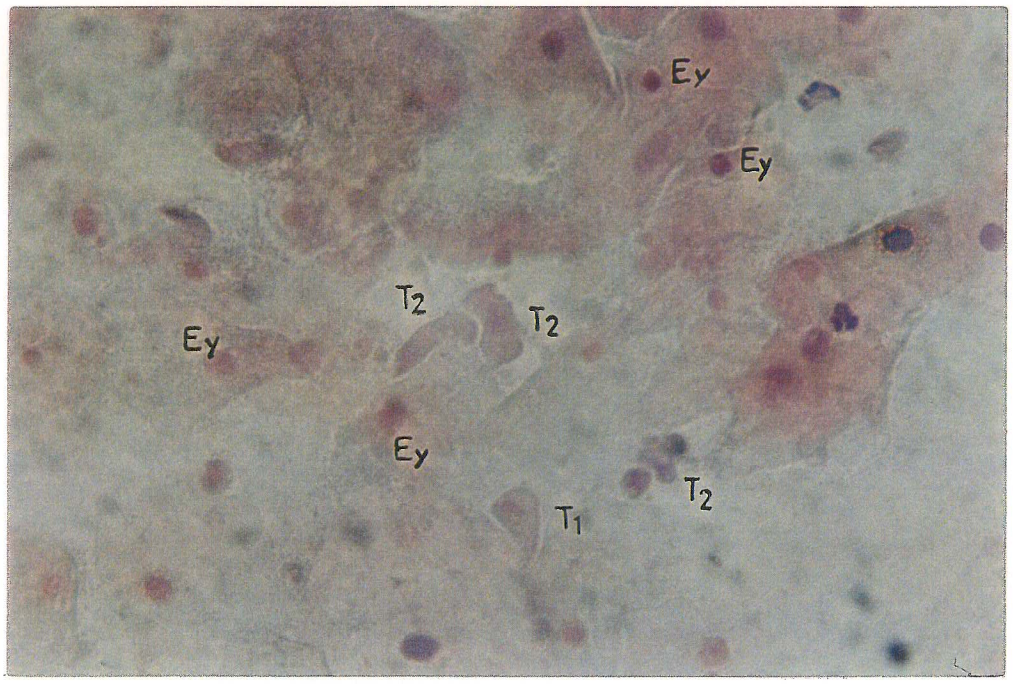
4. BULGULAR

Servikal ve vajinal yaymalarda ***Trichomonas vaginalis***'lerin tanısı, parazitin trofozoit şeklinin ve çekirdeğinin görülmesi ile verilmiştir. Dalgalı zar ve kamçı gibi yapılar görülmemiş ve parazitin hareketi izlenememiştir. Bu gözlemler sonucunda araştırma kapsamına alınan 400 hastanın 20'sinde ***T.vaginalis*** olduğu saptanmıştır.

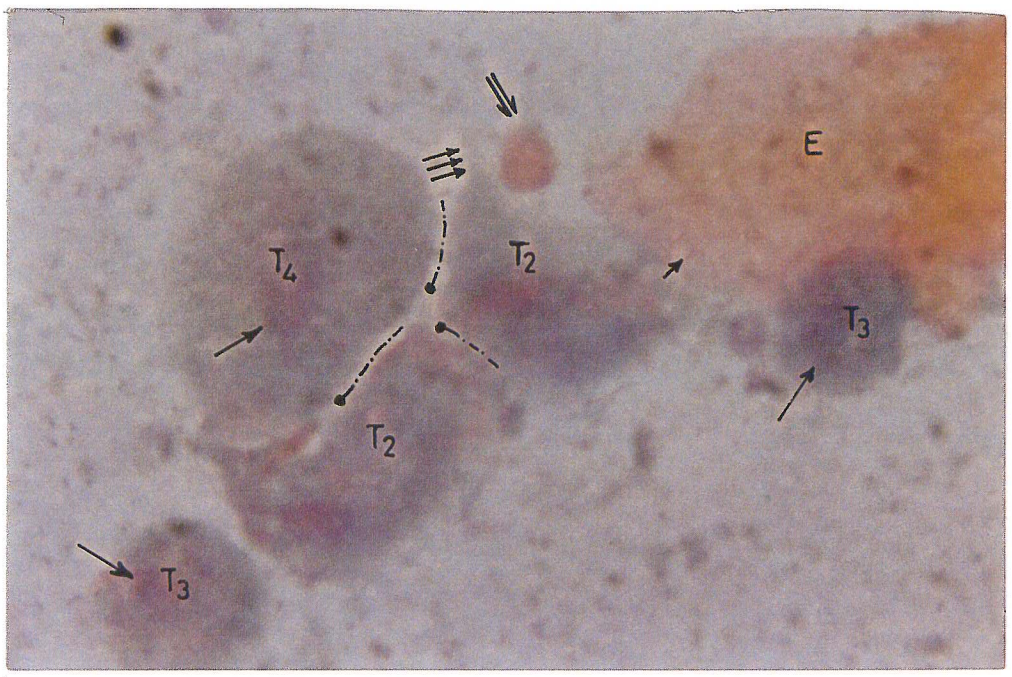
Parazitin saptandığı yaymalardaki epitel hücrelerinin hem sitoplazmasında hem de çekirdeğinde bazı değişiklikler olduğu gözlenmiştir.

4.1. *T.vaginalis* Saptanan Yaymaların Sitolojik Değerlendirilmesi

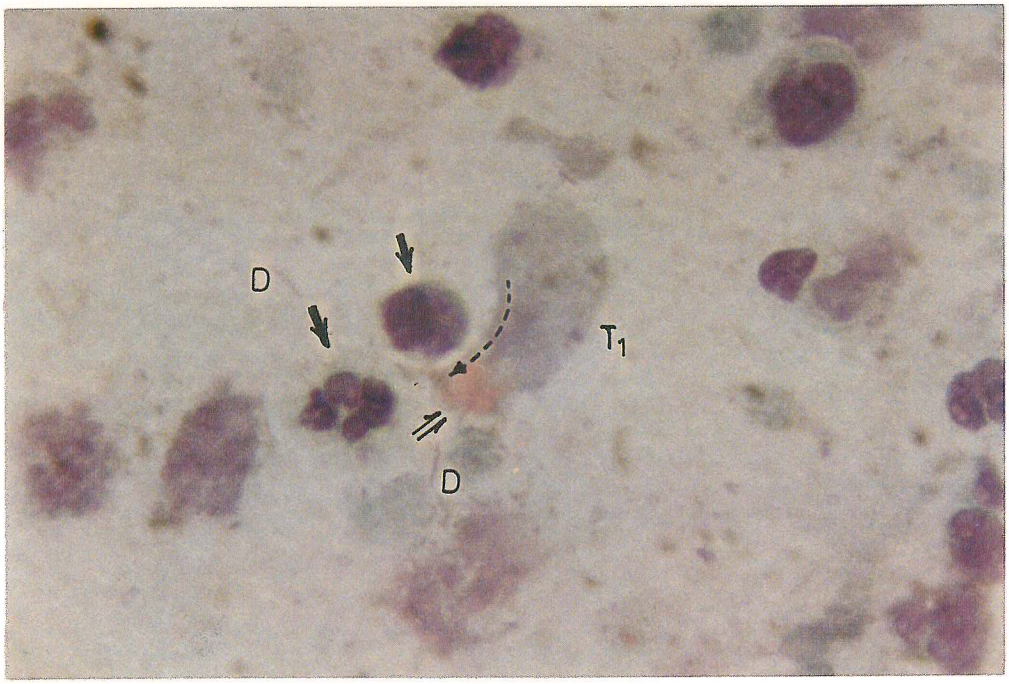
T.vaginalis'lerin Papanicolaou boyası ile pembemsi-grimsi ve yeşilimsi renklerde boyandığı, şekil olarak ise genellikle oval-yuvarlak daha seyrek olarak da ameboid şekillerde olduğu saptanmıştır. Ameboid şekildeki ***T.vaginalis***'ler hem servikal ve vajinal yaymalarda hem de santrifüj edilmiş idrar örneğinde saptanmış olmakla beraber idrar örneğinde ameboid şeklin daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir. Bu preparatta her mikroskop alanında ortalama 4-5 adet ***T.vaginalis*** görüldüğü ve aynı sayının preparatın diğer alanlarında da değişmediği gözlenmiştir (Şekil 4.1, Şekil 4.2). Şekil 4.2'de fotoğraf immersiyon büyütmesinde çekilmesine karşın, alanda 5 tane ***T.vaginalis***'in olması, görülme sıklığı açısından dikkat çekmiştir. Hatta hücreye çok yakın bulunan ve diğerlerinden daha küçük olan ***T.vaginalis***'in adeta hücre zarı ile birleştiği ve bağlantı kurduğu izlenimini vermesi dikkatimizi çekmiştir (Şekil 4.2). Parazitin armut şekli klasik bilgilerde yer almasına rağmen çalışmamızda çok seyrek olarak görülmüştür (Şekil 4.1, Şekil 4.3).



Şekil 4.1. Bir mikroskop alanında epitel hücreleri (E_y) aralarında 4 adet ***T.vaginalis*** görülmektedir. Bunlardan en altta olanının armut şeklinde (T_1) diğerlerinin ise ameboid yapıda (T_2) oluşu dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 500).



Şekil 4.2. Genellikle çekirdekleri merkezde olan (tek ok) yuvarlak, oval ve ameboid yapıdaki ***T.vaginalis***'ler (T_3, T_4, T_2) görülmektedir. Ameboid yapıdaki ***T.vaginalis***'lerden (T_2) birinin eritrosite (iki ok) tutunmak amacıyla pseudopod (üç ok) uzatırken diğer yandan da epitel hücresi (E) ile bağlantı kurması (kısa ok) dikkati çekmektedir. Ayrıca ***T.vaginalis***'ler arasındaki ilişki de göze çarpmaktadır (-·-·-●) (Papanicolaou x 1250).



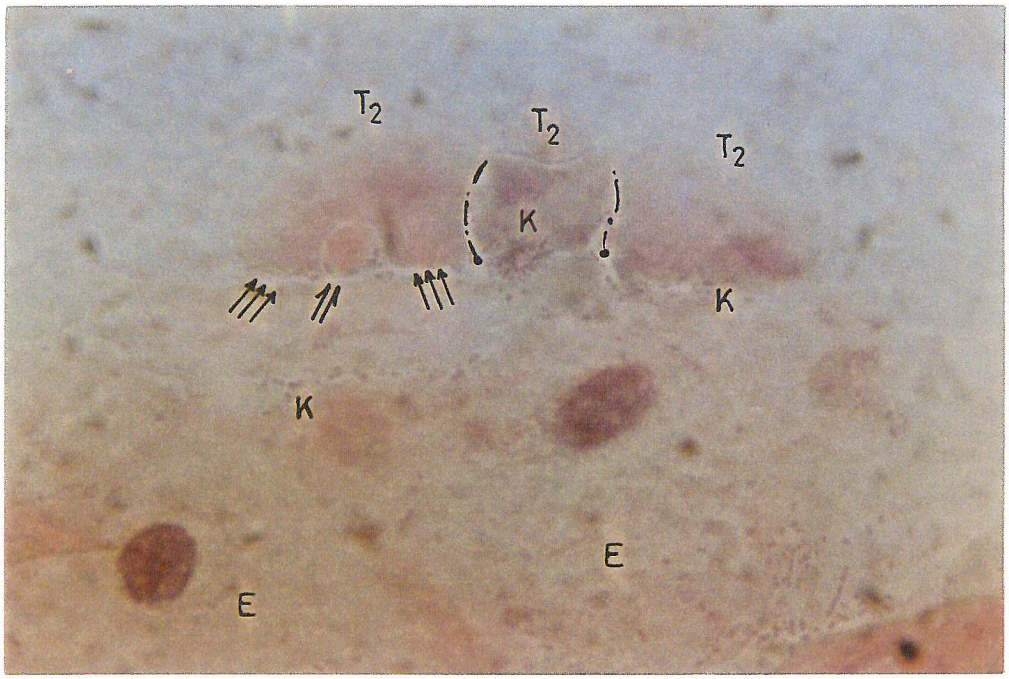
Şekil 4.3. Armut şeklinde bir *T.vaginalis* (T_1), bu parazitin içinde olduğunu düşündüğümüz lizize uğramış bir eritrosit (iki ok), çok sayıda PMNL (kalın ok) ve seyrek Döderlein basilleri (D) görülmektedir.*T.vaginalis*' in (T_1) çok yakınındaki PMNL' in (kalın ok) şekline uyacak şekilde kavis yapması (---➤) dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 1250).

