

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI



GEBELİKTE VAJİNA FLORASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

(UZMANLIK TEZİ)

DR. HAZEL ÇAĞIN GÜRLEYEN

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. TARIK ALTINOK

İSTANBUL 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve mesleki tecrübelerini bizden esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. VELİTTİN YEDİGÖZ olmak üzere tüm hocalarıma;

Tez çalışmam boyunca zamanını ve emeğini esirgemeyen, bilgileriyle bana yol gösteren her zaman sevgiyle hatırlayacağım tez danışman hocam Prof. Dr. TARIK ALTINOK'a;

Tüm asistanlık sürem boyunca ve tezimin gerçekleştiği zaman zarfında hep yanımda olan ve bana her zaman sabır ve içtenlikle desteğini veren Uzm. Dr. Ş. Onur Güralp'e;

Tez çalışmam için gerekli örnekleri toplamam da yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Erdal Polat'a ve Kübra Can'a, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm sevgili uzmanlarımıza;

Asistanlık dönemim boyunca beraber çalışıp, Cerrahpaşa'nın iyi kötü tüm zamanlarını paylaştığım sevgili doktor, ebe, hemşire arkadaşlarıma, tüm klinik çalışanlarına ve kliniği evim gibi benimsememi sağlayan Semra Abla'ma;

Yaşamımın her aşamasında yanımda olup bana hep yardım eden, beni ben yapan, sevgi ve sıcaklıklarını her zaman hissettiğim çok sevdiğim canım aileme;

TEŞEKKÜR EDERİM...

DR. HAZEL ÇAĞIN GÜRLÜYEN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
RESİMLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. VAGİNA EKOSİSTEMİ	3
2.2. FİZYOLOJİK VAGİNA AKINTILARI.....	3
2.3. FİZYOLOJİK AKINTILARIN ARTIŞI.....	3
2.4. VAGİNANIN DOĞAL SAVUNMA DÜZENİ.....	4
2.5. VAGİNANIN DOĞAL FLORASI	4
2.6. PATOLOJİK AKINTILAR	5
2.6.1. Enfeksiyonlara Bağlı Olmayan Akıntılar	5
2.6.2. Enfeksiyona Bağlı Akıntılar	6
2.7. VAGİNA PH'SININ ÖNEMİ (6).....	6
2.8. DOĞAL VAGİNA FLORASINA MOLEKÜLER BAKIŞ (8).....	7
2.9. GEBELİKTE DOĞAL VAGİNA FLORASI VE PATOLOJİK AKINTILAR... 9	
2.9.1. Gebelikte Flora Değişiklikleri	9
2.9.2. Bakteriyel Vajinozis (BV) (8).....	9
2.9.2.1. Etken	10
2.9.2.2. Patogenez	12
2.9.2.3. Klinik	12
2.9.2.4. Tanı	12
2.9.2.5. Komplikasyonlar.....	13
2.9.2.6. Tedavi	14
2.9.3. Aerobik Vajinit	14
2.10. GRUP B STREPTOKOK ENFEKSİYONLARI.....	16
2.10.1. Etken	16
2.10.2. Patogenez	16
2.10.3. Klinik	17
2.10.4. Tanı	18
2.10.5. Tedavi	18
2.11. KARMA (INTERMEDIATE) FLORA	19
2.12. TRİCHOMONAS ENFEKSİYONLARI.....	19
2.12.1. Etken:	19
2.12.2. Patogenez	20

2.12.3. Klinik	20
2.12.4. Tanı	21
2.12.5. Tedavi	21
2.13. GEBELİKTE TRİCHOMONAS ENFEKSİYONLARI	22
2.14. KANDİDİYAZİS	23
2.14.1. Etken	23
2.14.2. Patogenez	24
2.14.3. Klinik	25
2.14.4. Tanı	26
2.14.5. Gebelikte Kandidiyazis	27
2.14.6. Tedavi	27
2.14.7. Prognoz	30
2.14.8. Korunma	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. HASTA SEÇİMİ	31
3.2. ÖRNEKLERİN ALIMASI VE İNCELENMESİ	31
3.3. DİREKT MİKROSKOBİK İNCELEME	31
3.4. GRAM BOYAMA	32
3.5. BAKTERİLERİN İZOLASYONUNDA KULLANILAN BESİYERLERİ	32
3.5.1. MYCOPLASMA SIVI BESİYERİ	32
3.5.2. UREAPLASMA SIVI BESİYERİ	33
3.5.3. MYCOPLASMA KATI BESİYERİ	33
3.5.4. KANLI AGAR BESİYERİ	34
3.6. STOK SOLÜSYONLAR	34
3.7. AEROB ORGANİZMALARIN İDENTİFİKASYONU	35
3.8. ANAEROB ORGANİZMALARIN İDENTİFİKASYONU	36
3.8.1. DNA İzolasyonu	36
3.8.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması:	36
3.8.3. Multiplex PZR	36
3.8.4. Görüntüleme ve Analiz	37
4. BULGULAR	38
4.1. KÜLTÜR SONUÇLARI	38
4.2. PZR SONUÇLARI	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	53

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Vagina Florasını Oluşturan Mikroorganizmalar	5
Tablo 2. Akıntının tipi ve eşlik eden yakınmalara göre olası etyolojik tanılar.....	6
Tablo 3. Hastalıklara göre vaginada görülen pH değişimleri	7
Tablo 4. Çeşitli gruplarda bakteriyel vaginozisin görülme sıklıkları	10
Tablo 5. Bakteriyel vaginoziste flora değişiklikleri.....	11
Tablo 6. Bakteriyel vaginoziste Gram boyama skorlaması	13
Tablo 7. AV'nin mikroskopik diagnostik kriterleri	15
Tablo 8. Trichomonas enfeksiyonlarında yakınma ve bulgular	20
Tablo 9. Vaginada mantar enfeksiyonu oluşumunu tetikleyen etkenler.....	25
Tablo 10. VVC tipleri	28
Tablo 11. Basit vulvovaginal kandidiyaziste antifungal tedavi	28
Tablo 12. Şiddetli VVK'te antifungal tedavi	29
Tablo 13. Tekrarlayan VVK'te antifungal tedavi	29
Tablo 14. STI Master Panel 2	37
Tablo 15. Trimesterlere göre kültür sonuçları	39
Tablo 16. Her Bir Trimesterdeki PZR Sonuçları	43
Tablo 17. Gebe olmayan ve akıntı yakınması bulunmayan 100 kadın ile gebeliğin 1., 2. ve 3. trimesterlerinde örnek alınan 46 gebenin kültür ve PZR sonuçlarının karşılaştırılması	49

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Candida türlerinin Candida Chrome agardaki görünümüleri	40
Resim 2. Candida türlerinin Candida Chrome agardaki görünümle.....	40
Resim 3. Mobiluncus spp.....	41
Resim 4. Mycoplasma homini	42
Resim 5. Ureaplasma urealyticum.	42
Resim 6. Multiplex PZR ürünlerinin agaroz gel elektroforez görüntüleri.....	44

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: accuired immune deficity sendrome
A. vaginae	: atopobium vaginae
AV	: Aerobik vajint
BV	: bakteriyel vajinozis
B. fragilis	: bacteriodes fragilis
BOS	: beyin omurilik sıvısı
CO ₂	: Karbondioksit
C.albicans	: candida albicans
C.glabrata	: candida galabrata
C. krusei	: candida krusei
C. lusitaniae	: candida lusitaniae
C.tropicalis	: candida tropicalis
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CAMP	: siklik adenzin monofosfat
CİBH	: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
CPs	: Sistein proteazları
DNA	: deoksiribonükleikasit
E.coli	: Escherichia coli
EMR	: erken membrane rüptürü
G. vaginalis	: gardnerella vaginalis
gr.	: gram
H ₂ O ₂	: hidrojen peroksit
HIV	: human immune deficiency virus
HBT	: Human Bloo Bi-Layer Tween Agar
IgA	: immünglobuli A
IV	: İntravenöz

IVF	: invitro fertilizasyon
IUI	: intruterin inseminasyon
KOH	: potasyu klorür
L. crispatus	: lactobacillus crispatus
L. gallinarum	: lactobacillus gallinarum
L. gasseri	: lactobacillus gasseri
L. iners	: lactobasillus iners
L. jensenii	: lactobacillus jensenii
L. vaginalis	: lactobacillus vaginalis
mg	: miligram
ml	: mililitre
M. curtisii	: mobillincus curtisii
M. mulleris	: mobillincus mulleris
M.homnis	: Mycoplasma hominis
N. gonorrhoeae	: nessleria gonorrhoeae
PIH	: pelvik inflamatuvar hastalık
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA	: ribonükleik asid
Spp.	: species, tür
S.agalactiae	: staphylococcus agalactiae
S.aureus	: staphylococcus aureus
Tab.	: tablet
TMA	: trimetilamin
T. vaginalis	: trichomonas vaginalis
U. urealyticum	: ureaplasma urealyticum
vs.	: vesayire
VVK	: vulvavajinal kandidiyazis

ÖZET

Amaç: Gebe vajina florasında bulunan ve vajinit etkeni olabilecek mikroorganizmaların kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırılması, trimesterler arasında oluşabilecek değişikliklerin değerlendirilmesi.

Yöntem ve Gereç: Çalışmamıza, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğine Kasım 2012’de başvuran 6-13 gebelik haftasındaki akıntı şikayeti olmayan 46 gebe dahil edilmiştir. Bu gebeler gebelik sonuna kadar takip edilmiş, 6-13 GH, 20-26 GH ve 32-38 GH olmak üzere üç kez vajinal sürüntü örneği alınmıştır. Aldığımız örneklerden bir eküvyon multiplex-PZR çalışması için ayrılmış, diğer 2 eküvyondan biri *T.vaginalis* yönünden direkt olarak mikroskopik incelemeye alınmış, diğeri ise aerob kültür için besiyerlerine ekilerek ve Gram boyaması yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 46 gebeden her üç trimesterde ayrı ayrı alınan vajinal sürüntü örneklerinden en sık *Candida spp.* üretilmiş, ikinci olarak da *E.coli* ve *U.urealyticum* üretilmiştir. *Candida spp.*’in anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. *Candida spp.* üretilen gebelerin hiçbirinde erken doğum veya düşük doğum ağırlığına rastlanmamıştır. Multipleks PZR yapılan 46 gebenin ilk trimesterde alınan vajinal sürüntü örneklerinden en sık *G.vaginalis*, azalan sıklık sırasına göre *A.vaginae*, *B.fragilis*, *M.curtisii* ve *M.mulieris* pozitif saptanmıştır. İkinci ve üçüncü trimesterde bu bakterilerde anlamlı artış saptanmamıştır.

Sonuç: Trimesterler ilerledikçe *Candida spp* üretiminin anlamlı oranda arttığı bulunmuştur. Anaerobların izolasyonunda PZR yönteminin oldukça kullanışlı olduğu saptanmıştır.

ABSTRACT

VAGINAL FLORA CHANGES DURING PREGNANCY

Objective: To investigate microorganisms that may be found as a part of the vaginal flora and can cause vaginitis and to find the composition of the vaginal flora changes with the each trimester by using culture and polimerase chain reaction (PCR) method.

Study design: We included 46 healthy pregnant women who were at between 6th to 13rd week of gestation and attempted to Istanbul Universty Cerrahpasa Medical Faculty Gynecology and Obstetrics Department in November 2012. We followed-up 46 pregnant women till the end of their pregnancies. We took three vaginal swab samples at each trimester. One of the samples were taken for PCR examination and the other two were taken for culture method.

Results: *Candida* spp. were the most isolated one from the swab samples and *E.coli* and *U.urealyticum* were the second most isolated species . The ratio of isolation of *Candida* species incresed directly proportional with the trimesters. No complications such as premature labor or premature membrane rupture were seen during the pregnancies of the women whose vaginal samples positive for *Candida* spp. . When the first trimester vaginal samples were examined with PCR *G.vaginalis* is the most isolated form and then *A.vaginae*, *B. Fragillis*, *M. Curtisii* and *M. Mulleris* were isolated with in the decreasing order. There were no statistical difference between the trimesters

Conclusion: The isolation ratio of *Candida* spp. significantly increased with each trimester. PCR method is very valuable for detection of anaerobic microorganisims.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vagina florası başta lactobacilluslar olmak üzere, çeşitli aerop ve anaerop mikroorganizmalardan oluşur. Tüm bu ajanlar, birbirleriyle etkileşime girerek, belirli bir denge oluştururlar. Dengeli bir ekosistem olan vagina florasında laktik asit üreten laktobasiller baskın tür iken, stafilokoklar, Mobiluncus, Bacteroides, Peptostreptokok gibi bakteriler de bulunabilir.

Floranın çeşitli sebeplerle değişikliğe uğraması sonucunda enfeksiyona bağlı olan ve enfeksiyona bağlı olmayan akıntılar meydana gelebilir. Enfektif olan akıntı nedenleri arasında Gardnerella vaginalis'in aşırı artışı ile karakterize bakteriyel vaginosis veya Candida türleri ve Trichomonas gibi çeşitli mikrobiyal etkenlerin neden olduğu vaginal enfeksiyonlar sayılabilir.

Normal floranın bozulması için çeşitli risk faktörleri vardır. Sistemik hastalıklar, vaginal kontraseptifler, antibiyotik kullanımı, diyabet gibi bağışıklık sistemini baskılayan durumlar, gebelik, sigara, cinsel partnerlerin sayısının çok olması, hatalı temizlik alışkanlıkları, vaginal duş ve menstruasyon bu risk faktörleri arasında sayılabilir.

Gebe kadınlarda erken membran rüptürü, preterm eylem ve doğum, koryoamnionit ve sezaryen sonrası endometrit risklerinin arttığı bilinmektedir. Gebe olmayan kadınlarda ise bakteriyel vaginosisin özellikle histerektomi sonrası vaginal kaf enfeksiyonu, abortus sonrası enfeksiyonlar ve pelvik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bakteriyel vaginosis kesin olarak tedavi edilmediği takdirde pelvik inflamatuvar hastalık, infertilite, gebelik komplikasyonlarına sebep olabilmektedir. Bu nedenle bakteriyel vaginosis tanısı konduktan sonra tedavisi yapılmalıdır. Ancak genital akıntı örneklerinde özellikle anaerob bakterilerin kültürü yapılamamakta ve anaerob enfeksiyon etkeni bakterilerin tanımı tam olarak yapılamadığı gibi tedavi de etkene yönelik düzenlenememektedir.

Çalışmamızda, gebelikte meydana gelebilecek olası flora değişikliklerini saptamak, bu değişiklikler sonucunda değişen mikrobik ajanların dağılımını saptamak ve bu sayede hedefe yönelik tedavide kullanılacak antimikrobiklere yönlendirme açısından yardımcı olmak amaçlanmıştır. Bu bağlamda 46 gebeden her trimesterde ayrı ayrı alınmasıyla 138 vaginal sürüntü örneğinin mikroskopik incelemesi, aerob kültürleri

ve polimeraz zincir reaksiyonları (PZR) ile incelemeleri yapılarak, etiyolojik ajanların dağılımı araştırılmıştır. Bu dağılımın saptanması rehberliğinde ampirik tedavide kullanılacak antibiyotikler için öneriler getirilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VAGİNA EKOSİSTEMİ

Vaginayı döşeyen epitel, keratinleşmemiş çok katlı yassı epitel olup, skuamöz epitel adını alır. Yanlış bir terimle pek çok yerde, bu epitel vagina mukozası olarak adlandırılır. Kadın hastalıkları polikliniklerine başvuran kadınların en sık yakınmalarından biri vagina akıntılarının biridir.

2.2. FİZYOLOJİK VAGİNA AKINTILARI

Normalde vagina akıntısı; endoservikste bulunan glandlardan salgılanan mukus, vagina duvarındaki kapillerlerden sızan transuda, ektoserviks ve vagina duvarlarından dökülen hücreler ve vagina florasını oluşturan mikroorganizmaların bir karışımıdır.

Fizyolojik akıntılar genelde renksiz, kokusuz, kaşıntı, ağrı ve benzeri semptomların eşlik etmediği akıntılardır. Doğal olan bu akıntılar, yaşa, siklusun dönemine, cinsel uyarıya cevap olarak ve gebelikten korunma yöntemine göre değişim gösterebilir. Herhangi bir yakınma ve klinik bulgusu olmayan bir kadından alınan akıntı örneği, bir damla serum fizyolojikle karıştırılıp, mikroskopla incelendiğinde saydam epitel hücreleri, az miktarda lökosit ve %90 oranında lactobacilluslar görülür. (1,2)

2.3. FİZYOLOJİK AKINTILARIN ARTIŞI

Yenidoğanda anneden geçen hormonların etkisine bağlı olarak akıntı görülebilir. Bu akıntı, plasenta hormonlarının kandan çekilmesine bağlı olup, kanlı da olabilir. Çocukluk çağındaki akıntılarda ilk akla gelen, yabancı cisim olmalıdır. Erişkinde adet öncesi ve adet sonrası hafif kahverengi ve kokusuz akıntılar görülebilir. Bu akıntılar, rahim içi araç kullanan kadınlarda oldukça sık görülen bir semptom olup tedaviye gerek yoktur. Ovulasyonun yaklaştığı günlerde serviks mukusunun bol salgılandığı, yumurta akına benzer, renksiz, kokusuz, saydam akıntılar; ovulasyon sonrası östrojenin kandaki düzeyinin bazen ani azalmasıyla görülebilen sarı-kahverengi veya kanla karışık akıntılar; oral kontraseptiflerin başlandığı dönemlerde hafif akıntı görülebilir. Düşük doz oral kontraseptiflerde veya hapin unutulduğu birkaç gün sonrasında da kahverengi akıntılara rastlanabilmektedir. (1,2)

Plasentadan salgılanan hormonlara bağlı olarak gebelerde akıntılar artar. Bu akıntılar, renksiz veya beyaz mikotik görünüme benzer akıntılardır. Kaşıntı veya koku

gibi yakınmalar yoktur. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde akıntı yakınmalarında erken membran rüptürü akla gelmelidir.

2.4. VAGİNANIN DOĞAL SAVUNMA DÜZENİ

1. Labia majora ve minoranın anatomik yakınlığı,
2. Vagina duvarlarının birbirine yapışıklığı,
3. Vajinanın asiditesi: Vajinanın doğal florası içinde yer alan lactobacillusların özellikleri:
 - a. Epitel hücrelerindeki glikojeni, laktik aside dönüştürürler. Bu etkiyle doğal vagina pH'ı 3,8-4,5 dolayındadır.
 - b. Vagina epitelindeki hücrelerde bakterilerin gelip yapışacağı ve o hücreleri enfekte edeceği bölgeleri işgal ederek, patojen bakterilerin bu bölgelere yapışmasını önlerler.
 - c. Bazı lactobacillus suşları çeşitli mikroorganizmaları inhibe eden "bakteriosin" adı verilen moleküller üretirler.
 - d. H₂O₂ üreten suşları da mevcuttur.
 - e. Lactobacilluslar ortamdaki besin maddelerini tüketerek diğer mikroorganizmaların üremesini engellerler.
4. Vagina epiteli, sürekli olarak yenilenir. Bu süreç içinde, epitel hücrelerini enfekte eden mikroorganizmaların hücrelerle birlikte lumene dökülmesi, vaginanın ekosisteminin oluşumunda önemli katkı sağlar.
5. Serviks mukusunun immünolojik etkinliği bulunmaktadır. Başta salgısal IgA (sIgA) olmak üzere immüno globulinler ve diğer koruyucu nitelikte moleküllerin varlığı bilinmektedir. (3-5)

2.5. VAGİNANIN DOĞAL FLORASI

Vagina florası başta lactobacilluslar olmak üzere, çeşitli aerop ve anaerop mikroorganizmalardan oluşur. Tüm bu ajanlar, birbirleriyle etkileşime girerek, belirli bir denge oluştururlar. Hiçbir semptomu olmayan kadınlarda vaginadan alınan örneklerde çeşitli patojen etkenlere rastlanabilir. Bu durum, o kadında bir enfeksiyon olduğunu göstermez. Bu nedenle, vaginadan alınan kültür ve antibiyogramların tedavide

fazla bir önemi yoktur. Doğal vagina ortamında rastlanan mikroorganizmalar tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Vagina Florasını Oluşturan Mikroorganizmalar

Gardnerella vaginalis
Bacteroides türleri
Peptostreptococcus
Mobilincus
Mycoplasma hominis
Fakültatif Lactobacillus

2.6. PATOLOJİK AKINTILAR

Kadında akıntı yakınmasına koku, renkli akıntı, kaşıntı, kasıkta ve genital bölgede ağrı-şişlik-kızarıklık, dizüri, disparoni gibi yakınmalar eşlik edebilir. Akıntı nedenleri iki başlık altında incelenir:

1. Enfeksiyonlara bağlı olmayan akıntılar,
2. Mikroorganizmaların neden olduğu akıntılar

2.6.1. Enfeksiyonlara Bağlı Olmayan Akıntılar

Doğurganlık çağında enfeksiyona bağlı olmayan akıntılarının en büyük etkeni serviksteeki ektopilerdir (eritroplaki). Yanlışlıkla serviks erozyonu olarak adlandırılabilen bu durum, hormon değişiklikleri, ödem ve bunun gibi nedenlere bağlı olarak, serviks kanalını döşeyen kolumnar epitelin portioya doğru ilerlemesinin bir sonucudur. Silindirik epitelin mukus salgılayıcı özelliği nedeniyle renksiz, kokusuz, yumurta akına benzer bol bir akıntı söz konusudur. Aynı tür akıntı, normal doğum yapmış kadınlarda ve serviksin yırtıldığı durumlarda görülür. Spekulum muayenesinde porsiyoda geniş, yüzeysel, kırmızı doku saptanır. İyileşme sürecinde bazı kanallar tıkanıp, mukusun hapsolüp çeşitli büyüklükte kistler oluşturduğu gözlenir (nabothi kistleri). Klinikte bu durum, yine yanlış bir terim olan kronik servisit olarak adlandırılır.

