

12373.

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve
DOĞUM KLİNİĞİ ANABİLİM DALI
Doç. Dr. CEMALETTİN AKYÜREK

İNFERTİL KADINLARDA ANTİCHLAMYDIAL
IgG ANTİKORU ARAŞTIRILMASI ve
İNFERTİLİTEDEKİ YERİ

Dr. METİN ÇAPAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA - 1990

Y. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İ Ç İ N D E K İ L E R

SAYFA NO:

ÖNSÖZ	1
GİRİŞ ve AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ ve YÖNTEM	19
BULGULAR	26
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	33
ÖZET	39
KAYNAKLAR	40

ÖNSÖZ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalında çalıştığım sürece yetişmemde büyük emekleri geçen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ergun ONUR, tez hocam Sayın Doç. Dr. Cemalettin AKYÜREK, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Bülent BAYSAL, Araştırma Görevlisi Dr. Mahmut BAYKAN, Patoloji Anabilim dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Osman Yılmaz, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Şeref OTELCİOĞLU ve araştırma görevlisi arkadaşlara teşekkür ederim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tarih boyunca infertilite (kısırlık)'den kadınlar sorumlu tutulmuş, bu yüzden bir çok kötü muamelelere maruz bırakılmışlardır. Aynı zamanda bu kadınlardan hep nefret edilmiş, tedavileri için çeşitli ampirik yöntemler uygulanmış, cevap alınmadığında bunlar çoğu zaman ayrılık ve intihara itilmişlerdir (7).

Modern tıbbın imkanlarına rağmen bugün bile değişik bölgelerde çeşitli şekilde ve benzerlikte inanış ve uygulamalar mevcuttur(7,23).

Oysa kısırlıktan %30-40 oranında erkeğin de sorumlu olduğu bugün artık bilinmektedir. Hatta kadın; başlangıçta fertil olmasına rağmen, erkeğin seksüel yolla bulaştırdığı çeşitli enfeksiyonlarla sonradan infertil hale geçebilmektedir(9,7).

İnfertilitenin nedenleri arasında genital organ enfeksiyonları, seksüel yolla bulaşabilme özelliklerinden dolayı oldukça fazla önem arz etmektedir.

Yaklaşık olarak milattan 3000 yıl kadar önce İskenderiye'de bulunan bir kitabe de ENFEKSİYÖZ ÜRETRİT VE TEDAVİSİ'nden söz edilmektedir. Milattan 8000 yıl öncesinde TEVRAT'ta da bulaşıcı bir ÜRETRİT'den bahsedilmektedir. Bütün bu yazılarda hastalığın bulaşıcı olduğu, kadınlar arasında taşındığı ve hastaların izolasyonunun gerektiği belirtilmektedir. Bu nedenlerle enfeksiyon zincirine erkeklerde katılmaktadır(38).

Genital organ enfeksiyonları; N. gonorrhoeae'nin neden olduğu "GONOKOKSİK" ve diğer mikroorganizmaların neden

olduğu "NONGONOKOKSİK" enfeksiyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Nongonokoksik etkenler arasında en önemlisi Chlamydia trachomatis'tir. Bu ajan patojen'in çeşitli serotipleriyle insanlarda birçok genital organ enfeksiyonları meydana gelmektedir. Bunlar arasında NONGONOKOKSİK ÜRETRİT (NGU), POSTGONOKOKSİK ÜRETRİT (PGU), EPİDİDİMİT, PROSTATİT, VULVO-VAJİNİT, SERVİSİT, SALPENJİT, PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK (PID), LENFOGRANULOMA VENERUM (LGV) gibi genital organ hastalıkları yer alır (2, 6, 14, 23, 32, 37, 40, 48, 50).

Chlamydia trachomatis'in izolasyonu ve üretilmesindeki güçlükler nedeni ile, bu konuda yapılan çalışmalarda son zamanlara kadar fazla bir mesafe kaydedilememiştir. Günümüzde kültür yöntemleri yanında daha çok spesifik ve duyarlı immünolojik, serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Böylece, uygulanan spesifik serolojik yöntemlerle geçirilmiş Chlamydia enfeksiyonlarını da saptamak mümkün olmuştur (23, 48).

Chlamydial enfeksiyonlarda; enfeksiyonun başlangıcından, 2-3 hafta sonra yükselen ve 2-3 ay kadar devam edebilen IgM antikor yanında, daha sonra yükselip daha uzun süre kalıcı olan IgG antikorları önemlidir. Bu antikorların yanında ayrıca IgA, IgD ve IgE' tipi antikorlar da oluşmaktadır (23, 51).

Araştırmamızın amacı Konya bölgesinde infertil kadınlarda geçirilmiş Chlamydia enfeksiyonuna bağlı oluşan spesifik IgG antikorlarının varlığını ELISA yöntemi ile tesbit etmek ve insidansını belirlemek, böylece İNFERTİLİTE'nin tanı ve tedavisine katkıda bulunmaktır.

GENEL BİLGİLER

İNFERİLİTE

TANIM: Aşağıda belirtilen evli çiftlere İNFERTİL denmektedir.

a) Normal ve kontraseptif kullanılmadan yapılan cinsel münasebetlere rağmen 1 yıl sonra gebelik olmuyorsa,

b) Kadın gebe kalıyor fakat kısa sürede düşük yapıyorsa,

c) Kadın gebe kaldığı halde tekrarlayan düşükler yapıp, daha sonra gebe kalmıyorsa (8).

İnfertilite dünyanın birçok bölgesinde artmakta olan önemli bir halk sağlığı problemi olup, son yıllarda uluslararası dikkati üzerine çeken bir konudur (11,12).

Evlilerin ortalama %10-15'i çocuksuzdur. Kuzey Amerika'da yaklaşık %10 çiftin infertil olmasına karşılık, Kanada'da 1969-1977 yılları arasında hastaneye yatan 100.000 kişilik infertil kadın popülasyonunda bu oran, %14 ten %42'ye kadar yükselmiştir. Bu rakamlara rağmen infertilitenin dünyadaki yaygınlığının derecesi tam sistematik olarak tanımlanamamıştır (8,11,12).

İnfertilite vakalarında %30-40 oranında erkeğe, %60-70 oranında kadına ilişkin etyolojik nedenler yer almaktadır (8,9).

Kadınlardaki İnfertilite Nedenleri:

- A. Nutrisyonel nedenler.
- B. Endokrin nedenler (Hipofiz, Tiroid ve Böbreküstü bezi hastalıkları).
- C. Vajinal nedenler (Konjenital anomali ve **Enfeksiyonlar**).
- D. Servikal nedenler (Gelişme anomalileri, Tümör ve **Enfeksiyonlar**).
- E. Uterusa ait nedenler (Konjenital anomali, Tümör, Polip ve **Enfeksiyonlar**).
- F. Tubalara ait nedenler (**Enfeksiyonlar** ve Konjenital anomaliler).
- G. Overlere ait nedenler (Konjenital anomali, Tümör ve Endometriosis).
- H. Pisişik nedenler.
- I. Koital nedenler.

Erkeklerdeki İnfertilite Nedenleri:

- A. Koital nedenler.
- B. Sperm anomalileri.
- C. Testislere ait nedenler (Gelişme geriliği, Endokrin bozukluğu, **Enfeksiyonlar**).
- D. Penis ve üretradaki konjenital malformasyonlar.
- E. Prostat ve Seminal Veziküllere ait nedenler.
- F. Oligospermia yada Aspermia'ye neden olan durumlar.

G. Epididimis ve Vasa Deferens'teki konjenital, **enflamatuvar** ve travmatik bozukluklar(8).

Görüldüğü gibi, kadın infertilitesinde enfeksiyonlar oldukça önemli bir yer tutmaktadır. İnfertilite'den %60 sorumlu olan kadınlara ilişkin nedenlerin %10'unu servikal faktörler, %20'sini hormonal bozukluk ve %30 'unu da tubal hastalıklar teşkil etmektedir (8,9). Bununla birlikte ayrıca tüplerde hasara yolaçarak kadınlarda infertiliteye neden olan diğer önemli bir neden de Pelvik İnflamatuvar Hastalık (PID) dir (15, 46).

İnfertiliteye neden olan, seksüel yolla bulaşan salpenjit, Endometrit, Servisit ve PID gibi kadınlardaki genital organ enfeksiyonlarında en önemli etyolojik ajan ise Chlamydia trachomatis tir (6, 10, 14, 29, 34, 46).

