

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**ENDOSERVİSİTLİ VE NORMAL KADINLARDA SERVİKAL
SÜRÜNTÜ VE İLK AKIM İDRAR ÖRNEKLERİNDE
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU İLE CHLAMYDİA
TRACHOMATİS VE NEİSSERIA GONORRHOEAE
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. A.Tanju ALTUNSU

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fatih KÖKSAL

ADANA 2013

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**ENDOSERVİSİTLİ VE NORMAL KADINLARDA SERVİKAL
SÜRÜNTÜ VE İLK AKIM İDRAR ÖRNEKLERİNDE
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU İLE CHLAMYDİA
TRACHOMATİS VE NEİSSERİA GONORRHOEAE
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. A Tanju ALTUNSU

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fatih KÖKSAL

**Bu çalışma TF2012 YL6nolu proje olarak Çukurova Üniversitesi Araştırma
Projeleri tarafından desteklenmiştir.**

ADANA 2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamın gerçekleşmesinde destek, özveri ve her türlü yardımlarını esirgemeyen, yaşamımın önemli anlarında varlığını hissettiğim, güvendiğim çok değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Fatih KÖKSAL'a teşekkür ederim, şükranlarımı sunarım. İyi ki varsınız.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.B.D öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Fügen YARKIN, Prof.Dr. Akgün YAMAN ve Prof Dr. Macit İLKİT'e teşekkür ederim

Çalışmam sırasında her zaman yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Sayın Arş.Gör.Tülin Güven GÖKMEN'e teşekkür ederim.

Çalışmamızda kullanılacak numunelerin toplanması, muhafaza edilmesi sırasında destek olan tüm sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Mesleki yaşamımda ve tez çalışması sırasında destek ve motivasyonları için tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın ilk gününden son anına kadar tüm aşamalarında her zaman sonsuz desteğini gördüğüm, gerekli uyarılarıyla yol gösterici olan kliniğimizin kıymetli sekreteri çok değerli Suna GÖKMEN'e çok teşekkür ederim.

Sevgili eşim Dilek ve canım kızım Damla varlığınızla güç verdiniz, her zaman yanımda olduğunuzu hissettirdiniz, destek oldunuz sonsuz sevgimle çok teşekkür ederim.

Dr. A. Tanju ALTUNSU

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY SAYFASI	
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	III
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.C.trachomatis	3
2.1.1.Tarihçe	4
2.1.2.Sınıflandırma	5
2.1.3.Morfoloji, Boyanma ve Üreme Siklusu	6
2.1.4.Klamidyal genom	7
2.1.5.Metabolizma	7
2.1.6. Antijenik yapı ve İmmünoloji	8
2.1.7.Klamidyal İnfeksiyonların Histopatolojisi	9
2.1.8.Klamidyal İnfeksiyonların Epidemiyolojisi	9
2.1.9.Klamidyal İnfeksiyonların Laboratuvar Tanısı	10
2.1.10.Klamidyal İnfeksiyonların Dirençlilik	11
2.1.11.Klamidyal İnfeksiyonlarında Korunma ve Kontrol	11
2.2.Neisseria Gonorrhoeae	12
2.2.1.Tarihçe	12
2.2.2.Morfoloji Ve Boyanma Özellikleri	13
2.2.3.Antijenik Yapı	13
2.2.4.Epidemiyolojik özellikler	14
2.2.5.Laboratuvar Tanısı	15
2.2.6.Korunma ve Kontrol	16
3.MATERYAL VE METOD	17
3.1.Kullanılan reagen ve solüsyonlar	17
3.1.1.10xTE Solüsyonu	17
3.1.2.10xTBE Solüsyonu	17
3.1.3.Taq DNA Polimeraz Enzimi	18
3.1.4.dNTP Karışımı	18
3.1.5.DNA Marker	18
3.2.Örneklerden DNA Ekstraksiyonu	19
3.2.1.İdrar Örneklerinden DNA Ekstraksiyonu	19
3.2.2.Endoservikal Sürüntü Örneklerinden DNA Ekstraksiyonu	19
3.3.In-House PCR Uygulanışı	20
3.4. Agaroz Jel Elektroforezi	21
4.BULGULAR	22
5.TARTIŞMA	31
6.SONUÇLAR	37
7.KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	43

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
1- Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş gruplarına dağılımları.	23
2- Çalışmaya dahil edilen kadınların pelvik muayene bulguları	24
3- Çalışmaya dahil edilen kadınlara ait örneklerde hedef DNA pozitifliğinin dağılımı.	24
4- En az bir örneğinde <i>C trachomatis</i> tespit edilen kadınlardaki pozitiflik oranlarının örneklere dağılımı.	25
5- En az bir örneğinde <i>N gonorrhoea</i> tespit edilen kadınlardaki pozitiflik oranlarının örneklere dağılımı.	26
6- AKDHP’de takip edilen kadınlara ait <i>C trachomatis</i> pozitifliği	26
7- En az bir örneğinde <i>C trachomatis</i> hedef DNA dizileri tespit edilen AKDHP’de takip edilen kadınların yaş gruplarına dağılımı.	27
8- DZHP takip edilen kadınlara ait örneklerde <i>C trachomatis</i> pozitifliğinin yaş gruplarına dağılımı.	27
9- En az bir örneğinde <i>C trachomatis</i> hedef DNA dizileri tespit edilen DZHP’de takip edilen kadınların yaş gruplarına dağılımı.	28
10- DZHP takip edilen kadınlara ait örneklerde <i>N gonorrhoea</i> pozitifliğinin yaş gruplarına dağılımı.	28
11-DZHP takip edilen hastalardaki enaz bir örnekte <i>C trachomatis</i> pozitifliği görülen kadınların yaş gruplarına dağılımı .	29
12-En az bir örneklerinde hedef DNA dizileri tespit edilen kadınlarda pelvik muayene bulguları.	30

KISALTMALAR DİZİNİ

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık	CYBH
Dünya Sağlık Örgütü	DSÖ
Nükleik Asit Amplifikasyon Testi	NAAT
Neonatal İnklizyon Konjuktivit	NİK
Lenfogradüloza Venerum	LGV
Deoksiribonükleik Asit	DNA
Ribonükleik Asit	RNA
Trachoma İnklüzyon Konjuktivit	TRIC
Major Dış Membran Proteini	MOMP
Elementer Cisimcik	EC
Retiküler Cisimcik	RC
Adenozin Difosfat	ADP
Adenozin Trifosfat	ATP
Ligaz Zincir Reaksiyonu	LCR
Lipopolisakkarit	LPS
Human Leukocyte Antigen	HLA
Center Diseases Control	CDC
Amerika Birleşik Devletleri	ABD
Enzym Linked İmmunosorbent Assey	ELİSA
Enzim İmmünoassey	EİA
Lipooligosakkarit	LOS
Food And Drug Administration	FDA
Human ImmunodeficiencyVirus	HIV
Human PapillomaVirus	HPV
Polymerase Chain Reaction	PCR
Pelvik inflamatuvar hastalıkları	PID
Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Polikliniği	AKDHP
Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği	DZHP

ÖZET

Endoservisitli ve normal kadınlarda servikal sürüntü ve ilk akım idrar örneklerinde Polimeraz zincir reaksiyonu ile *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* sıklığının araştırılması

Kadın genitoüriner sistem infeksiyonlarında endoservikal sürüntü ve ilk idrar örnekleri kullanılarak *C trachomatis* ve *N gonorrhoea*'nın PCR yöntemi ile tanısında örneklerin duyarlılık, özgüllük ve kabul edilebilirliklerini tespit amacı ile planlanan çalışmada 267 kadına ait örnekler değerlendirilmiştir. Örnek alınan kadınların %56.5 oranı ile 30-39 yaş grubunda yoğunlaştıkları görüldü. AKDHP'de takip edilen kadınlara ait idrar örneklerinde In-house PCR'ın, PCR ile tanı için referans materyal olan endoservikal sürüntü örnekleri sonuçları baz alındığında, duyarlılık, özgüllük ve kabul edilebilirliği, sırası ile; %81.25 , %81.8 ve %86.77 olarak tespit edilmiştir. *N gonorrhoea* için bu oranlar %100 olduğu, DZHP'de takip edilen kadınlara ait duyarlılık, özgüllük ve kabul edilebilirliği, sırası ile; %64.3,%92.3 ve %86.77 olarak tespit edilmiştir. *N gonorrhoea* için bu oranlar idrar örneklerinde de %100 bulundu. Bu sonuçlara göre CYBH'ların en önemli iki patojeni ve konvansyonel kültür yöntemleri ile tanısında zorluk çekilen *C trachomatis* ve *N gonorrhoea*'nın PCR bazlı yöntemlerin hızlı,kolay,ucuz ve yüksek duyarlılıkta olduğu ve ilk idrarın servikal sürüntü örneklerine benzer duyarlılıkta ancak hasta için daha rahat olması sebebiyle tercih edilebileceği görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: C trachomatis ,N gonorrhoea,ilk idrar ,endoservikal sürüntü örnekleri ve PCR.

ABSTRACT

The detection of the incidence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae from endocervical swab and first void urine specimen by PCR in women with endoservitis and healthy one.

In this study 267 women with genitourinary infections we evaluated endocervical smears and urine samples to determine the specificity, sensitivity and acceptability of these samples at the diagnosis of C.trachomatis and N.Gonorrhoea using PCR technique. Women's mean age was 30-39 years with a rate of 56.5 %. When we compare In-house PCR in urine samples with reference material for the diagnosis of endocervical swab specimens by PCR , the sensitivity, specificity, and acceptability were, 81.25% , 81.8% and 86.77% respectively in AKDHP. The ratio for N.Gonorrhoea was 100 % and whom applied to DZHP, the sensitivity, specificity and acceptability of the samples: 64.3% ,92.3% ve 86.77% respectively. When we assessed the urine samples the detected rate for N.Gonorrhoea was 100% either. According to these results, in sexually transmitted diseases two most important pathogens, C.trachomatis and N.gonorrhoea which are difficult to diagnosis with conventional culture methods, because of more comfortable for the patients PCR-based methods are seen to be preferred to urine samples of cervical swab which have similar sensitivity, although these methods are fast, easy, inexpensive, and highly sensitive.

Key Words: C.trachomatis , N.Gonorrhoea, first urine,endocervical smears and PCR.

1. GİRİŞ

Prevalans oranı, yeni vaka ve tedavi edilmiş vaka ile re-infeksiyon sayıları arasındaki oranın kıyasına bağlı olarak bölgesel değişiklikler göstermekle beraber, özellikle kontrolsüz cinsel ilişkiye girebilen gruplar başta olmak üzere, tüm dünyada bütün sosyal gruplarda oldukça yüksek olan cinsel yolla bulaşan hastalıklar, I. basamak hekimlikte travmalardan sonra, en sık karşılaşılan sağlık problemleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Partner sayısındaki artış ve cinsel aktiviteye başlama yaşının düşüklüğü her iki cinsiyet grubunda da insidans artışını etkileyen en önemli risk faktörleridir. Bir çok batılı ülkede CYBH'ların insidansı 15-24 yaş grubunda yer alan gruplarda tepe noktaya ulaşmaktadır. ABD'de her yıl yaklaşık olarak 18.9 milyon CYBH görülürken vakalarının % 48'ini, ki yaklaşık olarak 9.1 milyon hastayı, 15-24 yaş grubundaki genç yetişkinler oluşturmaktadır. CYBH'lar genç yetişkinlerde oluşturdukları inflamatuvar karakterli primer sağlık problemlerinin yanı sıra; ciddi, bazen irreversible özellik gösteren, sekonder komplikasyonları, sosyal problemler ve ciddi ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. CYBH'nın halk sosyal güvenlik kurumlarına maliyetinin ABD'de yaklaşık olarak 6.5 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık olarak 340-350 milyon yeni CYBH vakası görülmekte, bu olgulardan tanı alamayan, uygun olmayan veya gecikmiş tanı ve tedavi alanlarda, tubal infertiliteden, genital adenokarsinomalara kadar değişen ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Yine CDC'nin verilerine göre A.B.D' de her 4 kişiden birisinde, bir başka ifade ile toplumun % 23.90'ında yani 65 milyon kişide tedaviye cevap alınamayan bir CYBH görülmektedir. Son yıllarda genital mukozada ülseratif lezyonların oluşumuna yol açan şiddetli inflamasyon ile seyreden C trachomatis, N gonorrhoea ve T pallidum gibi, bakteriyel kökenli CYBH'nın, HIV enfeksiyonu için kolaylaştırıcı faktör olarak rol oynadıkları tespit edilmiştir. Bu bağlamda kadınlarda klamidyal enfeksiyonların % 70-75'i ile gonoreenin en az % 50-60'ının asemptomatik olarak seyretmesi, bu oranların kadınlar kadar yüksek olmasa da erkeklerde de benzer bulunması, bulaşın, reaktivasyon ve re-enfeksiyonların ve artmış inflamasyonla birlikte seyreden tedaviye cevap alınamayan ciddi komplikasyonların oranını artırmaktadır. Gelişmekte olan