Myom olgularında bol miktarda sulu akıntı mevcuttur. Akıntı renksiz ve kokusuzdur. Kullanılan deodoran, lubrikan, antiseptik solusyonlara karşı veya etkisiz de

olsa gebelikten korunma amacıyla kullanılan çeşitli maddelere bağlı kimyasal vulvovaginit gelişebilir. Vaginada unutulmuş tampon, çocukluk çağında vaginaya sokulan cisimlere bağlı oluşan kokulu akıntılar bu gruba girer.

İleri yaşlarda görülen ve kanla karışık akıntılarda akla malign nedenler gelmelidir. Vulvanın bazı hastalıkları (herpes, kondilom, Bartholinit, Skeneit ve uretritler) akıntı yakınmasına yol açabilir.

Üriner sistem ve gastrointestinal sistemle, genital sistem arasındaki fistüller, nadir de olsa akıntı yakınmasıyla gelirler.

2.6.2. Enfeksiyona Bağlı Akıntılar

Bu başlık altında değişik tür akıntı yakınmasıyla gelen kadınlarda düşünülecek etkenlerden söz edilecektir. (Tablo 2)

Tablo 2. Akıntının tipi ve eşlik eden yakınmalara göre olası etyolojik tanılar

Kokulu akıntılar: Bakteriyel vaginozis, Trichomonas enfeksiyonu, Gonore
Akıntı ve kaşıntı: Mantar enfeksiyonları, Trichomonas enfeksiyonu, Bakteriyel vaginozis
Sarı-yeşil renkli akıntılar: Trikomonyozis, Gonore, Bakteriyel vaginozis
Renksiz, kokusuz akıntı ve kaşıntı: Mantar enfeksiyonları
Kaşıntı, akıntı, külotta mavi siyah lekeler: Phythirus pubis (kasık biti) enfeksiyonu

2.7. VAGİNA PH'SININ ÖNEMİ (6)

- I. Normal vagina pH'sı
 - A. Asidik pH: 3.8-4.5 arası
- II. Yüksek vagina pH'sı nedenleri (pH >4.5)
 - A. Enfeksiyöz Olmayan Nedenler
 1. Mens
 2. Serviks mukusunun artışı (Örn. Ovulasyon)
 3. Cinsel ilişki sonrasında vaginada kalan semen
 4. Gebelikte membranların rüptürü
 5. Östrojen eksikliği
 - B. Enfeksiyöz Nedenler

1. Trikomoniyazis
 2. Bakteriyel vaginozis
 3. Yabancı cisimlere bağlı enfeksiyonlar
- C. Nadir Enfeksiyon Nedenleri
1. Grup A Streptokok Vajiniti
 2. Deskuamasyon ile birlikte görülen inflamasyonlar

Hastalıklara göre vaginada görülen pH değişimleri için bakınız Tablo 3.

Tablo 3. Hastalıklara göre vaginada görülen pH değişimleri

Normal	3.8-4.5
Kandidiyazis	< 4.5
Bakteriyel vaginozis	≥ 4.7
Trikomoniyazis	>4.5

2.8. DOĞAL VAGİNA FLORASINA MOLEKÜLER BAKIŞ (8)

Sağlıklı asemptomatik kadınlarda vaginanın mikroflorası geniş bir yelpazeden oluşan anaerobik ve aerobik bakteri aileleri ve türlerinden oluşmakta olup, fakültatif mikroaerofilik anaerobik bir tür olan lactobacillus baskın türdür. (7) Lactobacillus aktivitesi genital enfeksiyonlardan korunma da ve vagina florasının doğal sağlıklı dengesinin sürdürülmesinde de önemli rol oynar. Bu rol özellikle gebelik sırasında önemlidir. Çünkü erken doğum ve perinatal komplikasyonlardan sorumlu en önemli mekanizmalardan biri vagina enfeksiyonlarıdır. Normalde lactobacillus türleri mevcut glikojeni kullanarak laktik asit üretir ve bu sayede vagina pH'sını 4.5'in altında tutarak olası patojen mikroorganizmaların büyümesini inhibe eder. Ayrıca lactobacillus türlerinin ürettiği hidrojen peroksit güçlü bir antimikrobiyal molekül olup diğer mikroorganizmalar için toksiktir. Vaginada lactobacillus ailesinin çok çeşitli türleri bulunmaktadır. Bunlar arasında en sık görülenleri *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners* ve *L. crispatus*'tur. Vagina florası anaerobik bakterilerin veya *E.coli*, grup-B-streptokok, enterokok gibi aerobik mikroorganizmaların veya her ikisinin birden (mikst vajinit) aşırı çoğalmasıyla bozulabilir. Lactobacillus'ar baskın olduğunda ise diğer bakteriler ve trikomonas gibi parazitler çok sayıda değildir. Normal ve normal olmayan lactobacillus

florası üç veya dört flora tipinden oluşan bir sınıflandırma sistemi ile incelenmektedir. Normal veya sınıf I florada *Lactobacillus* morfotipleri baskın olup, çok az sayıda kokkoid bakteri tipleri bulunur. Orta veya sınıf II florada *Lactobacillus*lar azalmıştır ve diğer bakterilerle birlikte görülürler. Sınıf II A ve B olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir. Sınıf IIA'da flora hafifçe bozulurken sınıf IIB'de bu bozulma daha belirgindir. Ancak A ve B arasındaki ayırım yeterince açık değildir. Son olarak belirgin şekilde anormal veya sınıf III florada çok sayıda diğer bakteriler bulunurken *Lactobacillus* bulunmamaktadır. Bu sınıflamayı kullanabilmek için taze yayma gram boyama yerine tercih edilmelidir.

Daha önce de belirtildiği üzere vagina florasının baskın türleri ilk başta *Lactobacillus acidophilus* olarak belirlenmiştir. Gen çoğaltımı (amplifikasyonu) ile tespit edilen ana filotipler *L. crispatus* ve *L. iners* veya *L. crispatus* ve *L. gasseri* daha nadir tiplerden de *L. jensenii* çiftiyle *L. gallinarum* ve *L. vaginalis*'tir. Şaşırtıcı bir şekilde *Lactobacillus* türlerinin baskın olmadığı ancak açıkça sağlıklı vagina ekosistemleri de bulunmaktadır. *Atopobium*, *Megasphaera* ve *Leptotrichia* laktik asit üreten *Lactobacillus* benzer flora bileşenleridir. *Lactobacillus* haricindeki bu diğer bakteri türleri sayesinde vaginanın asit ortamı sağlanarak çeşitli patojen mikroorganizmaların çoğalması engellenebilir. Normal mikrofloranın kompozisyonundaki olası ırk ve etnik farklılıklar henüz yeterince araştırılmamıştır. Siyah kadınlarda hidrojen peroksit üreten *Lactobacillus* türleri daha az görülmektedir. Ayrıca siyah kadınlarda vagina pH'sının beyazlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Vagina florasının kompozisyonu durağan değildir, iç ve dış etkilere göre zaman içerisinde değişim gösterebilir. Bu etkiler arasında adet döngüsünün evresi, gebelik, doğum kontrol ilaçlarının kullanımı, cinsel ilişki sıklığı, partner sayısı, vaginaya duş uygulaması, kullanılan iç çamaşırının kumaşı, vaginaya deodorant kullanımı ve son olarak antibiyotik veya immun sisteme etki eden veya endokrin aktivite gösteren ilaçların kullanılması, bulunmaktadır.

Adet döngüsü sırasında vaginadaki hormonların ve glikojenin düzeyi değişebilmektedir. Adet kanaması vagina pH'sını değiştirerek bir çok mikroorganizma için substrat sağlayabilmektedir. Buna karşılık vaginadaki *Lactobacillus* düzeyi adet döngüsü boyunca sabit kalmakta, *Lactobacillus* dışındaki türler proliferatif fazda artarken *Candida albicans* konsantrasyonları adet kanamasına doğru en yüksek düzeylere ulaşmaktadır. (9)

2.9. GEBELİKTE DOĞAL VAGİNA FLORASI VE PATOLOJİK AKINTILAR

2.9.1. Gebelikte Flora Değişiklikleri

Gebelik sırasında vagina florasında Kiss ve arkadaşları (97) tarafından yapılan çalışmada 3. trimesterin sonundaki 200 gebe değerlendirilmiş ve sağlıklı bir gebe kadında vaginada yer alan baskın lactobacillus tipi araştırılmıştır. Bu çalışmada en sık rastlanan türlerin *L. crispatus* ve *L. gasseri* olduğu bildirilmiştir. (10)

Gebelik sırasında vagina pH'sı değişebilmektedir. Vagina pH'sındaki bu değişimin ölçümü vaginanın sağlıklı olup olmadığını yansıtan bir belirteç olarak kullanılabilir. (11) Gebelik sırasında bir tarama aracı olarak vagina pH ölçümünün kullanıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır. (12,13) yapılan bir çalışmada vagina pH'sı artan ve gram boyamada bakteriyel vaginosis düşünülen kadınlarda erken doğum ve düşük doğum ağırlığı oranlarının arttığı bildirilmiştir. (12,13) Zozzika ve arkadaşları (14) tarafından yapılan bir çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde vagina pH'sında artışa neden olan etkenler değerlendirilmiştir. Vagina pH'sındaki artış, bakteriyel vaginosis, aerobik vajinit ve sperm hücrelerinin varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada vagina pH'sı artan gebelerde lactobacillus morfolojisinde değişiklikler olduğu öne sürülmektedir.

Term doğumlarda koriyoamniyonit riski yaklaşık %1 iken erken doğumlarda bu risk %45'in üzerindedir. (15) Fetusun intrauterin enfeksiyondan etkilenmesi yalnızca erken doğumun komplikasyon ve sekelleri ile sınırlı değildir. İnflamasyona bağlı nörolojik hasar intra veya periventriküler kanama ve serebral palsiye yol açabilmektedir. (16,17) Gebelik sırasında asendan enfeksiyon sepsis, septik artrit ve annede solunum bozukluklarına neden olabilmektedir. (4)

2.9.2. Bakteriyel Vajinosis (BV) (8)

Vagina mikroflorasında bulunan lactobacillus türlerinin yerine karışık aneorobik mikrofloranın yer almasına bakteriyel vajinosis (BV) adı verilmektedir. BV'nin en sık semptomu kaşıntısız, ince kıvamlı gri renkte çürümüş balık kokusuna sahip akıntının olmasıdır. Ağrı, yanma, disparoni semptomlarına rastlanılmaz. BV çoğu zaman polimikrobiyaldir ve etkenler genel de Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Bacteroides türleri, Fusobacterium türleri ve Prevotella'dır. (18,19) BV'nin en tipik

özelliği inflamatuvar değişikliklerin görülmemesidir. Eğer yapılan mikroskopik incelemede epitel hücrelerine oranla lökosit sayısının arttığı saptanırsa BV tanısı tekrardan gözden geçirilmelidir. BV tanısı konulurken ve BV'nin şiddeti derecelendirirken, vajenden alınan örneğin gram boyama sonrası Amsel Kriterleri doğrultusunda incelenmesi temel prensip olarak görülmektedir. İnce ve homojen akıntı varlığı, akıntının vagina duvarlarını film gibi kaplaması, vagina pH'sının 4,5'in üzerinde olması ve %10'luk potasyum hidroksit çözeltisiyle alkalinizasyon sonrası çürümüş balık kokusunun varlığı ve ipucu hücrelerinin görülmesi BV tanısındaki 4 altın standarttır ve Amsel kriterlerini oluşturur. (20)

Akıntı ve koku yakınmasıyla gelen kadınlarda ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık bakteriyel vaginozistir. Son yıllarda vaginit yerine vaginosis teriminin kullanılmasının nedeni, enfeksiyon etkenlerinin varlığına rağmen koku ve akıntı dışında inflamasyon belirtilerinin (ağrı, şişlik, kaşıntı, irritasyon) olmamasıdır. Bakteriyel vaginosis çeşitli risk gruplarında görülebilmesine rağmen, özellikle CİBH kliniğine başvuran grupta daha sık görülmektedir. Bakteriyel vaginosisin çeşitli gruplarda belirlenen görülme sıklıkları tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Çeşitli gruplarda bakteriyel vaginosisin görülme sıklıkları (21)

Risk grubu	Görülme sıklığı
Öğrencilerde rutin yıllık muayene	%5
Jinekoloji polikliniği	%15-20
Gebeler	%15-25
CİBH kliniği	%25-40
Gebelik sonlandırma kliniği	%30

2.9.2.1. Etken

Bakteriyel vaginosis, patogenezi bölümünde belirtildiği gibi, vagina florasının genel anlamda değişimidir. Bu nedenle tek bir etken söz konusu değildir. Bazı bakteriler azalırken, bazı bakteriler sayıca artmaktadır. Bakteriyel vaginoziste flora değişiklikleri tablo 5'te görülmektedir (22,24,25,26).

Tablo 5. Bakteriyeel vaginosis'te flora değişiklikleri (22,23)

Azalan	
Lactobacillus	7 kat azalır
Artan	
G.vaginalis	17 kat artar
Bacteroides spp.	15 kat artar
Peptostreptococcus	10 kat artar
Prevotella spp.	?
Mobilincus spp.	?
M.hominis	15 kat artar

Bakteriyel vaginosis'te artan bakterilerin mikrobiyolojik özelliklerinden kısaca bahsetmek gerekirse:

- Gardnerella vaginalis, boyanma özellikleri bakımından gram negatif bakterilere benzeyen, ancak yapı itibariyle gram pozitif gruba giren bir basildir. Sporsuzdur, CO₂'ten zengin ortamlarda ürer (27).
- Peptostreptococcus, Prevotella, Mobilincus ve Bacteroides türleri anaerop bakteriler grubundadır. Bacteroides anaerop gram negatif bir basildir. Mobilincus gram negatif boyanmasına rağmen, tipik bir gram pozitif hücre duvarı yapısına sahiptir. Bu nedenle gram pozitif bakterilere etkili antibiyotiklere duyarlıdır. Peptostreptococcus anaerop gram pozitif koktur. Prevotella ise anaerop gram negatif, sporsuz bir basildir (28).

2.9.2.2. Patogenez

Patogenezde vaginadaki doğal florayı oluşturan Lactobacillusların sayıca azaldığı ve ağırlıklı olarak anaerob bakterilerin çoğaldığı görülür (29). Lactobacillus sayısının azalmasına, kullanılan antibiyotikler, yapılan vagina duşları ve sık cinsel ilişkiye girilmesi neden olabilir. Ayrıca bakteriyel vaginosis, rahim içi araç kullananlarda ve sigara içenlerde daha sık görülmektedir. Fizyolojik olarak lactobacillus vagina epitel hücrelerinde bakterilerin bağlanabilecekleri yapılara tutunur. Lactobacillus sayısı azaldığında patojen bakteriler boş bölgelere bağlanarak vagina içinde barınma olanağını elde ederler.

2.9.2.3. Klinik

Olguların %50'si asemptomatiktir. Kötü kokulu (kokuşmuş balık kokusu), koyu kıvamda olmayan, beyazımsı, homojen vagina akıntısı görülür. Akıntı vagina duvarlarını film gibi kaplar. Ağrı, kaşıntı ve irritasyon bulguları yoktur.

2.9.2.4. Tanı

Amsel ve arkadaşlarına göre aşağıdaki 4 kriterin 3'ü bulunmalıdır:

1. Vagina pH'sının >4,5 olması (normal vagina pH'sı 3,8-4,5 arasındadır)
2. Vagina akıntısının homojen görünümlü olması
3. Muayene sırasında veya %10'luk KOH çözeltisi ile karıştırılan vagina akıntısında kokuşmuş balık kokusu varlığı. Bu test Trichomonas ile de pozitif sonuç verebilir.
4. Mikroskopta bir damla serum fizyolojik ile karıştırılan vagina akıntısında bu enfeksiyona has, ipucu, kanıt (clue) hücrelerinin görülmesi (vagina epitel hücrelerinin üzerine kum serpilmiş manzarası). Bu hücrelerin, epitel hücrelerinin en az %20'sini oluşturması gereklidir.

Altın standart olarak Amsel Kriterleri kullanıldığında, Pap smear ile gram boyama yöntemleri tanıda benzer sonuçlar vermektedir (30). Bakteriyel vaginoziste görülen kötü balık kokusu, bakterinin ürettiği trimetilamin (TMA) nedeniyle oluşur (31). BV'te vaginadan alınan örnek mikroskop altında incelendiğinde lökositler nadiren görülür. Eğer lökosit görülüyorsa trikomoniyazis gibi başka bir enfeksiyonun varlığı düşünülmelidir.

BV tanısında kültür kullanılmamaktadır (32). Akademik amaçlı olarak G.vaginalis'in izolasyonu için Human Blood Bi-Layer Tween Agar (HBT) seçici besiyeri kullanılabilir. G.vaginalis HBT agarda diffüz beta hemoliz alanlarıyla çevrili küçük, gri, opak koloniler oluşturur (33).

Nugent ve arkadaşları vaginal akıntının gram boyamasını mikroskop altında inceleyerek bir derecelendirme sistemi geliştirmiştir (34). Bu sisteme göre yayma hazırlamak için önce vaginal akıntı örneği lam üzerine yayılır, kurutulur, metanol ile fikse edilerek gram boyama yapılır. Daha sonra mikroskop altında incelenerek BV skoru belirlenir. Tablo 6'da bu derecelendirme sistemi görülmektedir.

Tablo 6. Bakteriyel vaginoziste Gram boyama skorlaması (34)

Bakteri morfolojisi	Büyütme alanı başına sayı	Skor
Lactobacillus benzeri (paralel dizilim gösteren gram-pozitif çomaklar)	>30	0
	5-30	1
	1-4	2
	<1	3
	0	4
Mobilincus benzeri (kıvrık, gram negatif çomaklar)	>5	2
	1-4	1
	0	0
Gardnerella/Bacteroides benzeri (küçük, gram değişken kokobasil ve yuvarlak, pleomorfik, vakuollü gram negatif çomaklar)	>30	4
	5-30	3
	1-4	2
	<1	1
	0	0
SKOR	Sonuç	
0-3	Normal	
4-6	Test tekrarlanır	
7-10	Bakteriyel vaginozis	

2.9.2.5. Komplikasyonlar

Genelde belirtisiz olmasına karşın, bakteriyel vaginozisin komplikasyonları ağırdır. Alt genital traktustaki bakteriyel enfeksiyonun üst genital traktusa ulaşmasıyla oluşan pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) sonucu infertilite, dış gebelik, kronik ağrılar nadir olmayan komplikasyonlardır. Bakteriyel vaginozisli bir kadın gebe kaldığında veya gebeliği sırasında bakteriyel vaginozis oluşan kadınlarda erken membran rüptürü

(EMR), koriyoamniyonit, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı görülebilir (35). Bakteriyel vaginosis olan bir kadında gerek abortus, gerekse normal doğum sonrası endometrit, sezaryen sonrası yara enfeksiyonu ve histerektomi sonrası insizyon yerinde enfeksiyon görülebilir (36,37). Koriyoamniyonit kuşkusunda, vagina akıntısında, fetal fibronektin saptanması koryoamniyonit lehinedir.