CHLAMYDIAE

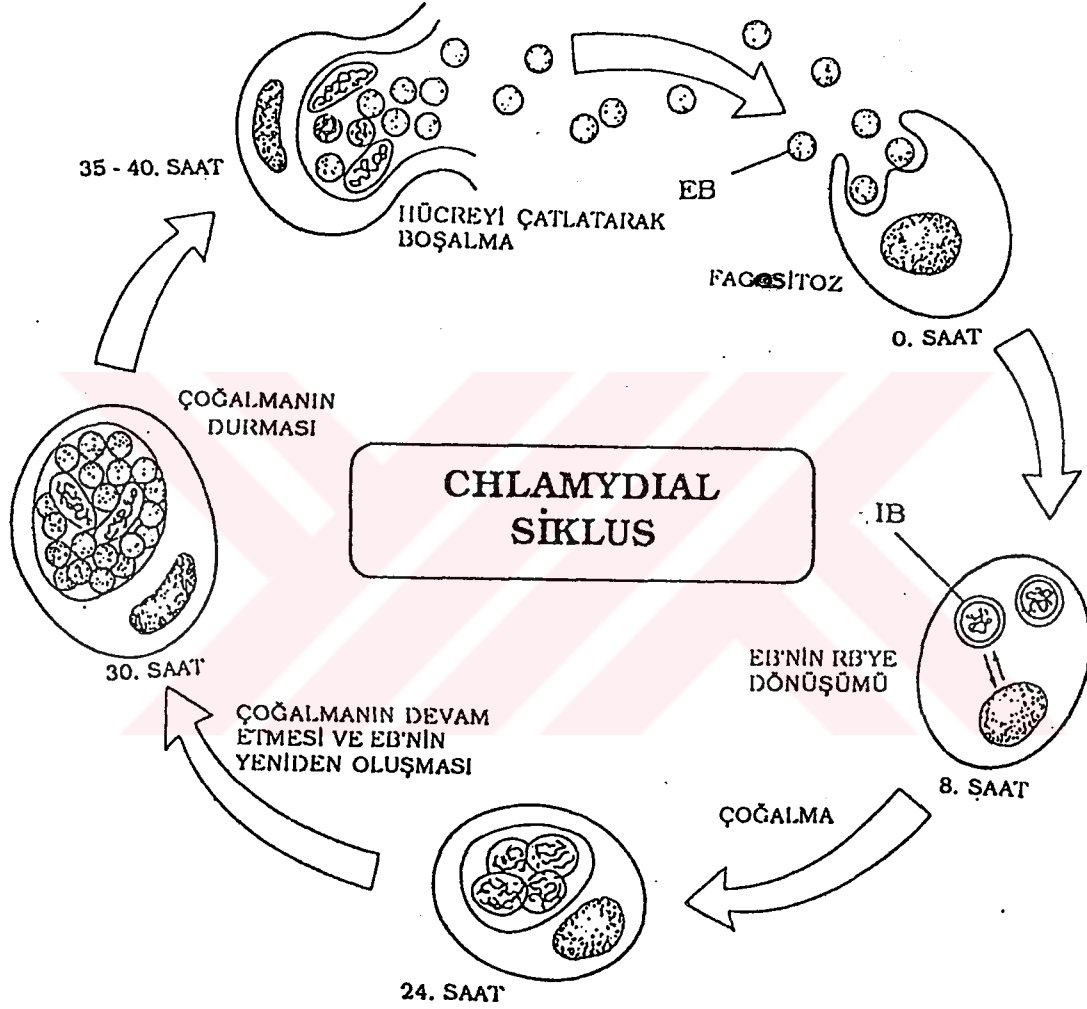
Chlamydia enfeksiyonları, özellikle trahom çok eskiden beri bilinmektedir. Trahom ile ilgili kayıtlara ise, M.Ö. 21. yüzyılda Mısır'da yazılmış olan EBERS papirüslerinde rastlanmıştır. 18. yüzyıldan itibaren'de lenfograduloma venerum (LGV) ve Chlamidia etkenli diğer enfeksiyonlar bilinmektedir. LGV ile diğer bazı genital enfeksiyonlarda, etken patojenin Chlamydia trachomatis olduğu 18. yüzyılda JOHN HUNTER ve 1889 da LINDNER tarafından ortaya konulmuştur (23, 46).

Mikrobiyoloji literatüründe önceleri Rickettsia, Chlamydozoa, Prowazekia ve Bedsonia, daha sonraları Rakeia gibi cins adları ile anılan Chlamydia'lar Bergey's Manual of Determinative Bacteriology'nin 1957 deki 7. baskısında Protophyta bölümünün

3. sınıfını oluşturan Microtatiobiales içinde ele alınmıştır. 1974 baskısında Chlamydia'lar takım düzeyine yükseltilmiş ve Chlamydiales takımı Rickettsiales takımı ile birlikte Rickettsia'ları oluşturmuştur. Chlamydiaceae ailesine sadece Chlamydia trachomatis ve Chlamydia psittaci olarak iki türü içeren Chlamydia cinsi konmuştur. Chlamydia ismi Yunancada "omuz üzerini örten kalın örtü" veya "pelerin" anlamına gelen "**Chlamys**" ten kaynaklanmaktadır. Chlamydia'ların intrastoplazmik cisimciklerinin konak hücresinin nükleusunu yarım ay şeklinde örtmüş görüntüsünden dolayı bu isim verilmiştir (23, 33, 37, 46).

Chlamydia'lar Gram negatif bakterilere benzeyen hücre duvarına sahip olmaları, ikiye bölünerek çoğalmaları, fiziksel bütünlüklerini daima muhafaza etmeleri, bakterilerdeki gibi 30 S ve 50 S alt üniteleri olan 70 S ribozom içermeleri, hem DNA hem de RNA ya sahip olmaları, özellikle ATP oluşturma yönünden konak hücreye bağımlı olmalarına rağmen oldukça fazla metabolik aktivitelerinin olması (Glikozdan CO₂ açığa çıkarma, Folate'ları sentezleme) virüslere etkisiz antibakteriyel ilaçlara duyarlı olmaları bakımından virüslerden ayrılır ve kesin olarak bakteriler arasında yer alır. Hücre duvarlarının tek bir protein'den meydana gelmesi, ölçülebilir seviyede peptidoglikan tabaka içermemesi, özel bir hayat sikluslarının olması, Chlamydia'ları diğer gram negatif bakterilerden ayırır (3, 33, 46, 23). Chlamydia trachomatis ve Chlamydia psittaci'nin gelişmesinde iki morfolojik şekil ard arda yer alır. Morfolojik şekillerden biri mikroorganizmanın bulaşıcı şekli olan ve çoğalmayan Elementer cisim (Elementary body=EB), diğeri hücre içi çoğalan fakat bulaşıcı olmayan Retiküler cisim (Reticulate body=RB). Retiküler cisim yerine bazıları inisiyal cisim (Initial body=IB) terimi de

kullanılır. Retiküler cisimlerin Elementer cisimlere dönüşümü sırasında oluşan şekillere ise Ara cisimler (Intermediate body) denmektedir (23, 46). Chlamydia'ların hayat evrimi içerisinde meydana gelen bu cisimler (Şekil-1) de görülmektedir.



(EB: Elementer cisim, IB: İnisiyal cisim, RB: Retiküler cisim)

Şekil-1 Chlamydia'ların hayat siklusu (37)

Chlamydia'ların zorunlu hücre içi parazitleri olmaları birçok metabolik aktivite yönünden konak hücreye bağımlı olmalarından kaynaklanmaktadır. Bu mikroorganizmaların metabolik olarak aktif şekli retiküler cisimlerdir. Retiküler cisimlerin metabolizmalarının intrasellüler üreyen diğer mikroorganizmalardan (örneğin Rickettsia ve bazı protozoonlardan) en önemli farkı ATP oluşumuna yol açan metabolik olayların bulunmasıdır. Retiküler cisim çoğalır ve gelişirken konak hücreden yüksek enerjili ATP moleküllerini alır. Bunu kullandıktan sonra düşük enerjili ADP oluştuğunda konak hücreye geri verir. Bu nedenle Chlamydia'lara "ENERJİ PARAZİTİ" ismi de verilmektedir (46). Chlamydia'larda bilinen 3 antijenik yapı vardır.

CHLAMYDIA'LARDAKİ ANTİJENİK YAPILAR:

1. CİNSE ÖZEL (GRUP) ANTİJENLER:

Chlamydia cinsinin bütün türleri tarafından paylaşılan LİPO-PROTEİN-KARBONHİDRAT tabiatında, ısıya dayanıklı antijenlerdir. Nükleaz ve proteinaz dan müteşekkildir.

2. TÜRE ÖZEL ANTİJENLER:

Bunlar grup antijenlerin FLOROKARBON VE DEOKSİKOLAT ile atılmasıyla hücre duvarına yapışık kalan antijenlerdir. Genellikle ısıya dayanıksızdırlar.

3. TİPE ÖZEL ANTİJENLER:

Chlamydia'ların fındık farelerinde damar içi enjeksiyonda 24 saat içinde toksik etki ile ölüme neden olan toksinleridir. Toksin

ısıya dayanıksızdır ve canlı mikroorganizmada bulunur. Bu antijen hem tanı da, hemde epidemiyolojik sınıflamada çok önemlidir.

Çalışmalarla Chlamydia trachomatis suşları A,B,Ba,C,D,E,F,G, H,I,J,K,L1,L2,L3 olarak 15 serotipe (immunotipe) ayrılabilmiştir. (46).

Chlamydia trachomatis biovar lymphogranuloma venerum suşları L1,L2,L3 seratiplerini oluşturur ve LYMPHOGRANULOMA VENERUM (LGV) dan sorumludur.

Chlamydia trachomatis biovar trachoma suşları A,B,Ba ve C serotipleri ENDEMİK TRAHOM'u yaparken, D ve K serotipleri İNKLÜZYONLU KONJUNKTİVİT, NONSPESİFİK ÜRETRİT ve diğer GENİTAL İNFEKSİYONLAR'ı yapar (18, 23, 46).