Tanı için çok önemli olan parazitin çekirdeği, sitolojik incelemede sitoplazmasından bir ton koyu renkte ve elips şeklinde görülmüştür. Çekirdek genellikle parazitin bir ucuna yakın olmakla birlikte az sayıdaki bazı örneklerde merkeze yakın olarak da görülmüştür (Şekil 4.2).

4.1.1. *T.vaginalis*'in Epitel Hücreleri ile İlişkisi

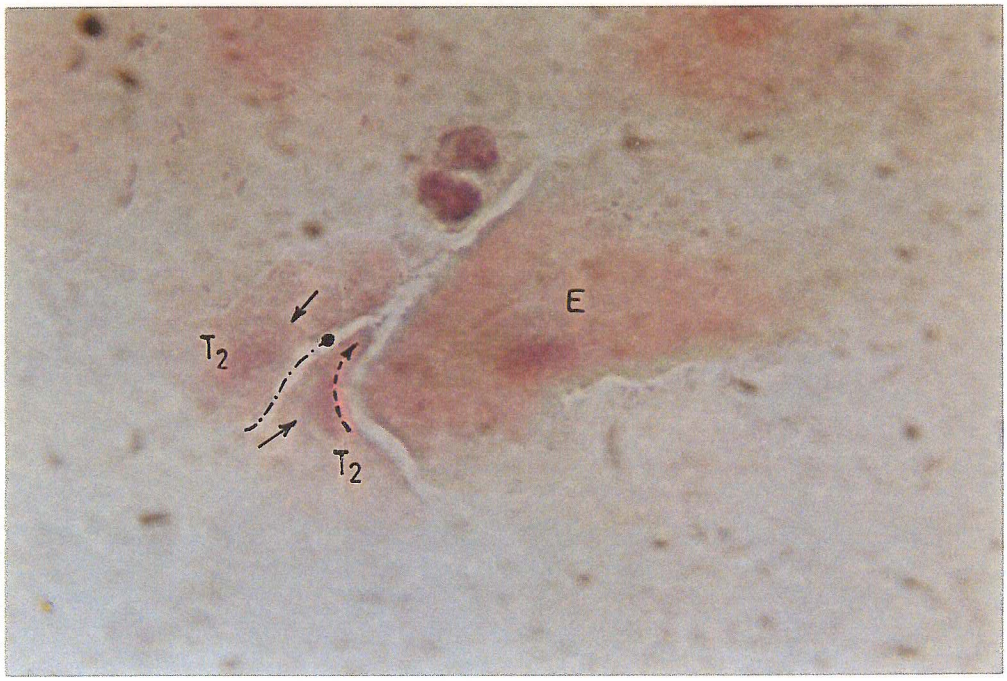
İncelemiş olduğumuz vajinal ve servikal yaymalarda, ***T.vaginalis***'lerin epitel hücreleri ile bağlantı kurmak amacıyla epitel hücrelerine yaklaştığı ve belli bölgelerde epitel hücresine tutunmuş izlenimi verdiği gözlenmiştir. ***T.vaginalis***'lerin epitel hücresine tutunabilmesi için normalde oval, yuvarlak olan şekillerini epitel hücre yüzeyine uygun olarak şekilde değişikliğe uğrattığı ve çoğu kez ameboid şekle dönüştüğü tespit

edilmiştir. Bazı alanlarda bir epitel hücre yüzeyinde birden fazla olacak şekilde kümelenmiş *T.vaginalis*'lerin bulunduğu, bu parazitlerin de birbirlerinin hücre zarlarına belirli bir düzende yakınlaştığı ve bu yakınlaşma sebebi ile zarlar arasında çok az mesafe kaldığı izlenmiştir (Şekil 4.2, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6).



Şekil 4.4. Epitel hücrelerine (E) çok yakın bulunan ve epitel hücre zarının şekline uyacak biçimde şekil değiştirmiş ameboid yapıdaki 3 adet *T.vaginalis* (T_2) görülmektedir. Bunlardan sol üstte olanın pseudopod (üç ok) uzaarak eritrositi (iki ok) içeri almak üzere olduğu dikkati çekmektedir.Hücre aralarında ve üzerinde noktalar halinde bol koklar (K) izlenmektedir *T.vaginalis* 'ler arasındaki ilişki (-·-·-●) göze çarpmaktadır (Papanicolaou x 1250).

Çalışmamızda, parazit varlığında görülen epitel hücrelerinin çoğunluğunun yüzeyel tipte (kornifiye + prekornifiye) hücreler olduğu, az bir kısmını da intermediyet hücrelerin oluşturduğu gözlenmiştir. Araştırmamız esnasında *T.vaginalis* saptadığımız 20 hastanın 20'sinde (%100) de yüzeyel tipte epitel hücrelerinin diğer hücre tiplerine göre en fazla oranda olduğu saptanmıştır (Şekil 4.1).

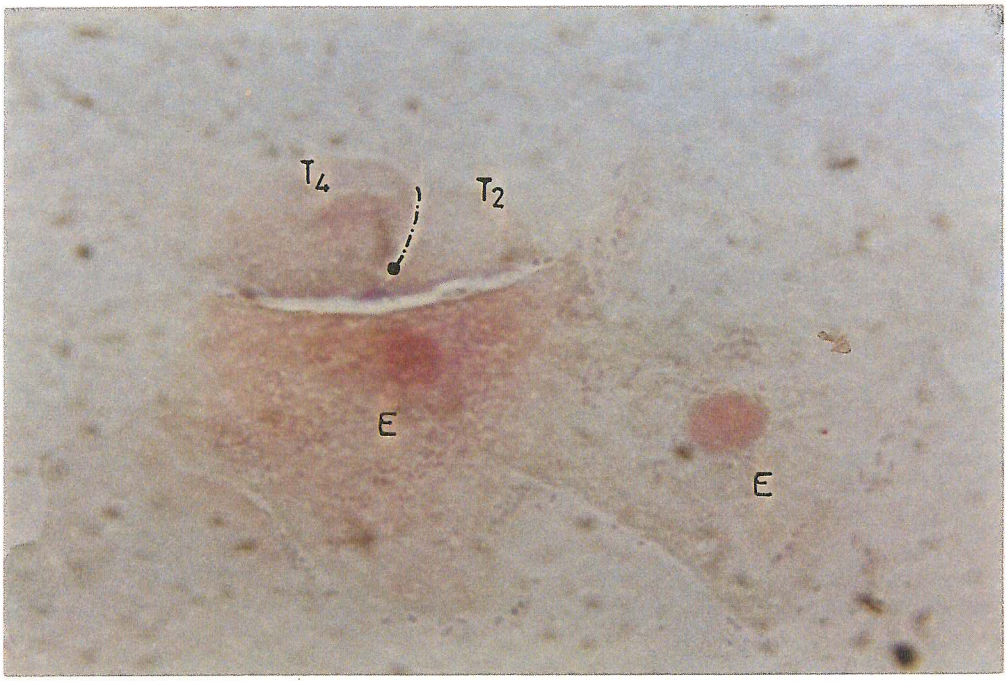


Şekil 4.5. Epitel hücresine (E) çok yakın bulunan ve elips şeklinde çekirdekleri olan ameboid yapıdaki 2 adet *T.vaginalis* (T_2) görülmektedir. Ayrıca *T.vaginalis* 'lerden (T_2) epitel hücresine (E) daha yakın olanının epitel hücresinin sivri köşesine uyacak biçimde kavis (----►) yaparak aynı şekli alması ve 2 *T.vaginalis* arasındaki ilişki (-·-·-●) göze çarpmaktadır (Papanicolaou x 1250).

4.1.2. *T.vaginalis*'in Polimorfonükleer Lökositlerle (PMNL) İlişkisi

T.vaginalis saptanan yaymalarda, genellikle mor renkli parçalı çekirdekler içeren Polimorfonükleer lökosit (PMNL)'lerin bulunduğu, 20 yaymanın 10'unda ise PMNL' in çok bol olduğu izlenmiştir (Şekil 4.7). Ayrıca önemli bir bulgu olarak, bazı alanlarda PMNL'lerin parazitlere çok yakınlaştığı (Şekil 4.8), hatta parazitin PMNL'in yuvarlak şekline uyacak biçimde kavis yaptığı görülmüştür (Şekil 4.3).

Parazitlerin PMNL'lerle ilişkisinde başka bir gözlemde Şekil 4.7'da görüldüğü gibi PMNL'lerin *T.vaginalis*'e doğru peşpeşe sıralanmış olmasıdır. Şekil 4.8'de ise parazit zarı ile adeta birleşmiş gibi görünen bir PMNL dikkati çekmiştir.

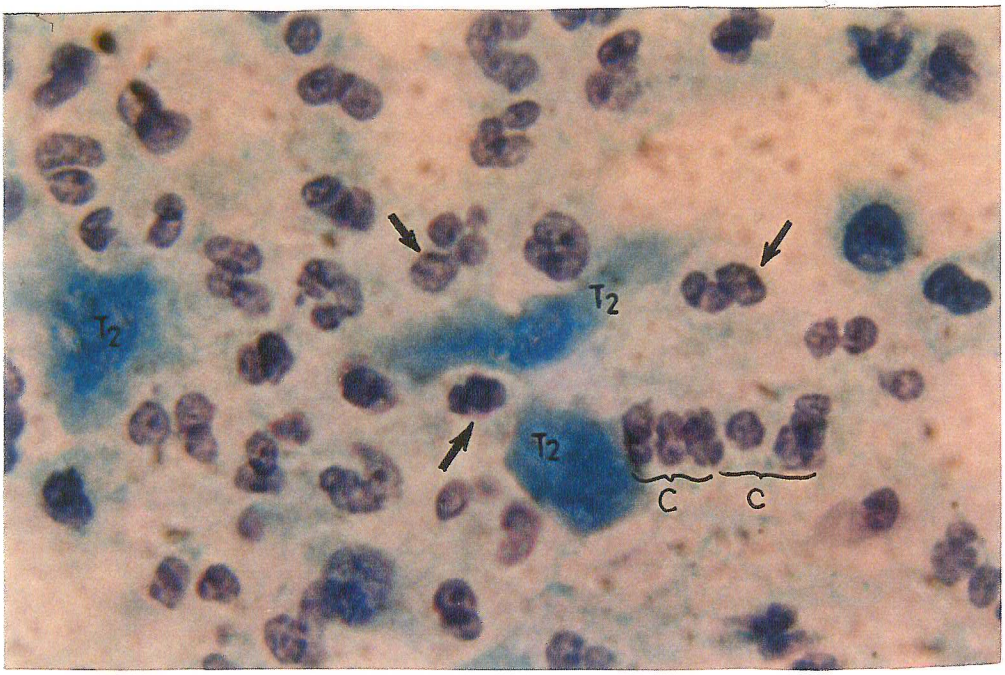


Şekil 4.6. Epitel hücre (E) zarına uyacak şekilde çok yakına yerleşmiş 2 adet *T.vaginalis* (T_4, T_2) ve bu iki *T.vaginalis* arasındaki ilişki (·-·-●) dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 1250).