2.9.2.6. Tedavi

Bakteriyel vaginoziste tedavi, hastalığın semptomatik olması ve hastanın operasyon geçirecek olması durumlarında, asemptomatik gebelerde preterm doğumun önlenmesi için endikedir (35,38,39,40,41,42,43).

Centers for Disease Control and Prevention'ın önerdiği ve ülkemizde de kullanılacak tedavi seçenekleri şunlardır: (38,44)

1. Oral Metronidazol tab.500 mg, 2x1, 7 gün veya tek doz 2 gr
2. Ovül Metronidazol 500 mg / Mikonazol nitrat 100 mg, 2x1, 7gün
3. Oral Klindamisin tablet 300 mg, 2x1, 7 gün
4. Oral Amoksisilin/klavulanik asit tablet 500 mg, 3x1, 7 gün
5. Tinidazol tab tek doz 2 gr
6. Ornidazol tab tek doz 1,5 gr

Metronidazol, disülfiram (Antabus) benzeri etki gösterdiğinden bu ilacı kullananların alkol almaması öğütlenmelidir. Metronidazol kullanımı sırasında bulantı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, ağızda metalik tat, idrarda kırmızı-koyu renk, nadiren bulantı, kusma, vertigo, uykusuzluk görülebilir. Gebelikte bakteriyel vaginosis rutin taraması yapılmamaktadır. Ancak tespit edilirse oral klindamisin tedavisi önerilmektedir (45). Gebe kadınlarda metronidazol kullanımı ilk trimester sonrası önerilir. Buna karşılık konjenital anomali, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı bildirilmemiştir (46,47).

2.9.3. Aerobik Vajinit

Aerobik vajinit (AV) laktobasil florasının bozularak, inflamasyon bulguları ile birlikte enterik kommensal veya patojenlerin oluşturduğu aerobik mikrofloranın baskın olduğu vajinit olarak tanımlanmaktadır. AV tanısı faz kontrast mikroskopi ile koyulmaktadır. Bakteriyel vaginosis için kullanılan Nugent puanlama sistemine benzer

bir puanlama sistemi kullanılmaktadır. Buna göre lactobacillus derecesi, lökosit sayısı, toksik lökositlerin oranı, ard alandaki flora ve son olarak parabazal epiteliyositlerin oranı göz önüne alınmaktadır. AV skorlamasında puan, 3'ün altında ise AV bulgusu yok kabul edilirken, 6 ve üzerindeyse şiddetli AV olarak kabul edilmektedir. (48,49)

Tablo 7. AV'nin mikroskopik diagnostik kriterleri

AV Skoru	Lactobacillus derecesi	Lökosit sayısı	Toksik lökosit oranı	Ard alandaki flora	Parabazal Epiteliyositlerin oranı
0	I ve IIa	$\leq 10/ \text{hpf}$	Yok veya sporadik	Belirsiz veya sitoliz	Yok veya $< \% 1$
1	IIb	$>10 / \text{hpf}$ ve $\leq 10/ \text{epitel hücre}$	$\leq \%50$ lökosit	Küçük koliform basil	$\leq \%10$
2	III	$> 10/ \text{epitel hücre}$	$> \%50$ lökosit	Koklar veya zincirler	$> \%10$
AV Skoru: <3 , AV bulgusu yok; 3 veya 4 ise, hafif AV; 5 veya 6 ise orta AV; >6 ise ağır AV					

Aerobik vajinit (AV) bakteriyel vaginosis (BV) ile karıştırılmamalıdır. Bakteriyel vaginosisin aksine konağın bağışıklık yanıtı da AV tanısında değerlendirilmeye alınmaktadır. Komplike olmayan bakteriyel vaginoziste lökositler, özellikle toksik lökositler görülmemektedir. Ayrıca bakteriyel vaginozisle ilişkili olmayan ve ancak AV'de görülen bir diğer durumda şiddetli epitel inflamasyonunun bir göstergesi olan parabazal hücrelerin varlığıdır. Bakteriyel vaginoziste Gardnerella Vaginalis, Mobiluncus, Bacteroides, Prevotella, Peptostreptococcus gibi anaerobik türler artarken AV'de sadece E.coli, S.aureus, grup-B streptococcus (GBS) ve enterokoklar gibi aerobik enterik kommensaller saptanmaktadır. Tüm bunların yanında AV'nin ara formları da bulunmaktadır. Bu olgular AV ve BV floralarının karışımından oluşmaktadır. Hem BV hem AV'de laktobasil konsantrasyonlarında ve laktat üretiminde azalma görülmektedir. Ancak anaerobik aşırı çoğalmaya bağlı olarak süksinat üretimi BV'de artarken AV'de bu artış görülmemektedir. (23) AV'de en sık

görülen mikroorganizmalardan biri E.coli'dir. E.coli ise koriyoamniyonitte plasenta dokusunda saptanan ve neonatal sepsisin en sık nedenlerinden biri olarak bilinmektedir.

AV'nin görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Gebelik sırasında dolaşımdaki östrojen konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle parabazal hücrelerin sayısında artış ile karakterize 'şiddetli' AV gebelikte nadirdir. AV'de bağışıklık yanıtındaki artışın bir sonucu olarak vagina epitelinde incelmeye ve inflamatuvar yanıtta artış görülmektedir. Vagina akıntısında hemen her zaman artış görülmektedir ve sarımsı bir renge sahiptir. BV'de karakteristik olan çürümüş balık kokusu yoktur. Aşırı yanma ve batma belirgindir ve disparoni olarak kendini gösterebilir. AV düşük, intraamniyotik aerobik enfeksiyon, koriyoamniyonit ve erken doğuma neden olabilir. AV tedavisinde metranidazol, geniş spektrumlu antibiyotikler, makrolidler, antiseptikler, probiyotikler kullanılmaktadır.

2.10.GRUP B STREPTOKOK ENFEKSİYONLARI

Grup B Streptokoklar (GBS) sağlıklı kadında vagina, gastrointestinal traktus ve üst solunum yollarında bulunur. Cerrahi müdahaleler dışında GBS enfeksiyonu oldukça nadirdir. Bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda yumuşak doku enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit, endokardit ve pnömoniye neden olabilir. Bu olgularda altta yatan nedenler arasında diabetes mellitus, malignite, siroz, steroid kullanımı ve nadiren HIV enfeksiyonları sayılabilir. (50,51)

2.10.1. Etken

Grup B Streptokoklar kapsüllü, gram (+), katalaz (-), beta hemolitik (nadiren nonhemolitik) ve fakültatif anaerob bakterilerdir. GBS'nin en önemli üyesi S.agalactiae'dir. Beta laktamaz üretimi yoktur. Birçok serotipi vardır: Ia, Ib, Ic, II, III, IV, V, VI, VII ve VIII. Basitrasine dirençli olması, CAMP deneyi pozitifliği, hipurati hidrolize etmesiyle diğer streptokok türlerinden ayrılır. Kapsülü sialik asit içermekte ve bu özellik virulansta rol oynamaktadır. (52,53)

2.10.2. Patogenez

Gebelerde GBS enfeksiyonları sistit, erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, endometrit, postpartum sepsis ve pelvik abseye yol açabilir. Yenidoğanda ise menenjit, bakteriyemi, pnömoniye neden olabilir. İntrauterin ölüme neden olduğunu öne süren yayınlar mevcuttur. GBS'nin genital sistemdeki

kolonizasyonu çeşitli jinekolojik ve obstetrik müdahalelerde sorunlara yol açabilir. Asemptomatik gebelerde yapılan taramalarda vagina veya rektum örneklerinde %20-25 oranında pozitiflik saptanmıştır. (54)

Bu gebelerin bebeklerinin yaklaşık yarısında grup B streptokok kolonizasyonu saptanmasına karşın, yenidoğanlarda klinik olarak enfeksiyon görülme sıklığı 1000 doğumda 1-2 seviyesine düşmektedir. (55,56)

Anneden çocuğa bulaşma hem intrauterin dönemde, hem de doğum sırasında olmaktadır. Doğumdan sonraki ilk 7 gün içinde oluşan enfeksiyona erken enfeksiyon, 7. günden sonra ortaya çıkan enfeksiyona geç enfeksiyon adı verilir. Erken enfeksiyon intrauterin dönemde veya doğum sırasında bulaşma ile ilgilidir. Bu dönemde enfeksiyon sıklıkla pnömoni ve sepsis, daha nadir olarak menenjit şeklinde ortaya çıkar. Geç enfeksiyon ise doğum sonrası bebeğe çevreden bulaşma sonucu oluşur ve menenjite yol açabilir. Geç enfeksiyondan sorumlu en önemli serotip, tip III'tür. Yenidoğanda kompleman eksiklikleri varlığında GBS enfeksiyonu daha ağır seyretmektedir. İyileşen bebeklerde işitme, görme kaybı gibi çeşitli nörolojik sekeller kalabilir. (57)

GBS ile oluşan endometrit, rahim içi araç (RIA) kullanan kadınlarda daha sık görülmektedir.

2.10.3. Klinik

GBS enfeksiyonu ateş, terleme, çarpıntı, halsizlik yakınmaları ile başlar. Fizik muayenede vücut ısısında artış, taşikardi, abdominal distansiyon, palpasyonda uterus hassasiyeti saptanabilir.

Genç kızlarda GBS vulvovajiniti, genellikle pürülan vagina akıntısı ve daha nadir olarak servisit ve vajinitle kendini gösterir. (58)

Dizüri, sık idrar, idrar yapma hissi, kostovertebral açığı hassasiyeti enfeksiyonun idrar yollarında olduğunu gösterir.

EMR olmasa bile enfekte olgularda sezaryen, GBS'nin bakteriyemi riskini artırır. (59)

2.10.4. Tanı

En önemli tanı yöntemi kültürdür. Todd Hewitt besiyeri GBS için ideal besiyeridir. Kültür için örnek vagina ve rektumdan alınır. CDC'nin önerilerine göre, 35-37. gebelik haftasında olan bütün gebelerin vaginalarından örnek alınmalıdır. (60)

GBS saptanan gebelerin doğumdan hemen önce antibiyotik profilaksisine alınması önerilmektedir. Ancak bu, ülkemizde uygulanmayan bir yöntemdir. CDC'nin önerilerine göre, doğum anında kültür sonuçları henüz alınmamış olgularda antibiyotik profilaksisine başlama kriterleri şunlardır:

1. Gebenin idrarında GBS saptanması
2. Preterm gebelik (<37 gestasyonel hafta)
3. Membran rüptürü sonrası 18 saatten fazla zaman geçmesi
4. Gebenin doğum sırasında ateşinin 38°C'nin üzerinde olması
5. Önceki doğum sırasında yenidoğanda invaziv GBS enfeksiyonu

Başka bir tanı yöntemi de, daha az kullanılmakla beraber, GBS antijenlerinin lateks aglutinasyon yöntemiyle kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrarda tespit edilmesidir. İdrarda yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Vagina sürüntüsünden direkt antijen tespiti yapılabilirse de tarama testi olarak kullanmak için yeterince sensitif değildir. (61)

2.10.5. Tedavi

Doğumdan en az 4 saat önce, 5 milyon ünite penisilin G, IV yükleme dozunda; bunu takiben 3 saatte bir, 3 milyon ünite olacak şekilde günde toplam 12-24 milyon ünite verilir. (62)

Alternatif bir tedavi yaklaşımı da, ampisilin 2 gr IV yükleme dozunu takiben doğuma kadar her 4 saatte bir, 1 gr verilmesidir.

Penisilin'e alerjisi olan olgularda eritromisin ve klindamisin 600 mg IV 6 saatte bir kullanılabilir, ancak S.agalactiae'nin bu iki ilaca duyarlılığı penisilin ve ampisiline oranla daha düşüktür.

Penisilin profilaksisi yenidoğanda sepsis ve maternal febril hastalık tablolarını önemli ölçüde önlemektedir. (63)

Doğum öncesi ve sırasında vaginanın klorheksidin ile silinmesi erken enfeksiyonu önlemede geçerli bir yöntem olarak kabul edilmemektedir. (64)

Gebe olmayan kadınlarda semptomatik GBS enfeksiyonlarının tedavisinde yüksek doz penisilin ve ampisilin kullanılır. Tedaviye aminoglikozitler (gentamisin 60 mg IV 8 saatte bir) eklenebilir. Dirençli olgularda vankomisin 1 gr IV 12 saatte bir önerilir.

2.11.KARMA (INTERMEDIATE) FLORA

Karma flora normal vagina florasından BV'ye veya BV'den normal flora'ya geçiş dönemindeki flora'yı temsil eder. Yapılan birçok çalışma sonucunda bu ara flora'ya sahip gebelerde 2.trimester dönmelerinde BV'ye oranla daha ciddi komplikasyon riskine sahip olduğu bulunmuştur. (65,66) Ara floranın tanısı Gram boyama bazlı konulabileceği gibi Spiegel ve arkadaşlarının (67) tanımladığı kriterler doğrultusunda da konulabilir. Bu kriterler ise azalmış lactobacillus varlığı ile birlikte diğer morfotiplerin yani ara mikrobik floranın (65) baskın olarak *M.hominis*, *U.urealyticum*, *G.vaginalis*, Gram-negatif anaerobik çomaklar, *Chlamydia trachomatis* ve az sayıda *Lactobacillus* türlerinin olmasıdır. (68)

2.12.TRİCHOMONAS ENFEKSİYONLARI

T. vaginalis 20. yüzyılın başlarında kommensal bir organizma olarak kabul edilirken, son 40 yılda cinsel yolla bulaşabilen hastalıklar arasında anılmaya başlanmıştır. Hem kadın hem erkekte yol açtığı hastalıklar, gebelik seyrine etkileri ve HIV bulaşması ve yayılmasını kolaylaştırıcı etkisi nedeniyle önem kazanmıştır (69).

2.12.1. Etken:

T. vaginalis, noninvaziv vajinit, üretrit ve skeneit etkeni olan hareketli bir protozoondur. (şekil 7.1) Anaerob bir parazit olup, lökositten biraz daha büyüktür. 4 adet kamçısı mevcuttur. Sadece trofozoit formu vardır, kist formu yoktur. Bulaşma yolu genelde vücut sekresyonları yoluyla olur (70) Trichomonaslar, vagina epitel hücrelerini enfekte ederek bazı nükleus ve sitoplazma değişikliklerine neden olur. Sistein proteazları (CPs) *T.vaginalis*'in bu değişikliklere neden olmasını sağlayan önemli bir virulans faktörüdür (71,72). Bulaşma cinsel ilişkiyle olabildiği gibi, yüzme havuzlarında veya kontamine tuvalet malzemelerinin ortak kullanımı ile de olabilir.

2.12.2. Patogenez

Trichomonas enfeksiyonu histolojik incelemede mukoza ve submukozada iltihabi hücre infiltrasyonu olarak görülür. *T. vaginalis* dokuları invaze edemez, sadece genital traktus mukozası yüzeyine tutunarak inflamatuvar değişikliklere yol açar. Eksudasyon sonucunda şeffaf bir akıntı oluşur (73).

2.12.3. Klinik

Olguların büyük bir çoğunluğu asemptomatiktir. Hastaların yakınmaları arasında akıntı, kaşıntı ve koku başta gelir (Tablo 8). Klinik muayenede vulva ve vaginada köpüklü sarı-yeşil akıntı, koku, irritasyon ve ödem görülür. Vagina ve servikte küçük kırmızı lekeler mevcuttur. Bunlar protozoonun mukozada oluşturduğu punktate hemorajik lezyonlar olup “colpitis macularis” (çilek görünümü, strawberry vaginitis) olarak adlandırılır. Nadiren dizüri, dispareni ve pelvik ağrıya neden olur. Bazı olgularda adet dışı kanamalar görülebilir. Bu tip kanamalar genelde cinsel ilişki sonrası oluşur. Kuluçka dönemi 5-28 gündür.

Tablo 8. Trichomonas enfeksiyonlarında yakınma ve bulgular

Yakınma	Bulgular
Akıntı	Köpüklü sarı yeşil akıntı
Kaşıntı	Mukozada irritasyon, ödem
Koku	Colpitis macularis
Dispareni, postkoital ve adet dışı kanama	
Pelvik ağrı	
Dizüri	

Trichomonas enfeksiyonunda görülen akıntı, adet döneminde ve gebelik sırasında artar.

Trichomonas enfeksiyonunun erken membran rüptürü (EMR), erken doğum ve ameliyat sonrası enfeksiyonlara yol açtığına dair yayınlar mevcuttur (74).

Hareketli trichomonasların vaginadaki bazı mikroorganizmaların üst genital traktusa transportunda ve dolayısıyla atipik pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) ve infertilite etiopatogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (75).

Trichomonaslar serviks ve vagina hücrelerinde gerek nukleus, gerekse sitoplazmada morfolojik değişikliklere yol açabilir (76). Bu nedenle trichomonas enfeksiyonu düşünülen veya saptanan hastalarda Pap smear, tedaviden bir süre sonra alınmalıdır (77). Trichomonas enfeksiyonu varlığında vagina pH'sı 5.0-7.0 olur. (N: pH 3,8-4,5) Ayrıca T.vaginalis enfeksiyonları ve bakteriyel vaginosisin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (78). Bu korelasyonun nedeni T.vaginalis'in florayı baskılayarak anaeroplara üremesine yol açmasıdır.

2.12.4. Tanı

Mikroskopta bir damla serum fizyolojik ve bir damla vagina akıntısı karışımının gecikmeden lam lamel arası incelenmesinde hareketli trichomonasların görülmesi kesin tanıyı koydurur. Ancak direk mikroskop incelemesinde sensitivite %60'tır. Negatif olgularda kültür yapılmalıdır. T. vaginalis kültürü için Diamond's besiyeri kullanılmaktadır (79). Kültürün sensitivitesi %75'tir. Trichomonas tanısında PZR, sensitivite (%91) ve spesifitesi (%99) en yüksek tanı yöntemidir. Diğer yöntemler: Gram boyama, akridin oranj boyama, Pap smear ve immüno Floresan antikorların saptanmasıdır. Ancak bu yöntemler pratikte pek kullanılmamaktadır. Direk mikroskop ile inceleme ucuz olması nedeniyle halen ilk basamak tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak negatif olgulardan kuşku olduğunda, PZR veya kültür ile inceleme yapılmalıdır. (80,81).

2.12.5. Tedavi

Aseptomatik olgular dahil, trichomonas saptanan tüm olgular ve partnerleri tedavi edilmelidir.

1. Tedavide en sık kullanılan ajan 5-nitroimidazol (metronidazol) 'dür. Metronidazol tek doz 2 gr oral ya da 500 mg 2x1, 7 gün verilir (82).

2. Tinidazol 2 gr oral tek doz (83).

3. Ornidazol tek doz oral 1,5 gr

4. Metronidazol içeren ovüller (gece yatarken 1x1, 7-10 gün süreyle)

5. Klotrimazol krem (gece yatarken intravaginal, 7-10 gün süreyle) verilebilir.

Bu ilaçlar arasında minimal inhibitör konsantrasyon ve minimal lethal konsantrasyon kriterlerine göre yapılan karşılaştırmalarda, ornidazolün T.vaginalis

trofozoitlerine karşı en etkili ilaç olduğu gösterilmiştir (84). Ornidazol'un olası hepatotoksik etkisi dikkate alınarak hepatit ve kolestaz bulguları tespit edilirse ilaç kesilmelidir. Erken dönemde ilacın kesilmesiyle hepatotoksik etki geri döndürülebilir (85).

Trichomonas tedavisinde metronidazolün oral formu vaginal jele göre daha etkilidir. Vaginal jel, üretra ve vagina etrafındaki glandlarda hastalığı tedavi etmeye yetecek konsantrasyonlara ulaşmamaktadır (83).