Son araştırmalarda tesbit edilen ve yeni bir Chlamydia soyu olarak tanımlanan TWAR'ın olağan dışı bir morfolojik yapıya sahip olduğu bildirilmiştir (18, 23, 37, 46). Cinsel ilişki ile geçen hastalıklar'ın major etkeni olarak tanımlanan Chlamydia trachomatis, kısırlıkların başlıca sebebi olarak yorumlanmaktadır. Genellikle subklinik seyreden enfeksiyonlar yapar. Kronik ve çoğunlukla latent enfeksiyon halinde hiç bir klinik bulgu vermeden de seyredebilir. Etkenin genital organ hücreleri ile temas etmesiyle enfeksiyon başlar. Pelvik inflamasyon, konjesyon, lökositoz, Lenfogronuloma venerum'da ingüinal folliküllerin şişmesi ve intra epitelyal mikroapseler görülür (23).

İMMÜNİTE: Chlamydia trachomatis enfeksiyonu geçiren kişilerde hücresel ve humoral tipte bağışıklık olmaktadır. Humoral bağışıklıkta serumda IgG, IgM, IgD, IgE, lokal sıvılarda IgA ve IgG seviyeleri artmaktadır. Zorunlu hücre içi paraziti olan Chla-

mydia trachomatis büyük hücrelere yerleşerek GECİKMİŞ TİP AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI yapar. Humoral tip bağışıklıkta enfeksiyon sırasında önce yükselen IgM antikoları enfeksiyonun başlangıcında önemlidir ve bu antikorlar serumda ortalama 2-3 ay kalıcıdır. Enfeksiyondan ortalama 2-3 hafta sonra yükselen IgG antikorları enfeksiyonun tekrarında koruyucu değildir.(23)

Özellikle son yıllarda Chlamydia trachomatis'in N. gonorrhoeae gibi genital enfeksiyonlara sebep olan bir patojen olması, kliniğinin genellikle semptomsuz seyretmesi ve özgül fiziki bulgulara sahip olmaması gibi nedenlerden dolayı, yaptığı enfeksiyonlarda çoğu kez atlanmaktadır. Enfeksiyonlara yetişkinlerde daha sık rastlanan Chlamydia trachomatisin ergenlik öncesi kız çocuklarında vulvo-vajinite sebep olduğu bilinmektedir. Bu mikroorganizmanın (Chlamydia trachomatis) A,B,Ba ve C serotipleri dışındaki serotipleri, genç erişkinlerde de seksüel yolla bulaşan veneryal hastalıklara sebep olmaktadır (23, 37). Bu tip enfeksiyonların görüldüğü popülasyonu, cinsel yönden aktif genç kadın ve erkekler, homoseksüel ve heteroseksüeller, hamile kadınlar, yeni doğanlar, genelev kadınları ve sebebi belli olmayan infertilite olguları oluşturmaktadır (23). Nongonokoksik üretrit (NGU) vakalarının %60'ından fazlasında Chlamydia trachomatis'in sorumlu olduğu bilinmektedir (40).

Prevalans çalışmalarında PODGORE ve arkadaşları; genç gruplar ve asemptomatik yeni askerlerden üretral kültür yöntemi ile %11 Chlamydia trachomatis üretmişler, aynı yöntemle bu konuda yapılan bir başka çalışma da %27,1, diğer bir çalışmada Enzym Immuno assay (EIA) yöntemiyle de %41 oranında Chlamydia'l pozitiflik saptamışlardır(23).

Gebe kadınlarda bu enfeksiyonların seyri sosyo-ekonomik yapıya bağılı olarak değişmekte ve %5-7 arasında pozitiflik görülebilmektedir. Bu gebelerden doğan bebeklerde ise % 60-70 oranında Chlamydia'l enfeksiyon saptandığı bildirilmiştir (23).

Hastalığın sık tekrar etmesine bağılı olarak özellikle genç kadınlarda oluşan infertilite olgularının %17 sinden Chlamydia trachomatis sorumlu tutulmuştur. Bu etken patojenin homoseksüel ve heteroseksüellerde yaptığı enfeksiyonların prevalansı da %5-14 olarak tesbit edilmiştir. Risk grubu olarak değerlendirilen genelev kadınlarında kompleman fiksasyon yöntemiyle %30-60, mikro-immunfloresans antikor yöntemiyle de %85 oranında Chlamydia trachomatis enfeksiyonu yönünden pozitiflik saptanmıştır (23).

Chlamydia trachomatis'in D,E,F,G,H,I,J,K,L1,L2,L3 serotipleri ürogenital sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır. D ve K serotiplerinin genç erkeklerde yaygın olarak üretritise sebep olduğu, özellikle Nongonokoksik üretrit (NGU) veya Postgonokoksik üretrit (PGU)lerin % 50'sinden sorumlu olduğu söylenmektedir. Bu tip üretritlerde 1-3 haftalık kuluçka döneminden sonra, Gonokoksik üretrit (GU)lere göre daha az miktarda mukoprulan bir akıntı başlar. Üretra hassas ve kızarıktır. Dizüri mevcuttur. Chlamydia'l üretritler gonokoksik enfeksiyonun tedavisinden sonra semptomları devam eden üretrit olgularıdır (2, 23).

Chlamydia trachomatis'in semptomsuz seyreden ve tedavi edilmeyen üretrit olgularını epididimis enfeksiyonları takipeder (21). Chlamydia trachomatis epididimi, tek başına veya diğer patojenlerle birlikte (ör: N.gonorrhoeae gibi) enfekte edebilir. Epididimit Fransa'da %6 oranında saptanmış ve bunların da %40'ında Chlamydia etyolojik ajan olarak bulunmuştur (36). Bu

tip epididimit vakaları ağrılı, şiş ve genel olarak tek taraflı seyrederek. Sperm kanalları ağrılı ve kalınlaşmıştır. Sonunda Orşit gelişerek infertiliteye yol açabilmektedir.

Erkeklerdeki üretrit ve epididimit komplikasyonu, prostatit'tir (3). Homoseksüellerde görülen proktit; ağrı, akıntı, diyare, ülserasyon ve rektumdan kan gelmesi (hematokezya) belirtileri ile ortaya çıkar (47).

Kadınlardaki Chlamydia enfeksiyonlarının %50'si asemptomatiktir. Bazı araştırmacılar bunu %30 olarak saptamışlardır. Endometrit, salpenjit, servisit ve üretral sendrom şeklinde de Chlamydia'l enfeksiyon görülmektedir (47).

Kadınlarda yaygın olan servisit'in ve nadir görülen üretrit'in etkeni Chlamydia trachomatis'in D-K serotipleridir. Semptomatik seyreden olgularda; frajil bir serviks, ödem, sarı veya yeşil mukoprulan akıntı, erozyon ve bazan ektopi gibi bulgular görülebilmektedir. Seksüel yolla bulaşan bu hastalıklarda salpenjit, endometrit, pelvik ağrı, zamansız kanama, ateş ve bartholin apseleri gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir. Nonspesifik kültürlerinde patojen bakteri izole edilemeyen kadınların intrauterin aspirasyon sıvılarından Chlamydia trachomatis'in izole edilmesi, bu patojenin endometritte de etken olduğunu göstermektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar; servikal enfeksiyon yapan Chlamydia trachomatis'in kanalcıklar yolu ile endometrial boşluğa ulaştığını, buradan fallop tüplerine giderek tüplerde (Şekil-2) de görüldüğü gibi yapışmalara neden olduğu, hidrosalpinks, deformasyon ve yapışıklıklar sonucunda SPONTAN ABORTUS, tedavisi geciken olgularda da PRİMER İNFERTİLİTE vakalarının meydana geldiğini açıkça göstermiştir. Bu enfeksiyonlara Chlamydia trachomatis'in bulaşıcı karakterdeki elementer cisimciklerinin endometrial boşluğa dağılması, daha yukarılara spermatozoalarla yayılması sebep gösterilmiş, ayrıca seksiyö, küretaj, intrauterin koruyucular ve oral kontra-

septiflerin de rol oynadıkları çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (15-19, 23, 30, 49).



Şekil-2: Salpenjitte meydana gelen yapışıklıklar (31).

İnfertiliteye sebep olan bir diğer seksüel yolla bulaşan kadın genital organ hastalığı da, Pelvik infalatuvar hastalığı (PID) dır. Bunun neden olduğu tubal hasar, infertilitenin en önemli sebeplerinden biridir. Akut PID'li kadınların fallop tüplerinden Chlamydia trachomatis izole edilmiş olup serolojik çalışmalar mikroorganizmanın bu bozukluktaki önemini göstermiştir (15, 32, 49).

Chlamydia trachomatis'e bağlı salpenjit sonucunda (daha önce etken olarak N. gonorrhoeae'nin sorumlu tutulduğu, fakat son yıllarda etken patojenin Chlamydia olduğu anlaşılan) PERİHEPATİTİS (Fitz-Hugh-Curtis Sendromu) tablosu gelişebilmektedir. Bu sendrom cinsel yönden aktif genç kadınlarda sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kusma, ateş gibi bulgularla seyreden bir hastalık tablosu oluşturur (13, 20, 23).

Chlamydia trachomatis'in D-K suşu yukarıdaki enfeksiyonların dışında erkeklerde konjunktivit, üretrit, iritis ve artrit ile karakterize REİTHERS SENDROMU meydana getirir (23, 47).