ülkelerde ise CYBH'ların önemi hakkında kantitatif güvenilir verilere ulaşmak, bu ülkelerdeki laboratuvar şartlarının ve raporlama sistemlerinin uygunsuzluğu sebebiyle zordur. Ancak özellikle sahra altı Afrika ve güneydoğu asya ülkelerinde artmış HIV insidansı bu ülkelerde global olarak CYBH'ların ne kadar ciddi boyutlarda olduğunu göstermektedir. Bu veriler sadece HIV değil ancak genel anlamda CYBH'ların önemli bir problem olduğunu, korunma, kontrol ve tedavi çabalarının öncelikle CYBH'lar üzerinde yoğunlaşması gerektiğini de ortaya koymaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde kadın hakları ve kadının kendisini ifade edebilme yeteneğinin de sınırlı olması, tanı amaçlı yöntemlerin sensitivitesinin düşük olması, örnek almada ve raporlamada yaşanan zorluklar, CYBH'ların tanı ve tedavilerinin iyice güçleştirmekte ve komplikasyon görülme riskini artırmaktadır. DSÖ bu gibi ülkelerde, klinik ve laboratuvar tanıdaki bu güçlükleri göz önüne alarak, 1990'lı yılların başlarında etyolojik tanı ve tedaviden ziyade sendromal tanı ve tedavinin uygulanmasını önermiştir. Bu yöntemle hastanın klinik yakınmaları ve fizik bulgular dikkate alınarak CYBH tedavi edilmekteydi. Ajan bilinmediği gibi muhtemel ajana etki edecek antibiyotiklere direnç konusu da sorgulanmıyordu. Laboratuvar imkanlarının yetersiz olduğu ülkelerde hastayı tekrar görme mecburiyetini de ortadan kaldıran sendromal yaklaşım, laboratuvar testlerine bağlı ekonomik kayıpları da önemli ölçüde azaltmaktaydı. Ancak bu yöntem ile olgu bazlı bir kontrol sağlanabilmişken, toplum bazlı bir prevalans azalması sağlanamadığı gibi nonspesifik antibiyotik kullanımına bağlı olarak özellikle *N.gonorrhoea* izolatlarında ciddi direnç gelişimleri gözlenmiştir. Diğer taraftan son yıllarda tanı testlerinde yüksek duyarlılık ve özgüllükteki moleküler tekniklerin kullanılması, hastaya acı vermeden non-invaziv yöntemlerle alınan örneklerin tanı amaçlı kullanılabilmesi, antibiyotik duyarlılık kaybına yol açan mutasyonların kısa sürede bu yöntemlerle tespit edilebilmesi, sendromal yaklaşımından daha rasyonel olan etken bazlı yaklaşımı yeniden önemli hale getirmiştir. Yine bu yöntemlerin yaygın kullanılması ile CYBH etkenlerinin toplumlardaki prevalansları ve insidansları ile yol açtıkları komplikasyonların spektrumu daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada, CYBH içerisinde yüksek morbiditeye sahip *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoea*'nın in-house multipleks-PCR yöntemi ile tanısında, ilk idrar ve servikal sürüntü örneklerinin duyarlılıklarının tespiti amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Cinsel yönden aktif kadınlarda sıklıkla asemptomatik seyreden ancak reinfeksiyon ve reaktivasyonlara bağlı olarak, PID, ektopik gebelik, tubal infertilite gibi daha ciddi sıklıkla irreversible komplikasyonlara yol açabilen *C. trachomatis* ve *N.gonorrhoea* aynı zamanda laboratuvar tanılarında da sıkıntı yaşanan iki önemli cinsel yolla bulaşan patojendir. İn-vitro şartlarda üretilmelerinde yaşanan güçlük, hastada oluşan antikorların diagnostik öneminin düşük olması bu patojenlerle oluşan hastalıkların tanısında DFA ve nükleik asit amplifikasyon bazlı (NAAT) moleküler testlerin kullanımını zorunlu hale getirmiştir. Bu bağlamda in-house-PCR uygulamalarının yanı sıra, TMA, SDA, LCR ve QCR gibi multipleks, ticari otomatize sistemler bu mikroorganizmaların sebep olduğu cinsel yolla bulaşan hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılmıştır. Yöntemlerin sensitivite ve spesifiteleri birbirine yakın olarak bildirilmiş, tercih büyük ölçüde örnek sayısı, mevcut alt yapı ve personelin birikimine bırakılmıştır. Ancak pelvik muayede örnek alınması hastanın örnek vermesini zorlaştırdığı için, hasta konforunu gözeterek daha basit, pelvik muayenesini gerektirmeyen örnekleme yöntemleri üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Tanıda endoservikal veya daha rahatsız edici olan üretral sürüntü örneklerine alternatif olarak, ilk idrar veya kadınlarda pedlerin kullanımının kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllükte olduğu bir çok çalışmada iddia edilmiştir.

2.1.C.trachomatis

İnsanlarda genitooküler infeksiyonlara sebep olan *C.trachomatis* tüm dünyada cinsel yolla bulaşan patojenler arasında en sık rastlanan etkidir. Her yıl yaklaşık olarak 99 milyon epizotun görüldüğü klamidyal genital infeksiyonlar kadınların % 50-70'i ile erkeklerin %30-50'sinde asemptomatik seyreder. Fizik muayenede kadınlarda mukoid akıntı, servikal kızarıklık, ektopi ve erozyon bulguları karakteristiktir. Akut infeksiyon tablosu, tanı ve tedavi problemleri sebebi ile kronik infeksiyona veya reaktivasyonlara sebep olarak endometrit, salpenjit, PID, ektopik gebelik ve tubal faktör infertilite gibi pelvik infeksiyonları ve irreversible komplikasyonları ile

seyredebilir. *C.trachomatis*'in neden olduğu infeksiyon hastalıklarının sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişkenlik gösterir¹. Pelvik inflamatuvar hastalıklar olarak adlandırılan pelvisin akut iltihabi hastalıkları sonrasında ortaya çıkan postinflamatuvar sekeller, infertilite ve ektopik gebeliğin major sebepleri arasındadır. Bu hastalıklarda özellikle *M. hominis*, *C. trachomatis*, ve *N. gonorrhoeae* spesifik etyolojik ajanlar olarak görülmektedir. Puerperal sepsis ve septik düşükte *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Clostridium welchii*, *Staphylococcus aureus*, anaerob streptokoklar ve bakteroidler etken olarak bulunabilir. Genital sistem enfeksiyonlarının spesifik ajanını ortaya çıkarmak amacı ile normal vajina florasının incelenmesi, endojen kaynaklı patojenler kadar, cinsel ilişki ile bulaşan ekzojen kaynaklı patojenlerin de saptanmasını mümkün kılar. Bu patojenlerin saptanması ile ileride oluşabilecek, yukarıda sayılan ciddi sekeller önlenir. Reaktif artrit olgularının önemli bir bölümü cinsel temasla bulaşan hastalıklar sonucunda gelişmektedir.Son 20 yılda yapılan çalışmalar en önemli etkenin *C. Trachomatis* olduğunu göstermektedir.^{2,21,24}.

2.1.1.Tarihçe

İnsanlık tarihi kadar eski olan hiperendemik trahom, klinik ve epidemiyolojik açıdan bu günkü bilgilerimize oldukça yakın olarak antik çağlarda, Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Hipokrat yaz aylarında sineklerle gözden göze bulaşan ve trişiryazis ve pannus tabloları ile seyreden ve endemik özellik gösteren göz hastalığını tarif etmiştir. Ancak trahom ve sebep olduğu kalıcı körlükle ilgili problemi tanımlayan belgelere milattan önce 27.yüzyıla ait Çin ve 19. yüzyıla ait Mısır yazıtlarında rastlanmaktadır. Uzun yıllar sadece oküler infeksiyonlarla ilişkilendirilen, *C trachomatis* infeksiyonlarının gerçek spektrumu 19.yy'ın son çeyreği ile 20.yy'ın başlarında genital enfeksiyonlarla *N gonorrhoea* arasındaki ilişki ve gonokoksik neonatal inklüzyon konjuktiviti (NİK) ile non-gonokoksik inklüzyon konjuktiviti etyolojisinin araştırıldığı yıllarda anlaşılmaya başlamıştır. Klamidya tanımı ilk kez 1907 yılında Halberstaedter ve von Prowazek'in NİK'li ve trahomlu hastaların konjunktival sürüntüleri ile maymunlarda deneysel olarak oluşturdukları konjuktivitten yaptıkları kazıntılarında elde ettikleri örnekleri Giemsa ile boyayarak intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerini göstermeleri ve bunları bir protozoon'a benzetererek Chlamydiazoae adını vermeleri ile Tıp literatüründe yerini almıştır.

Klamidya Yunanca “chlamys” sözcüğünden gelmekte, çevreyi örten bir perdeyi veya pelerini tanımlamakta ve hücre nükleusu çevresini kaplayan bir vakuol içerisinde üreyen klamidyal popülasyonu tanımlamaktadır. Daha sonra bu yapının bir protozoona ait olmadığı anlaşılmış ve bu intrastoplazmik cisimcik Chlamydial inklüzyon olarak literatüre yerleşmiştir. Klamidya genusuna ait bilinen bir diğer önemli CYBH etkeni olan Lenfogradüloza venerum (LGV) ise ilk kez 1913 yılında Durand, Nicolas ve Favre tarafından tanımlanmıştır. Frei, 1925 yılında bulduğu deri testi ile LGV'ü sifilizden ayırt etmiştir. Genital sistemde hastalık oluşturan diğer suşlarının izolasyonu ise ilk kez 1959 yılında Jones, Collier ve Smith tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu izolasyon, *C. trachomatis* kökenli göz hastalığı ile doğan bir bebeğin annesinin serviks epitelinden yapılmıştır.^{3,10,25}

2.1.2.Sınıflandırma

Mecburi hücre içi parazitleri olmaları sebebiyle uzun süre viruslar içerisinde sınıflandırılan klamidyal Stainer ve Wolf tarafından (1917) virüsler ve bakteriler arasındaki farklılıkların şematize edilmesinden sonra hem DNA hem RNA ihtiva etmeleri, ribozomlarının olması, ortadan ikiye bölünerek çoğalmaları ve antibiyotiklere duyarlılıkları dikkate alınarak, bakteriler içerisinde Gram negatif bakterilere yakın özel bir grup olarak sınıflandırılmışlardır⁴.

Klamidya cinsi Chlamydiales takımının Chlamydiaceae ailesi içinde tanımlanmıştır. Ailenin Chlamydia olarak tanımlanan tek genusu ve bu genusunda antijenik yapılarına, intrasellüler inklüzyonlarına, sulfonamidlere duyarlılıklarına ve yaptıkları hastalıklara göre bir birlerinden ayrılabilen *C.trachomatis*, *C.pecorum*, *C.psittacii*, ve *C.pneumoniae* olarak tanımlanan dört türü tanımlanmıştır. Ancak son yapılan sınıflandırma çalışmalarında Klamidya genusu dışında Chlamydia adlı II. bir genus oluşturulmuş, *C. trachomatis* dışındaki diğer 3 tür bu genusa dahil edilmiştir. *C. trachomatis* ve *C.pecorum* dışındaki diğer türler insanlarda hastalık oluştururken *C.pecorum* tek tırnaklılarda hastalık oluşturmaktadır. İnsanlarda görülen genitooküler ve oküler enfeksiyonların major ajanı olan *C. trachomatis* türü de biyolojik farklılıkları dikkate alınarak kendi içerisinde *C.trachomatis* biyovar Trachoma Inklüzyon Konjunktivit TRIC, *C.trachomatis* biyovar lymphogranuloma venereum LGV ve *C.trachomatis* biyovar mouse pneumonitis Mopn olmak üzere 3 biyotipe, MOMP

üzerinde yer alan antijenik epitoplara göre de A'dan K ya kadar isimlendirilen 18 serotip bulunur. C.trachomatis TRIC biyotipinde yer alan suşlar oküler ve genitooküler patojenler olup trahoma ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara yol açarlar. Bu biyotipin A, B, Ba, C, D serotipleri hiperendemik trahomdan sorumlu iken Da, E, F, G, H, I, Ia, J, K, serotipleri yenidoğanda genitooküler inklüzyon konjunktivite yetişkinlerde de yüzme havuzu inklüzyon konjunktiviti olarak adlandırılan konjunktivite sebep olurlar. LGV biyotipinde yer alan suşlar ise serolojik olarak L1, L2, L2a ve L3 serotipleri içine alırken, aynı adla anılan ve inguinal lenf nodlarının hipertrofisi ile karakterize, daha seyrek görülen CYBH yol açarlar^{3,10,25}.

2.1.3.Morfoloji, Boyanma ve Üreme Siklusu

Klamidyalarda 250-1000 nm çapında, sferik yapılarıdır. Son derece özelleşmiş bir hayat siklusları olup bu siklusda 2 temel yapı görülür. Bunlardan birisi 250-350 nm çapındaki, infektif DNA yönünden zengin, metabolik yönden inaktif, çoğalmayan elementer cisimcik (EC), diğeri ise enfekte bir hücredeki klamidyal popülasyonu temsil eden, RNA yönünden zengin, metabolik yönden aktif çoğalabilen 650-1000 nm çapındaki non-infektif reticulate cisimcik (RC)'tir^{4,8,10,28}.