Son yıllarda trichomonas enfeksiyonu görülen olguların %5'inde metronidazole dirençli suşlar saptanmaktadır. Metronidazole direnç varlığında tinidazol + geniş spektrumlu bir antibiyotik + vagina içi klotrimazol kombinasyonunun %90 oranında tedavi edici olduğu ileri sürülmüştür (86,87). Yüksek riskli gruplarda cerrahi girişim (koryonik villus örnekleme, dilatasyon ve küretaj, sezaryen, histerektomi) öncesinde trichomonas açısından inceleme önerilebilir.

2.13.GEBELİKTE TRİCHOMONAS ENFEKSİYONLARI

Gebeliğin ilk üç ayında metronidazol verilmez (88). Bu dönemde trichomonas varlığı saptandığında lokal klotrimazol ya da sirkeli su vaginaya duş olarak uygulanır. [250 ml suya (bir su bardağından biraz fazla) iki çorba kaşığı sirke] Üçüncü aydan itibaren metronidazol verilebilir (89). Metronidazolün disülfiram (Antabus) benzeri etkisi nedeniyle tedavi sırasında alkol kullanımı yasaklanır. Yapılan çalışmalara göre, gebelik sırasında T. vaginalis ve G.vaginalis enfeksiyonu görülen olgularda, antibiyotik tedavisi persistan enfeksiyon riskini düşürmektedir. Ancak bu olgularda antibiyotik kullanımı, enfeksiyona bağlı erken doğumu önleyememektedir (90). Centers for Disease Control (CDC) asemptomatik gebelerde trichomonas enfeksiyonununun tedavi edilmesini önermemektedir. Buna karşılık semptomatik gebelerde metronidazol 2 gr tek doz oral uygulanması önerilmektedir (82). Lohusalıkta semptomatik trichomonas enfeksiyonu saptandığında metronidazol 2 gr tek doz uygulanarak, 24 saat emzirmeye ara verilir.

T.vaginalis cinsel ilişki ile bulaşabilen bir etken olup asemptomatik vagina kolonizasyonundan şiddetli semptomatik vajinite kadar çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. (91) Gebelik sırasında erken doğum riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Gebeliklerin yaklaşık %5'inde vertikal geçiş görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda T.vaginalis erken membran rüptürü, erken doğum, spontan membran

rüptürü olan kadınlarda düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. (92,93) Toplum genelinde T.vaginalisin görülme sıklığı %12,6 olarak bildirilmiştir. ABD’de yapılan çift körlü bir çalışmada 16-23. gebelik haftası arasında olan ve asemptomatik trikomoniyazisli gebelere metranidazol verilmiş ve metrinidazol tedavisi alan gebelerde erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinin arttığı saptanmıştır. Bunun nedeninin de metronidazole bağlı parçalanmış trichomonaslardan salınan toksik maddeler ve vagina florasındaki antibiyotiğe bağlı diğer değişiklikler olduğu düşünülmüştür. (94) Kigozi ve arkadaşlarının (95) yaptığı başka bir çalışmaya göre de asemptomatik trikomoniyazisli gebelere metronidazol verildiğinde erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinin metranidazol verilmeyenlere göre arttığı görülmüştür. (96) Bu iki çalışma Cochrane tarafından incelendiğinde iki sorunun yanıtı olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu iki soru ise; semptomatik gebelerde metronidazol tedavisinin erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini azaltmada faydalı olup olmadığı ve asemptomatik gebelerde metronidazol tedavisinin istenmeyen etkisinin tedaviyi erken kesmeye bağlı olup olmadığıdır. Bu soruları yanıtlamak için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.14.KANDİDİYAZIS

Vaginanın mantar enfeksiyonları, kadın genital yollarının en sık görülen enfeksiyonlarından birisidir. Vaginanın mantar enfeksiyonları sağlıklı kişilerde sadece vaginada lokalize olarak kalır. Uzun süre tedavi edilmeyen olgularda direk ve sistemik yayılım da görülebilir. Direkt olarak deri ve muköz membranlara yayılabileceği gibi, bağışıklık sistemi baskılandığı takdirde hayatı tehdit edebilecek sistemik yayılım (kalp kapakçıkları gibi) görülme riski yükselir. Jinekolojide sık görülen bağışıklık sistemini baskılayıcı durumlar arasında gebelik, diyabet, HIV taşıyıcılığı, steroid kullanımı hatırlanması gereken başlıklardır.

2.14.1. Etken

Vaginanın en sık görülen mantar enfeksiyonu etkeni Candida’dır. Aslında C.albicans üst solunum yolları, gastrointestinal sistem ve vagina mukozasının yüzeyinde doğal flora elemanı olarak bulunur. Bununla birlikte Candida türleri hem kutanöz ve mukokutanöz, hem de sistemik enfeksiyon yapabilir. Ancak Candida enfeksiyonları, hemen her zaman fırsatçı enfeksiyon şeklinde görülür.

Candida türleri maya mantarları grubundadır. Başlıca Candida suşları, albicans (en sık), parapsilosis, guilliermondii, famata, kefyir, krusei, lusitaniae, glabrata ve tropicalis'tir. C.albicans blastokonidiler ile eşeysiz ürer. Makrokonidi veya mikrokonidi oluşturmaz. Vücutta blastokonidi yapısında veya psödohif yapısında bulunabilir. (Resim 5.1) C.albicans diğer Candida türlerinden jeloz besiyerinde klamidospore ve germ tüp oluşturması ile ayrılır.

C.albicans'ın virulans faktörleri arasında hücre duvarı ve adhezinlerin varlığı, hif oluşumu, fenotipik değişim ve aspartil proteinaz salgılaması sayılabilir. (97,98,99,100) C. albicans salgıladığı aspartil proteinazlarla vagina epitelinde inflamatuvar cevap oluşumuna neden olur. (101)

2.14.2. Patogenez

Candida normal vagina florasında bulunur. Ancak vagina florasının diğer elemanları (özellikle lactobacilluslar) tarafından baskı altında tutulur ve Candida sayısının artması önlenir. Bu doğal dengenin bozulması halinde mantarların sayısı çoğalır ve fırsatçı enfeksiyon ile hastalık (Vagina Kandidiyazisi) tablosu oluşur. Genel görüş mantar enfeksiyonlarının cinsel yolla bulaşan bir hastalık olmadığı yönündedir. Ancak bazı olgularda, özellikle tekrarlayan vulvovaginal kandidiyazis olgularında bulaşma yolu cinsel ilişkidir. (102,103)

Lactobacilluslar, vagina sekresyonunda pH'nın 4,5 in altında olduğu ve vaginanın epitel hücrelerinde yüksek oranda glikojenin bulunduğu ortamda rahat üreyebilir.

AIDS, diyabet, hücrel immün yetmezlikler gibi hastalıklar; antibiyotik, oral kontraseptif ve steroid kullanımı gibi iyatrojenik durumlar; hamilelik ve menopoz gibi fizyolojik durumlar; aşırı alkol kullanımı, tampon yerleştirilmesi sırasında oluşan lokal irritasyon ve vagina ıslığını, nemini arttırarak lokal irritasyona neden olan aşırı dar iç çamaşırlarının kullanılması mantarların hızla üremesine zemin hazırlar. (104,105) Vaginada mantar enfeksiyonu oluşumunu tetikleyen etkenler tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Vaginada mantar enfeksiyonu oluşumunu tetikleyen etkenler

1. Antibiyotik kullanımı
2. Diabetes Mellitus
3. Oral kontraseptifler
4. Hormonal değişiklikler (gebelik, menopoz)
5. Steroid kullanımı
6. İmmünyetmezlik (konjenital, AIDS)
7. Aşırı alkol kullanımı
8. Dar ve sıkı giyim (Pamuklu olmayan –nylon vs- ve genital bölgede nem ve ısı artışına yol açan iç çamaşırları)
9. İç çamaşırların yıkandığı deterjanlar, çamaşırların iyi durulanmaması
10. Vulva ve vaginanın örselenmesi
11. Parfümlü spreyleyler

C.glabrata ve C. krusei azol türevi antifungallere karşı direnç gösterir. (106) C. lusitaniae ise amfoterisin B'ye karşı dirençlidir.

Moleküler genetiğin gelişmesiyle yakın zamanda yapılan araştırmalara göre rekürren vulvovaginal kandidiyazis olgularında gen polimorfizminin (IL-4-589) rol oynadığı gösterilmiştir. (107)

2.14.3. Klinik

Başlıca yakınmalar vagina akıntısı, ağrı, vagina içinde ve vulvada kaşıntı, disparoni, dizüridir. (10) Genelde partnerde belirti yoktur.

Klinik olarak VVK hafif ve şiddetli form olarak 2'ye ayrılabilir.

- ☞ Hafif VVK: hafif eritem, vagina akıntısı, ağrı, kaşıntı ile karakterizedir.
- ☞ Şiddetli VVK: yaygın vulvar eritem, ödem, ekskoriyasyon ve fissür oluşumuyla karakterizedir.

2.14.4. Tanı

Klinik Tanı: Kandidiyaziste akıntı tipiktir. Sulu veya koyu olabilir, beyaz peynire benzer (süt keşiği de denir). Fizik muayenede inspeksiyonda irritasyon bulguları ön plandadır. Vulva ve vagina ödemli ve kızarıktır. Vulvada fissür ve kaşıntı izleri görülebilir. Nadiren perineal alanda uyluk ve anal bölge yerleşimli ağrılı, şiş, içi iltihapla dolu püstülopapuler lezyonlar görülebilir. Spekulum ile vagina ve serviks bakıldığında vagina içinde beyaz akıntı ve epitelin ödemli olduğu görülür. Serviks genellikle normaldir. Serviksin enfeksiyondan etkilendiğinden şüpheleniliyorsa kolposkopi ve biyopsi ile incelenmeli, Pap testi ile servikal kanser varlığı araştırılmalıdır.

Bimanuel palpasyonda uterus ve serviksin büyüklüğü, hareketliliği ve palpasyon sırasında, varsa ağrının genital traktusun hangi kısmına ait olduğu (serviks, uterus, tubalar ve overler) tespit edilmelidir.

Kronik ve yineleyici (yılda 4 ataktan daha sık) vulvovaginal kandidiyazis'te ana semptom yanmadır. Tanı konulmadan önce kronik atopik dermatit ve atrofik vulvovaginit dışlanmış olmalıdır.

Laboratuvar tanısı: Kültür için serviks veya vagina akıntısından sürüntü örneği alınarak etkenin bakteri, protozoon veya mantar olduğu kesin olarak tespit edilir. Sürüntü örneğinin direk mikroskopik incelemesinde de miçel ve/veya dallanma yapısı gibi mantarlara ait özellikler yüksek oranda görülür. Gram boyama yöntemi invaziv kandida formlarını gösterebilmesi yönünden kültürden üstün olmasına rağmen, duyarlılığının düşük olması nedeniyle rutinde daha az kullanılır.

Kültür için kullanılan mısır unlu agarda, klamidosporlar veya germ tüp oluşumunun görülmesi *C. albicans* için tipiktir. (108) Germ tüp testi yapmak için, lezyondan alınan örnek sıvı besiyerine (koyun serumu vs) konularak 35°C'de 3 saat inkübe edilir. Daha sonra direkt mikroskop altında morfolojik inceleme yapılır. Psödogerm tüp oluşturan *C.tropicalis* uzman olmayan biri tarafından *C.albicans* olarak yorumlanabilir. (109)

C.albicans tanısında daha hızlı ve kesin yöntemler için çalışılmaktadır. *C.albicans*'ın β -galaktoz amididaz ve L-prolin aminopeptidaz enzimlerinin her ikisini birden üretmesine dayanarak, BactiCard Candida®, Murex *C.albicans*-50® ve

Albicans-sure® ticari kitleri üretilmiştir. Bu kitler hızlı, sensitif ve spesifik olmakla birlikte, pahalı olmaları nedeniyle henüz kullanılmamaktadır. (109)

Kandidiyazis olgularında vagina sekresyonunun pH değeri 4,5 bulunabilir. Whiff testi negatiftir.

Klinik tablo olarak kandidiyazis olarak yorumlanabilecek bazı hastalarda sitolitik vaginosis saptanmaktadır. Bu hastalarda Pap testinde Candida grubu mayalarda görülen hif, blastospor gibi yapıların hiçbiri tespit edilmemektedir. (110)

2.14.5. Gebelikte Kandidiyazis

Gebe kadınların vaginasında candida türlerinin kolonizasyonunun gebe olmayan kadınlardan iki kat daha sık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca gebe kadınların kendi aralarında bu oranın %40 arttığı görülmüştür. Bu durumun gebelik boyunca dolaşımdaki artmış östrojen miktarının ve vaginada glikojen ve diğer maddelerin depolanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Gebelikte candida kolonizasyonunun BV ve T.vaginalisin aksine erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riski üzerinde etkisi olmadığı bilinmektedir. Fakat son çalışmalarda gebelikte kandidanın tamamen tedavi edilmesi erken doğum ve geç düşüklere önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir. Kiss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 15.-20. gebelik haftaları arasındaki kadınlar BV, T.vaginalis ve kandidaya karşı tedavi gördüklerinde erken doğum ve geç düşük oranları tedavi görmeyen kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. (122) Yapılan geniş çaplı bir araştırmayla da göre de kandidanın erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini arttırmadığı (123) fakat koryoamniyonit riskini arttırdığı görülmüştür. Candida kolonizasyonunun vajinanın bakteriyel florasını etkilemesi ve BV oluşumunu arttırmasından dolayı koryoamniyonit riskini arttırdığı düşünülmüştür.

2.14.6. Tedavi

Vulvovaginal kandidiyaziste tedavi enfeksiyonun süresi, yayılım derecesi, tekrarlayıcı karakterde olup olmamasına göre düzenlenmeli, gebelik mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Centers for Disease Control (CDC), tedavi yaklaşımlarının farklılığı nedeniyle vulvovaginal kandidiyazisi komplike ve komplike olmayan olarak iki ana başlık altında incelemektedir (111). Tablo 10'da VVK tiplerinin özellikleri verilmiştir (112).

Tablo 10. VVK tipleri

Basit (Komplike olmayan) VVK	Komplike VVK
Sporadik veya nadir görülen VVK	Tekrarlayan VVK
Hafif dereceli VVK	Şiddetli VVK
C. albicans'ın oluşturduğu VVK	Albicans dışı Candida'ların oluşturduğu VVK
İmmünsüpresif olmayan kadın	Kontrol edilmemiş DM, gebe, immünsüprese kadın

Ciddi enfeksiyon varsa antifungal ilaç kullanımı zorunludur. Oral yoldan tek doz alınan flukonazol veya itrakonazol ile % 80 hastada semptomlar 72 saat içinde geriler. Bu ilaçlar hepatotoksik etki gösterebilirler.

Hafif enfeksiyonlarda vaginal tablet, ovül veya krem formunda klotrimazol, mikonazol, nistatin kullanılır.

Vulvovaginal kandidiyazis olgularında cinsel partner tedavisi kadında tekrarlayıcı VVK görülmesi haricinde endike değildir. (111)

CDC önerilerine göre vulvovaginal kandidiyaziste kullanılan antifungal ajanlar tablo 11, 12 ve 13'te gösterilmiştir. (112)

Tablo 11. Basit vulvovaginal kandidiyaziste antifungal tedavi

İntravaginal Ajanlar:	
Butokonazol	2% krem 5 gr intravaginal 3 gün süreyle
Butokonazol	2% krem 5 gr (Butakonazol yavaş salınan form), tek doz intravaginal uygulama
Klotrimazol	1% krem 5 gr intravaginal 7–14 gün süreyle
Klotrimazol	100 mg vaginal tablet formunda, günde 1 tablet, 7 gün süreyle
Klotrimazol	100 mg vaginal tablet formunda, günde 2 tablet 3 gün süreyle
Mikonazol	2% krem 5 gr intravaginal 7 gün süreyle
Mikonazol	100 mg vaginal ovül, günde bir, 7 gün süreyle
Mikonazol	200 mg vaginal ovül, günde bir, 3 gün süreyle
Mikonazol	1,200 mg vaginal ovül, günde bir, 1 gün süreyle
Nistatin	100,000-ünite vaginal tablet, günde bir, 14 gün süreyle
Tiokonazol	6.5% krem, 5 gr intravaginal tek uygulama
Terkonazol	0.4% krem 5 gr intravaginal, günde bir, 7 gün süreyle
Terkonazol	0.8% krem 5 gr intravaginal, 3 gün süreyle
Terkonazol	80 mg vaginal ovül, günde bir, 3 gün süreyle
Oral Ajanlar:	
Flukonazol	150 mg oral tablet, tek doz

Tablo 12. Şiddetli VVK’te antifungal tedavi

Nistatin ¹	1 tablet (100,000 ünite) 2 hafta boyunca günde 4 tablet
Ketokonazol	Başlangıç: 200 mg günde 2 defa 5 gün boyunca İdame: 100 mg/gün 6 ay boyunca
Flukonazol	Başlangıç: 150 mg oral 3 günde bir semptomlar gerileyene kadar İdame: 100-150 mg oral haftada bir 6 ay boyunca
İtrakonazol	400 mg ayda bir veya 100 mg/gün 6 ay boyunca

¹Nistatinin gastrointestinal mukozadan emilimi zayıftır. Bu yüzden oral yolla kullanıldığında sistemik etkisi düşüktür. Oral yoldan Nistatin kullanımının tek endikasyonu şiddetli ve tekrarlayan VVK’te kaynağın gastrointestinal sistem olduğunun düşünüldüğü durumlardır.

Tablo 13. Tekrarlayan VVK’te antifungal tedavi

Klotrimazol	Başlangıç: Günde 1 100mg intravaginal ovül, 7 gün süreyle İdame: Haftada 1 500mg intravaginal ovül
Flukonazol	Başlangıç: 72 saat (üç gün) arayla 150 mg oral tablet İdame: Haftada 1 150 mg oral tablet

Vulvite bağlı olarak kaşıntı, batma, yanma hissi olan hastalarda zayıf etkili steroid kremleri ve topikal antifungal krem kombinasyonu kullanılabilir. (113)

Kronik ve yineleyici enfeksiyonlarda yakınmalar kaybolana kadar oral flukonazol veya vaginal klotrimazol kullanılmalıdır. Tedavi 6 ay sürebilir. Profilaksi amacıyla daha düşük dozlarda ketokonazol veya flukonazol kullanılır. (114,115)

Tedaviye dirençli *C.glabrata* olgularında ilk seçenek olarak 7-14 gün flukonazol harici bir azol ilaçla tedavi denenmelidir. İkinci seçenek olarak borik asit veya amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonunun etkili olduğu bildirilmiştir. (116,117) Yine aynı olgularda topikal nonspesifik mukozal antiseptikler (oktenidin dihidroklorid, fenoksietanol gibi) alternatif tedavi olarak düşünülebilir. (118)

Kaspofungin henüz rutin tedavi protokollerine girmemiş olsa da *Candida* türlerine etkili bir antifungal ajandır. Ekinokandinler grubunun bir üyesidir. Mantar hücre duvarında $\beta(1-3)$ glukon sentezini inhibe eder. (119)

Gebelerde vulvovaginal kandidiyazis tedavisinde oral preparatların kullanımı risklidir. Vaginal azol preparatları kullanılmalı ve tedavi gebe olmayan hastalara göre daha uzun sürmelidir. Hasta yakın takibe alınmalıdır.

Antibiyotik kullanımı sonrası vagina içi laktobasil ekimi denemeleri, kandida enfeksiyonu gelişimini önleyememiş ve etkisiz bulunmuştur. (120)

2.14.7. Prognoz

Bazı olgular tek doz tedaviye iyi yanıt verirken, bazıları daha uzun tedaviye gereksinim duyar. Bu farklılık metabolik özellikler veya etkenin özelliğinden kaynaklanıyor olabilir. *C. Glabrata* ve *C. tropicalis* tedaviye dirençli suşlardır. Genelde enfeksiyon lokalize seyrederken daha önce belirtilen durumlardan dolayı hayatı tehdit edebilir. Kandidiyazis vagina mukozasının bütünlüğünün bozulmasına yol açarak HIV ve diğer cinsel yolla bulaşabilen hastalık etkenlerinin bulaşmasını kolaylaştırır.