4.1.3. *T.vaginalis*'in Eritrositlerle İlişkisi

Eritrositler, Papanicolaou boyası ile boyanmış vajinal ve servikal yaymalarda açık pembe renkte görülmüştür. Parazit ve eritrositin birlikte saptandığı yaymalarda, eritrositlerin parazit zarına yakın olarak bulundukları (Şekil 4.2) ve parazitin eritrositi içeri almak için Pseudopodlar uzatarak onu çevrelediği (Şekil 4.4) gözlenmiştir. Ayrıca

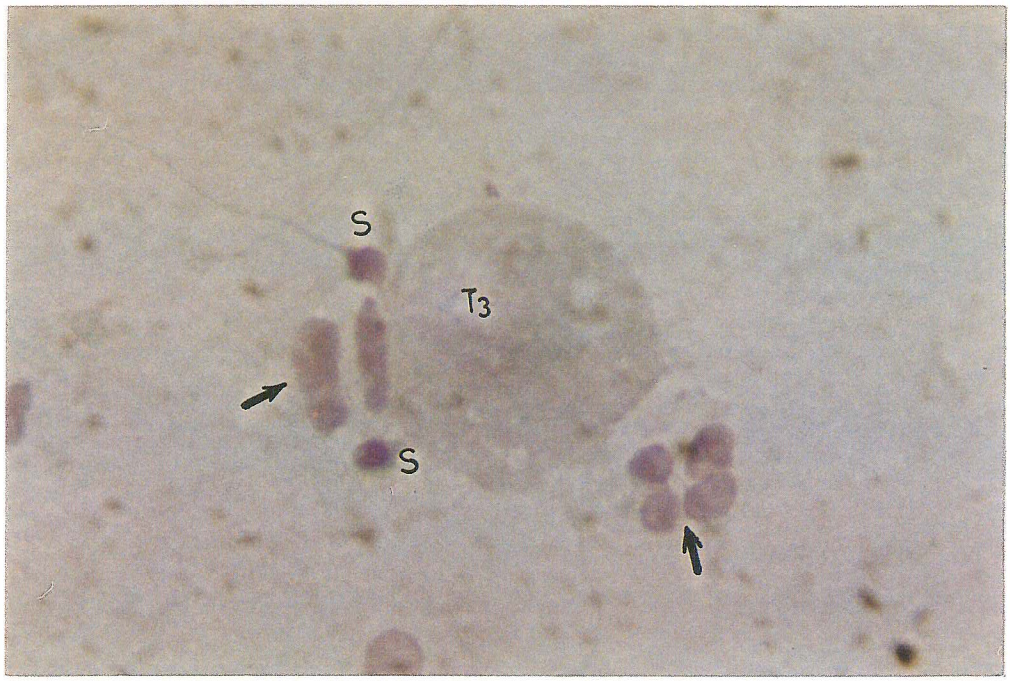
Şekil 4.3'te parazit içinde olduğunu düşündüğümüz yuvarlak şeklini kaybetmiş bir eritrosit dikkatimizi çekmiştir.



Şekil 4.7. Ameboid yapıda ***T.vaginalis***'ler (T_2), dağınık halde (kalın ok) ve ***T.vaginalis***'e doğru peşpeşe sıralanmış PMNL'ler (C) görülmektedir (Papanicolaou x 500).

4.1.4. *T.vaginalis* Varlığında Epitel Hücrelerinde Meydana Gelen Değişiklikler

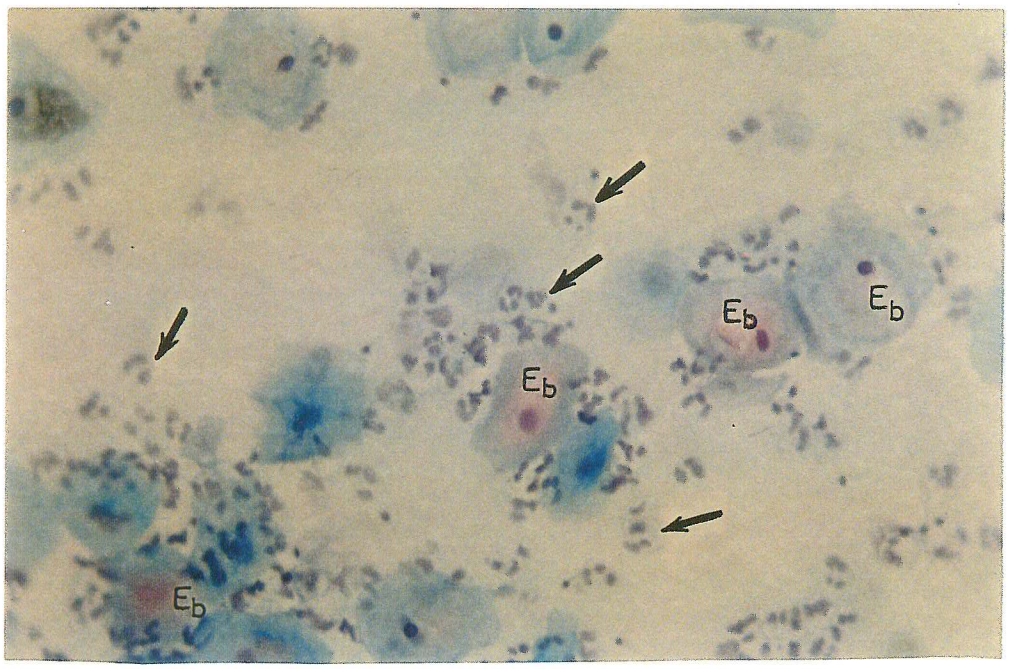
T.vaginalis'lerin saptandığı vajinal ve servikal yaymalarda, epitel hücrelerinin sitoplazma ve çekirdeklerinde bazı değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Sitoplazmadaki değişikliklerden en belirgin olanı özellikle yüzeyel daha az oranda da intermediyet tipteki hücrelerin çekirdekleri ile sitoplazmaları arasında görülen ince perinükleer halelerdir (Şekil 4.9, Şekil 4.10).



Şekil 4.8. Yuvarlak şekildeki ***T.vaginalis***'e (T_3) çok yaklaşmış bir tek PMNL (kalın ok), parazitin sol tarafında ise adeta parazit zarı ile birleşmiş gibi görünen diğer bir PMNL (kalın ok) izlenmektedir. Yine aynı parazite çok yakın bulunan 2 sperm de (S) dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 1250).

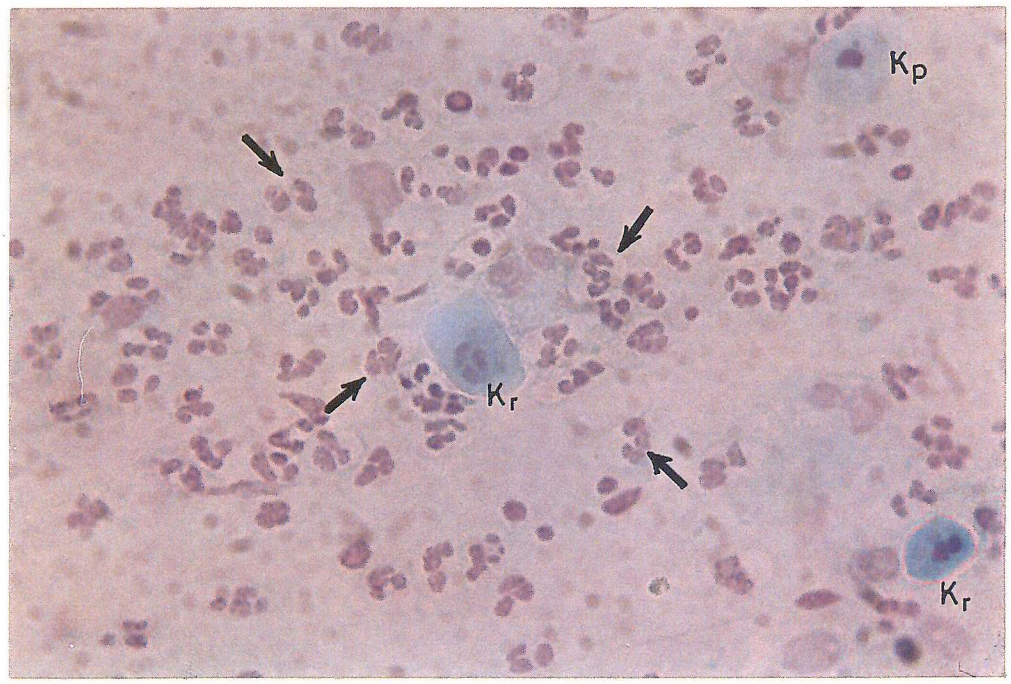
Ayrıca hücrelerin, büyük bir kısmının pseudoeosinofili göstermesi önemli bir gözlemimiz olmuştur (Şekil 4.9, Şekil 4.10). Bu pseudoeosinofilik boyanmış hücrelerin 11 yaymada görüldüğü belirtilmiştir. Yedi yaymada ise epitel hücrelerinin birinin aynı anda hem eosinofilik hem bazofilik boyandığı ve bu nedenle de boyanmada bozukluk olduğu saptanmıştır (Şekil 4.11).

Sitoplazmadaki bu değişikliklerin yanısıra çekirdekte de bazı değişiklikler olduğu görülmüştür. Çekirdeklerin bazılarının benign sınırlarda irileşmesi ve hafif koyu boyanması (Şekil 4.9) dikkatimizi çekmiştir. Bazı hücrelerde ise çekirdeklerin kromatin detayının görülmeyecek kadar küçülüp büzüldüğü (Karyopiknozis) bazılarının ise çekirdek kırılması (Karyoreksiz) gibi çekirdek dejenerasyonlarını gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.12). Bu değişikliklerin yanısıra çift çekirdeklilik (Binükleasyon) gösteren hücrelere de rastlanmıştır.