Klamidyalarda, endositoz yolu ile enfekte ettikleri duyarlı hücrelerin sitoplazmalarında inklüzyon oluşturarak ürerler. Hücre dışı infektif form olan EC duyarlı konak hücreye yapışır. Bu yapışmadan reseptörlerinmi yoksa bakteri yüzey proteinlerininmi sorumlu olduğu tam olarak açıklanamamaktadır. Bakteri hücreye fagositoz, pinositoz veya reseptöre bağlı endositozla girer. Hücre dışı EC yaklaşık 350 nm çapındadır. Hücre içerisine girdikten sonra aktif çoğalan form olan 800-1000 nm çapındaki RC'lere dönüşürler. Bakteriler konakta yüksek enerjili fosfat ATP ve ATPaz depolar. Bu yüzden enerji paraziti olarak bilinirler. Aynı zamanda aminoasitlere de ihtiyaç duyarlar. Hücre içerisine alınan EC de değişimi başlatan ilk metabolik olay ATPaz aktivasyonu ve sisteinden zengin proteinler arasındaki disülfid bağlarının parçalanmasıdır. Bu bağlardaki redüksiyon EC-RC dönüşümün başlangıcındaki anahtar faktördür. Bu dönüşüm endositozdan 7-8 saat sonra gerçekleşir. RC, ozmotik olarak stabil değildir ve enfekte etme yeteneği yoktur, ikiye bölünerek çoğalır ve endozomların içeri doldurur. İnfeksiyonun başlamasından ortalama 18-20 saat sonra hücre stoplazmasının 2/3'ünü kaplayan inklüzyon, konak

hücre metabolizmasının yetersizliğini algılar ve RC'ler yeniden EC'e dönüşürler. Daha sonra inklüzyon membranı köken aldığı stoplazmik membrana bağlanır, membranda açılan delikten EC ler yeni bir duyarlı hücreyi infekte etmek üzere hücre dışına salınırlar. Bu ekzositoza benzer bir süreçtir. Kimyasal kompozisyonunun %35 protein,%40-50 lipid olduğu,lipidlerin büyük çoğunluğunu fosfolipidlerin oluşturduğu bildirilmiştir^{3,10,25}.

Bu cins içinde yer alan dört türün inklüzyon morfolojisi, antibiyotiklere duyarlılığı, konak hücre seçimi farklıdır. *C.trachomatis*'in tüm suşları sülfonamitlere duyarlı iken, *C.pneumoniae* ve *C.psittaci*'nin çoğu suşu dirençlidir. Yalnız *C.trachomatis*'in inklüzyonları glikojen içerir ve iyodin ile boyanır. Bu bakterilerde Gram reaksiyonu negatif olup, tanı için anlam taşımamaktadır. Elementer ve retiküler cisimler Giemsa, Macchiavello ve Castanade yöntemleriyle boyanır. Giemsa ile EC mor, RC hücre sitoplazması mavi renge boyanır. Macchiavello boyasıyla EC kırmızı lugol solüsyonu ile bütün inklüzyon cisimcikleri esmer kahverenginde görünürler. Floresan ve akridin oranj boyama yöntemiyle, DNA'nın fazlalığından EC sarı-yeşil, RC ise daha fazla RNA içerdiğinden kiremit rengindedir^{3,10,25}.

2.1.4.Klamidyal genom

Klamidyalarda da genetik bilgi mikoplazmalar hariç diğer prokaryotlardan daha küçük olan 1.042.519 bp büyüklüğündeki DNA da kodlanır. Gende 660 ORF bulunur. Ayrıca *C.trachomatis* türlerinin çoğunda 7510bp büyüklüğünde bir kriptik plazmid yer alır. Bazı suşlarda plazmid zaman içerisinde kaybolur ve geri kazanılabılır. *C.pneumoniae*'nin ekstrakromozomal genetik materyali yoktur.

2.1.5.Metabolizma

Klamidyalarda metabolizmaları için gerekli yüksek enerji bileşiklerini sentezleyecek yeterli enzimleri olmadığından konak hücrenin ADP ve ATP'sine ihtiyaç duyarlar. Konak hücrenin yüksek enerji kaynaklarını kullanarak replike olurlar. Bu sebeple bunlara 'yüksek enerji paraziti' denir. Enerji metabolizmalarındaki defektleri nedeniyle klamidyalarda yalnız canlı hücrelerde çoğalırlar. Kendileri için

gerekli aminoasit ve nükleotidleri konak organizmadan sağlamaktadırlar. Klamidyalar özel hücre kültürlerinde, embriyonlu yumurta sarı kesesinde ve deney hayvanlarında üretilebilirler^{8,25}.

2.1.6. Antijenik yapı ve İmmünoloji

Klamidyalar hücre duvarında çok sayıda antijenik determinant bulunur. Bu determinantların önemli bir bölümü protein yapısında olup hücre duvarında yer alır⁵. Klamidyalarda hücre duvarında beş stabil bölgenin arasına yerleştirilmiş sirküler protein yapıda dört değişken bölge yer alır. Bu değişken bölgeler klamidyalardaki serolojik identifikasyonda kullanılan cins, tür, alt tür ve serovar spesifik antijenik epitoplara kodlar ve diagnostik öneme sahiptir. Son zamanlarda MOMP geninin (OMP1) nükleotid dizilimine göre serovarlar arasında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bu, trahomon, genital infeksiyonunun moleküler epidemiyolojisinin tanımlanmasında önemlidir. Cins spesifik epitoplara MOMP'deki 60 kD ağırlığındaki CRP ve 60 kD ağırlığındaki ısı şok proteini 60'da (heat shock protein, HSP60) gösterilmiştir. Ancak baskın cins spesifik epitoplara KBR ile gösterilen 2-keto,3 deoxycutalonic asit yapısındaki lipopolisakkaritlerdedir. Cins özgül antijenler ısıya, nükleazlara ve proteinazlara dirençlidir.

C.trachomatis enfeksiyonları esnasında hastada humoral ve sellüler tipte immün cevap gelişmektedir. Humoral tip immün cevapta serumda klamidyal dış membran proteinleri ve LPS'lere karşı dolaşımda IgG, IgM, IgD ve IgE türü antikorlar, lokal salgılarda ise IgA ve IgG türü antikor cevabı görülmektedir. LPS antijenler, dolaşımdaki monositler, doku makrofajları gibi antijen sunan hücreler tarafından yüzeyde bulunan IgM reseptörleri ile tanınırlar ve ilk açığa çıkan cevap, bu antijenlere karşı oluşan immün cevap olup kısa sürelidir. LPS'lerin bol miktarda eksprese edilmesi halinde antijen sunan hücre MHC veya HLA yarıkları ile eksprese edilerek IgG başta olmak üzere diğer immünglobülin türleri cevabına da sebep olabilirler^{4,10,25}.

2.1.7.Klamidyal İnfeksiyonların Histopatolojisi

C.trachomatis'in inflamasyon ve doku hasarı yapma mekanizması tam olarak anlaşılammıştır³. Klamidyalar kadınlarda prepübertede ektoserviksi, vulvovajeni, pübertede ise endoserviks, endometrium ve salpingsleri döşeyen skuamoz veya pseudoskuamoz epitel hücrelerini, erkeklerde ise, distal üretradan başlayarak epididimis'e kadar uzanan yolu örten benzer yapıdaki hücreleri infekte ederler⁴. Karakteristik histopatolojik bulgular mono nükleer infiltrasyon, milier apseler gelişimi ile granüler formasyonudur. Daha sonra bu apseler nekrotik hal alır³.

2.1.8.Klamidyal İnfeksiyonların Epidemiyolojisi

C.trachomatis biovar TRIC oküler ve okülojenital hastalıklara neden olur. Bulaşma genellikle infekte el veya havlu mendil gibi göze temas eden materyaller, hiperendemik bölgelerde sinekler, seksüel temas ve maternal kanal doğum esnasında göze temas veya havuzlardan göze temas şeklinde olmaktadır. Oküler trahom yapan suş gözden göze parmaklar, havlu, mendil gibi eşyalar ve uçan sineklerin ayakları ile mekanik olarak taşınmaktadır. İnklüzyon kojunktivit infeksiyonunun gözden göze geçmesi nadirdir. İnfeksiyon yenidoğanın gözüne annenin genital yolundan bulaşmaktadır. İnfekte kadın ve yenidoğan ile temas eden sağlık personeline hastalık geçebilmektedir. infekte kişilerin genital yolundan gelen salgılarla yüzme havuzu sularından infeksiyon sağlam kişilere bulaşabilir. Dünyada 500 milyon insan trahomludur ve bunların 7-9 milyonunda körlük oluşmuştur. Ayrıca yenidoğan pnömonisi, infertilite, ektopik gebelik ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi genital sistem infeksiyonlarına neden olmaktadır. Tubal etkileri nedeniyle gelişmiş ülkelerde tubal infertilitenin en sık sebebidir.Uluslar arası bir takip ve raporlama olmadığı için güvenli epidemiyolojik bilgiler yoktur. Ancak, Center Diseases Control (CDC) tahminlerine göre her yıl dört milyon yeni *C.trachomatis* infeksiyonu vakası oluşmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) seksüel aktif kadınlarda bu oran ortalama %15 iken, seksüel aktif asemptomatik erkeklerde ortalama % 10 oranında görülmektedir. LGV dünyanın her yerinde görülen bir hastalıktır. Hastalığın başlıca kaynağı erkek homoseksüeller olup, Afrika ve Güney Amerika'da yaygındır. Akut LGV erkeklerde, asemptomatik LGV ise kadınlarda daha sık

görülmektedir³.Türkiye’de semptomlu hastalarda *C.trachomatis* pozitifliğinin araştırıldığı yayınlarda kadınlar’da bu oran %2.1 ile %25 arasında değişmekte olduğu belirtilmektedir.Verapol Chandeying ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Tayland’lı 1011 kadın incelenmiş ve *C.trachomatis* oranı %17,6 bulunmuştur. Siren Haugland ve arkadaşları tarafından 600 hastada 1809 örnekleme yapılmış bir çalışmada en sık görülen grubun 235 hasta (%39) ile 20-22 yaş arasında olduğunu, L Falk ve arkadaşları, 171 C.Troch.’ li hasta incelenmiş Ortalama yaşı 21olarak bulmuşlardır^{1,3,10,21,23,26,28,30,31}.

2.1.9.Klamidyal İnfeksiyonların Laboratuvar Tanısı

C.trachomatis infeksiyonları arasında sadece trahom hastanın klinik ve fizik bulguları ile epidemiyolojik veriler dikkate alınarak klinik de konulabilmektedir. Buna karşılık kadınlarda endoservikal fragilite, mukopürülan akıntı ve servikal ektopi tanı koydurucudur⁴. Trahom dışındaki diğer klamidyal infeksiyonların kesin tanısı laboratuvar da ya mikroorganizmanın veya antijenlerinin; konjuktiva, genital sürüntü veya ilk idrar örnekleri gibi klinik materyaldeki varlıklarının; hücre kültüründe üretme, DFA EIA veya PCR yöntemi ile gösterildiği direkt yöntemlerle veya hasta serumunda klamidyal antijenlere karşı oluşan spesifik antijenlerin gösterildiği, ELISA, IFAT veya KBR gibi indirekt yöntemler kullanılarak konulmaktadır. Klamidyal genitoüriner sistem enfeksiyonlarında ilk idrar veya vulvo-vaginal sürüntü örneklerinde moleküler yöntemler yardımı ile klamidyal genoma ait spesifik hedef dizilerin gösterilmesinin, endoservikal veya üretral sürüntü örneklerinden hedef dizilerin gösterildiği testlerle benzer duyarlılık ve özgüllükte olmasının yanı sıra non-invaziv olup pelvik muayenesinin gerektirmemesi gibi hasta konforu açısından da sağladığı avantajlar sebebi ile daha yüksek kabul edilebilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Endoservikal ve üretral sürüntü örneklerinden eş zamanlı olarak klamidyal ve gonokok DNA’sındaki hedef dizilerin çoğaltılabildiği otomatize veya yarı otomatize sistemlerde örnek olarak idrarın da kullanılabilmesi büyük avantajdır. Nükleik asit amplifikasyon bazlı yöntemler ile örneklerdeki 01 fg yani 1 klamidyal cisimciğin tespiti mümkün olmaktadır. İdrar örneklerinden NAAT ile klamidyal infeksiyonların tanısında %50-99 oranlarında değişen duyarlılıklar bildirilmiştir. Vaginal sürüntü örnekleri ile yapılan çalışmalarda bu oran %75-100 olarak

bildirilmiştir. Örnek alınmasındaki duyarlılık, hastanın yaşı ve semptomlar ile inflamasyonun duyarlılıklar üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Gerek endoservikal ve üretral sürüntü gerekse vulvo-vaginal sürüntü örneklerinde NAAT'lerinin sensitivitesinin inflamasyonun şiddeti ile paralellik gösterdiği, benzer şekilde idrarda lökosit esteraz aktivitesi tespit edilen hastalara ait örneklerde duyarlılığın arttığı bildirilmiştir. Bu duyarlılık artışının inflamasyonun hemoglobinin klamidyal üreme üzerine olan inhibitör etkisini baskılamasından ve yüksek pH'da klamidyalara daha kolay üreyebilme yeteneklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Klamidyal infeksiyonlu hastalarda periferik dolaşımda mononükleer hücre sayısında artış, sedimentasyon yükselmesi gibi non-spesifik kan bulguları görülür. Diğer bir test olan ve A.B.D.'de sık kullanılan mikroiimmüno floresan testidir. Bu test'te serovarların her birinin EC'i antijen olarak kullanılır ve organizmanın hücre duvar yapısına karşı oluşan antikorlar tespit edilir. Ticari olarak sunulan hızlı testler pratik yöntemler olmakla beraber duyarlılık ve özgüllükleri halen araştırılmaktadır^{3,25,26,27}.

2.1.10.Klamidyal İnfeksiyonların Dirençlilik

Klamidyalara ısı ile çabuk inaktive olurlar. İnfektiviteleri 60°C da 10 dakikada tamamen kaybolur. Ancak -50 ile -70°C de infektivitelerini yıllarca korurlar. Eter ile 30 dakika da, %0,5'lik fenol ile 24 saatte inaktive oldukları halde klorlanmış havuz suyunda 24 saat canlı kalırlar. Birçok antibiyotik klamidyalara replikasyonunu inhibe eder⁸.