2.14.8. Korunma

Vulvovaginal kandidiyazise sıklıkla yol açan bazı antibiyotikler şunlardır: penisilin, tetrasiklin, siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, sefiksim, azitromisin ve fosfomisin. (121) Antibiyotik kullanımı sırasında antimikotiklerin kullanılması, tuvalet sonrası temizliğin önden arkaya doğru yapılması, vaginal duştan kaçınılması ve vestibulumun kuru tutulması önerilir. Son yıllarda evde mayalanmış doğal yoğurdun profilaktik etkisinden sıklıkla söz edilmektedir. Her gün düzenli tüketildiğinde gerek koruyucu gerekse tedavi edici özelliği mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gebe Polikliniği'ne Kasım 2012 ve Temmuz 2013 arasında başvuran yaşları 19-42 arasında değişen rutin gebelik takiplerini polikliniğimizde gerçekleştiren akıntı yakınması olmayan 46 gebe çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Onay no:83045809/3959) Çalışma için gereken maddi destek Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (proje no:30382) tarafından desteklenmiştir.

Gebelere muayene bulguları, eş durumları, var olan sistemik hastalıkları, cerrahi girişim, gebeliğin spontan veya yardımcı üreme teknikleriyle yapılıp yapılmadığı, kullandıkları ilaçlar, gebelikle ortaya çıkan durumlar-hastalıklar, daha önceden akıntı şikayeti nedeniyle kültür yaptırıp yaptırmadıkları, yaptırdıysa, kültür sonuçları ve sonuç pozitif ise tedavi görüp görmedikleri gibi çeşitli faktörlerle ilgili bir anket yapılarak bunlar değerlendirmeye alınmıştır.

Bu anket sonucunda vaginal florayı etkileyebilecek sistemik hastalıklar ve bağışıklık sistemi yetmezliğine neden olabilecek hastalıklar görülen olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

3.2. ÖRNEKLERİN ALIMASI VE İNCELENMESİ

Örnekler, gebe polikliniğinde her hastadan üç eküvyonla, vulvaya dokundurulmadan, arka fornixten veya yan duvarlara sürülerek alınmıştır. Aldığımız örneklerden bir eküvyon multiplex PZR çalışması için içinde koruyucu sıvı bulunan tüpe konulmuştur. Diğer 2 eküvyondan biri Trichomonas vaginalis yönünden direkt olarak mikroskopik incelemeye alınmış, diğeri ise aerob kültür için besiyerlerine ekilmiş ve Gram boyama için lama sürülmüştür.

3.3. DİREKT MİKROSKOBİK İNCELEME

Temiz bir lam üzerine bir damla fizyolojik tuzlu su damlatılmış, eküvyonla alınan örnek bu damla ile karıştırılıp bir süspansiyon elde edilerek, üzerine temiz bir lamel kapatılmıştır. Işık mikroskopunda x400 büyütme ile Trichomonas vaginalis varlığı araştırılmıştır.

İkinci eküvyon ile kanlı, ukolatamsı ve Mac Conkey agara, mycoplasma ve ureaplasma sıvı ve katı besiyerlerine ekim yapılmış ve son olarak temiz bir lama sürülerek Gram boyama ile mikroskopta incelenmiştir.

Eküvyon sırasıyla, katı mikoplazma, sıvı mikoplazma, kanlı, Mac Conkey ve ukulatamsı agara srtlmştir. Sonra kanlı, ukulatamsı ve Mac Conkey besiyerlerine azaltma yöntemi ile ekim yapılmıştır. Sıvı mikoplazma- reaplazma besiyerine ekim: Eküvyon sıvı besiyerine bandırılarak ekilmiştir.

3.4. GRAM BOYAMA

Temiz bir lam üzerine sürülen örnek havada kurutulup alevden geirilerek tespit edilmiş ve Gram yöntemi ile boyanmıştır. Boyanan preparat x1000 büyütme ile incelenerek, mikroorganizmaların özelliği, lökosit miktarı, ipucu hücreleri varlığı kaydedilmiştir.

3.5. BAKTERİLERİN İZOLASYONUNDA KULLANILAN BESİYERLERİ

3.5.1. MYCOPLASMA SIVI BESİYERİ

PPLO broth	6 g
Fenol kırmızısı (%0.1)	5 ml
Distile su	200 ml

Sıvı besiyerleri iin gerekli maddeler karıştırılıp eritilmiş, 40'ar ml olacak şekilde şişelere bölünerek otoklavda 121°C' de 15 dakika steril edilmiştir. Kullanılacağı zaman besiyerine:

Arjinin	1 ml
At serumu	10 ml
Penisilin	0.25 ml
Maya z	1 ml
Talyum asetat	1 ml

İlave edilmiştir. pH 6.5'e ayarlanıp, besiyerleri 1'er ml tüplere dağıtılıp 4°C'de saklanmıştır.

3.5.2. UREAPLASMA SIVI BESİYERİ

Triptik soy buyyon	6 g
Fenol kırmızısı (%0.1'lik)	5 ml
Distile su	200 ml

Gerekli maddeler karıştırılıp eritilmiş, 40'ar ml olacak şekilde şişelere bölünüp otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir.

Kullanılacağı zaman besiyerine,

At serumu	10 ml
Penisilin	0.25 ml
Üre	1 ml
Maya özü	1 ml

İlave edilip pH 6.5'e ayarlanarak, 1'er ml olacak şekilde tüplere dağıtılarak 4°C'de saklanmıştır.

3.5.3. MYCOPLASMA KATI BESİYERİ

PPLO broth	6 g
Noble agar	3 g
Fenol kırmızısı (%0.1'lik)	5 ml
Distile su	200 ml

Katı besiyeri için gerekli maddeler karıştırılarak eritilmiş ve 40'ar ml olacak şekilde şişelere bölünerek otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir. Kullanılacağı zaman besiyerleri eritilip 56°C'ye kadar soğutulmuş besiyerlerine,

At serumu	10 ml
Penisilin	0.25 ml
Maya özü	1 ml
Talyum asetat	1 ml

İlave edilip pH 6.5'e ayarlanmıştır. 5 cm çapındaki petrilere dağıtılmıştır.

Agar (jeloz) besiyeri	500 ml
Defibrine koyun kanı	25 ml

500 ml agar bulunan balon kaynar suda tutularak agarın erimesi sağlanmıştır. 45°C'ye soğuyunca içine 25 ml defibrine koyun kanı konmuş ve kaynayan suda 2 dakika tutulmuştur. Sonra petri kutularına 15'er ml dağıtılmıştır.

3.5.4. KANLI AGAR BESİYERİ

Agar besiyeri	500 ml
Defibrine koyun kanı	25 ml

İçinde 500 ml agar (jeloz) besiyeri bulunan balon kaynar suda tutularak besiyeri eritilmiştir. 45°C'ye soğutulduktan sonra içine 25 ml defibrine koyun kanı katılmıştır. İyice karıştırılıp 15'er ml petri kutularına dağıtılmıştır.

3.6. STOK SOLÜSYONLAR

1. Fenol kırmızısı (%0.1): 1 g fenol kırmızısı 1 ml 1N NaOH'ta eritildikten sonra üzerine 97 ml distile su eklenmiştir. Filtre edilerek steril edilen solüsyon 4-8°C'de saklanmıştır.

2. Talyum asetat (%10): 10 g talyum asetat 100 ml distile suda eritildikten sonra filtre edilerek steril edilmiş ve oda ısısında saklanmıştır.

3. Maya özü (%25): 100 ml distile suya 25 g maya özü konmuş, kaynatılarak eritilmiş, soğutulduktan sonra pH 8'e ayarlanmış ve filtre edilerek steril edilmiştir. 4°C'de saklanmıştır.

4. Penisilin solüsyonu: 100.000 ünite/ml olacak şekilde toz penisilin distile suda eritilmiş ve 4°C’de buzdolabında saklanmıştır.

5. Arjinin solüsyonu: 10 ml distile suya 2 g arjinin ilave edilip karıştırıldıktan sonra, filtre edilerek steril edilmiştir. 4°C’de buzdolabında saklanmıştır.

6.Üre solüsyonu: 5 g üre 100 ml distile suda çözündürülmüş ve filtre edilerek steril edilmiştir. 4°C’de buzdolabında saklanmıştır.

3.7. AEROB ORGANİZMALARIN İDENTİFİKASYONU

Aerob bakteriler için, kanlı, çikolata ve Mac Conkey besiyerlerinde üreyen farklı morfolojideki mikroorganizmalar Gram yöntemi ile boyanmış, kok veya çomak özelliklerine göre tanımlanmıştır. Mac Conkey besiyerinde üreyen Gram negatif çomaklar, glikoz, sitrat. Mio ve TSİ besiyerlerine ekilerek, fermentasyon, hareket, indol oluşturma özelliklerine göre tür tayini yapılmıştır. Tür tayini yapılan çomaklarda antibiyotik duyarlılığı saptanmıştır.

Üreyen mayaların tanımı, koloni morfolojileri ve mikroskobik özelliklerine göre yapılmıştır. Candida türlerini ayırt etmek için germ tüp oluşturma deneyi yapılmış, iki saatte germ tüp oluşturanlar Candida albicans olarak tanımlanmıştır. Candidalar mısır unlu jeloza ekilerek klamidospore oluşturup oluşturmadıkları saptanmıştır. Candida chromojen agarı ekilerek alt türleri oluşturdukları farklı renklere göre tanımlanmıştır.

Aerob besiyerlerine ekilen örneklerden Gardnerella vaginalis’i tanımlamak için Gram boyama ile yapılan preparatlarda ipucu hücrelerinin varlığı, üreyen kolonilerin tipik morfolojileri ile tanımlanmıştır.

Üreaplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis’in tanımlanması: Sıvı üreaplasma besiyerine ekilen örnekler 37°C’de %5-10 CO₂’li ortamda bekletilmiştir. 24 saat sonra kızaran besiyerlerinden katı üreaplasma besiyerlerine pasajlar alınarak 2-3 gün 37°C’de %5-10 CO₂’li ortamda bekletilmiştir. Mikroskop altında incelenen katı besiyerinde tipik yıldız şeklindeki koloniler üreaplasma olarak tanımlanmıştır. Katı mikoplasma besiyerine ekilen örnekler 3 gün sonra mikroskop altında incelenerek, tipik sahanda yumurta görünümündeki koloniler Mycoplasma hominis olarak tanımlanmıştır.

3.8. ANAEROB ORGANİZMALARIN İDENTİFİKASYONU

Anaerob organizmaları tanımlama için Güney Kore TEEGENE SEEPLEX STI Master ACE Detection Panel 2 kiti (SD6512X) kullanılmıştır. Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Mobiluncus curtisii, Atopobium vaginae, Mobiluncus mulieris bu kitle multiplex PZR yapılarak tanımlanmıştır.

3.8.1. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu Güney Kore Viral GENE-SPIN Viral DNA-RNA ekstraksiyon kiti ile önerilen protokole uygun olarak DNA izole edilmiştir.

3.8.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması:

Çalışmamızda kullanılan swablar (EARLE'S SALT L1915) nolu solüsyon içinde +4°C'de saklanmıştır. Örnekler en fazla 1 hafta saklanarak DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen DNA'lar -70°C'de saklanmıştır.

3.8.3. Multiplex PZR

Çalışmamızda STI Master Panel 2(SD6512X) kiti kullanılmıştır (Tablo 14)

PZR mastermix hazırlanması:

4 µl 5X STI MP2 ACE PM

3 µl 8-Mop Solution

10 µl 2X Multiplex Master Mix

17 µl PZR Mastermix total

Karışım 5 kez tersyüz edilir sonra santrifüj edilir. 17 µl PZR Mastermix, 0.2 ml olacak şekilde PZR tüplerine dağıtılır ve tüplerin kapağı kapatılır.

Her tüpe 3 µl örnek DNA'sı eklenir.

17 µl PZR Mastermix

3 µl örnek

20 µl toplam reaksiyon hacmi

Negatif kontrol için, nükleik asit yerine 3 µl STI MP NC eklenir. Pozitif kontrol için, nükleik asit yerine 3 µl STI MP PC eklenir.

Tüpler 12000 devirde 1 dak. santrifüj ile hızlıca çöktürdükten sonra 94°C'ye ısıtılmış PZR makinesine yerleştirilir.

Aşağıdaki PZR protokolü DNA'ların çoğaltılması için kullanılmıştır.

Adım döngü sayısı sıcaklık süre

Adım	Döngü sayısı	Sıcaklık	Süre
1	1	94°C	15 dakika
2	40	94°C	0.5 dakika
		63°C	1.5 dakika
		72°C	1.5 dakika
3	1	72°C	10 dakika
4	1	4°C	sonsuz

3.8.4. Görüntüleme ve Analiz

Elde edilen PZR ürünleri, kitin içinden çıkan spesifik markerlarla %2'lik agaroz jele yüklenip 120 voltta 20 dakika yürütülerek UV translüminatör altında görüntülenmiş ve analiz edilmiştir.

Tablo 14. STI Master Panel 2

STI master panel 2	BAZ UZUNLUĞU
KONTROL	981
Gardnerella vaginalis	661
Bacteriodes fragilis	415
Mobiluncus curtisii	320
Atopobium vaginae	240
Mobilincus mulieris	182

4. BULGULAR

Gebe polikliniğimize Kasım 2012’de 1. trimesterlerinde başvuran 46 gebe her trimesterde ayrı ayrı alınan vajinal sürüntü örnekleriyle takip edilmiştir.

Çalışmaya katılan 46 gebenin yaş ortalaması 30.4 ± 8.9 olarak saptanmıştır. Kırk altı gebenin 40’ı (%87,3) spontan, 4’ü (%8,7) İVF, 2’si (%4,3) IUI gebeliktir.

4.1. KÜLTÜR SONUÇLARI

46 gebeden her üç trimesterde ayrı ayrı alınan vajinal sürüntü örneklerinden ilk trimesterde alınların 2 (%4,3)’sinde *T. vaginalis*, 4 (%8,7)’ünde *M. hominis*, 5 (%10,9)’inde *U. urealyticum*, 5 (%10,9)’inde *E. coli*, 13 (%28,3)’ünde *C. albicans* dahil olmak üzere *Candida spp.* üretilmiştir. Birinci trimester vajinal sürüntü örneklerinde *N. gonorrhoeae*’a rastlanmamıştır.

İkinci trimesterde alınan vajinal sürüntü örneklerinden 4 (%8,7)’ünde *T. vaginalis*, 8 (%17,4)’inde *M. hominis*, 7 (%15,2)’sinde *U. urealyticum*, 5 (%10,9)’inde *E.coli*, 17 (%37)’sinde *C. albicans* dahil olmak üzere *Candida spp.* üretilmiştir. İkinci trimester vajinal sürüntü örneklerinde de *N. gonorrhoeae*’a rastlanmamıştır.

Üçüncü trimesterde alınan vajinal sürüntü örneklerinden 4 (%8,7)’ünde *T. vaginalis*, 8 (%17,4)’inde *M. hominis*, 8 (%17,4)’inde *U. urealyticum*, 5 (%10,9)’inde *E.coli*, 18 (%39,2)’ inde *C.albicans* dahil olmak üzere *Candida spp.* üretilmiştir. Üçüncü trimester vajinal sürüntü örneklerinde de *N. gonorrhoeae*’a rastlanmamıştır.

Kültürde üretilen *Candida spp.* Resim 1 ve 2’de gösterilmiştir.

Trimesterlere göre kültür sonuçları Tablo 15’te gösterilmiştir.

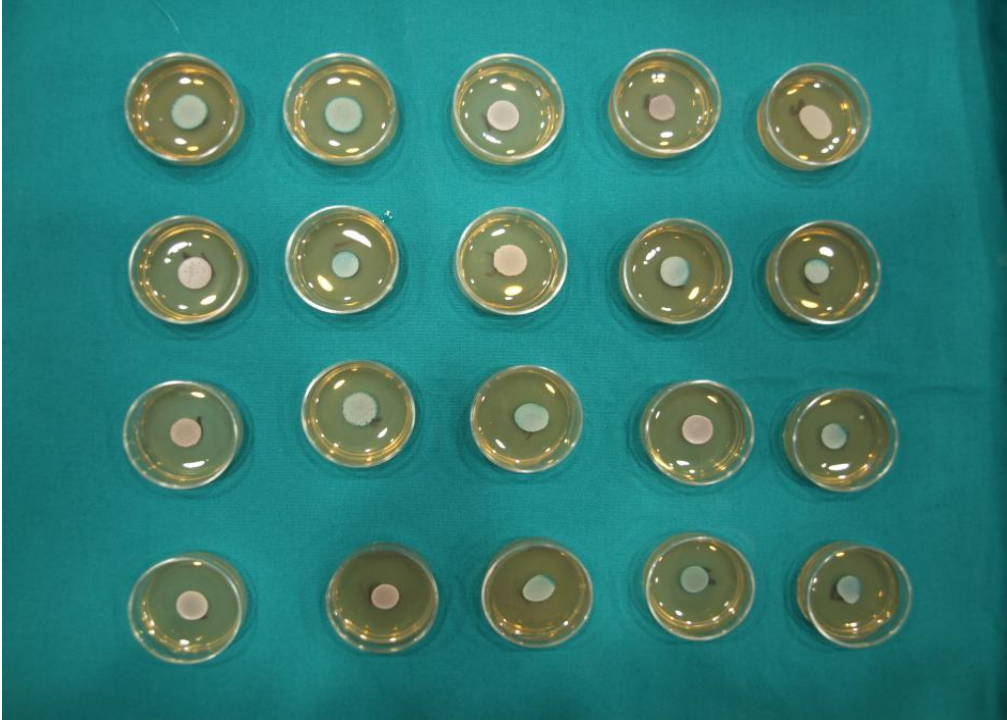
Tablo 15. Trimesterlere göre kültür sonuçları

	1. TRİMESTER N (yüzde)	2. TRİMESTER N (yüzde)	3. TRİMESTER N (yüzde)	p
T. vaginalis	2 (% 4,3)	4 (% 8,7)	4 (% 8,7)	0,368
M.hominis	4 (%8,7)	8 (%17,4)	8 (%17,4)	0,05
U.urealyticum	5 (% 10,9)	7 (%15,2)	8 (%17,4)	0,368
E. coli	5 (% 10,9)	5 (%10,9)	5 (%10,9)	1
Candida spp.	13 (%28,3)	17 (%37)	18 (%39,2)	0,01
N.gonorrhoeae	0	0	0	N/A

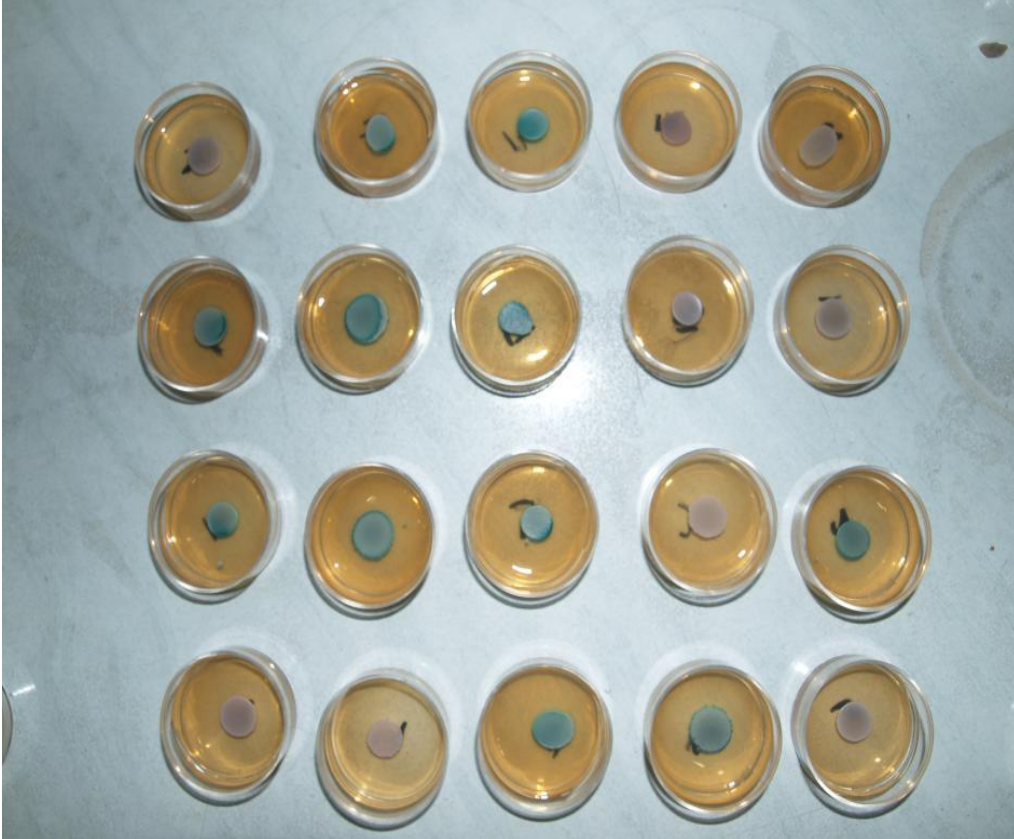
Friedman testi kullanılmıştır,
P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.
N/A: üreme olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamıza katılan 46 gebeden her üç trimesterde ayrı ayrı alınan vajinal sürüntü örneklerinden en sık Candida spp. üretilmiş, ikinci olarak da E.coli ve U. urealyticum üretilmiştir. N.gonorrhoeae gebelerden alınan her üç trimestera ait hiçbir vajinal sürüntüden üretilmemiştir. E.coli üretiminde trimesterler arasında fark saptanmamıştır. Her üç trimester arasında Candida spp., M.hominis, U. Urealyticum ve T. vaginalis'in vajinal sürüntülerden üretilme oranlarında farklılık saptanmış fakat sadece Candida spp.'in üretim oranındaki artış anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamız boyunca takip edilen ve vajinal sürüntü örneklerinde Candida spp. üretilen gebelerin hiçbirinde erken doğum veya düşük doğum ağırlığına rastlanmamıştır.