Seksüel yolla geçen Chlamydia trachomatis'in L1,L2,L3 serotipleri ile meydana gelen NICOLAS-FAVRE hastalığı olarakta bilinen LENFOGRANULOMA VENERUM tropikal ve ılıman bölgelerde görülür ve süpüratif ingüinal adenit ile seyreder. Bu hastalık tablosunda dış genital bölgelerde, rektum ve anüs çevresinde küçük, çabuk kaybolan, papül ve veziküller saptanır. (Primer safha). Bu lezyonlar ülserleşebilir. Çoğunlukla farkedilmeden iyileşir. Bir kaç hafta sonra karakteristik olarak ingüinal lenf nodüllerinde ağrılı şişme olur (10, 48).

Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında serolojik yöntemler, doku ve embriyonlu yumurta kültürü, deney hayvanları inokülasyonları, çeşitli boyama metotları ile yapılan sitolojik yöntemler ve deri testleri kullanılmaktadır.

KÜLTÜR YÖNTEMLERİ

- Fare inokülasyonu.
- Embriyonlu yumurtaya,
- Doku kültürü hücrelerine,
- ve Transport besiyerine ekim'dir.

Kültür yöntemlerinde temel prensip; alınan materyalin metabolizması düşürülmüş, yüzey gerilimi değiştirilmiş ve tek tabaka haline getirilmiş doku kültür hücrelerine santrifugasyon gibi mekanik yardımlarla inoküle edilmesidir (23, 37, 46, 48).

BOYAMA YÖNTEMLERİ

-İmmunositokimyasal boyama yöntemi.

-Nükleik asit boyama yöntemi.

-Histokimyasal boyama yöntemi : Chlamydia inküzyonları göstermek için **GIEMSA - IODİN - KORAMİN - PAS - PAPANICOLAOU - GİMENEZ -MACHIAVELLO** ve **CASTENEDA** gibi boyama yöntemleri mevcuttur (10, 23, 37, 48).

SEROLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Kültür metodları; uzun zaman, gelişmiş cihaz ve uzman personel gerektiren, zor, zahmetli ve pahalı olduğundan her laboratuvarda uygulanamamaktadır. Ayrıca Chlamydia partiküllerinin viabilitesinin ısıdan, transporttan ve kültür süresinden çok kolay etkilenmesi kültür metodları için dezavantaj oluşturmaktadır (39). Bu nedenler Chlamydia trachomatis tanısında kullanılacak daha duyarlı ve süratli yöntemlerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu amaca yönelik ortaya konan yöntemler, tanıyı çabuklaştıran, spesifik, duyarlı immuno-serolojik metodlar ve tekniklerdir. Aşağıda önemli bazı immüno-serolojik yöntemler gösterilmiştir.

a) Kompleman Fiksasyon Yöntemi (CF)

b) İndirekt Floresan Antikor Yöntemi (IFA)

c) Direkt Floresan Antikor Yöntemi (Microtrak)

d) İndirekt İmmünoperoksidaz Yöntemi

e) Enzym Linked İmmunosorbent Assay=ELISA veya Enzym Immuno Assay=EIA : Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının hızlı tanısında başvurulabilecek özellikte kitle taramalarında kul-

lanılmaya son derece uygun duyarlı bir yöntemdir. Bu yöntem antijen veya antikorun uygun bir enzim ile bağlandığı bir antijen-antikor reaksiyonudur. Bu reaksiyonda enzim katalizör olarak, hem immünolojik reaksiyonu hızlandırır, hem de reaksiyonun spesifikliğini sağlar. ELISA' nın "SANDVİC" tekniğinde enzim, antikor ve konjugat, uygun substrat ile reaksiyona girerek renk oluşturmaktadır. Son araştırmalarda bu yöntemin iki ayrı enzim sistemi kullanılarak yapılan "Enzym Amplifiye" modeli de denen yeni bir ELISA tekniği bildirilmektedir (23, 37).

Bu yöntemlerden başka Chlamydia trachomatis tanısında kullanılabilecek İMMUNDİFFÜZYON-HEMAGLUTİNASYON-JEL HEMOLİZ-RADİOİSOTOP PRESİPİTASYON gibi teknik yöntemler de vardır (21). (Tablo 1)'de Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında en fazla kullanılan yöntemlerin spesifite oranları gösterilmiştir (2).

KULLANILAN LAB. TANI YÖNTEMİ	DUYARLILIK	SPESİFİTE
KÜLTÜR	80 - 90	100
FLORESAN MONOKLONAL ANTİKOR	70 - 94	94 - 97
ELISA	81	98

Tablo-1: Chlamydia enfeksiyonlarında kullanılan tanı yöntemleri (23).

DERİ TESTİ (FREİ-REAKSİYONU)

Kronik ve özellikle anorektal bölgede olması dolayısı ile tanısı güç olan vakaların tanısında yararlı olan bir deri testidir (10, 48).

TEDAVİ

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda halen elde mevcut olan makrolitlerin bu konuda başarılı olduğunu, invitro çalışmalarda ise *Chlamydia trachomatis* tedavisinde TETRACYCLINE ve türevleri olan DOXYCYCLINE ile MINOCYCLINE gibi ilaçlarla çok iyi sonuçlar alındığı, bu tedaviye alternatif olarakda ERYTHROMYCIN kullanılabileceği bildirilmiştir. Bazı kaynaklarda bu antibiyotiklere ilave olarak, SULFONAMİD grubu antibiyotikler de tavsiye edilmektedir. Trimetoprim-Sülfametaksazol, Klindamisin, Rifampisin gibi antibiyotiklerin invitro etkili olmalarına rağmen klinik uygulamada başarılı olmadıkları bildirilmektedir.

Ürogenital sistem enfeksiyonlarında 4x250 mg TETRACYCLINE (7-21 gün), MINOCYCLINE 100 mg (tek doz), DOXYCYCLINE 100 mg (tek veya 2 doz) olarak bildirilen en etkili tedavi programıdır. Tedavi dozları uygulamada enfeksiyonun şiddetine göre ayarlanır. Tetrasiklin uygulanamadığı durumlarda ERYTHROMYCIN 2 x 500 mg yada 4 x 250 mg (7-15 gün) verilmektedir (23, 37, 47, 48).

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Primer infertilite tanısı konan 42 hasta grubu ile Konya Devlet Hastanesi Doğumevi Kliniği'nde yeni normal doğum yapmış 42 kontrol grubunda Primer infertiliteye sebep olan enfeksiyon ajanlarından Chlamydia trachomatis ile oluşan, Konya ve çevresindeki infertil kadınlarda önceden geçirilmiş bir genital organ enfeksiyonunun varlığını ve insidansını tesbit etmek amacıyla yapılan bir çalışmayı kapsamaktadır.

Çalışma 1988-1989 yıllarında S.Ü.Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı immünoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Araştırma aşağıda gösterilen plan çerçevesinde yapılmıştır.

1. VAKALARIN SEÇİMİ VE NUMUNELERİN TOPLANMASI

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne infertilite şikayeti ile müracaat eden hastalardan Primer infertilite tanısı konan kadınlar (Tablo-2) de sunulan form örneği kullanılarak hasta grubumuz içine alındı. Konya Devlet Hastanesi Doğumevinde yeni normal doğum yapmış kadınlar da kontrol grubumuzu oluşturdu.

Araştırmaya konu olan 42 hasta, Konya ilinin çeşitli köy, kasaba ve ilçelerinden gelmiş 18-35 yaş grubundaki 1-10 yıllık evli kadınlardı. Bu kadınlardan 3 cc düz kan alındı. Kanlar 15-20 dakika (pıhtılaşması için) bekletildikten sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüje edildi. Böylece elde edilen serumlar temiz deney tüplerine alındı. Üzerleri parafilm ile kapatılarak daha sonra çalışmak üzere -20 C deki deep-freez'e kaldırıldı.