2.1.11.Klamidyal İnfeksiyonlarında Korunma ve Kontrol

Klamidyal semptomatik infeksiyonlu ve asemptomatik taşıyıcılar tedavi edilerek, şüpheli kişilerle cinsel ilişkide kondom ve germisidli vajinal köpükler kullanılması ve cinsel eş sayısının azaltılması sağlanarak korunmada başarı elde edilebilir. Yüzme havuzlarının klorlanması, inklüzyon konjunktivit infeksiyonlarının önlenmesinde önemlidir. Klamidyal infeksiyonların kontrolünde başarısızlık; birçok olguların asemptomatik oluşuna, tanıda uygulanan testlerin pahalı olmasına ve eşlerin

tedavi kurallarına uymamasına dayanmakta ve bu nedenle infeksiyonun insidansı artmaktadır. Korunma cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklarda olduğu gibidir. Cinsel eşler sağaltılmalı, toplum cinsel yolla bulaşan hastalıklar yönünden eğitilmelidir. Özellikle tedaviye dirençli erezyone kronik servisitli olgularda mutlaka *C.trachomatis* taraması önerilmektedir^{8,10,22}.

2.2.Neisseria Gonorrhoeae

Gonore hastalığının etkenidir. Cinsel temasla bulaşan hastalıkların en sık rastlanılanıdır. İnsan ve hayvanların mukoz membranlarından soyutlanabilir. Gonokoklar tıpkı meningokoklar gibi sadece insanda hastalık yapar. Organizma genel olarak cinsel yoldan bulaşır, yeni doğanlar, doğum sırasında infekte olabilir. Gonore erkekte genel olarak belirtili iken kadınlarda çoğunlukla belirtsizdir. Anorektal bölge ve farenks infeksiyonları tıpkı genital kanal infeksiyonları gibi organizma için bir kaynak olabilir. Mukoza hücresi yüzeilerine bağlanmaya aracılık edişi ve antifagositik olmasından ötürü pili en önemli virulans faktörlerini oluşturur. Pili gonokoklar genel olarak virulan iken pilisiz suşlar avirulandır^{8,9,32}.

2.2.1.Tarihçe

Gonore Hipokrat'dan beri bilinen bir genital infeksiyon olup, Latince de gonorrhoe, tohum akışı anlamında tanımlanmıştır. Neisser A. (1879) gonoreli hastaların cerehatında daima aynı tip kokların varlığına dikkat çekmiş, bunların infeksiyon ile ilişkilerinin olabileceğini ileri sürmüştür. Bu mikroorganizmanın saf kültürü 1885 tarihinde Bumm tarafından yapılmış ve gönüllülere inoküle edilerek bu mikroorganizmanın gonorenin etyolojik etkeni olduğu gösterilmiştir⁶.

2.2.2.Morfoloji Ve Boyanma Özellikleri

N.gonorrhoeae hareketsiz sporsuz Gram negatif boyanan oksidaz ve katalaz pozitif kapnofilik diplokoklardır⁴. Kültür besiyerinde oval veya kok şeklinde olabileceği bildirilmiştir. Bakteri oldukça dayanıksızdır ve kuruluk ısı,güneş ışığı,birçok dezenfektan, düşük yoğunlukta anyon varlığı gibi şartlarda, varlığında hızla ölür. 55 °C’ da 5 dakika, %1 fenole de 1-2 dakika dayanırlar. Alafranga tuvalet kapaklarında 18 saat, ıslak havluda 10-24 saat yaşayabileceği bildirilmiş olmakla birlikte bunlar istisna olarak kabul edilmelidir⁷. Adi besiyerlerinde üretilmezler. Thayer Martin besi yeri, Newyorkcity ağar ve Çikolatamsı ağar gibi zenginleştirilmiş, antibiyotik katkılı besiyerleri üretim amaçlı olarak kullanılmaktadır. Anilin boyaları ile kolay boyanırlar ve gram negatiftirler. Optimal üreme ısısı 37 °C’dır. Gonokoklar ilk kültürde çok yavaş üreme eğilimindedirler. Üretilmesi için ortamda yeterli nemin olması gereklidir. Kolonilerin görünüşü bazı dış membran proteinleri, yüzey pililerinin mevcudiyeti ve virulansa bağlı olarak değişir. Tip 1’den Tip 5’e kadar değişen koloni tipleri mevcuttur. Patolojik materyallerden izole edilenler ya Tip1 yada Tip 2 kolonileridir^{6,8,33}.

2.2.3.Antijenik Yapı

N. gonorrhoeae’nin antijenik yapısı oldukça karmaşıktır. Yüzeyinde en az 3 ana antijen bulunur. Bunlar;

1-Pilus antijenleri: Pili,pilin adı verilen benzer protein alt ünitelerinden oluşmuştur. *N. gonorrhoeae*’nin pilileri serolojik olarak heterojendir. Pililer *N. gonorrhoeae*’nin konak hücreye yapışmasında rol oynarlar ve bakteriyi fagositoza karşı korurlar. *N. gonorrhoeae* ‘nin pilileri antijenik varyasyona uğrar.

2-Lipopolisakkarit-Lipooligosakkarit(LOS): Dış membranında yer alan lipopolisakkarit, enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtında önemlidir. Serumun, bakterisidal işlevi ile bağlantısı olan esas yüzey antijenidir. *N. gonorrhoeae* lipooligosakkaritlerinde, LPS’de görülen tekrarlayan O antijenik yan zincirleri yoktur ve bu sebeple de molekül ağırlığı daha düşüktür. Gonokok enfeksiyonlarındaki toksisite daha çok LOS’un endotoksik etkilerine bağlıdır.

3-Dış Membran Protein Bileşenleri:

3.a.Protein I: Hücre duvarı birkaç protein içerir. Dış membran ağırlığının %60'ını protein oluşturur. Protein I'in moleküler ağırlığı ile *N.gonorrhoeae*'nin neden olduğu hastalığın tipi arasında bağlantı bulunmuştur. Düşük moleküler ağırlıklı Protein I içeren *N gonorrhoeae* suşları serumun öldürücü etkisine dirençlidir ve yaygın hastalık yaparlar. Yüksek moleküler ağırlıklı Protein I içerenler genellikle semptomatik genital infeksiyonlar yaparlar.

3.b.Protein II: Bu proteini içeren kökenler opak koloni yaparlar. *N. gonorrhoeae* kökenlerinin birbirlerine ve hücre yüzeyine yapışmasında rol oynar.

3.c.Protein III: Protein I ile por oluşumunda rol alır. IgG blokan antikorlarının esas bağlanma bölgesini oluşturur.

3.d.Protein H8: Aşı geliştirme çalışmalarında yararlanılabilecek yapılardır. *N. gonorrhoeae* ve *N.menengitidis*'te görülürken diğer neisseria türlerinde bulunmazlar^{8,33}.

2.2.4.Epidemiyolojik özellikler

Gonore ABD'de bildirilen infeksiyon hastalıkları arasında ilk sırayı alır ve gerçek rakamların bildirilenin iki katı olduğu düşünülmektedir. 1955'ten 1970 sonlarına kadar devamlı bir artış göstermiştir. Son yıllarda görülme sıklığında azalma vardır. Bunun nedeni korunma ve antibiyotiklerin rutin kullanımının artmasıdır. Gonore sıklığı çeşitli gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. 24 yaş altı, çok eşli, korunma yöntemleri uygulamayan, alt gelir grubundan, bekar, fahişe kişiler gonore açısından risk altındadır. Tedavinin ucuz ve kolay olmasına rağmen gonorenin hala sorun olmasının nedeni asemptomatik taşıyıcılığın sıklığıdır. Gonoreli olduğu bilinen eşlerle ilişkiye girmiş erkeklerde yapılan araştırmalarda asemptomatik infeksiyon oranı %40-79, kadınlarda %90 olarak bildirilmiştir. Bu olgular yayılma nedenidir. *N. gonorrhoeae* ana bulaşma yolu olan her türlü cinsel ilişki dışında; cinsel taciz, doğum sırasında infekte anneden maternal yol ile de bulaşır. Gonore'nin infekte kadından erkeğe tek cinsel ilişki ile bulaşma oranı %35, infekte erkekten kadına tek cinsel ilişki ile geçme oranı %50-60 olarak bildirilmiştir. Taşıyıcıların saptanması ve uygun tedavi en önemli mücadele yöntemidir^{7,8,32}.

2.2.5.Laboratuvar Tanısı

Gonore tanısı için infeksiyonun klinik özelliklerine göre materyal alınması gerekir. Cinsiyete hastaların cinsel uygulamalarına ve klinik görünümüne dikkat edilmelidir. Bu maksatla üretra akıntısı, endoserviks sürüntüsü, konjunktiva akıntısı, kan, anorektal sürüntü materyal olarak kullanılır. Son yıllarda kadınlarda vulvo-vaginal sürüntü ile her iki cinsiyet grubundaki hastalardan alınan ilk idrar örneklerinin, özellikle nükleik asit amplifikasyon bazlı testler için en az diğer örnekler kadar kaliteli ancak daha az invaziv ancak daha konforlu olması sebebi ile tercih sebebi olduğu bildirilmiştir. Bu materyallerden hem gonokoklar için özel besiyerine ekim yapılır, hem de preparat hazırlanarak gram boyası ile boyanır. Preparatta çok sayıda polimorf nükleuslu lökosit ve bu lökositlerin sitoplazmalarında fagosite edilmiş durumda birbirine bakan yüzleri düz veya hafif konkav gram negatif diplokokların görülmesi muhtemel bir gonokok infeksiyon tanısı koydurur⁶. *N.gonorrhoea* infeksiyonlarında NAAT tanıda hız, duyarlılık ve özgüllüğü artırmıştır. In-house PCR'ın yanı sıra LCR, SDA, TMA ve QCR gibi yarı otomatize ve otomatize sistemler ile süre 2 saate kadar düşürülmüş, duyarlılık ve özgüllük % 95-99'a kadar yükseltilmiştir. Bu sistemler ile aynı örnekten *N gonorrhoea*'nın yanı sıra eş zamanlı olarak *C trachomatis* hedef dizilerinin tespiti mümkün olmaktadır. NAAT ile tanıda örnek olarak endoservikal, üretral, ve rektal sürüntü örnekleri kullanılmaktadır. Son yıllarda vulvo vaginal ve ilk idrar örneklerinin de en az sürüntü örnekleri kadar yüksek duyarlılıkta sonuçlar ürettiği ve hasta konforu açısından tercih edilebileceği söylenmiştir. FDA'den kısa bir süre önce onay alan bir NAA bazlı tanı testinin sensitivitesi, endoservikal örnekler için %89-97; vulvo-vajinal örnekler için % 90-95 ilk idrar içinde % 65-93 olduğu bildirilmiştir. Junyong Fang ve arkadaşları adolesanlar üzerinde çalışmışlardır. 342 adolesan kadın çalışmaya alınmış ilk akım idrar ve servikal swap karşılaştırılmıştır. *N gonorrhoea* saptamada servikal swap %100 ilk akım idrardaise %88.6 olarak bulunmuştur.Endoservikal örnek alınamayan olgularda ilk akım idrar örneğinin kullanılabilceği belirtilmiştir. P. R. Kerndt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1129 hasta örneği PCR ile çalışılmış *N gonorrhoea* için ilk akım idrar ve servikal swap örneklemelelerinde her ikisinde de %100 bulunduğunu bildirmişlerdir^{6,8,17,29,32,33}.

2.2.6.Korunma ve Kontrol

Prezervatif kullanımı, diğer cinsel temasla bulaşan hastalıklarda olduğu gibi korunmada önemlidir. Hastalığın kontrolünde özellikle risk grubundakilerin asemptomatik taşıyıcılık açısından rutin olarak taranması, uygun tanı yöntemlerinin kullanılması,uygun antibiyotik seçimi,partner tedavisi ve tüm bunların uygulanabilmesi için halkın eğitimi çok önemlidir^{7,34}.

3-MATERYAL ve METOD

C.trachomatis ve *N gonorrhoea* servisitlerinin in-house-Multipleks PCR yöntemi ile tanısında ilk idrar örneklerinin endoservikal sürüntü örneklerine göre duyarlılığını tespit amacı ile planlanan çalışmada 267 kadına ait eş zamanlı alınan endoservikal sürüntü ve ilk idrar örnekleri in-house PCR yöntemi ile değerlendirilmiştir. İlk/ön idrar örnekleri, bir önceki idrar çıkarımından en az bir saat sonra, tercihen de günün ilk idrarı olacak şekilde, steril tüpler içerisine en az 15 ml olacak şekilde hastaya tarif edilerek toplanmış ve oda ısısında laboratuara transport edilmiştir. Aynı hastalardan pelvik muayenesi esnasında endoserviksten dakron swaplar yardımı ile epitelyum yüzeyinden en az 3 defa tam rotasyon yaptırılarak alınan örnekler 2SP transport sıvısı içerisine alındıktan sonra yine oda ısısında laboratuara transport edilmiştir. Örneklerden DNA ekstraksiyonu yapıldıktan sonra elde edilen kalıp DNA kullanılıncaya kadar -20 °C de saklanmıştır. Pelvik muayenesi esnasında endoservikal ektopi, mukoid veya mukoprülen akıntı, disüri varlığı ile endoserviks frajilitesi de gözlemlenerek klinik bulgulara kaydedilmiştir.

3.1. Kullanılan reagen ve solüsyonlar

3.1.1. 10xTE Solüsyonu

Tris-HCl (SIGMA T-3253): 1,576gr

EDTA (AMRESCO 0105-500): 0,372gr

(pH 7.6)

Ultra pure su ile 100ml 'ye tamamlandı.