Resim 1. Candida türlerinin Candida Chrome agardaki görünümü



Resim 2. Candida türlerinin Candida Chrome agardaki görünümü

4.2. PZR SONUÇLARI

Multipleks PZR yapılan 46 gebenin ilk trimesterde alınan vajinal sürüntü örneklerinden 11 (%23,9)'inde *Gardnerella vaginalis*, 3 (%6,5)'ünde *Bacteroides fragilis*, 2 (%4,3)'sinde *Mobiluncus curtisii*, 10 (%22,1)'unda *Atopobium vaginae*, 2 (%4,3)'sında *Mobiluncus mulieris* pozitif saptanmıştır.

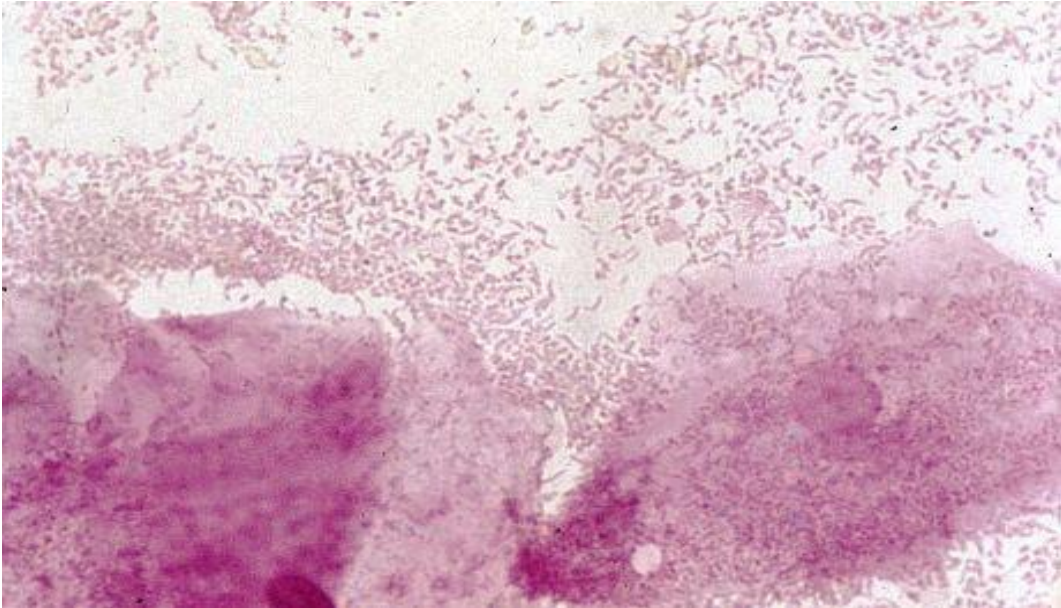
İkinci trimester örneklerinin 13 (%28,3)'inde *Gardnerella vaginalis*, 4 (%8,7)'ünde *Bacteroides fragilis*, 3 (%6,5)'ünde *Mobiluncus curtisii*, 11 (%23,9)'inde *Atopobium vaginae*, 2 (%4,3)'ünde *Mobiluncus mulieris* pozitif saptanmıştır.

Üçüncü trimester örneklerinin 13 (%28,3)'inde *Gardnerella vaginalis*, 4 (%8,7)'ünde *Bacteroides fragilis*, 3 (%6,5)'ünde *Mobiluncus curtisii*, 12 (%26,1)'inde *Atopobium vaginae*, 2 (%4,3)'ünde *Mobiluncus mulieris* pozitif saptanmıştır. Yani ikinci trimester ile üçüncü trimester PZR sonuçları arasında fark saptanmamıştır.

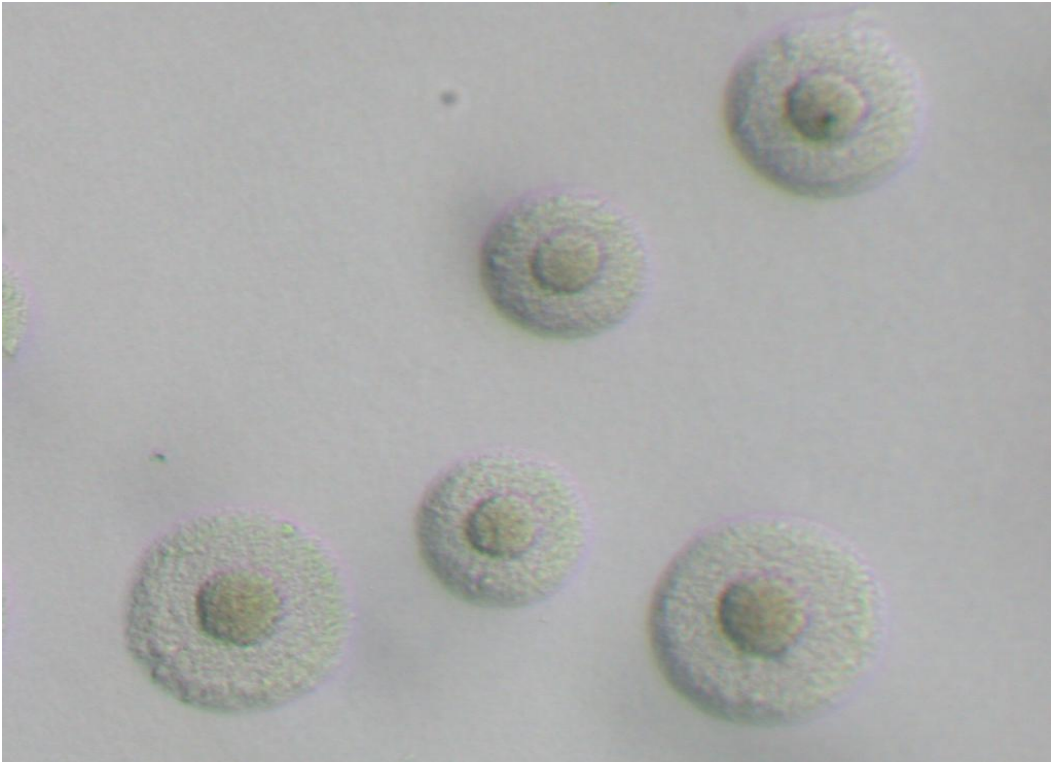
Her üç trimesterde de 46 gebeden alınan örneklerde Grup B streptococcus üretilenmemiştir.

Mikroskopik incelemede görülen *Mobiluncus*, *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* örneklerine ait fotoğraflar Resim 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.

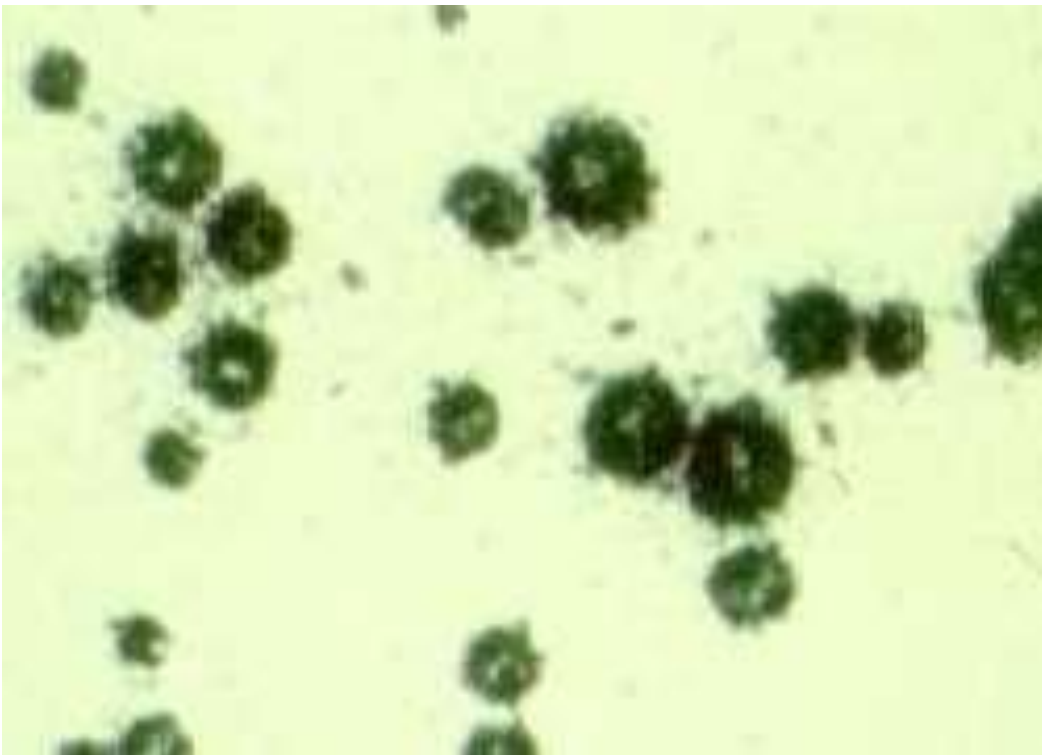
Multiplex PZR ürünlerinin agaroz gel elektroforez görüntüleri Resim 6'da verilmiştir.



Resim 3. Mobiluncus spp



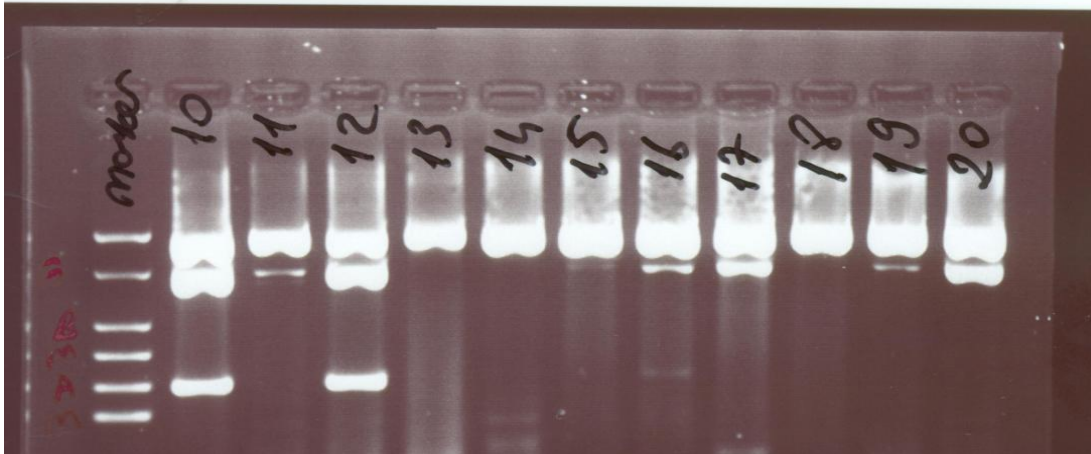
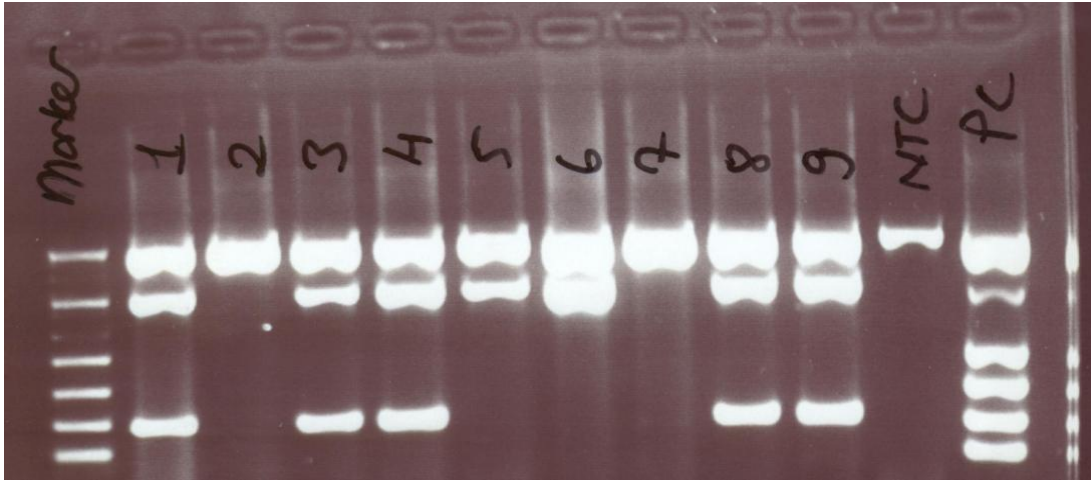
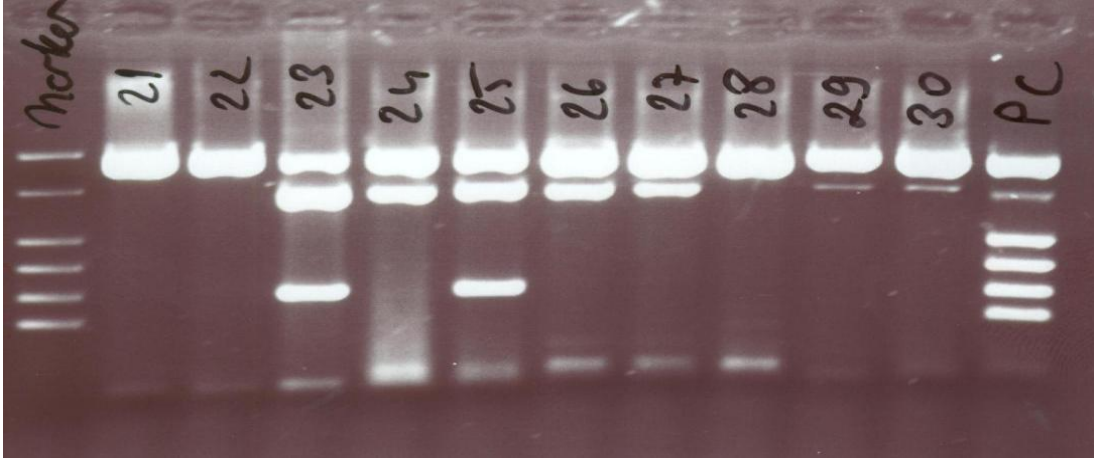
Resim 4. *Mycoplasma homini*



Resim 5. *Ureaplasma urealyticum*.

Tablo 16. Her Bir Trimesterdeki PZR Sonuçları

	1. TRİMESTER N (yüzde)	2.TRİMESTER N (yüzde)	3.TRİMESTER N (yüzde)	p
G. vaginalis	11 (%23,9)	13 (%28,3)	13 (%28,3)	0,607
B. fragilis	3 (%6,5)	4 (%8,7)	4 (%8,7)	N/A
M. curtisii	2 (%4,3)	3 (%6,5)	3 (%6,5)	N/A
A. vaginae	10 (%22,1)	11 (%23,9)	12 (%26,1)	0,607
M. mulleris	2 (%4,3)	2 (%4,3)	2 (%4,3)	N/A
Grup B streptococcus	0	0	0	0
Friedman testi kullanılmıştır, P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. N/A: üreme olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.				



Resim 6. Multiplex PZR ürünlerinin agaroz gel elektroforez görüntüleri

5. TARTIŞMA

Gebelikte vajina florasının iç ve dış etkenlerden ne ölçüde etkilendiği, günümüze dek çeşitli çalışmalarda temel kültür yöntemleriyle araştırılmıştır. Ancak PZR gibi yeni yöntemlerin gelişmesiyle özellikle anaerob mikroorganizmaların moleküler tanı olanağının ortaya çıkmasıyla yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gebelikte oluşabilecek flora değişiklikleri ile ilgili suçlanan mekanizmalar arasında hormonal değişiklikler ve bağışıklık sisteminin baskılanması sayılabilir. Hangi mekanizma ile meydana gelirse gelsin flora dengesinin bozulması vajina enfeksiyonlarına ve sonuçta çeşitli gebelik komplikasyonlarına neden olabilmesi nedeniyle önem taşımaktadır. Günümüzde ABD Hastalık ve Korunma merkezlerinin (CDC; Centers for Disease Control and Prevention) gerçekleştirdiği çalışmalar sonucunda gebelerde vajinal enfeksiyonların araştırılması ve tedavi edilmesi konusunda fikir birliği bulunmaktadır (83,127). Gebelikte görülen vajinal enfeksiyon etkenleri arasında en sık *Candida* türleri, *G. vaginalis*, *T. vaginalis* ve grup B streptococcus izole edilmektedir (128).

Çalışmamıza katılan 46 gebeden her üç trimesterde ayrı ayrı alınan vajinal sürüntü örneklerinden en sık *Candida* spp. üretilmiş, ikinci olarak da *Escherichia coli* ve *Ureaplasma urealyticum* üretilmiştir. *Neisseria gonorrhoeae* gebelerden alınan her üç trimestere ait hiçbir vajinal sürüntüden üretilenmemiştir. *Candida* spp.'in anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Çalışmamız boyunca takip edilen ve vajinal sürüntü örneklerinde *Candida* spp. üretilen gebelerin hiç birinde erken doğum veya düşük doğum ağırlığına rastlanmamıştır. Multipleks PZR yapılan 46 gebenin ilk trimesterde alınan vajinal sürüntü örneklerinden en sık *G. vaginalis*, azalan sıklık sırasına göre *A. vaginae*, *B.fragilis*, *M. curtisii* ve *M. mulieris* pozitif saptanmıştır. İkinci ve üçüncü trimesterde bu bakterilerde anlamlı artış saptanmamıştır. Grup B streptokok her üç trimesterde üretilenmemiştir.

Balak ve arkadaşları (129) tarafından 306 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, gebelerin 118'sinden 29-32. gebelik haftasında, 104'ünden 33-36. gebelik haftasında ve 84'ünden 37-40. gebelik haftasında vajinal sürüntü örnekleri alınmış; örneklerden elde edilen kültürlerin %33,3'ünde *C.albicans*, %10,9'unda *E.coli*, %15,4'ünde *S.aureus*, %13,6'sında *G.vaginalis* ve %10,6'sında *T.vaginalis* üretilmiştir. (129)

Çalışmamızdaki en çarpıcı bulgu trimester ilerledikçe *Candida* türlerinin daha sık görülmesidir. Normal vajina florasındaki bakterilerin salgıladıkları bakteriyosinlerin, mayaların çoğalmasını ve germinasyonunu baskıladıkları gösterilmiştir. Laktobasillerin belirli türlerinin ürettikleri bir protein nedeniyle vajina epiteline mayaların yerine kendilerinin bağlanmasını sağlayarak maya kolonizasyonunu engelledikleri in vitro olarak belirlenmiştir (128). Gebelikte artan östrojen hormonu *Candida* türlerinin vajina epiteline tutunmasını da artırmaktadır. Gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi gebelerde de VVK, akıntı, kaşıntı, yanma, dizüri gibi semptomlara neden olmakta ve vajinada eritem, ödem ve fissür gibi bulgular saptanabilmektedir. Bu infeksiyonda vajinanın pH'sının 4.5'tan düşük olması ve kokunun bulunmaması tipik özelliktir (125,128) İnfeksiyon gebelik süresince kadınlardan %30-40 oranında saptanabilmekte ve infeksiyon özellikle son trimesterde daha fazla görülmektedir. Gebelikteki yüksek östrojen seviyesi *Candida* türlerinin üremesine ve germinasyonu için besin kaynağı olarak işlev gören vajinal epiteldeki glikojen miktarının artmasına neden olmaktadır (130,131). Çalışmamıza katılan gebe kadınlarda da en çok üretilen etken *Candida* türleri olmuş ve trimesterler ilerledikçe vajinal sürüntü örneklerinden *Candida* spp. üretilme oranı artmıştır. Cotch ve arkadaşlarının yaptığı (124) çalışma sonucu gebelikte sık görülen VVK'a neden olan *Candida* türlerinin erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi saptanmamıştır. Çalışmamız boyunca takip edilen ve vajinal sürüntü örneklerinde *Candida* spp. üretilen gebelerin hiç birinde erken doğum veya düşük doğum ağırlığına rastlanmamıştır.