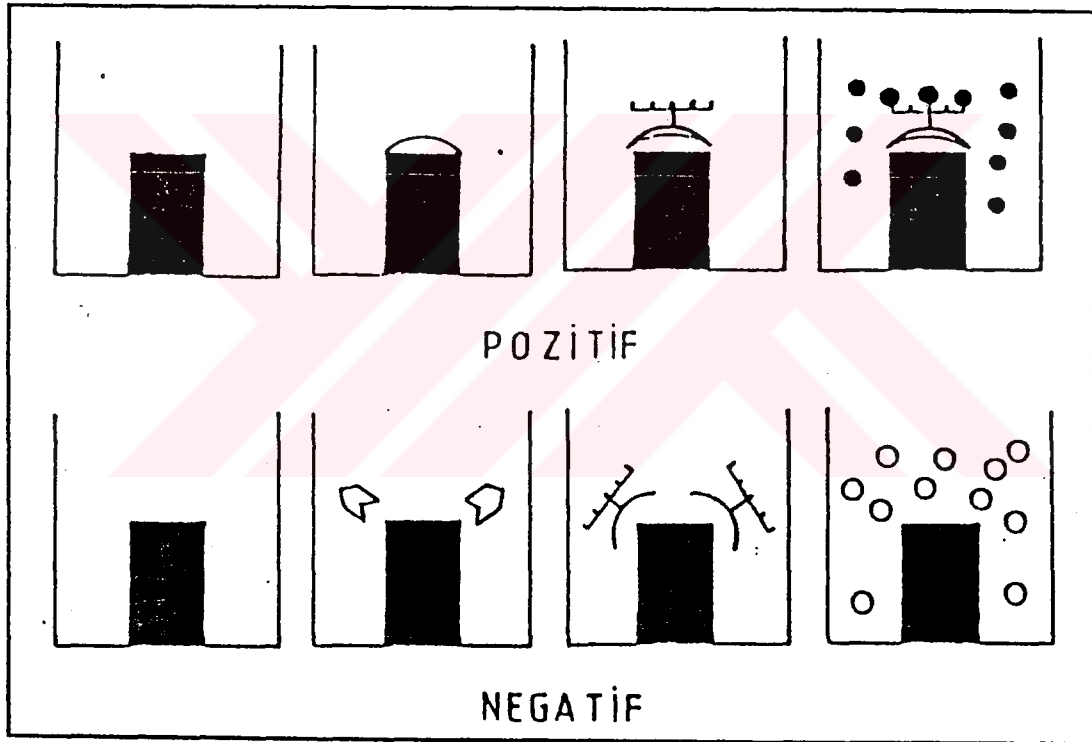
Protokol No :	Tarih :/...../198.....
Adı ve Soyadı :	Boy :
Doğum Yeri :	Kilo :
Doğum Tarihi :	
Doğum Sayısı :	
Düşük Sayısı :	
Kaç yıldır evli olduğu:	
Sistemik muayene :	
Sistemik hastalıklar :	
Alışkanlıklar :	
Jinekolojik muayene :	
Kan biyokimyası :	AKŞ : Kreatinin : Üre : Tam Kan :
Eşinde semen muayenesi :	
Servikal mukus muayenesi :	
Histerosalpingografi :	
Postkoital test :	
Ovülasyon tayini :	
Kanda Chlamydial antikor varlığı :	
Laparoskopi Sonucu :	

Tablo - 2: Araştırmada her infertil kadın için kullandığımız form örneği:

2. KULLANILAN YÖNTEMİN AÇIKLANMASI:

(Tablo-2) deki değerlendirilmeleri yapılan hastalardan alınan serum örneklerinde Chlamydial IgG antikoru araştırması, Enzyme Linked İmmuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ve "İsmunit Chromotitre EIA Chlamydia IgG (istituto immunologico Italiona)" kiti ile yapılmıştır.

Araştırmada kullandığımız test yöntemi (şekil-3) de şematize edilmiştir.



Şekil-3: Ehsa yöntemi.

3. ÇALIŞMAMIZDA KULLANILAN TEST YÖNTEMİ (ELISA) NİN PRENSİP VE DEĞERLENDİRİLMESİ:

Hasta ve Kontrol grubumuzun serumlarında Chlamydial IgG antikoru varlığını tesbit için çalışılan ELISA yönteminin prensipleri aşağıda özetlenmiştir.

PRENSİPLER:

-Antigen uygun bir yüzeye emdirilmiştir.

-Solid faz üzerindeki bu antigene spesifik bir antikorla Antijen (Ag) -Antikor(Ab) kompleksi teşkil ettirilir.

-Ortalama ilave edilen konjugat (insan gammaglobulinlerine karşı oluşan Keçi antikorlarının peroksidaz enzimi ile konjuge edilerek elde edilen) ortamdaki Ag-Ab kompleksi ile birleşir.

-Ortama son olarak ilave edilen Chromogen substrat enzimle reaksiyona girerek oluşan Antigen-Antikor miktarı ile doğru orantılı bir yoğunlukta renk meydana getirir.

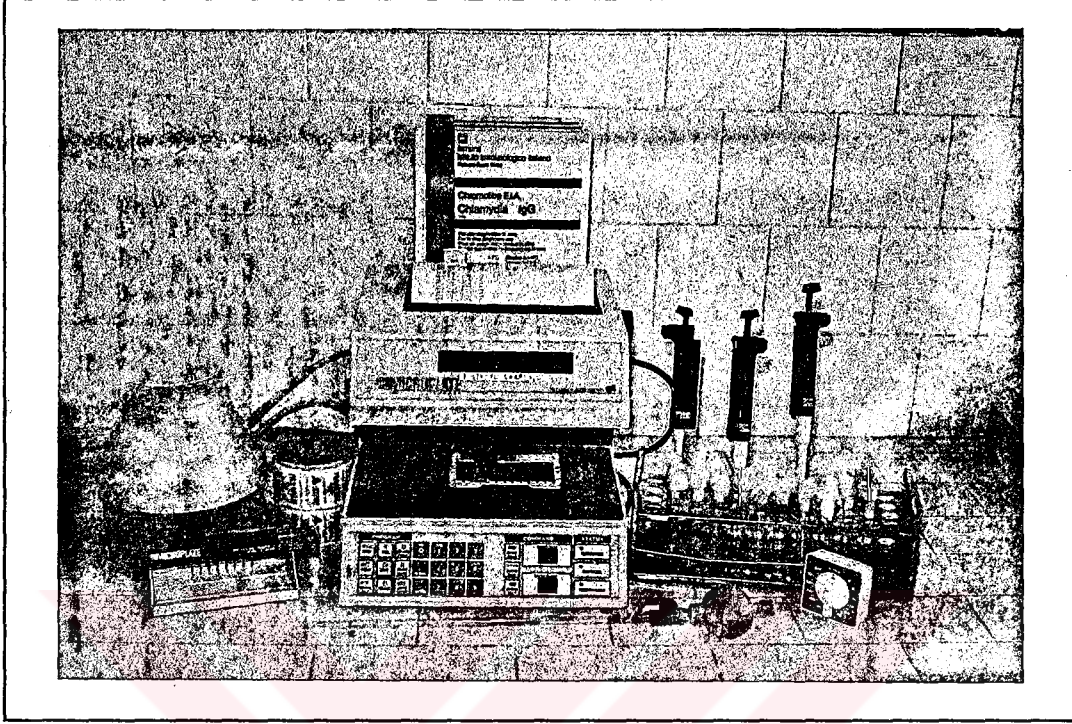
-Oluşan reaksiyon herhangi bir stop solüsyonu ile (Asit veya Alkali) durdurulur.

-492 nanometre dalga boyundaki ışık hüzmelerine hassas bir filtreye sahip sepektrofotometrede okunur.

GEREÇLER:

- 1- Mikroplate okuyan Spectrophotometer,
- 2- Otomatik mikroplate yıkama cihazı,
- 3- Alarm saati,
- 4- Mikropipetler (10-100 mikrolitre) ve uçları,
- 5- Steril deney tüpleri (serum dilüsyonları için) ve suppor,
- 6- Süzgeç kağıdı,
- 7- Bidistile su,
- 8- 37 C de çalışabilen etüv,

Çalışmamızda kullanılan gereçler (şekil-4) teki resimde toplu halde görülmektedir.



Şekil-4: Elisa yöntemi'nde kullanılan araç ve gereçler.

TESTİN YAPILIŞI:

- Serumların dilüsyonu için gerekli olan test tüpleri normal su ile (çeşme suyu) yıkandıktan sonra distile suda 3 saat beklendi. Daha sonra otoklavda 120 C de 30 dakika siterilize edildi.
- Test odası 45 dakika ultraviyole lambası ile siterilize edildi.
- Bidistile su hazırlandı.
- Chlamydia IgG kiti buzdolabından (+4,-8 C) alınarak, hasta ve kontrol grubu serumlar -20 C deki deep-freez den alınarak oda ısısına getirildi.
- Serumların düşük devirde çalışan çalkalayıcıda homogen hale gelmesi sağlandı.

- Kit içinde bulunan Konsantre Yıkama Solusyonu bidistile su ile 1/20 oranında dilüe edildi.

- Her mikrolate kuyucuğu yıkama solüsyonu ile ağzına kadar doldurularak 3 kez 1'er dakika beklemek suretiyle yıkandı.

- Mikrolate yıkandıktan sonra süzgeç kağıdına ters yüz edilerek kuruyana kadar bekletildi.

- Konsantre serum Dilüent Solüsyonu, dilüe edilmiş yıkama solusyonu ile 1/20 oranında dilüe edildi.

- Hazırlanan serum dilüenti ile bütün serumlar 1/300 oranında dilüe edildi.

- Her bir serumdan 2 spesifik antigen ve 1 kontrol antigen kuyucuğu olmak üzere toplam 3 kuyucuğa 100'er mikrolitre pipetleme yapıldı.

- Kuyucukların bulunduğu mikrolate plastik torba içerisine alınarak horizontal pozisyonda sarsmadan 37 C deki Etüve 60 dakikalık inkübasyona bırakıldı.

- Bu ilk inkübasyon müddeti sonunda etüvden çıkarılan mikrolate aynen yukarıda anlatılan yıkama ve kurutma işlemine tabi tutuldu.

- Her bir mikrolate kuyucuğuna konjugat dilüenti ile 1/150 oranında sulandırılan Dilüe Konjugat'tan 100'er mikrolitre dağıtıldı. 37 C de 30 dakika II. inkübasyona bırakıldı.

-II. İnkübasyon esnasında, 3 ml citrate Phosphate Buffer içerisinde 1 tablet OPD (orthophenilenediamine X 2HCl) eritilerek kuyucuk adedine yetecek kadar substrat solüsyonu hazırlanarak, ışıktan muhafaza edilecek şekilde saklandı.