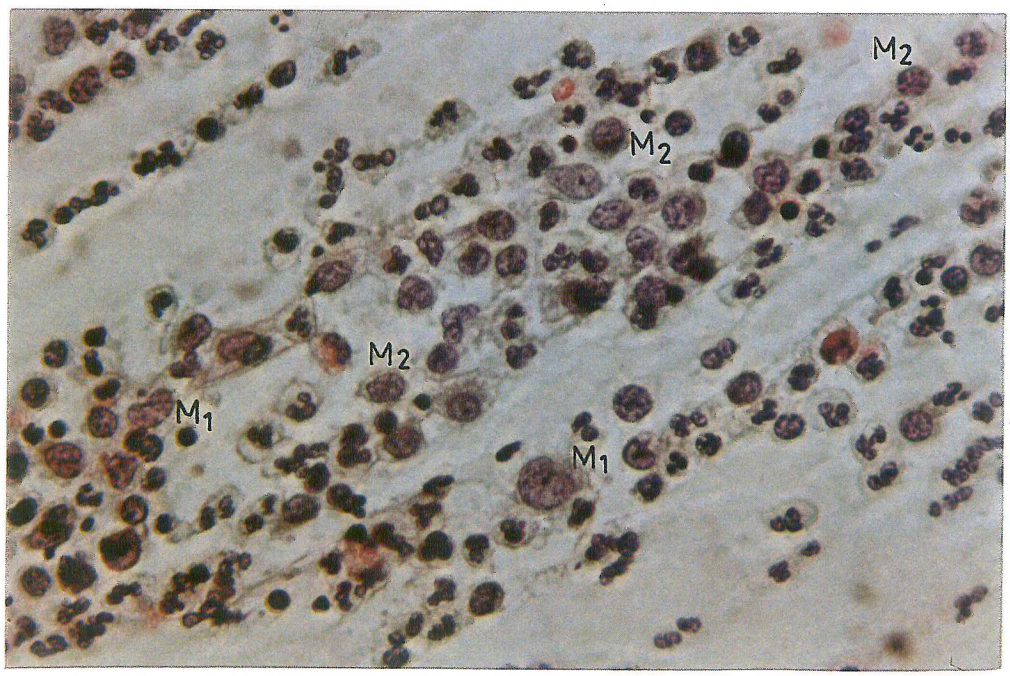


Şekil 4.11. Boyanmada bozukluk gösteren epitel hücreleri (E_b) ve PMNL' ler (kalın ok) görülmektedir (Papanicolaou x 300).

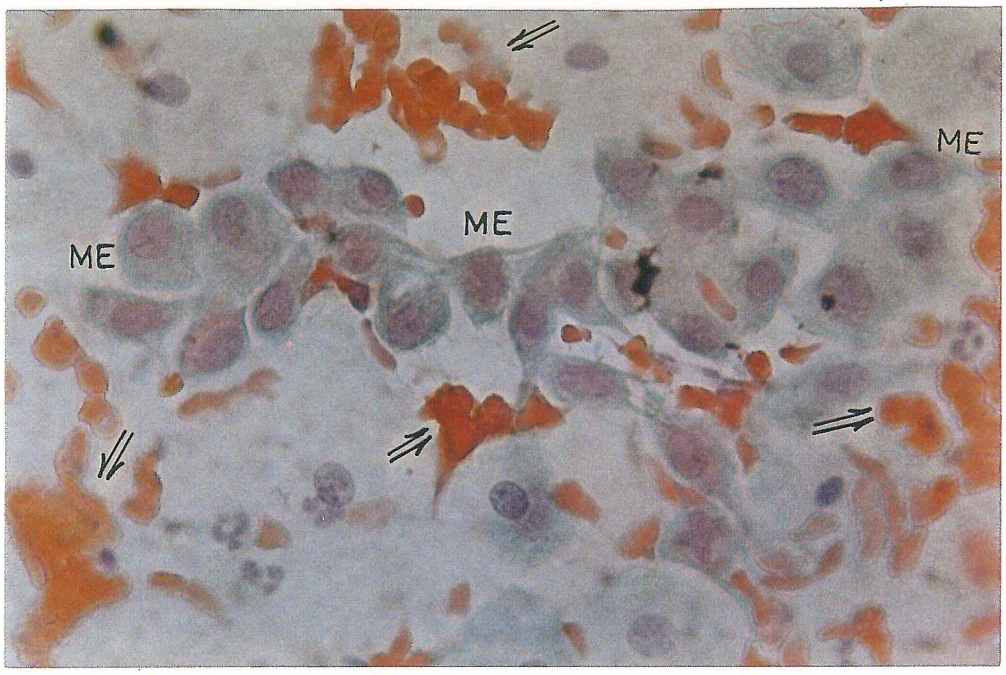
Bazı yaymalarda böbrek şeklinde, bazılarında ise yuvarlağımsı oval yapıda çekirdekleri olan makrofajlar gözlenmiştir (Şekil 4.13). Bir yaymada metaplazik özellikler gösteren hücreler (Şekil 4.14) birkaç yaymada ise eritrositler görülmüştür (Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.14).



Şekil. 4.12. Karyopiknozis (kp) ve Karyoreksiz (kr) gösteren epitel hücreleri ve epitel hücreleri aralarına dağılmış bol miktarda PMNL (kalın ok) görülmektedir (Papanicolaou x 300).



Şekil 4.13. Böbrek şeklinde (M_1) veya yuvarlağımsı oval şekilde (M_2) çekirdekleri olan makrofajlar görülmektedir (Papanicolaou x 300).



Şekil 4.14. Metaplazik hücre grubu (ME) ve eritrositler (iki ok) görülmektedir (Papanicolaou x 500).

T.vaginalis varlığında epitel hücrelerinin sitoplazma ve çekirdeklerinde görülen değişiklikler Çizelge 4.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Epitel hücreleri'nin sitoplazma ve çekirdeklerinde görülen değişiklikler

Hücresel Değişiklikler	Hücresel Değişikliklerin Dağılımı
Perinükleer hale	15 (% 75)
Pseudoeosinofili	11 (% 55)
Boyanmada bozukluk	7 (% 35)
*Çekirdeğe ait değişiklikler	6 (% 30)

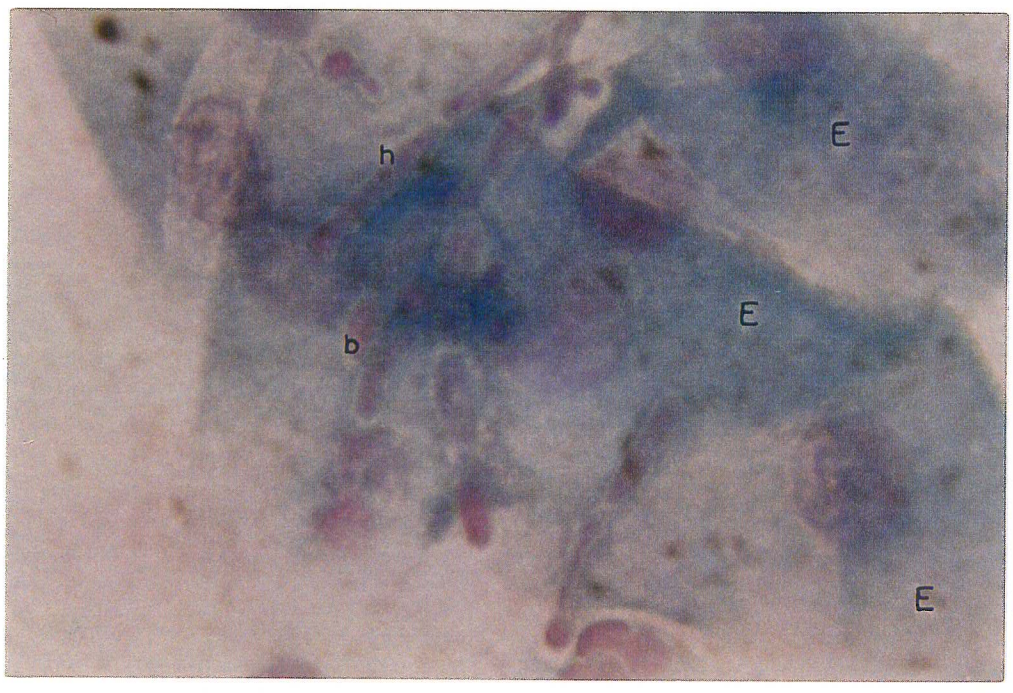
* Çekirdeğe ait değişiklikler; karyoreksiz, karyopiknozis, benign çekirdek irileşmesi ve binükleasyon olarak birarada değerlendirilmiştir.

4.1.5. *T.vaginalis* ile Birlikte Bulunan Diğer Mikroorganizmalar

T.vaginalis saptanan 20 yaymanın 5'inde parazitle birlikte Döderlein basilleri (bkz. Şekil 4.3), bu 5 yaymanın birinde de Döderlein basillerin yanısıra Candida cinsine ait mantar hifleri ve blastosporları görülmüştür (Şekil 4.15).

Ayrıca örneklerin birinde bol spermlerin bulunduğu hatta bazı alanlarda spermlerin parazitin hücre zarına çok yakınlaştığı dikkati çekmiştir (Şekil 4.8).

T.vaginalis saptanan 20 yaymanın 13'ünde ise hücre aralarında ve üzerinde bol koklar görülmüştür (Şekil 4.4, Şekil 4.16).



Şekil 4.15. Epitel hücreleri (E) ile birlikte Candida cinsine ait blastosporlar (b) ve hifler (h) görülmektedir (Papanicolaou x 1250).



Şekil 4.16. Epitel hücre (E) zarına çok yakın bulunan bir ***T.vaginalis*** (T_4) ile belirgin elips şeklinde bir çekirdeği (tek ok) olan ve hafif bir yayılma gösteren ikinci bir ***T.vaginalis*** (T_2) izlenmektedir. Ayrıca alanda bol miktarda bulunan koklar (K) da dikkati çekmektedir (Papanicolaou x 1250).

4.1.6. Sitolojik ve Klinik Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Araştırma kapsamına alınan 400 hastadan 20'sinin (%5) vajinal ve servikal yaymalarında ***T.vaginalis*** saptanmış, 267 hastanın (%67) vajinal ve servikal yaymalarında ise hiçbir enfeksiyon etkeni saptanmamıştır. Enfeksiyon etkeni saptanmamış olan bu hastalar kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler Ki Kare (Chi-Square) ve Fişer (Fisher's Exact) testleri kullanılarak, SPSS paket programında yapılmıştır. Anlamlılık sınırı olarak $P < 0.05$ değeri alınmıştır.

T.vaginalis saptanan hasta grubunda ortalama yaş 37.05 ± 8.29 , kontrol grubunda ise 40.28 ± 10.27 olarak saptanmıştır. İki grup arasında ortalama yaş bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($P > 0.05$).

T.vaginalis saptanan hasta grubunda akıntı, kaşıntı, yanma, üriner yakınma, temas sonrası (Post koital) ağrı gibi şikayetlerin istatistiksel değerleri ile (20, %100; 15, %75; 10, %50; 8, %40; 5, %25) kontrol grubunun istatistiksel değerleri arasında (110, % 41; 18, % 6.7; 35, %13; 32, %12; 8, %3) bir farklılık görülmüştür ($P < 0.05$). ***T.vaginalis*** saptanan hasta grubunda antibiyotik kullanımı, hormon kullanımı ve kasık ağrısı gibi şikayetlerin istatistiksel değerleri (1, %5; 1, % 5; 8, %40) kontrol grubu (17, %6; 4, %1.5; 72, %27) ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($P > 0.05$). Her iki gruba ait klinik şikayetler Çizelge 4.2' de verilmiştir.

T. vaginalis saptanmış hastalarda menstrual siklusun foliküler ve luteal evrelerine göre parazitin bulunma oranına bakıldığında (Çizelge 4.3) ***T.vaginalis***'in luteal evrede (8, %40), foliküler evreden (5, %25) daha fazla oranda görüldüğü belirlenmiştir.

T.vaginalis saptanan grup ile kontrol grubunun sitolojik incelemelerinde belirlenen hücresel değişikliklerde istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve değerler Çizelge 4.4'de gösterilmiştir. Bu değerlere göre ***T.vaginalis*** grubunda saptanan perinükleer hale,pseudoeosinofili, boyanmada bozukluk, çekirdeğe ait değişiklikler, metaplazik hücrelerin görülmesi, polimorfnükleer lökositler (PMNL), Döderlerin basilleri ve koklar'ın istatistiksel değerleri ile (15, %75;11,%55;7, %35; 6, %30; 2, %10; 20, %100; 5, %25; 13, %65) kontrol grubunun istatistiksel değerleri arasında (31, %12; 4,%1;18, %7; 28, %10; 2%1;193, %72; 185, %69; 45, %17) anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($P < 0.05$).