Çalışmamız sonucunda elde edilen bir diğer önemli bulgu ise anaerobların miktarında artış olmamasıdır. BV gebelerde sık görülen bir enfeksiyon olmasına rağmen çalışmamıza katılan hastaların ilk trimesterde alınan örneklerinden sadece %23,9'unda *G. vaginalis*, %6,5'inde *B. fragilis*, %4,3'ünde *M. curtisii*, %22,1'inde *A. vaginae*, %4,3'ünde *M. mulieris* pozitif olarak bulunmuştur. İkinci trimester örneklerinin %28,3'ünde *G. vaginalis*, %8,7'inde *B. fragilis*, %6,5'inde *M. curtisii*, %23,9'unda *A. vaginae*, %4,3'ünde *M. mulieris* pozitif olarak bulunurken, üçüncü trimester örneklerinin %28,3'ünde *G. vaginalis*, %8,7'sinde *B. fragilis*, %6,5'inde *M. curtisii*, %26,1'inde *A. vaginae*, %4,3'ünde *M. mulieris* pozitif olarak bulunmuştur. Ayrıca trimesterler arasında da anlamlı fark saptanmamıştır.

Bakteriyel vaginozun patofizyolojisi karmaşık olup henüz tam anlaşılamamıştır (128). Bu infeksiyon ile ilişkili bakteriler arasında Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Mobilincus türleri, Bacteroides fragilis dışındaki Bacteroides türleri ile Prevotella ve Peptostreptococcus gibi anaerobik Gram-pozitif koklar sayılmaktadır (138). G. vaginalis gebelerden alınan vajinal sürüntü örneklerinde en sık üretilen etkenlerden biri olup, kadınların %50'si asemptomatiktir. (132). G.vaginalisin semptomatik infeksiyona neden olduğu durumlarda düşük, erken doğum, prematürite, erken membran rüptürü, amniotik sıvı infeksiyonu ve postpartum sepsise neden olması klinik önemini artırmaktadır (125,133,134). McGregor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken membran rüptürünün vajinal sürüntü örneklerinde G.vaginalis saptanan gebelerde 7.3 kat daha fazla olduğu görülmüştür (135).

İlk trimester gebelerinde yapılan araştırmada BV %17.9, C. albicans %15.1 ve T. vaginalis %3.8 oranında belirlenmiştir (136). Bizim çalışmamızda da Candida spp. ilk sırada üretilirken BV etkenleri ikinci ve T.vaginalis daha da az miktarda üretilmiştir. Balaka ve arkadaşları (137) son trimesterde olan 308 gebenin %33.5'inde C. albicans, %21.5'inde BV, %10.6'sında T. vaginalis saptamışlardır. Kazmierczak ve arkadaşları (138) 450 gebe olgunun %42'sinde Candida türleri, %19'unda BV, %4'ünde T. vaginalis belirlemişlerdir, Benedetto ve arkadaşları (139) ise 3217 gebenin %44'ünde Candida türleri, %15'inde GBS ve %11'inde BV saptamışlardır.

T. vaginalis cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında en sık görülen infeksiyonlardan birini oluşturmaktadır. Sosyo-ekonomik durumun düşük olması ve fazla sayıda cinsel eşin olması bu infeksiyon için risk faktörleri arasındadır. Yapılan bazı çalışmalarda bu infeksiyonun diğer vajinal infeksiyonlarla birlikteliği de saptanmış olup gebelerde %22 oranında BV'le birlikte olabildiği belirlenmiştir (140). Çalışmamıza katılan gebelerden alınan vajinal sürüntü örneklerinden ilk trimesterde % 4,3'ünde diğer trimesterlerde % 8,7'sinde T.vaginalis üretilmiştir. Kültür pozitif gelen gebelerin de herhangi bir semptomu bulunmamaktadır ve BV'de görülen semptomlar saptanmamış olup T.vaginalis'le BV birlikteliği görülmemiştir.

T.vaginalis'in erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile ilişkisi olduğu yapılan bir çalışmayla belirlenmiştir. (141). Klebanoff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre de asemptomatik T.vaginalisli gebelerin tedavi edilmesi erken doğum ve prematür membran rüptürü ihtimalini arttırdığı saptanmıştır. Yapılan

çalışmaların derlemesinde asemptomatik T.vaginalisli gebelere metronidazol tedavisine başlanmasının yarar-zarar dengesinin hangi yönde olduğuna hala karar verilememiştir. (95)

Di Bartolomeo ve arkadaşları (152) tarafından yapılan bir çalışmada, semptomatik 198 gebe kadının vaginal sekresyonlarının %27.5'inde BV, %34.3'ünde Candida türleri, %4.5'inde GBS, %3.5'inde T.vaginalis belirlenmiştir. Begum ve arkadaşları (149) tarafından yapılan bir çalışmada 284 gebe kadının %17.7'sinde BV, %1.4'ünde T. vaginalis saptanmış; sosyoekonomik durumu kötü olan olgularda BV oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların sosyoekonomik durumları birbirine yakın olduğu için bu fark izlenmemiştir. PubMed'de yapılan literatür taramasında son 20 yılda “trimesterler arasında vajinal enfeksiyon etkenlerinin görülme sıklığı bakımından değişiklik olup olmadığı” konusunda herhangi bir çalışma bulunamamıştır.

GBS farinks, vajina, gastro-intestinal sistem florasında %5-40 oranında rastlanan bir bakteri gurubudur. Gebelerde GBS taşıyıcılığında esas kaynağın intestinal sistem olduğu ve buradan vajinal ve servikal kolonizasyonun geliştiği öne sürülmektedir. GBS enfeksiyonları, desidual enfeksiyonlara yol açarak membranların erken dönemde rüptüre olmasına ve prematüre doğumlara zemin hazırlar. Erken doğum bebeğin semptomatik GBS enfeksiyonlarına olan duyarlılığını artırır. GBS asendan enfeksiyon oluşturarak koriyoamnionite yol açabilir. Prenatal kolonizasyonun neonatal sepsise neden olduğu bildirilmektedir (125). Jones ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da çalışmaya katılan asemptomatik sağlıklı gebelerin %21,3'ünde GBS kolonizasyonu saptanmış Dolayısıyla gebelikte GBS enfeksiyonları varlığında gerekli önlemleri almak gerekir.(155) Bizim çalışmamızda ise hiç bir vajinal sürüntü örneğinden GBS üretilmemiştir.

Gebelik süresince vajinal flora değişiklikleriyle ilgili çalışmalar incelendiğinde Ross ve arkadaşlarının yaptığı bir dikkat çekmektedir. Bu çalışmada sağlıklı, akıntı şikayeti olmayan 131 gebeden her üç trimesterde ayrı ayrı vajinal sürüntü örnekleri alınarak örneklerin kültür sonuçları karşılaştırılmıştır. Kültürlerde 20 farklı tür saptanmış olup, trimesterler ilerledikçe izole edilen Lactobacillus ve Candida türlerinde azalma saptanırken, E.coli ve GBS üreme oranlarında artış görülmüştür. (156) Bizim çalışmamızda ise Candida spp.'nin üreme oranlarında artış saptanırken E.coli üreme

oranı sabit izlenmiş ve hiç bir örnekten GBS üretilmemiştir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 2011'de yapılan bir çalışmada (157) cinsel aktif, vaginal akıntı şikayeti olan 100 kadın hasta çalışma grubu olarak, herhangi bir şikayeti olmayan, kontrol amacıyla polikliniğe gelen cinsel aktif 100 kadın kontrol grubu olarak alınmıştır. Benzer şekilde örneklere aerob kültür yapılmış ve anaerob etkenler için multiplex PZR yapılmıştır. Kontrol grubunun kültüründe %7'sinde *U. urealyticum*, %6'sında *M. hominis*, %4'ünde *E. coli*, 1 %1'inde *Klebsiella spp.*, %3'ünde *C. albicans* ve %4'ünde *Candida spp.* üremiştir. Kontrol grubunda PZR ile %68'inde *G. vaginalis*, %25'inde *A. vaginae*, %12'sinde *M. curtisii*, %6'sında *B. Fragilis* ve %3'ünde *M. mulieris*'in pozitif olduğu saptanmıştır. Bu sonuçların, bizim çalışmamızdaki bulgularla karşılaştırması Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Gebe olmayan ve akıntı yakınması bulunmayan 100 kadın (157) ile gebeliğin 1., 2. ve 3. trimesterlerinde örnek alınan 46 gebenin kültür ve PZR sonuçlarının karşılaştırılması

	100 gebe olmayan kadın N (yüzde)	1. TRİMESTER N (yüzde)	2. TRİMESTER N (yüzde)	3. TRİMESTER N (yüzde)
<i>T. vaginalis</i>	0	2 (% 4,3)	4 (% 8,7)	4 (% 8,7)
<i>M.hominis</i>	6 (%6)	4 (%8,7)	8 (%17,4)	8 (%17,4)
<i>U. urealyticum</i>	7 (%7)	5 (% 10,9)	7 (%15,2)	8 (%17,4)
<i>E. coli</i>	4 (%4)	5 (% 10,9)	5 (%10,9)	5 (%10,9)
<i>Candida spp.</i>	3 (%3)	13 (%28,3)	17 (%37)	18 (%39,2)
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	0	0	0
<i>G. vaginalis</i>	68 (%68)	11 (%23,9)	13 (%28,3)	13 (%28,3)
<i>B. fragilis</i>	6 (%6)	3 (%6,5)	4 (%8,7)	4 (%8,7)
<i>M. curtisii</i>	12 (%12)	2 (%4,3)	3 (%6,5)	3 (%6,5)
<i>A. vaginae</i>	25 (%25)	10 (%22,1)	11 (%23,9)	12 (%26,1)
<i>M. mulleris</i>	3 (%3)	2 (%4,3)	2 (%4,3)	2 (%4,3)
Grup B streptococcus	0	0	0	0
FRİEDMAN TESTİ KULLANILMIŞTIR, P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. N/A: üreme olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır. (154) Kübra Can, Bakteriyel Vaginozise Neden Olan Etkenlerin Moleküler Yöntemlerle Belirlenmesi, Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Tezi, 2011				

Bu tabloya bakıldığında *G. vaginalis* haricindeki tüm diğer etkenlerin yüzdesel anlamda gebe olan ve olmayan olgularda benzer olduğunu görmekteyiz. Birinci trimesterde henüz daha olası hormonal etkiler ve bağışıklık sisteminin zayıflaması belirgin değilken elde edilen sonuçların benzer olması çalışmamızı destekler niteliktedir.

Ancak *G. vaginalis*, gebe olmayan olgularda %68 oranında saptanırken, birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde sırasıyla 23,9, 28,3 ve 28,3 olarak saptanmıştır. Bu değerler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gebe olmayan olgular ve birinci trimesterde görülen oranlar arasında ($p<0,001$) ve gebe olmayan olgular ile ikinci veya üçüncü trimesterde görülen oranlar arasında ($p<0.001$) anlamlı fark olduğunu görmekteyiz. Bu fark hasta popülasyonlarının aynı olmaması veya gebeliğin olası koruyucu etkisi ile açıklanabilir. Bu noktada çalışma metodolojisi açısından bir zorluk karşımıza çıkmaktadır. Gebe olmayan bir kadından örnek alındıktan sonra aynı kadının gebe kalması ve tüm trimesterlerde takibe devam etmesini sağlamak için çok sayıda olguya ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu karşılaştırma daha büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Sonuç olarak; sağlıklı gebelerde vajinal sürüntü örneklerinden en sık *Candida spp.* üretilmiş, daha seyrek olarak da *E.coli* ve *U. urealyticum* üretilmiştir. *N.gonorrhoeae* gebelerden alınan her üç trimestere ait hiçbir vajinal sürüntüden üretilmemiştir. *Candida spp.*'in trimesterler ilerledikçe anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Çalışmamız boyunca takip edilen ve vajinal sürüntü örneklerinde *Candida spp.* üretilen gebelerin hiçbirinde erken doğum veya düşük doğum ağırlığına rastlanmamıştır. Multipleks PZR yapılan 46 gebenin ilk trimesterde alınan vajinal sürüntü örneklerinden en sık *G. vaginalis*, azalan sıklık sırasına göre *Atopobium vaginae*, *B. fragilis*, *M. curtisii* ve *M. mulieris* pozitif saptanmıştır. İkinci ve üçüncü trimesterde bu bakterilerde anlamlı artış saptanmamıştır. Grup B streptokok her üç trimesterde üretilmemiştir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan 46 gebenin yaş ortalaması 30.4 ± 8.9 olarak saptanmıştır.
2. Kırk altı gebenin 40'si (%87,3) spontan, 4'ü (%8,7) İVF, 2'si (%4,3) IUI gebeliktir.
3. Birinci trimesterde alınan vajinal sürüntü örneklerinden yapılan kültürlerin 2 (%4,3)'sinde *Trichomonas vaginalis*, 4 (%8,7)'ünde *Mycoplasma hominis*, 5 (%10,9)'inde *Ureaplasma urealyticum*, 5 (%10,9)'inde *Escherichia coli*, 13 (%28,3)'ünde *Candida albicans* dahil olmak üzere *Candida spp.* üretilmiştir.
4. İkinci trimesterde alınan vajinal sürüntü örneklerinden yapılan kültürlerin 4 (%8,7)'ünde *Trichomonas vaginalis*, 8 (%17,4)'inde *Mycoplasma hominis*, 7 (%15,2)'sinde *Ureaplasma urealyticum*, 5 (%10,9)'inde *Escherichia coli*, 17 (%37)' sinde *Candida albicans* dahil olmak üzere *Candida spp.* üretilmiştir.
5. Üçüncü trimesterde alınan vajinal sürüntü örneklerinden yapılan kültürlerin 4 (%8,7)'ünde *Trichomonas vaginalis*, 8 (%17,4)'inde *Mycoplasma hominis*, 8 (%17,4)'inde *Ureaplasma urealyticum*, 5 (%10,9)'inde *Escherichia coli*, 18 (%39,2)' inde *Candida albicans* dahil olmak üzere *Candida spp.* üretilmiştir.
6. Her üç trimestera ait vajinal sürüntü örneklerinden yapılan kültürlerde *Neisseria gonorrhoeae* 'a rastlanmamıştır.
7. Trimesterler arasında kültürlerde üreme oranı karşılaştırıldığı sadece *Candida spp.*'de anlamlı artış olduğu gözlenmiştir.
8. Birinci trimesterde 46 gebeden alınan vajinal sürüntü örneklerinden yapılan Multipleks PZR sonuçlarında, gebelerin 11 (%23,9)'inde *Gardnerella vaginalis*, 3 (%6,5) 'ünde *Bacteroides fragilis*, 2 (%4,3)'sinde *Mobiluncus curtisii*, 10(%22,1)'unda *Atopobium vaginae*, 2 (%4,3)'sinda *Mobiluncus mulieris* pozitif saptanmıştır.
9. İkinci trimester örneklerinin 13 (%28,3)'ünde *Gardnerella vaginalis*, 4 (%8,7)'ünde *Bacteroides fragilis*, 3 (%6,5) 'ünde *Mobiluncus curtisii*, 11 (%23,9) 'inde *Atopobium vaginae*, 2 (%4,3) 'ünde *Mobiluncus mulieris* pozitif saptanmıştır.

10. Üçüncü trimester örneklerinin 13 (%28,3)'ünde *Gardnerella vaginalis*, 4 (%8,7)'ünde *Bacteroides fragilis*, 3 (%6,5) 'ünde *Mobiluncus curtisii*, 12 (%26,1) 'inde *Atopobium vaginae*, 2 (%4,3) 'ünde *Mobiluncus mulieris* pozitif saptanmıştır.
11. İkinci trimester ile üçüncü trimester PZR sonuçları arasında fark saptanmamıştır.
12. Her üç trimesterde de 46 gebeden alınan örneklerin PZR çalışmalarında Grup B *Streptococcus* üretilenmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Altınok T, Güralp O, Kadınlarda Cinsel İlişkiyle Bulaşabilen Hastalıklar, Nobel Tıp Kitabevi, 2008
2. Altınok T, Pelvik Enflamatuvar Hastalıklar, Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar, Ed: F Tabak, R Özaras, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 61, 2008, sf.201-207
3. Altınok A.T., Gezer A,: Kadınlarda genital akıntılar ve tedavileri, ANKEM Derg 8(No.3):269, 1994.
4. Yılmaz S., Altınok A.T.: Kadın Genital Organlarının Lokal İmmunolojik Özellikleri, Cerrahpaşa Tıp Bült., Vol 14 (Sayı 4) sayfa 212, 1981
5. Sağlıklı kadınlarda serviks mukusunda menstrüel siklustaki immunglobulin değişimleri. Altınok,T., ve ark. Cerrahpaşa Tıp Bülteni (vol 16) 4:219, 1984.
6. Nyirjesy P., Chronic vulvovaginal candidiasis, Am Fam Physician. 15;63(4):697-702. 2001
7. Donati L, Di Vico A, Nucci M, Quagliozi L, Spagnuolo T, Labianca A, Bracaglia M, Ianniello F, Caruso A, Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2010 Apr;281(4):589-600.
8. Priestley CFJ, Jones BM, Dhar J, Goodwin L (1997) What is normal vaginal flora? Genitourin Med 73:e23–e28
9. Eschenbach DA, Patton DL, Hooten TM et al (2001) Effects of vaginal intercourse with and without a condom on vaginal flora and vaginal epithelium. J Infect Dis 183:e913–e918
10. Vaginal Lactobacillus microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy.Kiss H, Kgler B, Petricevic L, Sauerzapf I, Klayraung S, Domig K, Viernstein H, Kneifel W. BJOG. 2007 Nov;114(11):1402-7. Epub 2007 Sep 17.PMID: 17877778
11. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy.