-II. inkübasyon bitiminde yukarıdaki gibi mikroplate yıkandı ve kurutuldu. Her bir kuyucuğa 100'er mikrolitre substrat solüsyonu dağıtıldı ve 37 C de 10 dakikalık III. inkübasyona alındı.

- III. İnkübasyon esnasında stop solüsyonu olarak 3 M sülfirik asit hazırlandı. İnkübasyon sonunda her bir mikroplate kuyucuğuna 100' er mikrolitre stop solüsyonu ilave edildi.

- Bütün mikroplate kuyucukları 492 nm. filtreli Spectrophotometer cihazında okundu.

TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ :

Sonuçların hesaplanmasında kit prospektüsünde bildirildiği gibi Pozitif ve Negatif Kontrol absorbans değerlerinin ortalamaları toplandı ve 0,23 katsayı ile çarpılarak cut-off değeri bulundu.

{Cut-off değeri = (P+N)x0.23} Bulunan cut-off değerine 0.1 ilavesi sonucu elde edilen değer ile cut-off değeri arasında kalan absorbans değerleri **ŞÜPHELİ**, bunun üzerinde kalan absorbans değerleri **POZİTİF**, cut-off değeri altında kalan absorbans değerleri **NEGATİF** olarak kabul edildi.

BULGULAR

Chlamydia trachomatis'in infertilitede rolünü tesbit amacıyla yapılan çalışmada, 42 infertil hasta ve kontrol grubu olarak 42 yeni doğum yapmış kadında antichlamydia antikor araştırıldı. Hasta grubunda yaş ortalaması yaklaşık olarak 30 (18-39) iken, kontrol grubunda 29 (18-39) yaş idi.

18-24 hasta yaş grubunda ortalama evliliğin süresi 3.1 yıl, 25-30 yaş grubunda 5.7 yıl şeklinde idi. kontrol grubunda ise, 18-24 yaş grubu evlilik süresi 2.8, 25-30 yaş grubu evlilik süresi, 6.2 yıl idi.

Kontrol grubunda antichlamydia antikor negatif bulunurken, hasta grubunda %12 oranında (42 hastada 5 pozitif vaka) pozitif bulundu. En çok pozitiflik 18-30 yaş sınırları içerisindeki infertil kadınlarda %13 (31 vakada 4 pozitif antichlamydia antikor varlığı) oranında idi.

Hasta grubunda 6 yıllık evlilik süresi içinde normal doğum yapan, ancak daha sonra sekonder infertilite gelişen bir olguda da antichlamydia antikor pozitifliği saptandı.

Kontrol grubundaki hastalarda ise, 1-12 adet normal doğum meydana gelmiştir. Aynı kontrol grubunda, 7 kişide son doğumdan önce bir, 12 kişide de 4 abortus vakası gözlenmiştir. (Tablo - 3) de çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları ile ilgili bazı önemli bulgular karşılaştırılmıştır.

Hasta grubunda sistemik muayene ve rutin kan çalışmalarında önemli bir patoloji saptanmamıştır. Hastaların 8'inde laparoskopi yapılmış, 3'ünde (%37.5) peritüber adhezyon, birinde de (% 12.5 oranında) genital anomali (Uterus didelfus) bulunmuştur.

Hastaların eşlerinin semen analizinde, 28'inde (%66.6) normal sayıda spermium (normospermi), 10'unda (%24) oligospermi, 2 hastada (%4.7) şiddetli oligospermi, 2 hastada da (%4.7) nekrospermi saptanmıştır.

Servikal mukus hastaların 32'sinde (%76.2) 14.ncü günde bol ve akışkan, ipliklenme testi 8-10 cm, 10'unda (%23) 6-8 cm bulunmuştur. Menstruel siklusun 9.-10. günleri arasında yapılan histerosalpingografide (HSG), hastaların 26'sında (%61.9) normal ve açık tuba uterina, 13'ünde (%30.9) bilateral tubal tıkanıklık, 3'ünde (%7.1) ünilateral tubal tıkanıklık tesbit edilmiştir.

Hasta grubundan ovulasyon tayini için premenstrüel 24-25. nci gün endometrial biyopsi alınmış ve 26'sında (%61.9) ovulasyon varlığı, 14'ünde (%33.3) anovulatuvar siklus, 2'sinde (%4.76) sadece luteal faz defekti, anovulatuvar siklus grubundaki hastalardan da 3'ünde luteal faz defekti ile birlikte anovulasyon tesbit edilmiştir.

İnfertil kadınlarda Chlamydia trachomatis antikor pozitif vakalar, 2 hafta süresince tetrasiklin (4x500 mg) uygulama neticesinde tedavi edilmiştir. Antichlamydia IgG antikorunu, tedaviden 3 ay sonra ELISA testi ile yapılan kontrolde negatif olarak tesbit edilmiştir.

5 pozitif vakadan 2'sinde (%40) gebelik gözlenmiş olup, bunlardan bir tanesi 3 aylık abortus ile neticelenmiş, diğerinde ise gebelik halen devam etmektedir.

YAŞ GRUBU	HASTA GRUBU				KONTROL GRUBU			
	18 - 24 (16 KİŞİ)	25 - 30 (15 KİŞİ)	31 - 35 (8 KİŞİ)	36 (2 KİŞİ)	18 - 24 (19 KİŞİ)	25 - 30 (19 KİŞİ)	31 - 35 (1 KİŞİ)	36 (3 KİŞİ)
ORTALAMA YAŞ (YIL)	21.9	22.2	32.2	38	21.8	26.7	31	38
DOĞUM ADETİ	7	9	-	-	33	51	5	25
DÜŞÜK ADETİ	7	8	-	-	3	3	-	5
ORTALAMA EVLİLİK SÜRESİ	3.1	5.7	9.7	8.5	2.8	6.2	12	18.6
ANTI-CHLAMYDIAL ANTİKOR	2	2	1	-	-	-	-	-
POZİTİFLİK YÜZDE	12.5	13	11	-	-	-	-	-

Tablo-3

SIRA NO:	PROTOKOL NO:	ADI VE SOYADI	DOĞUM YERİ	YAŞ	KİLO	DOĞUM SAYISI	DÜŞÜK SAYISI	EVLİLİK SÜRESİ	SİSTEMİK MUAYENE	SİSTEMİK İLAJLARI	ALISKANLIKLAR	JİNEKOLOJİK MUAYENE	KAN BİYOKİMYASI	EŞİT SEMEN MUAYENESİ	VAJİNAL MUKUS MUAYENESİ	HİSTEROSALİNGOGRAFİ	POSTKOLİTAL TEST	OVULASYON TAYİNİ	LAPAROSKOPİ	ANTI - CHLAMYDIAL ANTİKOR	
1	1184	N.Ç	Ank	21	50	-	-	2	N	-	-	N	N	N	N	N	N	-L	N	-	
2	6061	H.A	Kon	31	65	-	-	11	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	-	-	
3	6071	G.Ö	Ordu	23	-	-	-	3.5	N	-	-	N	N	O	N	N	-	-	-	-	
4	21	R.B	İspar	33	-	-	-	5.5	N	-	-	N	N	N	N	BT	N	N	-	-	
5	1289	N.A	Ereğ	34	57	-	-	10	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	-	+	
6	3083	İ.A	İst	32	62	-	2	10	N	-	-	N	-	N	N	BT	N	-	-	-	
7	7	G.E	Kon	27	60	-	-	6	N	-	-	N	N	O	N	N	-	N	-	-	
8	859	H.K	Sey	30	55	2	2	8	N	-	-	N	-	N	N	U	N	LFD	N	-	
9	9	NE	Kon	28	55	-	-	7	N	-	-	N	-	N	N	N	N	N	-	-	
10	10	NT	Antal	37	55	-	-	7	N	-	S	M*	-	O	N	BT	-	-	-	-	
11	120	G.G	İlgin	24	52	-	-	5	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	-	-	
12	12	S.T	Kon	32	53	-	-	10	N	-	-	N	N	O	N	N	-	N	-	-	
13	723	A.O	Kon	26	58	-	-	7	N	-	-	N	N	N	N	N	-	N	-	-	
14	246	A.A	Mar	23	55	-	-	4	N	-	-	N	-	N	N	BT	N	N	UD	-	
15	238	F.A	Kır	31	53	-	-	5	N	-	-	N	N	SO	N	N	-	N	-	-	
16	16	K.B	Ereğ	30	78	-	-	11	H*	-	S	N	-	N	N	N	N	-L	-	-	
17	7905	N.D	Kon	29	-	-	-	5	N	-	-	N	-	NS	N	N	-	N	TF	-	
18	230	A.T	Kon	23	55	-	-	3	N	-	-	N	N	N	N	U	N	N	-	-	
19	327	NE	Kon	22	60	-	-	1	N	-	-	N	N	SO	N	N	-	-	-	-	
20	861	MT	Kon	28	58	-	-	6	N	-	-	N	N	N	N	N	-	N	-	-	
21	127	ŞK	İsmil	26	52	-	-	1.5	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	N	-	-

Tablo 4: Anti - Chlamydia antikor araştırılan infertil kadınlardaki bulgular.