Çizelge 4.2. Kontrol grubu'nun ve ***T.vaginalis*** saptanan hasta grubu'nun klinik şikayetleri

Klinik Şikayetler	Kontrol Grubu	*T.vaginalis* Grubu	Toplam
Akıntı			
X^2= 25.96312 P = 0.0 < 0.05			
VAR	110 (%41)	20 (%100)	130
YOK	157 (%59)	0 (%0)	157
Kaşıntı			
X^2= 85.1898 P = 0.0 < 0.05			
VAR	18 (%6.7)	15 (%75)	33
YOK	249 (%93)	5 (%5)	254
Yanma			
X^2= 19.1533 P = 0 .00001< 0.05			
VAR	35 (%13)	10 (%50)	45
YOK	232 (%87)	10 (%50)	242
Üriner yakınma			
X2= 12.1743 P = 0.00048 < 0.05			
VAR	32 (%12)	8 (%40)	40
YOK	157 (%88)	12 (%60)	247
Temas sonrası ağrı			
X2= 20.8315 P = 0.00001 < 0.05			
VAR	8 (%3)	5 (%25)	13
YOK	259 (%97)	15 (%75)	274

Çizelge 4.3. *T.vaginalis*'in menstrual siklus'un evrelerine göre görülme oranı

Menstrual Faz	*T.vaginalis*	Toplam
Foliküler (1-14. gün)	5	5 (%25)
Luteal (15-28. gün)	8	8 (%40)
Ovulasyon (14. gün)	1	1 (%5)
Menapoz	2	2 (%10)
Bilgisi Kaydedilmemiş	4	4 (%20)
Toplam	20	20 (%100)

Çizelge 4.4.Kontrol grubu ve *T.vaginalis* saptanmış yaymalarda epitel hücrelerinde gözlenen hücresel değişikliklerin oranları

Sitolojik parametreler	Kontrol Grubu	*T.vaginalis* Grubu	Toplam
Perinükleer hale			
X^2= 72.058 P = 0 < 0.05			
VAR	31 (%12)	15 (%75)	46
YOK	236 (%88)	5 (%25)	241
Pseudoeosinofili			
X^2= 111.26 P = 0 < 0.05			
VAR	4 (%1)	11 (%55)	15
YOK	263 (%99)	9 (%45)	272
Boyanmada bozukluk			
X^2= 32.96 P = 0 < 0.05			
VAR	18 (%7)	7 (%35)	25
YOK	249 (%93)	13 (%65)	262
*Çekirdeğe ait değişiklikler			
X^2= 28.15 P = 0 < 0.05			
VAR	28 (%10)	6 (%30)	34
YOK	239 (%90)	14 (%70)	253
Metaplazi			
X^2= 11.58 P = 0.03 < 0.05			
VAR	2 (%1)	2 (%10)	4
YOK	265 (%99)	18 (%90)	283
PMNL			
X^2= 10.14 P = 0.02 < 0.05			
VAR	193 (%72)	20 (%100)	213
YOK	74 (%28)	0 (%0)	74
Döderlerin Basilleri			
X^2= 18.99 P = 0 < 0.05			
VAR	185 (%69)	5 (%25)	190
YOK	82 (%31)	15 (%75)	97
Koklar			
X^2= 32.06 P = 0< 0.05			
VAR	45 (%17)	13 (%65)	58
YOK	222 (%83)	7 (%35)	229

* Çekirdeğe ait değişiklikler; karyoreksis, karyopiknozis, benign çekirdek irileşmesi ve binükleasyon olarak birarada değerlendilmiştir.

T.vaginalis bulunması ve ***T.vaginalis*** varlığında görülen hücresel değişiklikler arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır (Bkz. Çizelge 4.4) ($P < 0.05$).

5. TARTIŞMA

Trichomonas vaginalis 'in sebep olduğu Trichomoniasis, cinsel yolla bulaşan, parazitik kökenli en yaygın enfeksiyonlardan birisidir. Bu enfeksiyonun ürogenital sistemde meydana geldiği bilinmektedir (Çetin, 1979; Lushbaugh et al., 1989; Buchvald et al., 1992; Graves and Gardner, 1993; Demirezen, 1996).

T.vaginalis patogenezinde, parazitin epitel hücrelerine tutunmasının önemli bir virulans faktörü olduğu pekçok araştırıcı tarafından ortaya konulmuştur (Alderete, 1988; Dailey, 1990; Arroya et al., 1992; Arroya et al., 1993; Mirhaghani and Warton, 1996). Bu tutunma sırasında da parazitin normalde oval, yuvarlak olan şekillerini değiştirdikleri ve ameboid bir yapı meydana getirdikleri belirtilmektedir. Bu ameboid şekle dönüşmenin, epitel hücre yüzeyine bağlanmayı arttırmak amacıyla yapıldığı birçok araştırıcı tarafından ortaya konulmuştur (Heath, 1981; Arroya et al., 1993; Demirezen, 1996; Mirhaghani and Warton, 1996).

Bizim çalışmamızda da Şekil 4.5'te görüldüğü gibi parazit'in epitel hücreye çok yakın olduğu ve parazitin epitel hücre'nin sivri tarafına uyacak şekilde kavis yaptığı tespit edilmiştir. Yine, Şekil 4.1, Şekil 4.4. ve Şekil 4.5'da görüldüğü gibi parazitlerin epitel hücrelerine çok yakın olduğu ve epitel hücre zarlarına uyacak biçimde, şekil değiştirdiği görülmektedir. Bu şekilde paraziti epitel hücrelerine çok yakın olarak görmemiz, epitel hücrelerine tutunmanın patojenitede çok önemli olduğunu vurgulayan bir bulgumuz olmuştur. Parazitin epitel hücrelerine tutunmasını, Ovcinnikov ve arkadaşları (1975) vajinal örneklerle in vitro koşullarda yaptıkları TEM ve SEM düzeyinde çalışmaları ile, Arroya ve arkadaşları (1993) da biyopsi örnekleri ile yaptıkları TEM düzeyindeki çalışmaları ile rapor etmişlerdir.

T.vaginalis 'in patojenitesinde,parazitin epitel hücrelerine tutunduktan sonra ameboid şekil alması da önemli bir evreyi oluşturmaktadır. Parazitin vajinal ve üriner mukozaya girdikten sonra ameboid şekil aldığı birçok araştırıcı tarafından yapılan deneylerle gösterilmiştir (Ovcinnikov et al., 1975; Heath, 1981; Arroya ,1993; Mirhaghani and Warton, 1996).

Ovcinnikov (1975), Heath (1981), Arroya (1993) ile Mirhaghani ve Warton (1996) ameboid şekle dönüşmenin parazitin patojenitesinde önemli rol oynadığını yaptıkları in vivo ve in vitro çalışmalarla rapor etmişlerdir. Bu çalışmalarda, ameboid formdaki ***T.vaginalis*** lerin pseudopod benzeri yapılarla epitel hücre yüzeyine tutunduğu ve epitel hücresinde hasar meydana getirdiği tespit edilmiştir. Hatta Mirhaghani ve arkadaşları (1996) parazitin, epitel hücrelerine tutunduktan sonra pseudopodları ile bazal membrana kadar ulaştığı ve epitel hücrelerini bazal membrandan ayırdığını insan amniyon zarı kullanarak yaptıkları TEM ve SEM çalışmaları ile rapor etmişlerdir. Ovcinnikov ve arkadaşları da (1975) parazitin pseudopodları ile epitel hücresine tutunduğunu ve epitel hücresinden bir parça koparabildiğini vajinal örneklerle yaptıkları TEM ve SEM düzeyindeki çalışmaları ile göstermişlerdir. Bizim bulgularımızda da hem vajinal hem de üriner örneklerden hazırlanan yaymalarda , özellikle epitel hücresi ile bağlantı kurmak üzere epitel hücresinin çok yakınında bulunan ***T.vaginalis*** 'lerin ameboid şekil aldığı saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.4, Şekil 4.5). Parazitin ameboid şekil alarak, epitel hücresine tutunma yüzeyini arttırdığı dikkatimizi çekmiştir.

Nielsen ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada, Trichomoniasisli hastalardan elde ettikleri vajinal mukoza örneklerinde ameboid formdaki ***T.vaginalis*** 'lerin yüksek oranda nekrotik yüzeyel hücrelere tutunduğunu belirtmişlerdir. Mirhaghani ve arkadaşları (1996) ise yaptıkları çalışmalarda parazitin sadece nekrotik

yüzeyel hücrelere tutunmayıp, hasar görmemiş normal epitel hücrelerine de tutunduğunu belirtmişlerdir (Mirhaghani and Warton, 1996).

Bizim çalışmamızda da ***T.vaginalis*** saptadığımız yaymalarda, kornifiye ve prekornifiye tipte yüzeyel hücrelerin çok bol, bunu karşın intermediyet hücrelerin daha az bulunuşu dikkatimizi çekmiştir.

Çalışmamızda, intermediyet hücreleri dolayısı ile de Döderlein basillerini daha az görmüş olmamız, ortamın asidik olmadığını,bu sebeplede parazitin yaşadığı optimal pH'ya uygun bir ortam olduğunu ve parazitin bu ortamda rahatça yaşayabildiğini düşündürmüştür.

Parazitin epitel hücrelerine tutunmasını sağlayan bazı yapıların olduğu pekçok araştırıcı tarafından belirtilmiş ve bu yapıların, parazit hücre zarındaki "yüzey proteinleri (adezinler)" ve hücre zarının hemen alt kısmında uzanan "mikrofilamentler" olduğu ortaya konulmuştur.

Epitel hücrelere tutunmada görevli yüzey proteinleri ile ilgili moleküler düzeyde pekçok çalışma yapılmış, hatta bu yüzey proteinlerinin moleküler ağırlıkları bile saptanmıştır (Arroya et al., 1992; Arroya et al., 1993; Demirezen, 1996). Tutunmada önemli diğer bir yapı olan mikrofilamentlerle ilgili ise 2-3 çalışmaya rastlanmıştır (Krieger et al., 1985; Graves and Gardner, 1993; Mirhaghani and Warton, 1996). Bu konu ile ilgili olarak az sayıdaki çalışma yapılmasına rağmen, bu alanda daha derin çalışmalar yapılabileceği ve daha detaylı bulgular sağlanacağı kanısındayız. Bulgularımızda da ***T.vaginalis*** 'lerin bazılarının epitel hücrelerine tutunmuş gibi görülmesi, parazitin bu yapılar aracılığı ile epitel hücrelerine tutunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Parazitin vajina ve ürogenital mukozada enfeksiyon meydana getirmesinde epitel hücrelerine tutunması ve ameboid şekil almasının yanısıra epitel hücre yüzeyinde kümelenerek bir hat oluşturduğu Ovcinnikov (1975), Heath (1981), Arroya (1993) ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarla belirtilmiştir. Bizim bulgularımızda da, fotoğraf büyük büyütmelerde çekilmiş olmasına rağmen Şekil 4.4'de görüldüğü gibi bir epitel hücresi yüzeyinde 3 tane ***T.vaginalis*** olduğu saptanmıştır.Ovcinnikov ve arkadaşları (1975) da, bir epitel hücresi etrafında birkaç ***T.vaginalis*** in görüldüğünü TEM bulguları ile rapor etmişlerdir.