3.1.2. 10xTBE Solüsyonu

Tris-base (SIGMA T-1503): 108gr

Borik Asit (MERCK 1.00165.0500): 55gr

EDTA (AMRESCO 0105-500): 7,44gr

(pH 8.4)

Ultra pure su ile 1000ml 'ye tamamlandı.

3.1.3. Taq DNA Polimeraz Enzimi

(Fermentas EP0402) 5U/ μ l

10X PCR tampon çözelti

25 mM MgCl₂

3.1.4. dNTP Karışımı

(25 μ mol her biri) (Fermentas R0181)

(2,5 mM herbiri, toplam 10mM)

dATP (100 mM): 25 μ l

dCTP (100 mM): 25 μ l -20°C' de saklandı

dGTP (100 mM): 25 μ l

dTTP (100 mM): 25 μ l

Distile su: 900 μ l

3.1.5. Etidyum Bromid

Etidyum bromid(Sigma E8751) (1000X, 5mg/ml): 0,5g

Distile su: 100ml

Işıktan korumak için aliminyum folyo ile kaplandı. +4°C' de saklandı.

3.1.5. DNA Marker

Gene Ruler 200bp DNA Ladder Plus (Fermentas SM0323)

Gene Ruler 100bp DNA Ladder Plus (Fermentas SM0323)

Gene Ruler 50bp DNA Ladder (Fermentas SM0323)

3.2.Örneklerden DNA Ekstraksiyonu

3.2.1.İdrar Örneklerinden DNA Ekstraksiyonu

İdrar örneklerinden DNA ekstraksiyonunda fenol-kloroform yöntemi kullanılmıştır. Oda ısısında laboratuara getirilen idrar örneklerinden 15 ml temiz santrüfuj tüplerine aktarılmış ve işlem aşağıdaki basamakları izleyerek tamamlanmıştır;

1-Santrüfuj tüplerindeki idrar örnekleri soğutmalı santrüfujde +4 C de 12.000 X g 'de 20 dakika çevirilmiş,

2-Süpernatant bir pipet yardımı ile dikkatlice alınarak uzaklaştırılmış, çöküntü -20C de 3 defa dondurulup çözülmüş

3-Son çözülmeyen sonra çökelti üzerine 500 µl SDS liziz buffer (50 mM Tris-EDTA pH 7.5, 1% SDS, 0.1 mg/ml proteinase K) ilave edilmiş ve örnek vortekslenerek homojen hale getirilmiş,

4-Suspansiyonu 55C'de 4 saat bekletildikten sonra 10 dakika kaynatılarak enzim aktivitesi inhibe edilmiş

5-Suspansiyon üzerine eşit miktarda fenol ve kloroform ilave edilmiş,

6-Daha sonra son karışıma eşit miktarda izopropanol ilave edilmiş ve son olarak DNA örnekleri %70 etanolle yıkanmış

7-DNA üzerine 50 µl bidistile su ilave edilerek kalıp DNA elde edilmiştir.

Örneklerdeki DNA miktarı spektrofotometrik olarak değerlendirilmiş ve sulandırılmalar 20-50 ng olacak şekilde bidistile su ilavesi ile ayarlanmıştır.

3.2.2.Endoservikal Sürüntü Örneklerinden DNA Ekstraksiyonu

2SP transport tamponu içerisinde laboratuara getirilen örneklerdeki swaplar, tüpler vortekslendikten sonra uzaklaştırıldı. Daha sonra tüpler 1000g de 20 dakika santrüfuj edildi. Santrüfuj sonrası süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra işlem aşağıdaki şekilde tamamlanmıştır.

1-Altta kalan pellet üzerine, 500µL 1x TE(10mM TrisHCl, 0.1 mM EDTA, pH7.5) tamponu eklenmiştir.

2-Daha sonra, ependorf tüpleri 100 °C'de 10 dakika ısı bloğunda tutulmuştur.

3-500µL bakteri süspansiyonu olan bu ependorflara, yaklaşık 150µL boncuk (sigma) konulmuştur.

4-10 rpm hızda 7 dakika Mickle (Mickle Tissue Disintegrator, Mickle Laboratory Engineering Co. Ltd.) cihazında mekanik lizise uğratılmıştır.

5-Daha sonra, 12000 x g hızda 10 dakika santrifüj edilmiştir.

6-200 µl süpernatant alınıp ve yeni bir ependorfa aktarma yapıldıktan sonra, spektrofotometrede (CHEBIOS s.r.l. Optimum-One UV-VIS Spectrophotometer) DNA kantitasyonu yapılmış ve örnekler, PCR ile amplifikasyon işlemine kalıp olarak kullanılmaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

3.3.In-House PCR Uygulanışı

DNA örnekleri ekstrakte edildikten sonra amplifikasyon reaksiyonu her bir kalıp DNA'dan 5 µl ilave edilmiş 50 µl reaksiyon karışımı içerisinde gerçekleştirildi.

10x PCR buffer	5 µl
3.5 mM MgCl ₂	5 µl
dNTP 200 µM	4 x 0.5 µl
Primer 0.5 mM	4 x 0.5 µl
Taq polymerase	2.5 U

DS ile 50 µl'ye tamamlandı.

Kullanılan primerler:

C trachomatis için;

KL 1 5' TCCGGAGCGAGTTACGAAGA 3'

KL 2 5' AATCAATGCCCGGGATTGGT 3'

N gonorrhoea için;

SL59 5' GTATTACCGCGGCTGCTGGCA 3'

SL67 5' TATCGGAACGTACCGGGTAGC 3'

Kriptik plazmid üzerinde yer alan 241 bp'lik bölgeyi tanıyan KL1 ve KL2 primerleri ile PCR işlemi yapılmıştır.

16srRNA bölgesinde yer alan 413 bp'lik bölgeyi tanıyan SL59 ve SL67 primerler ile PCR işlemi yapılmıştır.

Reaksiyon karışımı içeren ependorf tüpleri vortekslenerek karıştırıldıktan sonra amplifikasyon aşamaları termal döngü cihazında (APPLIED BIOSYSTEMS 2720 Termal Cycler) aşağıdaki döngü sırasına göre tamamlanmıştır. ,

Her iki mikroorganizma için amplifikasyon 40 siklusa tamamlandı.

Amplifikasyon şartlar:

	C trachomatis		N gonorrhoea
İlk denatürasyon	95 °C	5 dk	95 °C
Denatürasyon	94 °C	45 saniye	94 °C
Annealing	58 °C	1 dk	55 °C
Extention	72 °C	1 dk	72 °C
Son extention	72 °C	5 dk	72 °C

Amplifikasyon işlemi sonunda elde edilen ampikonlar C trachomatis ve N gonorrhoea hedef bölgelerin tespiti için % 1.8'lik agaroz jelde elektroforeze tabii tutuldu.

3.4. Agaroz Jel Elektroforezi

Amplifikasyon sonucu elde edilen DNA fragmentlerinin analizi için agaroz jel elektroforezi kullanılmıştır. PCR ürünleri; 5 µl ethidium bromide çözeltisi içeren %1,8'lik agaroz jelde, 100 volt'luk elektrik akımının uygulandığı, elektroforez işleminden sonra jel görüntüleme sistemiyle değerlendirildi.

Agaroz jel elektroforezi için jel, 1 x TBE içerisinde %1.8 oranında agaroz ilave edilerek karışım homojen berrak bulanıklık elde edilene kadar kaynatılarak elde edilmiştir. Oda ısısında yaklaşık 50-60°C'ye kadar soğuyan agaroz jel içerisine 5µg Etidyum Bromür eklenmiş, agaroz jel iyice karıştırıldıktan sonra, agar tablasına dökülmüştür. PCR, örneklerini yüklemek için gerekli olan kuyuları oluşturmak amacıyla, uygun olan tarak yerleştirilmiştir. Oda sıcaklığında katılaştıran jelden, tarak dikkatli bir şekilde çıkarılarak, içerisinde 1xTBE tamponu olan tank içerisine yerleştirilmiştir. Jel üzerindeki kuyulara, 10µL örnek ile 2µL loading buffer (Bio-Rad) karıştırılarak yükleme yapılmıştır. Örnekleri doğru bir şekilde değerlendirebilmek amacıyla, molekül büyüklükleri bilinen marker DNA'lardan jelde yer alan iki

kuyucuğa 12 μ L yüklenmiştir. Marker ve örneklerin yüklenmesinden sonra, tank güç kaynağına (Biorad) bağlanmıştır. Tankın güç kaynağı (LABNET International Power Station 300) alıştırılarak, 120 volt akım altında 30 dakika elektroforez işlemi sürdürülmüştür. Daha sonra, DNA bantları jel görüntüleme sistemi [Gel logic 1500 imaging system (ayrım gücü:1708x1280 pixel, Kodak Company, NY, USA)] ile incelenmiş ve resimler TIFF formatında kaydedilmiştir. (Nolte ve ark., 2003).

4. BULGULAR

Kadın genitoüriner sistem infeksiyonlarında *C trachomatis* ve *N gonorrhoea* infeksiyonlarının endoservikal sürüntü ve ilk idrar örnekleri kullanılarak PCR yöntemi ile tanısında örneklerin duyarlılık, özgüllük ve kabul edilebilirliklerini tespit amacı ile planlanan çalışmada 01.01.2012 ila 01.01.2013 tarihleri arasındaki bir yıllık süre içerisinde 134'ü Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesine, 133'ü de Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniklerine çeşitli alt genital enfeksiyon yakınmaları ile başvuran toplam 267 kadına ait sürüntü ve idrar örneği değerlendirilmiştir. Örneklerin değerlendirilmesi sonunda örnek alınan kadınların %56.5 oranı ile 30-39 yaş grubunda yoğunlaştıkları görüldü (Tablo-1).

Tablo:1.Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş gruplarına dağılımları.

Yaş grupları	AKDHP		DZHP		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
< 20 yaş	17	12.7	0	0	17	6.4
20-29 yaş	43	32	21	15.8	64	24
30-39 yaş	54	40.3	97	72.9	151	56.5
40-50 yaş	17	12.7	3	2.2	20	7.5
>51 yaş	3	2.2	12	9	15	5.6
TOPLAM	134	100	133	100	267	100

Kadınların pelvik muayenelerinde en sık tespit edilen fizik bulgunun DZHP'de takip edilen kadınlarda servikal ektopi ve fragilite, AKDHP takip edilen kadınlarda ise mukoid akıntı olduğu görüldü (Tablo-2).

Tablo-2:Çalışmaya dahil edilen kadınların pelvik muayene bulguları

Pelvik bulguları	AKDHP		DZHP		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Servikal ektopi	2	1.5	36	27.1	38	14.2
Fragilite	3	2.2	17	12.8	20	7.5
Mukoid/mukoprülan akıntı	21	15.7	1	0.1	22	8.2
En az iki bulgu	9	6.7	7	5.3	16	6
Normal görünüm	99	73.9	72	54.2	171	64.1
Toplam	134	100	133	100	267	100

In-house PCR ile idrar örneklerinin 24'ünde *C trachomatis* 3'ünde de *N gonorrhoea* hedef dizileri, bir örnekte de her iki ajana ait diziler tespit edilirken endoservikal sürüntü örneklerinde bu sayılar sırası ile 30 ve 3 olarak belirlendi. AKDHP grubunda yer alan kadınlardan birisinden alınan idrar ve endoservikal sürüntü örneklerinin her ikisinde, her iki ajana ait hedef dizilerin tespit edildiği görüldü. Böylece idrar örneklerinde *C trachomatis* pozitif örnek sayısının 24, endoservikal sürüntü örneklerinde 30 olduğu bu sayının *N gonorrhoea* için her iki örnek türünde de 3 olduğu (Tablo-3),

Tablo-3. Çalışmaya dahil edilen kadınlara ait örneklerde hedef DNA pozitifliğinin dağılımı.

Pelvik bulguları		AKDHP		DZHP		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İdrar	C trachomatis	12	9	11	8.3	23	8.6
	N gonorrhoea	0	0	2	1.5	2	0.7
	C trac + N gnr	1	0.1	0	0	1	0.4
ESS	C trachomatis	15	11.2	14	10.5	29	10.9
	N gonorrhoea	0	0	2	1.5	2	0.7
	C trac + N gnr	1	0.1	0	0	1	0.4

AKDHP takip edilen ve 13'ünün idrarında *C trachomatis* tespit edilen kadınlardan 12 sinin endoservikal sürüntü örneklerinde *C trachomatis* yönünden pozitif olduğu, böylece en az bir örnek ile *C.trachomatis* pozitifliği tespit edilen kadın sayısının 17 olduğu görüldü. Bu grupta *C trachomatis* insidansı %12.7 olarak tespit edildi. DZHP grubu içinde de en az bir örneğinde *C.trachomatis* pozitifliği tespit edilen kadın sayısı 16 olarak belirlendi. Yani bu grupta da *C.trachomatis* insidansı %12 idi. Bu sonuçlara göre idrar ve ESS örneklerinin *C.trachomatis* tanısındaki duyarlılıkları AKDHP'de takip edilen kadınlar için sırası ile %76.4 ve 94.6, DZHP'de takip edilen kadınlar içinde %68.8 ve 87.5 olarak tespit edilmiştir(Tablo-4). Tüm gruplara ait örnekler dikkate alındığında idrarın duyarlılığı %72.7 (24/33), ESS örneklerinin duyarlılığının ise %90.9 (30/33) olduğu görülmüştür.

Tablo-4:En az bir örneğinde C trachomatis tespit edilen kadınlardaki pozitiflik oranlarının örneklere dağılımı.