SIRA NO:	PROTOKOL NO:	ADI VE SOYADI	DOĞUM YERİ	YAŞ	KİLO	DOĞUM SAYISI	DÜŞÜK SAYISI	EVLİLİK SÜRESİ	SİSTEMİK MUAYENE	SİSTEMİK İLAJLAR	ALİĞANILIKLAR	JİNEKOLOJİK MUAYENE	KAN BİYOKİMYASI	EŞTİ SEMEN MUAYENESİ	VAJİNAL MUKUS MUAYENESİ	HİSTEROSAL PİNGOGRAFI	OVDİASYON TAYINI	POSTKOTAL TEST	LAPAROSKOPİ	ANTI - CHLAMYDIAL ANTİKOR
22	489	S.S	Sey	33	67	-	-	10	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	N	-
23	1082	S.B	Kon	23	56	5	5	5	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	-	-
24	700	Ş.Ö	Ereğ	29	64	-	-	1.5	N	-	-	N	N	O	N	BT	-	-	-	+
25	834	Z.Y	Kon	26	53	1	-	6	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	-	-
26	270	R.S	Kon	23	58	2	2	3	N	-	-	N	N	O	N	N	-	N	TF	+
27	857	P.T	Kon	33	55	-	-	10	N	-	-	N	N	N	N	BT	N	-	-	-
28	608	R.O	Kon	19	65	-	-	1	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	-	-
29	502	A.P	Saçı	25	56	-	-	8	N	-	-	N	N	O	N	BT	-	-	-	+
30	620	NK	Ank.	19	55	-	-	1.5	N	-	-	N	N	N	N	BT	N	N	-	-
31	640	A.Ç	Had.	18	55	-	-	2	N	-	-	N	N	N	N	BT	N	N	-	-
32	783	F.T	İlgin	22	60	-	-	2.5	N	-	-	N	N	O	N	N	-	-	-	-
33	1499	K.A	Kon	23	55	-	-	4	N	-	-	N	N	N	N	BT	N	N	TF	+
34	34	H.S	Kon	29	60	-	-	7	N	-	-	N	N	O	N	N	-	-	N	-
35	117	E.G	Kon	33	58	-	-	6	N	-	-	N	N	N	N	U	N	LFD	N	-
36	36	S.T	Bey	39	90	-	-	10	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	N	-
37	37	N.Ş	İzmir	25	79	-	-	7	N	-	-	N	N	O	N	BT	-	-	N	-
38	38	F.Ç	Bal	25	25	1	1	5	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	N	-
39	452	S.B	Kon	25	56	5	5	5	N	-	-	N	N	N	N	BT	N	-	N	-
40	68	E.Ç	Kon	22	-	-	-	1.5	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	N	-
41	497	R.K	İlgin	24	65	-	3	7	N	-	-	N	N	NS	N	BT	-	-	N	-
42	42	A.A	İzmir	22	55	-	1	4	N	-	-	N	N	N	N	N	-	N	N	-

H* : Hepatit M* : Myomektomi NS : Nekrospermi T* : Tübül Faktör
O : Oligospermi. N : Normal S : Sığara UD : Uterus distelüs
ŞO : Şiddetli Oligospermi. BT : Bilateral Tübül Tıkamıklık LFD : Lüteal faz defekti
: Tübül Faktör Ü : Ünlateral Tübül Tıkamıklık -L : Arrovilyasyon ve luteal faz defekti

SIRA NO:	PROTOKOL NO:	ADI VE SOYADI	DOĞUM YERİ	YAŞ	KİLO	DOĞUM SAYISI	DÜŞÜK SAYISI	EVLİLİK SÜRESİ	SİSTEMİK MUAYENE	SİSTEMİK HASTALIKLARI	ALİŞKANLIKLARI	JİNEKOLOJİK MUAYENE	KAN İYOKİMYASI	ESTİ SEMEN MUAYENESİ	VAJİNAL MUKUS MUAYENESİ	HİSTEROSALİNGOGRAFİ	POSTKOPİTAL TEST	OVULASYON TAYİN	LAPAROSKOPİ	ANTI - CHLAMYDIAL ANTİKOR
1	2721	F.K	Ank	28	67	2	-	2	N	-	-	N	N							-
2	2667	N.A	Cih.	25	72	1	1	3.5	N	-	-	N	N							-
3	2601	A.K	İlgin	28	60	1	-	2	N	-	-	N	N							-
4	2664	H.i	K.ha	23	68	1	-	1.5	N	-	-	N	N							-
5	2744	S.D	Bozk	28	75	2	-	6	N	-	-	N	N							-
6	2734	A.T	Kon	26	60	4	-	11	N	-	-	N	N							-
7	2728	R.O	Kon	25	63	2	-	5	N	-	-	N	N							-
8	2690	S.T	Kon	26	65	3	1	8	N	-	-	N	N							-
9	2695	S.P	Kon	26	58	2	-	5	N	-	-	N	N							-
10	2683	A.Ü	Had.	18	61	1	-	1.5	N	-	-	N	N							-
11	2672	A.Y	Bozk	21	55	2	-	4	N	-	-	N	N							-
12	2663	HK	Kon	26	58	3	1	8	N	-	-	N	N							-
13	2637	F.A	Kon	19	55	2	-	3	N	-	-	N	N							-
14	2700	A.A	Kon	20	70	1	-	1.5	N	-	-	N	N							-
15	2725	A.i	Kon	24	68	2	-	4	N	-	-	N	N							-
16	2662	M.T	Bozk	26	75	3	-	5	N	-	-	N	N							-
17	2743	H.F	Kon	29	70	4	-	10	N	-	-	N	N							-
18	2674	S.M	Niğd	23	70	2	-	5	N	-	-	N	N							-
19	2370	F.M	Kara	21	65	2	1	4	N	-	-	N	N							-
20	2649	Z.Ç	K.ha	26	62	1	-	1	N	-	-	N	N							-
21	2665	A.M	Kon	21	65	2	1	2	N	-	-	N	N							-

Tablo 5: Anti - Chlamydia antikor araştırılan kontrol gurubu bulguları

SIRA NO:	PROTOKOL NO:	ADI VE SOYADI	DOĞUM YERİ	YAŞ	KİLO	DOĞUM SAYISI	DÖŞÜK SAYISI	EVLİLİK SÜRESİ	SİSTEMİK MUAYNE	SİSTEMİK İLAJLAR	ALİSKANLIK İLAJ	JİNEKOLOJİK MUAYNE	KAN BİYOKİMYAS	EŞTE SEMEN MUAYNESİ	VAJİNAL MUKUS MUAYNESİ	HİSTEROSAL PİNGGİRAFİ	OVÜLASYON TAYİ	POSTKOİTAL TEST	LAPAROSKOPİ	ANTI - CHLAMYDIA ANTİKOR	
22	2749	E.A	Erm	31	70	5	-	12	N	-	-	N	N								-
23	2738	ZE	Sarı	23	70	2	-	3	N	-	-	N	N								-
24	2706	R.S	Sarı	24	70	3	-	4	N	-	-	N	N								-
25	2739	Z.U	Kara	21	58	1	-	1.5	N	-	-	N	N								-
26	2723	RT	Oğuz	26	65	3	-	4	N	-	-	N	N								-
27	2664	N.Ç	İlgin	28	70	4	-	9	N	-	-	N	N								-
28	28	MU	Had	21	68	1	-	3	N	-	-	N	N								-
29	2724	S.A	Kon	37	63	6	1	20	N	-	-	N	N								-
30	2583	GY	Gökç	39	68	12	4	20	N	-	-	N	N								-
31	2666	F.Y	Bozk	29	68	4	-	11	N	-	-	N	N								-
32	2685	A.K	Kon	21	69	2	-	3	N	-	-	N	N								-
33	2681	F.D	K.ha	23			-	5	N	-	-	N	N								-
34	2735	NT	Bozk	38		7	-	16	N	-	-	N	N								-
35	35	S.A	Avda	24	65	1	-	1.5	N	-	-	N	N								-
36	2707	H.i	Kon	27	65	3	-	9	N	-	-	N	N								-
37	2741	HG	Kon	24	65	1	-	1	N	-	-	N	N								-
38	2729	A.K	İlgin	30	68	3	-	3	N	-	-	N	N								-
39	2661	Ş.B	K. Ör	22	70	2	-	4	N	-	-	N	N								-
40	2636	Ş.G	Aydo	21	65	1	-	1	N	-	-	N	N								-
41	2669	A.E	Kaya	25	58	2	-	4.5	N	-	-	N	N								-
42	2704	A.N	Ağrı	25	62	4	-	11	N	-	-	N	N								-

Tablo 5: (Devam)

TARTIŞMA

Chlamydia trachomatis'in genital sistemde yapmış olduğu enfeksiyonlar, infertiliteye neden olabilmektedir. Chlamydial salpengitis'ten sonra infertilitenin gelişip gelişemeyeceği önceden bilinemez. Ancak,infertilitede tubal faktör ve Chlamydia trachomatis antikoru prevalansı arasında bir ilişki tesbit edilmiştir(11).

Kesin tanı hastadan alınan materyalden, Chlamydia trachomatis'in doku kültür vasatlarında üretilmesiyle mümkündür. Hassasiyeti %100 olan doku kültürünün başarısı, bu yöntemin iyi uygulanmamasından, bilinçsiz antibiyotik kullanımına kadar çeşitli olumsuz faktörlerle azalmaktadır. Servikal smear preparatlarının PAPANİCOLAOU yöntemi ile boyanmasının hassasiyeti de önemli derecede düşüktür (1,11,14,20,24,34,39,40,41).