Bizim bulgularımız Ovcinnikov (1975), Arroya (1993) ve Heath (1981)'in bulguları ile paralellik göstermektedir. Bu bulgularımızla bağlantılı olarak dikkatimizi çeken diğer bir husus da, epitel hücre yüzeyinde birkaç parazitin olduğu bölgelerde parazitlerin birbirleri ile tutunacakmış gibi çok yakın bulunmalarıdır (Bkz. Şekil 4.2). Bu bulgu : Acaba ***T.vaginalis*** 'ler arasında hücre - hücre şeklinde bir haberleşme mi var? Bu haberleşmede PMNL'e karşı salgıladıkları maddelere benzer maddeler mi rol oynuyor? gibi çeşitli soruları düşündürmüştür. Patojenitede, ***T.vaginalis*** 'lerin birbirine tutunmaları ve mesaj gördermeleri ile ilgili hiçbir yayın bulunmamaktadır. Muhtemelen bu konu ile ilgili detaylı çalışmalar daha ileride yapılacaktır.

T.vaginalis 'lerin epitel hücreleri üzerinde meydana getirdiği zararın, parazitin epitel hücrelerine tutunması ile meydana geldiğini savunan bazı araştırıcılar olmasına rağmen, bu olayın hem tutunma hem de asidik ve hidrolitik ürünler gibi sitotoksik faktörler aracılığı ile meydana geldiğini savunan araştırıcılar da vardır. Parazitin epitel hücreleri üzerindeki zararlı etkisinin tutunmaya bağlı olduğunu savunan Mirhaghani ve Warton (1996) öncelikle ***T.vaginalis*** 'lerin kültürünü yapmış ve kültür ortamından paraziti ayırarak kalan filtratı epitel hücreleri ile muamele etmişlerdir. Bu işlem sonucunda araştırıcılar "eğer filtratta parazit tarafından ortama salınmış toksik maddeler olsaydı epitel hücreleri filtrattan zarar görürdü" yargısına vararak parazitin epitel

hücrelerinde meydana getirdiği zararlı etkinin ancak tutunma ile gerçekleştiğini rapor etmişlerdir (Mirhaghani and Warton, 1996). Aynı türden deney yapıp, farklı yorumlar yapan araştırıcılar da olmuştur. Krieger ve arkadaşları (1985) filtrat varlığında epitel hücrelerinde hasar görülmediğini saptamalarına rağmen ***T.vaginalis*** 'ler tarafından ortama salınan bu maddelerin belki de ömürleri çok kısadır ve çabuk bozulan maddelerdir, Alderete ve arkadaşları (1984) ise belkide bu maddeler ortamdaki başka maddelerle maskelenmiştir ve bu nedenle epitel hücrelerinde hasar meydana gelmemiştir şeklinde yorumlamışlardır (Krieger et al., 1985; Alderete and Pearlman, 1984).

Bu görüşlere karşın, Heath (1981), kültürde üretilmiş ***T.vaginalis*** 'leri ayırdıktan sonra, filtratı epitel hücreleri ile muamele ettiğinde epitel hücrelerinde birtakım değişiklikler olduğunu ve bu değişikliklerin ***T.vaginalis*** varlığında gözlenen değişikliklerle benzerlik gösterdiğini bildirmiştir. Kısaca epiteldeki bu değişikliklerin sadece tutunma sonucu oluşmayıp, parazitin salgıladığı bazı sitotoksik maddeler aracılığı ile de meydana geldiğini rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da parazitlerin epitel hücrelerine çok yakın bulunduğu yaymalardaki hücresel değişikliklerin, paraziti serbest olarak gördüğümüz diğer yaymalardan daha fazla görmüş olmamız, bize patojenitede tutunmanın öncelikle rolü olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca bu tip yaymaları olan hastalara biyokimyasal incelemeler yapılmadığı için sitotoksik maddeler hakkında yorum yapmamız mümkün olmamıştır. Tutunma ile ilgili görüşlerimiz Mirhaghani ve Warton'un görüşleri ile paralellik göstermektedir (Mirhaghani and Warton, 1996).

Çalışmamızda elde ettiğimiz diğer önemli bir bulgu da, ***T.vaginalis*** 'lerin bazı alanlarda eritrositlere çok yakınlaştığı hatta pseudopodlar uzatarak eritrositleri

çevrelediğidir (Bkz. Şekil 4.4). Şekil 4.3'de de parazitin sitoplazmasında hemolize uğramış ve fagosite edilmiş olduğunu düşündüğümüz bir eritrosit görülmüştür. Parazit ile eritrosit arasındaki ilişkide, parazitin eritrositleri lizize uğrattığı ve sonuçta açığa çıkan demiri ve eritrosit zarındaki kolesterolü beslenmek amacıyla kullandığı yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir (Dailey et al., 1990; Lehker et al., 1991; Graves and Gardner, 1993; Demirezen, 1996). Dailey ve arkadaşları (1990) parazitin kültürünü yapmışlar ve ortama ayrı ayrı olmak üzere insan, koyun, tavşan, Afrika maymunu ve Rhesus maymunu'nun kanını ilave etmişlerdir. Bu gözlem sonucunda, ortamdaki hemoglobin miktarını ölçerek parazitin eritrositleri lizize uğrattığı sonucuna varmışlardır. Parazitlerin eritrositleri liziz etme mekanizması 1990'lı yıllardan sonra daha detaylı çalışılmış ve çarpıcı sonuçlar ortaya konmuştur. Fiori ve arkadaşları (1993) parazitin kültürünü yapıp araya yarı geçirgen bir zar koyarak üzerine sağlıklı insanlardan elde ettikleri kan örneklerini ilave etmişler ve eritrosit hemolizini gözlemişlerdir. Bu gözlem sonucunda eritrositlerin parazitler tarafından hemolize edilmediğini saptamışlar ve hemolizin temasa bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. Ardından 1993 yılında yaptıkları başka bir çalışmada da hemoliz için parazitin eritrosite 5 çeşit yüzey proteini ve 1 çeşit de antijenik proteinle tutunduğunu saptamışlardır.

Fiori ve arkadaşları (1993), parazitlerin eritrosit zarına tutunmalarının ardından toksik moleküllerin salınması ve eritrosit zarında fonksiyonel porların oluşumunun da hemolizde önemli olduğunu belirtmişlerdir. Araştırıcılar eritrosit zarındaki porların çapını ölçmek amacıyla yaptıkları çalışmalarda, farklı çaplarda çeşitli karbonhidratlar kullanmışlardır. ***T.vaginalis*** 'ler, eritrositler ve farklı çaptaki karbonhidratların herbiri ile ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda, küçük çaplı karbonhidratların varlığında hemolizin gerçekleştiğini saptamışlardır. Bu araştırıcılar, büyük çaptaki karbonhidratların eritrosit zarındaki porlardan geçemediğini, hücrenin dışında kaldığını ve hücreler arası osmotik basıncı değiştirdiğini belirtmişlerdir. Fiori ve arkadaşları bu sebeple hemolizin inhibe olduğunu düşünmüşlerdir (Fiori et al., 1993).

Çalışmamızda da eritrositlerin parazitlere çok yakın görülmesi, parazitin eritrosite tutunmak ve liziz etmek için yaklaştığını düşündürmüştür. Bu bulgumuz Fiori ve arkadaşlarının bulguları ile uyum göstermektedir. Ancak çalışmamız ışık mikroskobik düzeyde bir çalışma olduğu için hemoliz olayındaki sitotoksik maddeler ve porların rolü konusunda yorum yapılamamıştır.

Dailey ve arkadaşları (1990), Graves ve Gardner, (1993) yayınlarında Trichomoniasis'in menstruasyonun hemen öncesi ve/veya sonrasında şiddetlendiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda menstrual siklusun evrelerine göre ***T.vaginalis*** 'in görülme oranını incelemek amacıyla yaptığımız istatistiksel değerlendirmelerde de, ***T.vaginalis*** in luteal evrede foliküler evreden daha fazla oranda görüldüğü belirlenmiştir. Bu bulgumuz Dailey ve arkadaşları (1990), Graves ve Gardner (1993)'ın bulguları ile paralellik göstermiştir. Ancak bu evreler arasında, P değeri açısından anlamlı bir ilişki olup olmadığı ölçüldüğünde ise $P > 0.05$ olduğu için anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu evrede, enfeksiyonun şiddetlenmesinin nedeni, menstruasyona bağlı olarak ortamda eritrositlerin bol olması ve parazitlerin eritrositleri liziz ederek eritrosit zarındaki kolesterolü ve hemoglobindeki demiri kullanmaları şeklinde düşünülmüştür.

T.vaginalis 'in oldukça önemli endositik aktiviteye sahip olduğu pekçok araştırıcı tarafından belirtilmiştir (Ovcinnikov et al., 1975; Benchimol et al., 1990; Juliano et al., 1991). Ovcinnikov ve arkadaşları (1975) yaptıkları SEM çalışmaları ile parazitin yüzeyinin endositoza bağlı olarak krater görünümünü aldığını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar aynı zamanda parazitin vajina pH'sını düzenleyen Döderlein basillerini fagosite ettiğini ve vajina pH'sını kendisi için daha uygun bir değere yükselttiğini belirtmişlerdir. Vajina pH'sının asidik olmasını sağlayan Döderlein basilleri ise normalde hidrojen peroksit (H_2O_2) üreterek **Gardnerella vaginalis** dışındaki diğer patojenlere karşı vajinayı korumaktadır (Hawes et al., 1996). Döderlein basilleri ve ***T.vaginalis*** arasında bir rekabet olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da

Döderlein basillerinin 20 hastadan yalnızca 5 tanesinde gözlenmesi, Ovcinnikov ve arkadaşlarının bulguları ile parelellik göstermektedir. Bu bulgumuz, parazitin Döderlein basillerini fagosite ettiğini ve ortam pH'sını kendisi için daha uygun bir değere yükselttiğini düşündürmüştür.

Juliano ve arkadaşları (1991), ***Neisseria gonorrheae, Chlamydia trachomatis*** gibi ürogenital patojenlerin, parazit tarafından fagosite edildikten sonra parazit içinde yaşamlarını devam ettirdiklerini hatta çoğalabildiklerini belirtmişlerdir. Graves ve Gardner (1993) ***T.vaginalis*** 'in bu şekilde vajina florasında yer alan bakterileri ve ürogenital patojenleri fagosite etmesini ve de bu organizmaların bazılarının parazit içinde bozulmadan kalmaları hatta bölünmelerinin parazitin ürogenital sistem için reservuar görevi yapmasına neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu şekilde parazit içinde ürogenital sistemin farklı bölgelerine taşınabilen otostopçu mikroorganizmaların, ürogenital sistemin farklı bölgelerini de enfekte edeceği pek çok araştırıcı tarafından belirtilmiştir (Ovcinnikov et al., 1975; Juliano et al., 1991; Graves and Gardner, 1993).

Çalışmamızda Trichomoniasis tedavisi almış hastalardan tedavi bitiminde ***T.vaginalis*** veya beraberinde başka bir patojen olup olmadığını saptamak amacıyla kontrol yaymaları alınmıştır. ***T.vaginalis*** 'lerin yapılan tedavi sebebiyle parçalanmaları sonucunda parazitin içinde olabilme ihtimali olan başka patojenlerin açığa çıkacağı düşünülmektedir. Tedavi sonrasında alınan kontrol yaymaları sadece ***T.vaginalis*** açısından değil, diğer patojen organizmalar açısından da incelenmiş fakat herhangi bir patojen organizmaya rastlanmamıştır. Parazitin endositik aktivitesi ile ilgili olarak elde ettiğimiz bulgularda dikkate değer bir husus da hemolize uğramış bir eritrosite rastlamış olmamızdır (Bkz. Şekil 4.3). Bu bulgu parazitin beslenmek amacıyla eritrositi fagosite ettiği düşüncesini akla getirmektedir.