Örnek	AKDHP		DZHP		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İdrar	1	0.7	2	1.5	3	1.1
ESS	4	2.9	5	3.76	9	3.3
İdrar +ESS	12	9	9	6.76	21	7.8
Toplam	17	12.7	16	12.0	33	12.3

Benzer şekilde AKDHP takip edilen ve idrarında *N gonorrhoea* pozitifliği tespit edilen bir kadının ESS örneğinde de bu mikroorganizmaya ait hedef DNA tespit edildi.Yani bu grupta yer alan kadınlardan sadece birisinde bu mikroorganizma kolonizasyonu tespit edildi ve her iki yöntemin duyarlılıkları % 100 dü. Bu duyarlılık oranı, benzer şekilde DZHP'de takip edilen ve hem idrar hem de ESS örneklerinde *N gonorrhoea* tespit edilen iki kadın ile de doğrulandı(Tablo-5)

Tablo-5:En az bir örneğinde N gonorrhoea tespit edilen kadınlardaki pozitiflik oranlarının örneklere dağılımı.

Örnek	AKDHP		DZHP		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İdrar	0	0	0	0	0	0
ESS	0	0	0	0	0	0
İdrar +ESS	1	0.7	2	1.5	3	1.1
	1	0.7	2	1.5	3	1.1

C trachomatis pozitifliğinin AKDHP'lerinde takip edilen kadınlarda idrar örneklerinde %12.9 ile 30-39, ESS örneklerinde ise %17.6 ile <20 yaş grubunda yoğunlaştığı görüldü (Tablo-6).

Tablo-6. AKDHP'de takip edilen kadınlara ait *C trachomatis* pozitifliği

Yaş grupları	İdrar		ESS	
	Sayı	%	Sayı	%
< 20 yaş	1	5.9	3	17.6
20-29 yaş	4	9.3	3	6.8
30-39 yaş	7	12.9	9	16.7
40-50 yaş	1	5.9	1	5.9
>51 yaş	0	0.0	0	0
TOPLAM	13	9.7	16	11.9

Ancak kullanılan iki metoddan en az birisi ile pozitiflik tespit edilen kadınların gerçek *C trachomatis* taşıyıcılığını yansıttığı dikkate alındığında AKDHP takip edilen 17 kadının idrar ve endoservikal örneklerinden en az birisinde *C trachomatis* hedef DNA fragmenti pozitifliği tespit edildiği görüldü(Tablo-7). Bu grupta 20-29 yaş grubunda yer alan bir kadının hem idrar hem de endoservikal sürüntü örneklerinde N gonorrhoea tespit edildi .

Tablo-7: En az bir örneğinde *C trachomatis* hedef DNA dizileri tespit edilen AKDHP’de takip edilen kadınların yaş gruplarına dağılımı.

Yaş grupları	İdrar		ESS		İdrar +ESS		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
< 20 yaş	0	0	2	4.7	1	5.8	3	17.6
20-29 yaş	1	2.3	0	0	3	6.97	4	9.3
30-39 yaş	0	0	2	3.7	7	12.96	9	16.66
40-50 yaş	0	0	0	0	1	5.8	1	5.8
>51 yaş	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	1	0.7	4	2.9	12	8.95	17	12.68

AKDHP grubunda yer alan kadınlarda en az bir örnek de *C trachomatis* pozitifliğinin %17.6 ile 20 yaş altı grupta yoğunlaştığı 51 yaş üzeri grupta yer alan kadınlarda bu mikroorganizmaya ait DNA tespit edilemediği görüldü.

DZHP’inde takip edilen hastalarda *C trachomatis* pozitifliğinin idrar ve EES örneklerinde 20-29 yaş grubunda sırası ile %28.6 ve %23.8’lik oranlarda yoğunlaştığı görüldü (Tablo 8).

Tablo-8. DZHP takip edilen kadınlara ait örneklerde *C trachomatis* pozitifliğinin yaş gruplarına dağılımı.

Yaş grupları	İdrar		ESS	
	Sayı	%	Sayı	%
< 20 yaş	0	0.0	0	0.0
20-29 yaş	6	28.6	5	23.8
30-39 yaş	5	5.1	9	9.3
40-50 yaş	0	0.0	0	0.0
>51 yaş	0	0.0	0	0.0
TOPLAM	11	8.2	14	10.5

Bu grupta en az bir örneğinde *C trachomatis* tespit edilen 16 kadından 10’unun 30-39 yaş grubunda yoğunlaştıkları görüldü (Tablo-9).

Tablo-9: En az bir örneğinde *C trachomatis* hedef DNA dizileri tespit edilen DZHP’de takip edilen kadınların yaş gruplarına dağılımı.

Yaş grupları	İdrar		ESS		İdrar +ESS		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
< 20 yaş	0	0	0	0	0	0	0	0
20-29 yaş	0	0	1	4.7	2	9.5	3	14.2
30-39 yaş	1	1	3	3.1	6	6.1	10	10.3
40-50 yaş	1	33.3	1	33.3	1	33.3	3	100
>51 yaş	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	2	1.5	5	3.7	9	6.7	16	100

Bu grupta yer alan kadınlara ait örneklerde *N gonorrhoea* pozitifliğinin ise tamamı aynı kadınlara ait örnekler olmak üzere yine 20-29 yaş grubunda % 9.5 ile yoğunlaştığı görüldü (Tablo 10).

Tablo-10. DZHP takip edilen kadınlara ait örneklerde *N gonorrhoea* pozitifliğinin yaş gruplarına dağılımı.

Yaş grupları	İdrar		ESS	
	Sayı	%	Sayı	%
< 20 yaş	0	0	0	0
20-29 yaş	2	9.5	2	9.5
30-39 yaş	0	0	0	0
40-50 yaş	0	0	0	0
>51 yaş	0	0	0	0
TOPLAM	2	1.5	2	1.5

DZHP takip edilen 16 kadının idrar ve endoservikal örneklerinden en az birisinde *C trachomatis* hedef DNA fragmenti pozitifliği tespit edildi. Bu grup da 30-39 yaş grubunda yer alan 5 kadının sadece ESS örneklerinde hedef diziler tespit edilirken 20-29 ve 30-39 yaş grubundaki kadınlardan birisinde de sadece idrar örneği pozitif bulundu (Tablo-11).

Tablo-11. DZHP takip edilen hastalardaki enaz bir örnekte *C trachomatis* pozitifliği görülen kadınların yaş gruplarına dağılımı .

Yaş grupları	İdrar		ESS		İdrar +ESS		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
< 20 yaş	0	0	0	0	0	0	0	0
20-29 yaş	1	4.8	0	0	5	23.8	6	28.6
30-39 yaş	1	1	5	5.2	4	4.1	10	10.3
40-50 yaş	0	0	0	0	0	0	0	0
>51 yaş	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	2	1.5	5	3.8	9	6.8	16	12

DZHP’de takip edilen kadınlara ait idrar örneklerinde In-house PCR’ın, PCR ile tanı için referans materyal olan endoservikal sürüntü örnekleri sonuçları baz alındığında, duyarlık, özgüllük ve kabul edilebilirliği, sırası ile; %64.3 (9/14), %92.3 (12/13) ve %86.77 olarak tespit edilmiştir. *N gonorrhoea* için bu oranlar idrar örneklerinde de %100 bulundu.

Çalışmada en az bir örneğinde *C trachomatis* tespit 17’si AKDHP ve 16’sı da DZHP’den olmak üzere toplam 33, *N. gonorrhoea* ‘ya ait hedef DNA dizileri tespit birisi AKDHP diğer 2’si de DZHP’den olmak üzere toplam 3 kadında pelvik muayene bulgularının dağılımı irdelendiğinde, *C.trachomatis* DNA dizileri tanımlanan kadınlarda tek başına servikal frajiliteye rastlanmazken, 13 olguda sadece endoserviks’in hiperemik ve ödemli olduğu, 7 olguda da bu bulguya endoservikal fragilite veya mokoid akıntının eşlik ettiği görüldü. *C trachomatis* hedef DNA dizileri tespit edilen kadınların 9’unda ise endoserviks normal olduğu ve akıntının fizyolojik görünümü ve miktarda olduğu tespit edildi.

N gonorrhoea hedef dizileri tanımlanan birisinde *C trachomatis* DNA sı da tanımlanan 3 kadının tamamında mukoprülan akıntıya , endoserviksde hiperemi ve temas ile kanamanın eşlik ettiği görüldü (Tablo-12).

Tablo-12 En az bir örneklerinde hedef DNA dizileri tespit edilen kadınlarda pelvik muayene bulguları.

Pelvik bulguları	Olgu		<i>C trachomatis</i>		<i>N.gonorrhoea</i>	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Servikal ektopi	38	14.2	13	40	0	0
Fragilite	20	7.5	0	0	0	0
Mukoid/mukoprülan akıntı	22	8.3	4	12.1	0	0
En az iki bulgu	16	6	7	21.2	3	8.6
Normal görünüm	171	64	9	27.3	0	0
Toplam	267	100	33	100	3	100

5. TARTIŞMA

CYBH; üretkenlik yaşındaki genç yetişkinlerde en sık karşılaşılan sağlık problemlerinden birisi olup, kabul edilebilir tanı yetersizlikleri sebebi ile non-spesifik tedavi alan hastalarda görülebilen re-aktivasyonlara bağlı ektopik gebelik ve infertilite gibi komplikasyonlar sebebi ile de önemli bir sosyal problem özelliğini sürdürmektedir. Bu yaş grubunda CYBH'nin bilinen en önemli etkenleri olan *C. trachomatis* ve *N.gonorrhoea* infeksiyonlarının sıklıkla asemptomatik seyretmesi, kadınların fizyolojik akıntı ile patolojik akıntı arasındaki farkı ayırt edememesi ve yine sosyo-kültürel sebepler ile kadının cinsel problemlerini hekim ile bile rahatlıkla paylaşamamaları, re-infeksiyon ve re-aktivasyon insidansını artırmaktadır. Hastalardan kaynaklanan bu problemlere, *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoea*'nın diğer indikasyonlardan sorumlu patojen bakteriler gibi klasik kültür metodları ile kolay üretilip identifiye edilememelerinden kaynaklanan non-kültürel tanı zorunluluğu ve örnek almanın zorluğu gibi tanı kaynaklı problemler de eklenirse ampirik tedavi ve muhtemel komplikasyonların kaçınılmazlığı daha iyi anlaşılacaktır.

C.trachomatis tanısında en sık başvuru kültür dışı tanı ve tarama yöntemleri kadınlarda endoservikal, erkeklerde de üretral sürüntü örneklerinin kullanıldığı nükleik asit amplifikasyon ve prop hibridizasyon bazlı testlerdir. Bu yöntemlerin en önemli avantajı multipleks-PCR bazlı olmaları, yani aynı DNA örneğinde eş zamanlı olarak *N gonorrhoea* ve *C trachomatis* hedef dizilerinin tespitine imkan vermeleridir. Bu amaç için kullanılan ve FDA'dan onay almış TMA, SDA, LCR ve RT-PCR bazlı testlerin sensitiviteilerinin % 75-100 arasında olduğu, bir çok çalışma da gösterilmiştir^{11,12,13,19,20}. Ancak bu testlerdeki duyarlılığa; yaş, mens dönemi, bakteri yoğunluğu, inflamasyonun şiddeti gibi değişkenlerin etkisi olduğu yine bu çalışmalarda vurgulanmıştır¹². *N gonorrhoea* için benzer yöntemlerin sensitivitesi de % 89-97 olarak verilmiştir. *N gonorrhoea* ve *C trachomatis* infeksiyonlarında tanı yöntemi kadar değerlendirilmek üzere uygun örnek almak da problemidir. Erkeklerde üretraya ekiviyon ile girilmesi ne kadar ağrı verici ise kadınlarda pelvik muayenesi esnasında spekülüm takılarak endoserviksdan örnek alınması bir o kadar zor ve kadın

için sıkıntı vericidir. Örneklemedeki bu sıkıntılar CYBH'larda hasta ve hekimi ampirik veya sendromal tedaviye zorlamaktadır. Son yıllarda N gonorrhoea suşlarında giderek yaygınlaşan kinolon ve sefalosporin direnci ampirik tedavinin sonucudur ve ciddi bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda spesifik tanıyı sağlayacak mükemmel testler mevcutken hala sendromal tedavi yaklaşımlarının seçilmesi ve ampirik antibiyotik kullanımı bir çelişkidir. Bu sebeple son yıllarda alternatif daha konforlu sağlanabilen insanlık onurunu zedelemeyen örneklerin tanı değerleri ilgi odağı olmuştur. İlk idrar örnekleri, evden kadının kendisinin rahatlıkla alabileceği vaginal sürüntü örnekleri bu anlamda üzerinde en çok çalışılan örnekler olmuştur. Yapılan çalışmalarda özellikle ilk idrar örneklerinin her iki cinsiyet grubunda, C trachomatis için, en az sürüntü örnekleri kadar duyarlı (%50-95) olduğu, vaginal örneklerde bu oranın % 75-100'e kadar yükseldiği bildirilmiştir. Bu oranlar N gonorrhoea içinde vajinal örnekler de % 90-95, ilk idrar örneklerinde ise % 65-93 arasında bulunmuştur^{11,12,13,19,20}. Mary-Ann Shafer ve arkadaşları *N gonorrhoea* ve *C trachomatis* tanısı için LCR yöntemini kullandıkları çalışmalarında gönüllü genç kadınlardan aldıkları, ilk idrar, evde alınmış vaginal sürüntü ve pelvik muayenesi esnasında alınan endoservikal sürüntü örneklerini değerlendirmişler, ayrıca bu kadınlarda *T vaginalis* vaginitini de sorgulamışlardır. Sonuç da bu etkenlerden herhangi birisinin tanımlandığı CYBH prevalansını %14.1 olarak bildirirken, *C trachomatis* prevalansını % 11.6, *N. gonorrhoeae* prevalansını da % 2.4 olarak tespit etmişlerdir. Bu grup kadınların % 1.7'sinde de *T.vajinalis* pozitifliği bildirmişlerdir. Gerek *C.trachomatis* gerekse *N. gonorrhoeae* hastalardan alınan bu üç örnek içerisinde en yüksek oranda kendi kendine alınan vajinal örneklerde, sırası ile %81 ve %72, tespit edilmiştir. *C. trachomatis* için ikinci en iyi örneğin % 72 ile idrar olduğu, endoservikal örneklerdeki pozitiflik oranının ise % 64'de kaldığını bildirmişlerdir. Bu grup *C. trachomatis* için ilk idrar ve vajinal örnek kombinasyonunun başarısının % 94 olduğunu vurgulamıştır¹¹. Sue Skidmore ve arkadaşları da SDA ve Cobas Amplikor-PCR yöntemleri sonuçlarını EIA sonuçları ile kıyasladıkları çalışmalarında, eş zamanlı olarak vaginal sürüntü örnekleri ile total örneklerinin kullanılabilirliğini de irdelemişlerdir. Toplam 2.745 kadına ait örnekleri eş zamanlı olarak toplayan grup, çalışma sonunda vulvovajinal sürüntü örnekleri için Cobas-PCR ve SDA'nın duyarlılığını % 97.3 ve 97.2 olarak bildirmişler bu oranların idrar örnekleri için de sırası ile % 90.5 ve % 93 olduğunu tespit etmişlerdir. EIA test sonuçları her iki örnek türü için %70 -73 olarak belirlenmiş ve sonuç olarak ,