- Zodzika J, Rezeberga D, Jermakova I, Vasina O, Vedmedovska N, Donders G. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Jan;90(1):41-6. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01011.x. Epub 2010 Nov 26. PMID: 21275914
12. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SR. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29:297–301.
 13. Hauth JC, McPerson C, Carey JC, Klebanoff MA, Hiller SL, Ernest JM, et al. Early pregnancy threshold vaginal pH and Gram stain scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:831–5.
 14. Platz-Christensen J-J, Larsson P-G, Sundstrom E, Wiquist N (1995) Detection of bacterial vaginosis in wet mount, Papanicolaou stained vaginal smears and in Gram stained smears. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74:67–70
 15. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*. 2011 Sep;118(10):1163-70. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03020.x. Epub 2011 Jun 14. Review. PubMed PMID: 21668769
 16. Sherman DJ, Tovbin J, Lazarovich T, Avrech O, Reif R, Hoffmann S, et al. Chorioamnionitis caused by gram-negative bacteria as an etiologic factor in preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:417–23.
 17. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev* 2007;2:S194–202.
 18. Spiegel CA (1991) Bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 4:485–502
 19. Forsum U, Holst E, Larsson PG, Vasquez A, Jacobsson T, Matsby-Baltzer I (2005) Bacterial vaginosis—a microbiological and immunological enigma. *APMIS* 113:81–90
 20. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen K, Eshenbach DA, Holmes KK (1983) Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations. *Am J Med* 74:14–22

21. Hillier SL, Holmes KK. 1990. Bacterial vaginosis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, eds. Sexually transmitted diseases. 2nd ed. McGraw-Hill Book Co, New York, NY:547-59.
22. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis*;16(Suppl 4):S273, 1993.
23. Martius J et al. 1988. Relationship of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstetrics and Gynecology* 71: 89–95.
24. Amsel R, et al, Nonspecific Vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74:14, 1983.
25. Eschenbach et al, Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 158:819, 1988.
26. Hill GB., The microbiology of bacterial vaginosis., *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Aug;169(2 Pt 2):450-4.
27. Gardnerella, Gram pozitif, aerob basiller, Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M, *Asya Mikrobiyoloji*, 4. baskı, ISBN 975-6882-17-4, 2005, Sf.119
28. Anaeroplara, Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M, *Asya Mikrobiyoloji*, 4. baskı, ISBN 975-6882-17-4, 2005 Sf. 202
29. Marrazzo JM., Evolving issues in understanding and treating bacterial vaginosis., *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004 Dec;2(6):913-22.
30. Vardar E, Maral I, Inal M, Ozguder O, Tasli F, Postaci H. Comparison of Gram stain and Pap smear procedures in the diagnosis of bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol*.;10(4):203, 2002.
31. Wolrath H, Stahlbom B, Hallen A, Forsum U., Trimethylamine and trimethylamine oxide levels in normal women and women with bacterial vaginosis reflect a local metabolism in vaginal secretion as compared to urine. *APMIS*. 2005 Jul-Aug;113(7-8):513-6.
32. CA Spiegel, Bacterial vaginosis: changes in laboratory practice, *Clin Microbiol Newsl* 21:33, 1999

33. Erysipelothrix, Lactobacillus and similar organisms, Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology Eds. BA Forbes, DF Sham, AS Weissfeld, 12th edition, ISBN 13: 978-0-323-03065-6, 2007, Sf. 303
34. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL, Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 29:297, 1991
35. McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol*;173(1):157, 1995.
36. Hill GB., Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora., *Ann Periodontol*. 1998 Jul;3(1):222-32.
37. Kimberlin DF, Andrews WW., Bacterial vaginosis: association with adverse pregnancy outcome., *Semin Perinatol*. 1998 Aug;22(4):242-50.
38. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*;333(26):1732, 1995.
39. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*;171(2):345, 1994.
40. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med*;342(8):534, 2000.
41. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9362):983, 2003.

42. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet.Gynecol.*;101(3):516, 2003.
43. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, Sumampouw H, Linnan M, Norojono W et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol*;173(5):1527, 1995.
44. Centers for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002
45. Lamont RF, Jones BM, Mandal D, Hay PE, Sheehan M. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.*;11(4):181, 2003.
46. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am.J Obstet Gynecol* 172:525, 1995.
47. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin dD, I, Martin-Arias LH, Alvarez RA, Rodriguez PE. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis . *Br.J Clin.Pharmacol.* 1944:179, 1997.
48. Newbern EC, Foxman B, Leaman D, Sobel JD. Desquamative inflammatory vaginitis: an exploratory case-control study. *Ann Epidemiol* 2002;12:346–52.
49. Sobel JD. Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1215–20.
50. Farley MM., Group B streptococcal infection in older patients. Spectrum of disease and management strategies.,*Drugs Aging.*;6(4):293-300., 1995
51. Blancas D et al, Group B streptococcal disease in nonpregnant adults: incidence, clinical characteristics, and outcome., *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*;23(3):168-73, 2004

52. Levinson W, Jawetz E, Gram-Positive Cocci, Examination and Board Review Medical Microbiology & Immunology, Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, Toronto, Fifth Edition, 1998, Sf. 78.
53. Berkiten R, B Grubu Streptokoklar ve B Grubu Streptokok Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısı, Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar. Editörler A. Ağaçfıdan, Ö. Anđ, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayın no: 35, Faik Yolaç Ofset Basım İstanbul, 1999 Sf. 195
54. Shrim A, Beiner M, Weisz B, Seidman DS., [Perinatal group B streptococcal disease: a review and revised guidelines for prevention] Harefuah. 2004 Jul;143(7):520-4, 548.
55. McKenna DS, Iams JD., Group B streptococcal infections., Semin Perinatol.;22(4):267-76., 1998.
56. Neonatal Sepsis, Disturbances In Newborns and Infants, The Merck Manual, Ed: MH Beers, R Berkow. Seventeenth Edition 1999, ISBN 0911910-10-7 Sf. 2175
57. Behrman RE, Kliegman RM, Neonatal Sepsis, Neonatal Infectious Disease, Fetal and Neonatal Medicine, Nelson Essentials of Pediatrics, Eds. RE Behrman, RM Kliegman, W.B. Saunders Company, 4th edition, Toronto, Sf. 240
58. Clark LR, Atendido M., Group B streptococcal vaginitis in postpubertal adolescent girls., J Adolesc Health. 2005 May;36(5):437-40.
59. Ermiş BH, B Grubu Streptokok enfeksiyonlarında Klinik Belirtiler ve Tedavi, Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar. Editörler A. Ağaçfıdan, Ö. Anđ, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayın no: 35, Faik Yolaç Ofset Basım İstanbul, 1999 Sf. 201
60. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45(RR-7): 1-24

61. Streptococcus, Enterococcus, and Similar organisms, Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology Eds. BA Forbes, DF Sham, AS Weissfeld, 12th edition, ISBN 13: 978-0-323-03065-6, 2007, Sf.265
62. Apgar BS, Greenberg G, Yen G., Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. *Am Fam Physician.*;71(5):903-10.,2005
63. Schrag S, Schuchat A., Prevention of neonatal sepsis., *Clin Perinatol.*;32(3):601-15., 2005
64. Stade B, Shah V, Ohlsson A., Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection., *Cochrane Database Syst Rev.*;(3):CD003520, 2004
65. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson et al (1994) Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *Br Med J* 308:295–298
66. Zodzika J, Jermakowa I, Rezeberga D, Vasina O, Vedmedovska N, Donders GG. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90: 41–6.
67. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley PT et al (1994) Changes in vaginal flora during pregnancy and association with preterm birth. *J Infect Dis* 170:724–728
68. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK (1983) Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol* 18:e170–e177
69. Kalinka J, Laudanski T, Hanke W, Wasiela M (2003) Do microbiological factors account for poor pregnancy outcome among unmarried pregnant women in Poland? *Fetal Diagn Ther* 18:e345–e352
70. Swygard H, Sena AC, Hobbs MM, Cohen MS., Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management. *Sex Transm Infect.*;81(2):18. 2005
71. Tünger A., Çavuşoğlu C., Kokmaz M., *Trichomonas vaginalis*, *Asya Mikrobiyoloji*, Asya Tıp Yayıncılık, ISBN: 975-6882-14-X, 2002 Sf. 385

72. Leon-Felix J, Ortega-Lopez J, Orozco-Solis R, Arroyo R, Two novel asparaginyl endopeptidase-like cysteine proteinases from the protist *Trichomonas vaginalis*: their evolutionary relationship within the clan CD cysteine proteinases. *Gene*. 23;335:25-35. 2004
73. Leon-Sicairos CR, Leon-Felix J, Arroyo R. tvcp12: a novel *Trichomonas vaginalis* cathepsin L-like cysteine proteinase-encoding gene. *Microbiology*.;150(Pt 5):1131-8. 2004
74. Samuelson J, *Trichomoniasis, Sexually Transmitted Diseases, Infectious Diseases, Robbins Pathologic Basis of Disease* Ed. RS Cotran, V Kumar, T Collins, Saunders, London, Sixth Edition, 1999 Sf. 364-5.
75. Brown D Jr. Clinical variability of bacterial vaginosis and trichomoniasis. *J Reprod Med*;49(10):781-6. Review. 2004
76. Soper D. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? *Am J Obstet Gynecol*.;190(1):281-90. 2004
77. Disaia PJ, Creasman WT, *Preinvasive disease of the cervix, vagina and vulva. Table 1-3, Clinical Gynecologic Oncology, 2nd Edition, CV Mosby Company, Princeton, 1984 Sf. 12*
78. Nielsen MH, Nielsen R, *Electron Microscopy of Trichomonas Vaginalis, Donne. Interaction with Vaginal Epithelium in Vaginal Trichomoniasis. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica 83:305, 1975*
79. Demirezen S, Korkmaz E, Beksac MS. Association between trichomoniasis and bacterial vaginosis: examination of 600 cervicovaginal smears. *Cent Eur J Public Health*.;13(2):96-8., 2005
80. *Genital Tract Infections, Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology* Eds. BA Forbes, DF Sham, AS Weissfeld, 12th edition, ISBN 13: 978-0-323-03065-6, 2007, sf. 856
81. Negm AY, el-Haleem DA., Detection of trichomoniasis in vaginal specimens by both conventional and modern molecular tools. *J Egypt Soc Parasitol*.;34(2):589-600, 2004

82. Bickley LS, Krisher KK, Punsalang A Jr, Trupei MA, Reichman RC, Menegus MA. Comparison of direct fluorescent antibody, acridine orange, wet mount, and culture for detection of *Trichomonas vaginalis* in women attending a public sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis*;16(3):127-31, 1989
83. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51(no. RR-6)
84. Centers for Disease Control and Prevention, Trichomoniasis. *MMWR* 2006;55(No. RR-11):[52-4].
85. Inceboz T, Inceboz U, Ozturk S. Comparative in vitro cytotoxic effects of ornidazole, metronidazole and ciprofloxacin against *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Chemother.*;16(5):459-62, 2004
86. Tabak F, Ozaras R, Erzin Y, Celik AF, Ozbay G, Senturk H., Ornidazole-induced liver damage: report of three cases and review of the literature. *Liver Int.*;23(5):351-4, 2003
87. Mammen-Tobin A, Wilson JD. Management of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*--a new approach. *Int J STD AIDS.*;16(7):488-90, 2005
88. Cudmore SL et al. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev.*;17(4):783-93, 2004
89. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*;172(2 Pt 1):525-9, 1995.
90. Noble, RC, Sexually transmitted disease, Medical examination publishing Co., Inc. 3rd edition New York 1985 Sf. 78
91. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.*;105(4):857-68. Review, 2005
92. Hay P, Czeizel AE. Asymptomatic trichomonas and candida colonization and pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007

- Jun;21(3):403-9. Epub 2007 May 18. Review. PubMed PMID: 17512254.
93. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 965–972
 94. Grice AC. Vaginal infection causing spontaneous rupture of the membranes and premature delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1974; 14: 156–158.
 95. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 487–493.
 96. Kigozi GG, Brahmhatt H, Wabwire-Mangen F et al. Treatment of *Trichomonas* in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: a subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1398–1400.
 97. Kiss H, Petricevic L & Husslein P. Prospective randomized controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *Br Med J* 2004; 7462: 371–376.
 98. Uzun M., *Candida albicans*, Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar. Editörler A. Ağaçfidan, Ö. Anğ, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayın no: 35, Faik Yolaç Ofset Basım İstanbul, 1999 Sf. 365
 99. Taylor BN, Staib P, Binder A, Biesecker A, Sehnal M, Rollinghoff M, Morschhauser J, Schroppel K., Profile of *Candida albicans*-secreted aspartic proteinase elicited during vaginal infection., *Infect Immun.* 2005 Mar;73(3):1828-35.
 100. Brockert PJ, Lachke SA, Srikantha T, Pujol C, Galask R, Soll DR., Phenotypic switching and mating type switching of *Candida glabrata* at sites of colonization., *Infect Immun.* 2003 Dec;71(12):7109-18.
 101. Naglik JR et al, Differential expression of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase and phospholipase B genes in humans correlates with active oral and vaginal infections., *J Infect Dis.* 2003 Aug 1;188(3):469-79. Epub 2003 Jul 14.

102. Schaller M, Korting HC, Borelli C, Hamm G, Hube B., Candida albicans-secreted aspartic proteinases modify the epithelial cytokine response in an in vitro model of vaginal candidiasis., *Infect Immun.* 2005 May;73(5):2758-65.
103. Sobel JD. Pathogenesis of Candida vulvovaginitis. *Curr Top Med Mycol.* 1989;3:86-108.
104. Kubota T. [Chronic and recurrent vulvovaginal candidiasis] *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi.*; 39(4):213-8;1998
105. Patel DA, Gillespie B, Sobel JD, Leaman D, Nyirjesy P, Weitz MV, Foxman B., Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study., *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Mar;190(3):644-53
106. Corsello S et al., An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy., *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Sep 10;110(1):66-72.
107. Spinillo A., Capuzzo E., Egbe TO., Baltaro F., *Torulopsis glabrata* vaginitis. *Obstet Gynecol* 85:993, 1995
108. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS., Frequency of interleukin-4 (IL-4) -589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis., *Clin Infect Dis.* 2005 May 1;40(9):1258-62. Epub 2005 Mar 11.
109. Rylander E, Berglund AL, Krassny C, Petrini B., Vulvovaginal candida in a young sexually active population: prevalence and association with orogenital sex and frequent pain at intercourse., *Sex Transm Infect.* 2004 Feb;80(1):54-7.
110. The yeasts, Laboratory methods in basic mycology, Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology Eds. BA Forbes, DF Sham, AS Weissfeld, 12th edition, ISBN 13: 978-0-323-03065-6, 2007, sf. 696
111. Omar AA., Gram stain versus culture in the diagnosis of vulvovaginal candidiasis., *East Mediterr Health J.* 2001 Nov;7(6):925-34

112. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002;51(no. RR-6).
113. Centers for Disease Control and Prevention. Vulvovaginal Candidiasis. MMWR 2006;55(No. RR-11):[54-6].
114. Haefner HK. Current evaluation and management of vulvovaginitis. Clin Obstet Gynecol 1999;42:184-95.
115. Ko B., Chronic mucocutaneous candidiasis. Int J Dermatol 27:457-62, 1988.
116. Harkless G., Fluconazole reduced the rate of recurrence of vulvovaginal candidiasis., Evid Based Nurs. 2005 Apr;8(2):49.
117. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D., Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine., Am J Obstet Gynecol. 2003 Nov;189(5):1297-300.
118. Shann S, Wilson J., Treatment of *Candida glabrata* using topical amphotericin B and flucytosine., Sex Transm Infect. 2003 Jun;79(3):265-6.
119. Friese K, Neumann G, Siebert J., Topical antiseptics as an alternative in the treatment of acute vulvovaginal candidosis., Arch Gynecol Obstet. 2003 Aug;268(3):194-7. Epub 2002 Sep 20.
120. Süzer Ö., Antifungal İlaçlar, Süzer Farmakoloji, 3. baskı, ISBN: 975888168-X, 2005, Sf. 387
121. Pirotta M, Gunn J, Chondros P, Grover S, O'Malley P, Hurley S, Garland S., Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial., BMJ. 2004 Sep 4;329(7465):548. Epub 2004 Aug 27.
122. Wilton L, Kollarova M, Heeley E, Shakir S., Relative risk of vaginal candidiasis after use of antibiotics compared with antidepressants in women: postmarketing surveillance data in England., Drug Saf. 2003;26(8):589-97
123. Czeizel AE, Fladung B & Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 116: 157–163.

124. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS et al. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 374–380.
125. Marai W. Lower genital tract infections among pregnant women: a review. *East Afr Med J* 2001; 78: 581-5. 1
126. Thorsen P, Vogel I, Olsen J, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy is associated with low birth weight and small for gestational age, but not with spontaneous preterm birth: A population-based study on Danish women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 1-7. 2
127. McGregor JA, French JI. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55 (Suppl 1): 1-19. 6
128. Carr PL, Felsenstein D, Friedman RH. Evaluation and management of vaginitis. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 335-46. 7
129. Balaka B, Aqbere AD, Baeta S, Kessie K, Assimadi K, Bacterial flora in the genital tract the last trimester of the pregnancy, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2003 Oct; 32(6):555-61
130. Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Intern J Gynecol Obstet* 2000; 71: 21-7. 9
131. Lanchares JL, Hernandez ML. Recurrent vaginal candidiasis changes in etiopathogenical patterns. *Intern J Gynecol Obstet* 2000; 71: 29-35. 10
132. Chen KCS, Forsth PS, Buchanan TM, Holmes KK. Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis. *J Clin Invest* 1979; 63: 828-35. 11
133. Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity: A review. *Arch Gynecol Obstet* 1990; 274: 1-13. 12
134. Donders GGG, Vereecken A, Eugene B, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of atype of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002; 109: 34-43. 13
135. McGregor JA, Lawellin D, Franco-Buff A, Todd JK, Makowski EL.

Protease production by microorganisms associated with reproductive tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 109-14. 14

136. Begum A, Nilufar S, Akther K, Rahman A, Khatun F, Rahman M. Prevalence of selected reproductive tract infections among pregnant women attending an urban maternal and childcare unit in Dhaka, Bangladesh. *J Health Popul Nutr* 2003; 21: 112-6.
137. Peterek J. Importance of the vaginal ecosystem examination in the first trimester of pregnancy. *Ginekol Pol* 2003; 74: 1526-30.
138. Balaka B, Agbere A, Dagnra A, Baeta S, Kessie K, Assimadi K. Genital bacterial carriage during the last trimester of pregnancy and early-onset neonatal sepsis. *Arch Pediatr* 2005; 12: 514-9.
139. Kazmierczak W, Wnek M, Kaminski K. Frequency of vaginal infections in pregnant women in the Department of Perinatology and Gynaecology in Zabrze. *Ginekol Pol* 2004; 75: 932-6.
140. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metranidazole in patients with term birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 345-7. 15
141. Mathew R, Kalyani J, Bibi R, Mallika M. Prevalence of bacterial vaginosis in antenatal women. *Indian J Pathol Microbiol* 2001; 44: 113-6. 17
142. Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women. *J Clin Microbiol* 1992; 27: 1266-71. 18
143. James JA, Thomason JL, Gelbert SM, Osypowski P, Kaiser P, Hanson L. Is trichomoniasis often associated with bacterial vaginosis in pregnant adolescents? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 859-63. 20
144. Lossick JG, Kent HL. Trichomoniasis: trends in diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1217-22.
145. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 353-60.

146. Bolatlı T, Akşit F, Kiraz N. Gebelerde son trimesterde grup B streptokok kolonizasyonu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1989; 19: 309-14.
147. Ceran N, Ceran Ö, Güvan H, Göktaş P. Gebe kadınlar ve yeni doğan bebeklerde grup B streptokok taşıyıcılığı (Özet). Tekeli E, Willke A, ed. 8. *Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda*. İstanbul KLİMİK Derneği, 1997: 823.
148. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pahsa A. Üçüncü trimester hamilelerde vajinal grup B streptokok kolonizasyonu. *KLİMİK Derg* 2005; 18: 27-29.
149. Brimil N, Barthell E, Heindrichs U, Kuhn M, Lutticken R, Spellerberg B. Epidemiology of *Streptococcus agalactiae* colonization in Germany. *Int J Med Microbiol* 2006; 296: 39-44.
150. Germain M, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Genital flora in pregnancy and its with association intrauterin growth retardation. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2162-8.
151. Ferjani A, Ben Abdallah H, Ben Saida N, Gozzi C, Boukadida J. Vaginal colonization of the *Streptococcus agalactiae* in pregnant woman in Tunisia: risk factors and susceptibility of isolates to antibiotics. *Bull Soc Pathol Exot* 2006; 99: 99-102.
152. Romero Gutierrez G, Pacheco Leyva G, Garcia Ortiz J, Horna Lopez Ar, Ponce de Leon AL, Vargas Origel A. Prevalence of *Streptococcus agalactiae* colonization in pregnant women at term. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 648-52.
153. Di Bartolomeo S, Rodriguez M, Sauka D, Alberto De Torres R. Microbiologic profile in symptomatic pregnant women's genital secretions in Gran Buenos Aires, Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 99-102.
154. Benedetto C, Tibaldi C, Marozio L, et al. Cervicovaginal infections during pregnancy: epidemiological and microbiological aspects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16 (Suppl 2): 9-12.

155. N. Jones, K Oliver, Y Jones, A Haines, D Crook Carriage of group B streptococcus in pregnant women, *J Clin Pathol* 2006;59:363–366. doi: 10.1136/jcp.20
156. Ross M Jean, Needham J R, Genital flora during pregnancy and colonization of the newborn, *Journal of the Royal Society of Medicine* Volume 73 February 1980
157. Kübra Can, Bakteriyel Vaginozise Neden Olan Etkenlerin Moleküler Yöntemlerle Belirlenmesi, *Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Tezi*, 2011