Trichomoniasis esnasında, PMNL'lerin sayısında artış olduğu pekçok araştırıcı tarafından belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda da ***T.vaginalis*** saptadığımız 20 hastanın 20'sinde de PMNL saptanmış olup, bunlardan 10 tanesinde PMNL'in çok bol olduğu görülmüştür. Hatta bazı alanlarda PMNL'in ***T.vaginalis*** 'e doğru peşpeşe sıralanması (Bkz. Şekil 4.7), bir veya birkaç PMNL' in ***T.vaginalis*** hücre zarına çok yakın olarak görülmüş olması (Bkz. Şekil 4.8) kemotaktik maddeler nedeni ile PMNL'in parazitlere yaklaştığını düşündürmüştür. Bu bulgumuz, Mason ve çalışma grubu (1982), Graves ve Gardner (1993)'in bulguları ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda,***T.vaginalis*** varlığında epitel hücrelerinin sitoplazmasında ve çekirdeklerinde de bazı değişiklikler olduğu saptanmıştır. Sitoplazmadaki değişikliklerden en belirgin olanları perinükleer halelerin görülmesi ve pseudoeosinofilik hücrelerin çokluğudur. ***T.vaginalis*** saptadığımız 20 yaymadan 15 (%75)'inde perinükleer haleli hücrelerin varlığı, 11 (%55)'inde ise pseudoeosinofilik hücrelerin hakim olduğu görülmüştür (Bkz. Şekil 4.9, Şekil 4.10). Gerek perinükleer haleli, gerekse pseudoeosinofilik sitoplazmalı hücrelerin ***T.vaginalis*** varlığında çok görüldüğü Takahashi (1981), Groubb (1988) ve Koss (1992) tarafından belirtilmektedir. Hatta bu araştırıcılar bu iki önemli özelliği ***T.vaginalis*** için spesifik değişiklikler olarak tanımlamakta ve yaymada ***T.vaginalis*** görülmese dahi bu özellikler varsa yayma yeniden taranmalıdır mesajını vermektedirler. Bilinen bu özelliklere bizim çalışmamızda da yüksek oranda rastlamış olmamız bu araştırıcıların görüşleri ile uyum sağlamaktadır. Koss (1992) perinükleer halelerin ***T.vaginalis*** 'e özgü olarak görülebildiği gibi nadir olarak da prekanseröz ve kanser hücrelerinde görülebildiğini belirtmiştir. Bu tür hücresel değişikliğin enfeksiyondan, östrojenik aktiviteden veya herhangi bir virüs aktivasyonundan kaynaklanabildiği Sağıroğlu (1958) ve Ayre (1960) tarafından bildirilmiştir.

Pseudoeosinofilik hücrelerin ***T.vaginalis*** varlığında fazla görülmesinin nedeni ise Trichomoniasis'e bağlı damarlanmanın artması ile epitelde yalancı bir maturasyonun oluşmasıdır (Koss, 1992). Boyanmada bozukluk gösteren hücrelerin bulunması, çekirdekte karyoreksiz, karyopiknozis, binükleasyon gibi çekirdek dejenerasyonlarının görülmesi, çekirdeklerin bazen hafif irileşmesi ve koyu boyanması gibi bilinen değişiklikler bizim bulgularımızda da saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.9, Şekil 4.11, Şekil 4.12). Tüm bu değişikliklerin enfeksiyon sonucu hücrede meydana gelen hasara bağlı olduğu, birçok araştırıcı tarafından belirtilmektedir (Sağıroğlu, 1958; Ayre,1960; Koss, 1992). İstatistiksel değerlendirmelerimizde de bu değişiklikler ve ***T.vaginalis*** arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca yaymalarımızdan 5'inde makrofajların bol olması, enfeksiyona bağlı olarak bu hücrelerin arttığını düşündürmüştür (Bkz. Şekil 4.13).

Ayrıca 20 yaymanın 2'sinde metaplazik hücrelere rastlanmıştır. Koss (1992) hücrelerde metaplazinin, enfeksiyona bağlı olarak oluşan kronik bir irritasyon veya hasar ya da mekanik travmaya bağlı olarak meydana geldiğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da parazitin meydana getirdiği Trichomoniasis'den dolayı 2 yaymada metaplazik hücrelere rastlandığı düşünülmüştür (Bkz. Şekil 4.14).

Bulgularımızda, 20 yaymanın 1'inde ***T.vaginalis*** ile birlikte Candida cinsine ait mantar hifleri ve blastosporlar görülmüştür (Bkz. Şekil 4.15). Candidaların meydana getirdiği Vulvavaginal Candidiasis (VVC), normal vajen pH'sı olan pH: 4.0 - 4.5 civarında ortaya çıkmaktadır. Candida blastosporlarının pH'nın 6.0 - 7.0 olduğu koşullarda vajina epitel hücrelerine yapıştığı pekçok araştırıcı tarafından belirtilmiştir (King et al., 1980; Siapco et al., 1986; Kinghorn, 1991; Koss, 1992; Sobel, 1993). Candida asit proteazının ise pH'nın 4.0 - 4.5 olduğu koşullarda aktive olduğu belirtilmiştir (Sobel, 1984; Cassone et al., 1987; Ray et al., 1988). ***T.vaginalis*** 'in yaşaması için optimal pH'nın ise 5.0 ve üzeri olduğu bilinmektedir. Çok nadir de olsa

1 yaymada bu iki organizmanın bir arada görülmesi, ortam pH'sının 4.5 - 6.0 arasında olduğunu, dolayısı ile her iki organizmanın yaşaması için de uygun bir ortam oluştuğunu düşündürmüştür.

Yirmi yaymanın birinde de bol miktarda spermlere rastlanmıştır. Spermlerin bulunuşunun ***T.vaginalis*** ile bir bağlantısı olduğu literatür bilgilerinde bulunmamaktadır. Bizim gözlemlerimize göre başka mikroorganizmaların varlığında da yaymalarda spermler çok bol olarak görülmüştür. Bu nedenle sperm bulunuşu ile parazit arasında bir ilişkinin olmadığını söyleyebiliriz (Bkz. Şekil 4.8).

Klinik bilgiler olarak kaydetmiş olduğumuz akıntı, kaşıntı, yanma, üriner yakınma, temas sonrası ağrı gibi şikayetler ile ***T.vaginalis*** bulunması arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bulgularımız, Monif (1974), Peterson ve Alderete (1982), Weinberger ve Harger (1993)'in belirttikleri klinik tablo ile uyum göstermektedir (Monif, 1974; Peterson and Alderete, 1982, Weinberger and Harger, 1993).

Çalışmamızda ***T.vaginalis*** , 400 yaymadan yanlızca 20 (%5)'sinde saptanmıştır. Saptanma oranının % 5 gibi düşük bir değerde olduğu görülmüştür. Bu oranın düşük olmasına da, çalışma kapsamındaki hastaların sosyoekonomik düzeyinin yüksek olması, doktor kontrollerinde süreklilik göstermeleri, verilen tedaviyi önerilen şekilde ve sürede uygulamaları gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, temelde serviks kanserinin teşhisi için kullanılan servikal ve vajinal yaymaların,***T.vaginalis*** 'in ve ***T.vaginalis*** varlığında meydana gelen hücresel değişikliklerin saptanması amacıyla da kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

Alderete, J.F. and Garza, G.E., 1985, Spesific Nature of ***Trichomonas vaginalis*** Parasitism of Host cell Surfaces, Infection of Immunity, 50(3), 701-708.

Alderete, J.F., Demes, P., Gobosova, A., Valent, M., Fabusova, M., Janoska, A., Stefanovic, J., Arroya, R., 1988, Spesific Parasitism of Purified Vaginal Epithelial Cells by ***Trichomonas vaginalis*** , Infection and Immunity, 56(10), 2558-2562.

Alderete, J.F., Kasmala, L., Metcalfe, E.C. and Garza, E.G., 1986, Phenotypic Variation and Diversity among ***Trichomonas vaginalis*** Isolates and Correlation of Phenotype with Trichomonas virulence Determinants, Infection and Immunity, 53(2), 285-293.

Alderete, J.F., Newton, E., Dennis, C., Enbring, J. and KANeale, 1991, Vajinal antibody of patients with trichomaniasis is a prominaent surface immunogen of ***Trichomonas vaginalis*** , Genitourin Med., 67: 220-225.

Alderete, J.F. and Pearlman, E., 1984, Pathogenic ***Trichomonas vaginalis*** cytotoxicity to cell culture monolayers. Br.J.Vener Dis., 60: 99-105.

Amos, W.B., Grimstone, A.V., Rothschild, L.J. and Allen, R.D., 1979, Structure, Protein Compasition and Birefringence of The Costa: A Motile Flagellar Root Fibre in The Flagellate Trichomonas, J.Cell Science, 35: 139-164.

Arroya, R., Engbring, J. and Alderete, J.F., 1992, Molecular basis of host epithelial cell recognition by ***Trichomonas vaginalis*** , Molecular Microbiology, 6(7): 853-862.

Arroya, R., Gonzalez-Rables, A., Martinez-Palomo, A. and Alderete, J.F., 1993, Signalling ***Trichomonas vaginalis*** for amoeboid transformation and adhesin synthesis follow cytoadherence, Molecular Microbiology, 7(2): 299-309.

Ayre, E.J., 1960, Role of the Halo Cell in Cervical Cancerigenesis. A virus manifestation in premalignancy? Obstetrics and Gynecology, 15(4), April, 481-491.

Benchimol, M., Batista, C. and De Souza, W., 1990, Fibronectin and laminin-mediated endocytic activity in the parasitic protozoa ***Trichomonas vaginalis*** and ***Tritrichomonas foetus***, J. Submicrosc.Cytol.Pathol., 22(1), 39-45.

Buckvald, D., Demes, P., Gombosova, A., Mraz, P., Valent, M. and Stefanovic, J., 1992, Vaginal leukocyte characteristics in urogenital trichomoniasis, APMIS, 100: 393-400.

Cassone, A., Bernandis, F.D., Mondello, F., Ceddia, T. and Agatensi, L., 1987, Evidence for a correlation between proteinase secretion and vulvavaginal candidosis, J.Infect.Dis., 156(5), 777-782.

Cheng, T., 1969, The Biology of Animal Parasites, W.B., Sounders Company, 55 p.

Çetin, E.T., Anğ, Ö ve Töreci, K., 1979, Tıbbi Parazitoloji, İstanbul Üniv., Tıp Fakültesi, 91-96 s.

Dailey, D.C., Chang, Te-Hung, Alderete, J.F., 1990, Characterization of ***Trichomonas vaginalis*** haemolysis, Parasitology, 101, 171-175.

Demirezen, Ş., 1995, Sitoloji Ders Notları, Ankara.

Demirezen, Ş., 1996, ***Trichomonas vaginalis*** ve Sitolojik Teşhisi, Ankara Patoloji Bülteni, Cilt 13(1), 84-86.

Demirezen, Ş., 1996, Uygulamalı Sitoloji, Ders Notları, Ankara.

Erganiş, O., İstanbulluoğlu, E., 1993, İmmunoloji, Mimoza Yayınları Sağlık Bilimleri Dizisi, 26 s.

Fiori, P.L., Rappelli, P., Rocchigiani, A.M. and Cappuccinelli, P., 1993, ***Trichomonas vaginalis*** haemolysis: Evidance of functional pares formation on red cell membranes. FEMS Microbiology Letters, 109, 13-18.