CYBH'da tarama ve tanı testi olarak EAI'nın düşük duyarlılıkta olduğu için kullanılmamasını, buna karşılık NAAT'nin vaginal sürüntü ve idrar örneklerinde yüksek duyarlılık da olmaları sebebi ile tarama ve tanı amaçlı kullanımlarının daha doğru olacağını vurgulamışlardır¹⁴.

Kimberly A. Crotchfelt ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları çalışmalarında erkek ve kadınlardan aldıkları sürüntü ve idrar örneklerini PCR bazlı metodlar ile CYBH tanısı için değerlendirmişlerdir. Erkeklerden aldıkları idrar örneklerinde *C. trachomatis* pozitifliğini % 13.1 olarak bulmuşlar buna karşılık aynı hastaların üretral sürüntülerindeki pozitiflik oranlarının ise %14.8 olduğunu tespit etmişlerdir. Bu grup *C. trachomatis*-PCR yönteminin sensitivitesini; üretral sürüntüde % 96,2 spesifitesinin de aynı örnekler için % 99,3 olduğunu belirtmişlerdir. Bu oranların, idrar örnekleri için ise sırası ile % 88,2 ve % 98,6 olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 192 kadından alınan idrar örneklerinden %14,6'sında *C. trachomatis*-PCR pozitifliği tespit edilirken bu oranın servikal sürüntü örneklerinde % 16,7 olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde *N. gonorrhoea* PCR'ın idrar örneklerinden %19,8'inde pozitif olduğu buna karşılık üretral akıntı örneklerindeki pozitiflik oranının %21,2 olarak tespit edildiği de bildirilmiştir. Bu çalışma sonunda üretral sürüntü örneklerinde *N. gonorrhoea* kültür pozitiflik oranı da %17,2 olarak verilmiştir¹³. Barbara Van Der Pol ve arkadaşları ise 2001 yılında ABD'de yaptıkları bir çalışmada aile planlaması, jinekoloji ve kadın doğum merkezlerinde semptomu olmayan 2109 kadın ve erkekte aldıkları 4131 idrar ve sürüntü örneklerini kültür ve BD Probetec ET sistem kullanarak *N. gonorrhoea* ve *C. trachomatis* yönünden değerlendirmişlerdir. Çalışma sonunda servikal sürüntü örneklerinin *N. gonorrhoea* ve *C. trachomatis* tanısındaki duyarlılığını sırası ile %96.6 ve %92.8, idrar örneklerinde ise %84.9 ve %80.5 olarak tespit etmişlerdir. Erkek sürüntü örneklerinde bu oranlar sırası ile sürüntü için %98.5 ve %92.5 idrar için %97.9 ve %93.1 olarak bildirilmiştir. Bu grup daha düşük duyarlılığa sahip olmakla birlikte idrar örneklerinin CYBH'ların bu iki önemli patojenin tanısında sürüntü örnekleri yerine kullanılabileceğini vurgulayarak nükleik asit amplifikasyon bazlı testlerin kültür bazlı testlere göre çok daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir¹⁵.

Jeanne M. Marrazzo ve arkadaşları da 3551 kadına ait ilk idrar ve servikal sürüntü örneklerini LCR ve first-generation uniplex- PCR yöntemi ile değerlendirdikleri çalışmalarında hastaya ait özellikleri de tartışmışlardır. Bu grup LCR ile hem servikal hem de idrar örneklerinde sensitivitenin, mens, inflamasyon yaş grubu gibi risk

faktörlerinden bağımsız olarak benzer yükseklikte olduğunu belirtmişler, servikal sürüntü yerine idrarın güvenle tanı amaçlı olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır¹². M. A. Chernesky ve arkadaşları da 1322 erkek hastaya ait üretral sürüntü ve idrar örneklerini PCR bazlı iki farklı ticari kit ile değerlendirdikleri çalışma sonunda idrarın *C trachomatis* ve *N gonorrhoea* için sensitivitesini sırası ile % 96.2 ve %98.6 olarak belirlerken bu oran üretral sürüntü örnekleri için sırası ile %97.5 ve % 98.5 olarak tespit etmişler, sonuç olarak idrarın her iki mikroorganizma tanısı için duyarlılığının üretral sürüntü örneklerine benzer olduğunu bildirmişlerdir¹⁶. Junyong Fang ve arkadaşları da evde alınan vajinal sürüntü, idrar ve endoservikal sürüntü örneklerinin *C trachomatis* ve *N gonorrhoea* tanısındaki duyarlılıklarını tespit amacı ile planladıkları çalışmalarında 1422 kadına ait örnekleri değerlendirmişler ve kadınlarda *C trachomatis* ve *N gonorrhoea* pozitiflik oranını sırası ile %26.6 ve %11.7 olarak tespit etmişlerdir. vajinal sürüntü, idrar ve endoservikal sürüntü örneklerinin *C trachomatis* için duyarlılıklarının sırası ile 97.3%, 89.2% ve 90.1% olarak bildirildiği çalışmada bu örneklerde *N gonorrhoea* için duyarlılık oranları sırası ile 100%, 88.6% ve 95.5% olarak tespit edilmiştir¹⁷.

Risbud AR ve arkadaşları da Hindistan'da 2013 yılında yaptıkları çalışmada yüksek riskli 100 kadında APTİMA2 sistem kullanarak vajinal sürüntü ve idrar örneklerinde *C trachomatis* ve *N gonorrhoea* varlığını araştırmışlardır. Bu grup *C trachomatis* ve *N gonorrhoea* pozitifliğini vaginal sürüntü örneklerinde sırası ile %24 ve %21 idrar örneklerinde %15 ve % 17 olarak bulmuşlardır. Vajinal sürüntü örnekleri ile kıyasladıklarında idrar örneklerinin spesifitesinin *C trachomatis* ve *N gonorrhoea* için sırası ile %95 ve 89 olduğunu vurgulamışlardır¹⁸.

Biz çalışmamızda daha çok ev kadınlarının takip edildiği Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi polikliniklerinde takip edilen kadınlar ile Deri ve Zührevi hastalıklar polikliniklerinde takip edilen hastalara ait servikal sürüntü ve idrar örneklerini değerlendirdik. Biz her iki grupta da en az bir örnek'te *C trachomatis* insidansını, sırası ile %12.7 ve %12 olmak üzere benzer bulduk. Bu gruplardaki *N gonorrhoea* insidansımız da % 0.7 ve % 1.5' di. Bu oran Risbud AR ve arkadaşlarının riskli kadınlardan elde ettikleri *C trachomatis* için %21-24 ve *N gonorrhoea* için bildirdikleri % 15-17 lik insidans oranından, Junyong Fang ve arkadaşlarının 1422 kadına ait örnekleri değerlendirdikleri çalışmalarında elde ettikleri *C trachomatis* için %26.6 ve *N gonorrhoea* için elde ettikleri % 11.7'lik orandan düşüktür. Ancak Kimberly A. Crotchfelt ve arkadaşlarının 192 kadın idrar ve servikal sürüntü örneğini

çalıştıkları araştırmalarında elde ettikleri *C trachomatis* için, sırası ile %14.6 ve %16.7, *N gonorrhoea* için, yine sırası ile %1.4 ve 12.3'lük pozitiflik oranları, özellikle *C trachomatis* ve idrarda *N gonorrhoea* oranları bizim oranlarımız ile son derece benzerlik göstermektedir. Yine Mary-Ann Shafer ve arkadaşlarının tamamı gönüllü kadınlardan alınmış olmak üzere idrar, servikal ve vaginal sürüntü örneklerini değerlendirdikleri çalışmalarında elde ettikleri *C trachomatis* için % 11.6 ve *N gonorrhoea* için % 2.4'lük oran bizim oranlarımız ile bire bir örtüşmektedir. Bizim örnek aldığımız kadınlar sağlıklı asemptomatik olup, elde edilen *C trachomatis* oranının her iki grupta da benzer oluşu, kadınlarda bölgesel asemptomatik *C trachomatis* insidansı için bir gösterge olarak kabul edilebilir. Bu bağlamda *N gonorrhoea* insidansının her iki grupta da düşük oluşu, klinik olarak *C trachomatis* infeksiyonlarına göre daha gürültülü seyreden gonokoksik infeksiyonların asemptomatik gruplarda daha nadir oluşu ile izah edilebilir. Nitekim Kimberly A. Crotchfelt ve arkadaşları ile Mary-Ann Shafer ve arkadaşları çalışmalarında aile planlaması kliniklerine başvuran asemptomatik gönüllü kadınlardan aldıkları örnekleri değerlendirdiklerini bildirmişlerdir. Bu grupların sonuçları da bir anlamda sağlıklı asemptomatik görünümlü kadınlarda asemptomatik *C trachomatis* varlığı ve insidansı için bir veri olarak değerlendirilebilir.

Biz en az bir örneğinde *C trachomatis* ve/veya *N gonorrhoea* tespit edilen kadınları infekte kabul ederek, idrar örneklerinin *C trachomatis* tanısındaki duyarlılığını %72.7 ESS örneklerinin duyarlılığının da % 90.9 olduğunu gördük. Bu oran *N gonorrhoea* için her iki grup ve örnek de %100'dü. *N gonorrhoea*'daki bu yüksek oran sayı azlığından kaynaklandığı için istatistiki yönden çok anlam ifade etmeyecektir. Bizim ile örnekleme insidans oranları bağlamında benzer sonuçlar bildiren Mary-Ann Shafer ve arkadaşları da idrar örneklerinin tanıda duyarlılığını % 72 olarak bildirmişlerdir. Ancak bu grup ESS örneklerinin duyarlılığını bizim sonuçlarımızdan tamamen farklı olarak idrar örneklerinden daha düşük, yani, % 64 olarak vermişlerdir. Bu son derece ilginç bir bulgu olup bizim sonuçlarımız literatür bilgileri ile çelişmektedir. Bu grup evde alınan vaginal sürüntü örneklerini % 81 duyarlılık oranı ile oldukça başarılı bulmuşlar vaginal sürüntü ve idrar kombinasyonu ile başarının %94'e çıktığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Sue Skidmore ve arkadaşları da sadece idrar ve evde alınan vaginal sürüntü örneklerini PCR bazlı iki farklı yöntem ile değerlendirdikleri çalışmalarında idrar örneklerinin duyarlılığını vaginal sürüntü örneklerinde %97 idrar örneklerinde ise %90-93 olarak

bildirmişlerdir. Bu grup standardize edilmiş ancak nispeten daha pahalı ve emek yoğun cihaz bağımlı yöntemler kullanarak sonuçları optimize etmişlerdir. Tabii ticari sistemlerin kullanıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçların tekrarlanabilirliği önemlidir. Barbara Van Der Pol ve arkadaşları da benzer ticari sistemleri kullanarak yaptıkları çalışmalarında ESS örneklerinin *N gonorrhoea* ve *C trachomatis* için duyarlılıklarını %96.6 ve %92.8, idrar örneklerinin duyarlılıklarını da yine her iki mikroorganizma için sırası ile %84.9 ve % 80.5 olarak vermişlerdir. Yine Risbud AR ve arkadaşları da ticari sistemleri kullanarak vajinal sürüntü ve idrar örneklerini *C trachomatis* ve *N gonorrhoea* için değerlendirdikleri çalışmalarında idrar örneklerinin bu iki mikroorganizmanın tanısındaki duyarlılığını vaginal sürüntü örneklerini baz alarak sırası ile %95 ve %89 olarak bildirmişlerdir. Bu gruplar ticari sistemleri test etmişler ve bu sebeple de gerek bizim gerekse Mary-Ann Shafer ve arkadaşlarının duyarlılık oranlarından daha yüksek idrar ve servikal sürüntü duyarlılığı bildirmişlerdi. Ancak ticari sistem kullanan çalışmalarda elde edilen verilerde bizim ile benzer olan ESS'nin idrar örneklerine göre daha yüksek duyarlılıkta sonuç ürettiğinin belirtilmesidir.