Fouts, A.C. and Kraus, S.J., 1980, ***Trichomonas vaginalis***: Reevaluation of its Clinical Presentation and Laboratory Diagnosis, The Journal of Infectious Diseases, 141(2), 137-143.

Garber, G.E., Lemchuk-Favel, L.T. and Rousseau, G., 1991, Effect of β-Estradiol on Production of the Cell-Detaching Factor of ***Trichomonas vaginalis*** , Journal of Clinical Microbiology, 29(9), 1847-1849.

Garcia-Tamayo J., Nunez-Montiel J.T, and De Garcia, H.P., 1978, An Electron Microscopic Investigation on the Pathogenesis of Human Vaginal Trichomoniasis, Acta Cytologica, 22(6), 447-455.

Gold, D., 1993, ***Trichomonas vaginalis*** : Strain differences in adesion to plastic and virulence in vitro and in vivo, Parasitol. Research, 79, 309-315.

Graves, A. and Gardner, W.A., 1993, Pathogenicity of ***Trichomonas vaginalis*** , Clinical Obstetrics and Gynecology, Vol: 36, No: 1, 145-152.

Groubb, 1988, Diagnostic Cytopathology. A text and Colour Atlas, Churcill Livingstone, Edinburg, London, New York., 14-15 p.

Hawes, S.E., Hillier, S.L., Benedetti, J., Stevens, C.E., Koutsky, L.A., Wolner-Hanssen, P. and Holmes, K.K., 1996, Hydrogen Peroxide-Producing Lactobacilli and Acquisition of Vaginal Infections. The Journal of Infectious Diseases, 174: 1058-63.

Heath, J.P., 1981, Behaviour and pathogenicity of ***Trichomonas vaginalis*** in epithelial cell cultures. A study by light and scanning electron microscopy, Br.J.Vener.Dis., 57: 106-17.

Igaku-Shoin, 1974, Dorland's Illustrated Medical Dictionary Saunders International Edition, Twenty-Sixth Edition, 1200 p.

Jackson, S.L. and Soper, D.E. 1997, Sexually Transmitted Diseases in Pregnancy, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 24(3), 631-644 p.

Juliano, C., Cappucinelli, P. and Mattana, A., 1991, In vitro phagocytic Interaction Between ***Trichomonas vaginalis*** Isolates and Bacteria, Eur.J.Clin.Microbiol. Infect.Dis., June, 497-502.

Kayaalp, O., 1987, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt: 1, Dördüncü Baskı, Ulucan Matbaası, 732-738 s.

King, R.D., Lee, J.C. and Morris, A.L., 1980, Adherence of ***Candida albicans*** and other Candida species to mucasal epithelial cells, Infect.Immun., 27(2), 667-674.

Kinghorn, G.R., 1991, Vulvavaginal candidiasis, J.Antimicrob.Chemother., 28, 59-66.

Koss, G.L., 1992, Diagnostic Cycology and its Histopathologic Bases, Volume 1, J.B. Lippincott Company, 112, 334-354 p.

Krieger, J.N., Ravdin, J.I. and Rein, M.F., 1985, Contact-Dependent Cytopathogenic Mechanism of ***Trichomonas vaginalis*** , Infection and Immunity, 50(3), 778-786.

Krieger, J.N., Torlan, B.E., Hom, J. and Tam, M.R., 1990, Inhibition of ***Trichomonas vaginalis*** Motility by Monoclonal Antibodies is Associated with Reduced Adherence to HeLa cel Monolayers, Infection and Immunity, 58(6), 1634-1639.

Lehker, M.W., Arroya, R. and Alderete, J.F., 1991, The regulation by Iron of the Synthesis of Adhesins and Cytoadherence Levels in the Protozoan ***Trichomonas vaginalis***, J.Exp.Med., 174, 311-318.

Lushbaugh, W.B., Turner, A.C., Gentry, G.A. and Klykken, P.C., 1989, Characterization of a secreted Cytoactive Factor From ***Trichomonas vaginalis*** , Am J.Trop.Med.Heyg., 41(1): 18-28.

Mason, P.R. and Forman, L., 1982, Polymorphonuclear cell chemotaxis to secretions of pathogenic and nonpathogenic ***Trichomonas vaginalis***, J.Parasitol., 68(3), 457-462.

Mirhaghani, A. and Warton, A., 1996, An electron microscope study of the interaction between ***Trichomonas vaginalis*** and epithelial cells of the human amnion membrane, Parasitol.Res., 82, 43-47.

Monif, R.G.G., 1974, Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 206-221.

Novak, J., 1960, Gynecological Therapy McGraw-Hil Book Company, Inc. 185-186 p.

Noyan, A., 1993, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Sekizinci Baskı, 7. Bölüm 714-720,746-750 s

Ovcinnikov, N.M., Delektorskıj, V.V., Turanova, E.N. and Yashkova, G.N., 1975, Further studies of ***Trichomonas vaginalis*** with transmission and scanning electron microscopy, Brit.j.Vener.Dis., 51: 357-375.

Papanicolaou, G.N., 1963, Atlas of Exsfoliative Cytology.

Peterson, K.M. and Alderete, J.F., 1982, Host Plasma Proteins on the Surface of Pathogenic ***Trichomonas vaginalis***, Infection and Immunity, 37(2), 755-762.

Pillay, D.G., Hoosen, A.A., Vezi, B., Moodley, C., 1994, Diagnosis of Trichomonas vaginalis in male ürethritis, Tropical and Geographical Medicine, 46(1), 44-45.

Pindak, F.F., Gardner, A.W. and De Pindok, M.M., 1986, Growth and Cytopathogenicity of ***Trichomonas vaginalis*** in Tissue cell, Journal of Clinical Microbiology, 23(4), 672-678.

Ray, T.L. and Payne, C.D., 1988, Scanning electron microscopy of epidermal adherence and cavitation in murhe candidiasis a role for candida acid proteinase, Infect.Immun., 56181, 1942-1949.

Rein, M.F., Sullivan, J.A. and Mandell, G.L., 1980, Trichomonacidal Activity of Human Polymorphonuclear Neutrophils: Killing by Disruption and Fragmentation, The Journal of Infectious Diseases, 142(4), 575-585.

Riley, D.E., Campbell, L.A., Puolakkainen, M. and Krieger, J.N., 1993, ***Trichomonas vaginalis*** and early evolving DNA and protein sequences of the CDC2/28 protein kinase family, Molecular Microbiology, 8(3): 517-519.

Sağıroğlu, N., 1958, Kollum'un Prekanseröz Lezyonlarında Rastlanılan Paranüklear Halolar Hakkında, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mecmuası, Cilt: 21, Sayı: 4, 904-916 s.

Sardana, S., Sodhani, P., Agarwal, S.S., Sehgal, A., Roy, M., Singh, V., Bhatnagar, P., Murthy, N.S., 1994, Epidemiologic Analysis of Trichomonas vaginalis Infection in Inflammatory Smears, Acta Cytologica, 38(5), 693-697.

Shaio, M.F.., Lin, P.R. and Lee, C.S., 1993, Killing of ***Trichomonas vaginalis*** by Complement mediated Lysis is not Associated With The Presence of ***Trichomonas vaginalis*** Virüs, International Journal for Parasitology, 23(5), 675-680.

Sharma, P., Malla, N., Gupta, I., Ganguly, N.K. and Mahajan, R.C., 1991, Anti-trichomonad IgA Antibodies in Trichomoniasis before and after Treatment, Folia Microbiol., 36(3), 302-304.

Siapco, B.J., Kaplan, B.J. and Bernstein, G.S., 1986, Cytodiagnosis of Candida organisms in cervical smears, Acta Cytol., 30(5), 470-480.

Singer, S.J., 1992, Intercellular Communication and Cell-Cell Adhesion, Science, 255, 1671-1677.

Sobel, J.D., 1993, Candidal Vulvavaginitis, Clin Obstet Gynecol., 36(1), 153-165.

Sobel, J.D., Muller, G. and Buckley, H.R., 1984, Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of candidal vaginitis, Infect.Immun., 44(3), 567-580.

Soper, D.E., Shoupe, D., Shangold, G.A ., Shangold, M.M. Gutmann, J. and Mercer, L., 1993, Prevention of Trichomoniasis by Compliant Use of the Female Condom, Sexually Transmitted Diseases, May-June.

Su, K.E., 1982, Antibody to ***Trichomonas vaginalis*** in Human Cervicovaginal Secretions, Infection and Immunity, 37(3), 852-857.

Tai, J.H., Su, H.M., Tsai, J, Shaio, M.F. and Wang, C.C., 1993, The Divergence of ***T.vaginalis*** **Virus** RNAs among various Isolates of ***Trichomonas vaginalis***, Experimental Parasitology, 76, 278-286.

Takahashi, M., 1981, Colour Atlas of Cancer Cytology, Second edition, Igaku-shoin Ltd., New York., George Thieme Veriag, Stutgard, 190-191 p.

Ustaçelebi, Ş., 1992, Genel Viroloji Birinci Baskı, 3 s.

Viscogliosi, E. and Brugenolle, G., 1993, Cytoskeleton in Trichomonads. I. Immunological and Biochemical Comparative Study of Costal Proteins in the Genus Tritrichomonas, Europ.J.Parasitol., 29, 160-170.

Wang, A.L. and Wang C.C., 1991, Viruses of Protozoa, Annu.Rev.Microbiol., 45, 251-263.

Weinberger, M.W. and Harger, J.H., 1993, Accuracy of the Papanicolaou Smear in the Diagnosis of Asymptomatic Infection With ***Trichomonas vaginalis***, Obstetrics and Gynecology, 82(5), 425-428.

Yao Joseph, D.C. and Moellering, R.C., 1991, Manual of Clinical Microbiology, Fifth Edition 1991, Section editor; Clyde Thornsberry, Kitap Yazarı, Albert Balows, 1080-1081 p.

Yarlett, N., Goldberg, B, Moharrami, M.A. and Bacchi, C.J., 1993, ***Trichomonas vaginalis*** : Characterization of ornithine decorboxylase, Biochem.J., 293: 487-493.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zehra SAFİ

Doğum Yeri : UŞAK

Doğum Yılı : 07.07.1974

Medeni Hali : Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu :

Lise 1988 - 1991 Uşak Lisesi

Lisans 1991 - 1995 H.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü
1995 yılında H.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü birincilikle ve Fakülte üçüncüsü olarak tamamladım ve "İhsan Doğramacı Üstün Başarı Ödülü"nü aldım.

Yabancı Dil : İngilizce

İş Tecrübesi :

Eylül 1995'den itibaren H.Ü Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünde Yüksek Lisans öğrencisi olarak eğitimime devam etmekteyim.Yüksek Lisans eğitimim esnasında 2-6 Haziran 1995 tarihleri arasında Kuşadasında yapılan Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) kongresine "Vajinal Kandidiyaz Olgularının Sitolojik Tanısı ve Patogeneziste Asit Proteinaz Enziminin Rolü" adlı posterimizle, 17- 20 Eylül 1996 tarihleri arasında da İstanbul'da yapılan XIII. Ulusal Biyoloji Kongresine "Vajinal Trichomoniasis Olgularında Sitolojik Değerlendirme" adlı bildirimizle katıldım.

YAYINLAR

Demirezen Ş.,Çerikçioğlu N., Kılıç K., Safi Z., Beksaç S.,1997, Vajinal kandidiyaz Olgularının Sitolojik Tanısı ve Patogenezisde Asit Proteinaz Enziminin Rolü, J .Clin Gynecol. Obstet , 3(1), 116-120.