Bizim in house-PCR yöntemini kullanarak, CYBH'ların iki major ajanı olan *C trachomatis* ve *N gonorrhoea* tanısında idrar örneklerini servikal sürüntü örneklerine alternatif olma potansiyelini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, servikal sürüntü örneklerinin idrar örneklerinden daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu görülmüş, bunun mikroorganizmaların biyolojik özellikleri gereği hücre içerisinde yaşama arzularından kaynaklandığı düşünülmüştür.

6-SONUÇLAR

PCR bazlı yöntemler ile *C trachomatis* ve *N gonorrhoea* genital infeksiyonlarının tanısında ilk idrar örneklerinin endoservikal sürüntü örneklerine göre duyarlılığını tespit amacı ile planlanan ve 134'ü Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, 133'ü de Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniklerine çeşitli alt genital enfeksiyon yakınmaları ile başvuran toplam 267 kadına ait sürüntü ve idrar örneğinin in-house PCR yönteminin uygulandığı çalışma sonunda;

1-Örneklerden en az birisinde pozitif olmak üzere kadınların toplam 33 (%12.3)'ünde *C trachomatis* ve 3 (%1.1)'ünde de *N gonorrhoea* varlığı tespit edilmiş,

2-Servikal sürüntü örneklerinin *C trachomatis* tanısındaki duyarlılığının % 90.9 idrar örneklerinin ise %72.7 olduğu bu oranların *N gonorrhoea* için her iki örnek türü içinde %100 olduğu,

3-Bu verilere dayanarak *C trachomatis* tanısında servikal sürüntü örneğinin idrar örneğine göre daha yüksek duyarlılıkta sonuç verdiği için tercih edilmesi gerektiği ancak *N gonorrhoea* tanısında ilk idrar örneklerinin servikal sürüntü örnekleri ile benzer duyarlılıkta olmaları sebebi ile gonore şüpheli hastalarda örnek olarak tercih edilmesinin daha doğru olacağı sonucuna varıldı.

7-KAYNAKLAR

- 1- **Çiçek C., Bilgiç A., Yaygın E. Ve Ark.** İnfeksiyon Dergisi. **2006** 20(1);27-30.
- 2- **Maraklı S.** Uzmanlık Tezi. Ç.Ü Kadın Olgularda Asemptomatik Seyirli Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkların Sıklığının Araştırılması. Adana **2006**.
- 3- **Kılıç A., Doğanç L.** GATA. Clamydia Cinsi Bakteriler. Türk Mikrobiyoloji Cem. Dergisi (**2003**) 33; 365-376.
- 4- **Öztürk C.** Uzmanlık Tezi Adana **1995** Cinsel Yönden Aktif Kadınlar Ve Genel Kadınlarda 2.Jenerasyon Cinsel Temasla Bulaşan Hastalık Etkenlerinin İnsidansı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- 5- **Shokovhızadeh S.** Doktora Tezi. Adana **1998** Genelev Kadınlarında C.Trochomatis Enfeksiyonları'nın Tanısında Elisa ve PCR Karşılaştırılması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- 6- **Akan E.** Tıbbi Mikrobiyoloji. Saray Tıp Kitabevi. **1993**;57.
- 7- **Ağaçfidan A., Özden A.** Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar. İstanbul **1999** Türk Mikrobiyoloji Cemiyet Yayını No:35 ;81
- 8- **Gürel M,Cengiz A.T.**Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi **2004**. Bölüm II Bakteriyoloji 704-709 ; 382-387.
- 9- **Warrenlevinson, Ernert Jawetz.** Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Çeviri Editörü Tuncay ÖZGÜNEN 7.Baskı, Güneş Kitabevi Bölüm 16 ;114-115

- 10- **Özbay Y.** Klamidyalar. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* .Güneş Kitabevi. **1999**; 705-714.
- 11- **Mary-Ann Shafer, Jeanne Moncada, Cherrie B. Boyer, Kelli Betsinger, Scott D. Flinn, and Julius Schachter.** Comparing First-Void Urine Specimens, Self-Collected Vaginal Swabs, and Endocervical Specimens To Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by a Nucleic Acid Amplification Test, *Journal Of Clinical Microbiology*. **2003**; 4395–4399.
- 12- **Jeanne M. Mrazek, Robert E. Johnson, Timothy A. Green, Walter E. Stamm, Julius Schachter, Gail Bolan, Edward W. Hook III, Robert B. Jones, David H. Martin, Michael E. St. Louis, and Carolyn M. Black.** Impact of Patient Characteristics on Performance of Nucleic Acid Amplification Tests and DNA Probe for Detection of *Chlamydia trachomatis* in Women with Genital Infections, *Journal Of Clinical Microbiology*. **2005**; 577–584
- 13- **Kimberly A. Crotchfelt, Laura E. Welsh, David Debonville, Maurice Rosenstraus, and Thomas C. Quinn.** Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in Genitourinary Specimens from Men and Women by a Coamplification PCR Assay, **Journal Of Clinical Microbiology**, **1997**; 1536–1540.
- 14- **Sue Skidmore, Paddy Horner, Alan Herring, Joanne Sell, Ian Paul, Jane Thomas, E. Owen Caul, Matthias Egger, Anne McCarthy, Emma Sanford, Chris Salisbury, John Macleod, Jonathan A. C. Sterne and Nicola Low,** Vulvovaginal-Swab or First-Catch Urine Specimen To Detect *Chlamydia trachomatis* in Women in a Community Setting. *Journal Of Clinical Microbiology*, **2006**; 4389–4394.
- 15- **Barbara Van Der Pol, Dennis V. Ferrero, Linda Buck-Barrington, Edward Hook I, Connie Lenderman, Thomas Quinn, Charlotte A. Gaydos, Judith Lovchik, Julius Schachter, Jeanne Moncada, Geraldine Hall, Marion J. Tuohy, and Robert B. Jones,** Multicenter Evaluation of the

- BDProbeTec ET System for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Urine Specimens, Female Endocervical Swabs, and Male Urethral Swabs, *Journal Of Clinical Microbiology*. **2001**; 1008–1016.
- 16- **M. A. Chernesky, D. H. Martin, E. W. Hook, D. Willis, J. Jordan, S. Wang, J. R. Lane, D. Fuller, and J. Schachter**, Ability of New APTIMA CT and APTIMA GC Assays To Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Male Urine and Urethral Swabs, *Journal Of Clinical Microbiology*. **2005**; 127–131.
- 17- **Junyong Fang, Constance Husman, Lalitha DeSilva, Ruzhang Chang, MS and Ligia Peralta**, Evaluation of Self-collected Vaginal Swab, First Void Urine and Endocervical Swab Specimens for the Detection of *Chlamydia Trachomatis* and *Neisseria Gonorrhoeae* in Adolescent Females, *J Pediatr Adolesc Gynecol*. **2008**; 21(6): 355–360.
- 18- **AR Risbud, G Rao, A Das, P Narayanan, P Prabhakar**. Detection of *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis* infection using urine sample from symptomatic high-risk women by APTIMA Combo 2 assay, *Indian Journal of Medical Microbiology*. **2013**; 31 (1): 96-97.
- 19- **James B. Mahony, Kathy E. Lunnstra, Mark Tyndall, John W. Sellors, Jack Krepel,4 And Max Chernesky**, Multiplex Pcr For Detection Of *Chlamydia Trachomatis* And *Neisseria Gonorrhoeae* In Genitourinary Specimens, *Journal Of Clinical Microbiology*, Nov. **1995**, P. 3049–3053
- 20- **Julius Schachter, Max A. Chernesky, Dean E. Willis, Paul M. Fine, David H. Martin, Deanna Fuller, Jeanne A. Jordan, William Janda, And Edward W. Hook III**, Vaginal Swabs Are The Specimens Of Choice When Screening For *Chlamydia Trachomatis* And *Neisseria Gonorrhoeae*: Results From A Multicenter Evaluation Of The Aptima Assays For Both Infections. *Sexually Transmitted Diseases*, December **2005**, Vol. 32, No. 12; 725–728

- 21- **Külah Canan, Yumuşak Mehtap, Bayer Ülkü, Aktaş Elif, Beğendik Cömert Füsün.**İnfertil hastaların endoservikal örneklerinde Chlamydia Trochomatis DNA'sının araştırılması.Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi(2009)39;44-47
- 22- **Açar Ayla, Sipahi Ayşe Bilgi, Onan Mehmet Anıl, Kubatova Ayçürök, Sultan Nedim.** Kronik erozyone servisitli hastalarda Chlamydia Trochomatis antijen sıklığının araştırılması. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi,2008 cilt:5 sayı:1 ;57-61
- 23- **Verapol Chandeyng,Steven Skov,David Farrell,Surachai Lamlertkittikul,Putchart Lamlertkittikul,Sepehr Tabrizi,Jintana Pradutkanchana J,Roongrueng Jarumanokul,Oranart Suddeaugrai.** A Comparison of First-Void Urine, Self-Administered Low Vaginal Swab, Self-Inserted Tampon, and Endocervical Swab Using PCR Tests for the Detection of Infection with *Chlamydia Trachomatis* in Commercial Sex Workers and Women Attending Gynecology Outpatients in Southern Thailand Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology September 2002, Vol. 14;201-209
- 24- **İnanç Murat.** Chlamydia ve Artrit. Ankem Dergisi 15(No:3)2001;526-532
- 25- **Özdağ Dilek.** Chlamydia Trochomatis'in servikal örneklerde sitolojik ve immünofloresan teknikleri kullanılarak araştırılması. Yüksek lisans tezi Hacettepe Üniversitesi 2006.
- 26- **Kaya Demet, Yıldırım Uzay, Öztürk Elif, Şahin İdris, Öksüz Şükrü, Alhan. Ali** Endoservikal sürüntü örneklerinde Chlamydia Trochomatis antijeni aranmasında iki farklı yöntemin karşılaştırılması. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi Cilt XIII:1,2002;3-5
- 27- **Sönmez A.Süha, Sönmez Emine, Durmaz Bengül, Köroğlu Mehmet, Özbilge Hatice.** Pelvik İnflamatuvar Hastalığı bulunan kadınlarda Chlamydia Trochomatis enfeksiyonunun iki farklı yöntemle araştırılması ve tedavide azitromisin kullanımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 4(1):1997;10-13

- 28- W.Lawrence Drew.** Chlamydia. Sherris Medical Microbiology Fourth Edition Chapter 30 ;463-470
- 29- P. R. Kerndt, D. V. Ferrero, G. Aynalem, D. Monga,S. Wang, N. Zhang, C. Wong, M. Liggins and Q. Meng.** First Report of Performance of the Versant CT/GC DNA 1.0 Assay (kPCR) for Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae, journal of clinical microbiology 1 june **2013** vol 51 issue 6
- 30- Siren Haugland, Turid Thune, Beata Fosse, Tore Wentzel-Larsen, Stig Ove Hjelmvoll, Helge Myrmel.** Comparing Urine Samples and Cervical Swabs for Chlamydia Testing in a Female Population by means of Strand Displacement Assay. BMC Womens Health. **2010**;10:10
- 31- L Falk, B-I Coble,P-A Mjörnberg,H Fredlund,** Sampling for *Chlamydia trachomatis* infection a comparison of vaginal, first-catch urine, combined vaginal and first-catch urine and endocervical sampling. Int J STD AIDS. **2010** Apr;21(4);283-7
- 32- William M. Janda,Charlotte A. Gaydos** Klinik Mikrobiyoloji.Atlas Kitabevi. 9.Baskı Cilt1 2007:601-620.
- 33- Geo.F.Brooks,Karen C.Carroll,Janet S. Butel,Stephan A. Morse** Tibbi Mikrobiyoloji Lange. Nobel Tıp Kitabevi 2010:296-302.
- 34- Kenneth J. Ryan,C.George Ray.** Sherris Medikal Microbiology Fifth Edition Chapter 30 2010:542-550

ÖZGEÇMİŞ

1965 Yılında İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul'da sırasıyla Siyavuşpaşa İlkokulu, Kocasinan Ortaokulu ve Yeşilköy 50. Yıl Lisesinde tamamladım. 1983 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitime başladım. 1992 yılında Adana Ceyhan Hürriyet Sağlık Ocağında memuriyet hayatına başladım. 1993-2006 yılları arasında Adana İl Sağlık Müdürlüğü'nde Bulaşıcı Hastalıklar ve Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması başta olmak üzere çeşitli şubelerden sorumlu Müdür Yardımcısı olarak görev yaptım. 2006 yılında Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü'ne Genel Müdür Yardımcısı olarak atandım. 2010 yılında kendi isteğimle Adana'ya döndüm ve Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Başhekim Yardımcısı olarak göreve başladım. 2012 yılı haziran ayından itibaren Adana Halk Sağlığı Müdürlüğü'ne müdür yardımcısı olarak atandım. Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi, Çocuk Ergen Kadın ve Üreme Sağlığı Şubesi, Ruh Sağlığı Şubesi, Bulaşıcı Olmayan ve Kronik Hastalıklar Şubesi ile Kanseri Şubelerinden sorumlu müdür yardımcısı olarak görev yapmaktayım. 1997-1998 yılları arasında askerlik görevimi Hakkari'de yaptım. Meslek yaşamım boyunca birçok Kongre ve seminere panelist ve konuşmacı olarak katıldım. Mezuniyet sonrası birçok eğitim ve kursa kursiyer ve eğitimci olarak katılarak mesleki bilgilerimi geliştirdim. Ulusal ve uluslararası dergilerde yayınlanan çeşitli makalelerde yer aldım.