Enzim immunoassay (EIA) yöntemleri,doku kültürü ile karşılaştırıldığında %92.5 oranında duyarlı,%97.2 oranında da spesifik olduğu saptanmıştır(21). EIA yöntemi birçok araştırmacı tarafından çabuk, güvenilir ve spesifik olarak tanımlanmaktadır. Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının araştırılmasında kullanılan doku kültür yöntemlerinin oldukça pahalı ve komplike olduğu da belirtilmektedir(1,20,23,51).

Servikal sekresyonlarda immünglobulin A (IgA) antichlamydial antikoru tesbiti, yalnız başına immünolojik testlerin en duyarlısını oluşturmaktadır.

Chlamydia enfeksiyonlarının teşhisinde kullanılan serolojik metodlar,izolasyon metodlarına yakın duyarlılık ve spesifikliğe sahiptir.Ayrıca,tekrarlayan enfeksiyonlarda sekretuar IgA varlığı.

Chlamydia'ların doku kültüründe izolasyonlarını güçleştirmesi nedeniyle, serolojik metodlar reenfeksiyon tanısında üstünlük kazanmaktadır.

Birçok araştırmacı tarafından (Cleman 1984, Jenes 1984, Başelski 1984, Hembling 1985, Cavul 1985), yeni bir EIA geliştirildiği ve test duyarlılığının %74'den %83.9'a, spesifitenin de %92.1'den %97'ye kadar çıkarıldığı rapor edilmiştir (38).

Yukardaki bilgiler ışığında çalışmamızda duyarlılığının yüksek, güvenilir ve spesifik olması nedeni ile infertil hastalarımızda Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının varlığını tesbit etmek için ELISA yöntemi kullanılmıştır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, gebe olmayan semptomuz kadınlarda Chlamydia enfeksiyonununun %0-5 oranında olduğunu göstermektedir. Wolstrom (50), asemptomatik kişilerde genital Chlamydia enfeksiyonlarının 15-34 yaş grubunda yıllık ortalama 47/1000 iken, yaşları 13-19 arasında olanlarda 96/1000 'e ulaştığını saptamıştır.

Quinn (35), normal gebe kadınların %33.7'sinde, Robertson (34) normal kadınların %23.6'sında, Köksal (27) miadında doğum yapan annelerin %18.4'ünde Antichlamydia IgG saptarken, gebe olmayan semptomsuz kadınların %6.6 'sında antichlamydia antikor bildirmişlerdir. Gürü (23) ise, çalışmasına aldığı kontrol grubunda %3.3 oranında antichlamydia antikor varlığını rapor etmiştir.

Bizim kontrol grubu olarak aldığımız, miadında doğum yapan annelerin hiçbirinde antichlamydia antikor tesbit edilemedi (%0).

Hawes (23), yaptığı çalışmada infertil kadınlardaki antichlamydiaal antikor prevalansını %56 ile %85 oranında bulmuştur. Tiam ve Zellmaker (44) yaptıkları çalışmada, Moore ve arkadaşlarının %73'lük değerlerine karşılık infertil kadınların %21.2'sinde antichlamydiaal antikor tesbit etmişlerdir.

Conway D. ve Ower C.E. (15),75 infertil kadının %24'ünde, Brunham ve MacLean, 88 infertil kadının %22'sinde Quinn(35) recurrent abortlu kadınların %57.6'sında, infertil kadınların %44.2'sinde yüksek titrede Chlamydia trachomatis antikoruna saptamışlardır.

Swenson ve arkadaşları(43) ise,infertil kadınların %11'inde Chlamydia trachomatis'e karşı oluşan IgG varlığını bildirmişlerdir.

Ülkemizde ise infertil kadınlarda Gürü(23) %6.2, Köksal ve arkadaşları(28) gebeliği anormal sonlananların %47.2'sinde, gebe olmayanların %6.1'inde antichlamydiaal antikorlar saptamışlardır.

Belli risk gruplarında bu oranlarda önemli artışlar gözlenmiştir. Genç yaşta ve düşük sosyoekonomik düzeyde, erken ya da sık yapılan cinsel temas ile zenci ırkta ve oral kontraseptif kullanımı ile Chlamydia trachomatis görülme oranı arasında yakın ilişki tesbit edilmiştir (5).

Bazı ülkelerde 20 yaşın altında insidensin yoğunluk kazanmasının nedeni olarak, ülke ve toplumlara göre değişen erken yaşta başlayan cinsel özgürlüğe kavuşulması ve buna bağlı olarak evlilik öncesi oral kontraseptif, RIA uygulanmasının yaygınlaşması gibi sebepler gösterilmektedir(15,23,28,30).

David Conway ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada;

1-Fallopian tüp hasarı olan 48 infertil kadının %75'inde,

2-Sterilizasyon isteyen 40 kadının %47.5'inde,

3-Gebeliğin terminal döneminde olan 63 kadının %46'ında,

4-Normal fallop tüpü olan 75 infertil kadının %31'inde,

5-Barrier kontrasepsiyon kullanan 72 kadının %24'ünde, Chlamydia trachomatis'e karşı oluşan antikor bulunmuştur. Bu çalışmada birinci grupta %46, ikinci grupta %15, üçüncü grupta %16, dördüncü grupta %8 ve beşinci grupta %7 oranında yüksek antikor titreleri saptanmış ve bu antikorların RIA kullanan kadınlarda daha yaygın olduğu vurgulanmıştır (15).

Bruneham ve Mac Lean (11) Chlamydia trachomatis enfeksiyonlu kadınlarda yaş ortalamasını 17.5-19.5 olarak belirtirken, Jeanine (26) 161 infertil kadının 21-41 yaş arasında değiştiğini tesbit etmiştir. Gürü(25), Chlamydia enfeksiyonunun ülkemizde 20-30 yaş grubunda yoğunlaştığını, Köksal ve arkadaşları(28) ise, en fazla %43.8 oranında 20-29 yaş grubunda rastlandığını bildirmişlerdir.

Chlamydia genital enfeksiyon riskini artıran oral kontraseptif ve RIA, araştırmamızda hiçbir hasta ve kontrol grubu tarafından kullanılmamıştı ve en erken evlilik yaşı 18 idi. Ortalama evlilik süresi, 18-24 yaş grubunda 3.1 yıl, 25-30 yaş grubunda 5.7 yıl, geri kalanı 8.5 yıl üzerinde olduğu tesbit edilmiştir. Hasta grubunda koitus sıklığı haftada 1-2 şeklinde idi.

Bizim çalışmamızda toplam 42 hastanın 5'inde(%12) pozitif antichlamydia antikoruna karşılık, aynı hasta popülasyonun 18-31

yaş grubunda ise, 31 vakanın 4'ünde (%13) antichlamydia anti-kor müsbetliği tesbit edildi.

Bu değer, diğer araştırma bulgularının (15,35,37,44) çoğundan düşüktür. Bununla beraber, Swenson ve March'in(43) bulgularına ise yakın bulunmuştur. Chlamydia trachomatis, seksüel yolla bulaşan bir ajan olmakla beraber ülkemizde düşük oranda görülmektedir. Tek eşlilik, toplumun örf, adet, gelenekleri ve sosyoekonomik durumları bunda rol oynayabilmektedir.

Hasta gruplarında sistemik muayene ve rutin kan çalışmalarında önemli bir patoloji saptanmamıştır. Hastalardan 8 vakaya laparoskopi yapılmış, 3'ünde(%37.5) peritüber adhezyon (Tubal faktör), birinde de (% 12.5 oranında) genital anomali (Uterus didelphus) bulunmuştur. Speroff ve arkadaşları tarafından %30 tubal faktör,%40 erkek faktörü,%5 servikal faktör,%10-15 metabolik ve endokrin sebepler,%10-20 arasında izah edilemeyen etkenler saptanmıştır(41).

Hastaların eşlerinin semen analizinde 28'inde(%66.7) normal sayıda spermium(normospermi) bulgusu,10'unda(%23,8) orta derecede oligospermi,2'sinde (%4.7) şiddetli oligospermi, 2'sinde (%4.7) nekrospermi saptanmıştır. Speroff ve Gloss %40,Grimes %20 olarak erkek faktörünü tesbit etmişlerdir (21,22,41).

Servikal mukus hastaların 32'sinde(%76.2) 14.ncü günde bol ve akışkan, ipliklenme testi 8-10 cm, 10'unda (%22.8) 6-8 cm bulunmuştur.

Menstrüel siklüsün 9-10. uncu günleri arasında yapılan Histerosalpingografide(HSG), hastaların 26'sında (%61.9) normal ve açık tuba uterina,13 hastada (%30.9) bilateral tubal tıkanıklık,

3'ünde (%7.1) ünilateral tubal tıkanıklık tesbit edilmiştir. Speroff ve arkadaşları (41) %20-30 oranında, Grimes ve Stark(22) %18, Hutchins (41) tarafından %15 oranında tubal faktör tesbit edilmiştir.

Ovulasyon tayini için premenstrüel 24-25. inci günde endometrial biyopsi alınan hasta grubunun 26'sında (%61.9) ovulasyon varlığı, 14'ünde (%33.3) anovulatuvar siklüs, 2'sinde (%4.76) sadece luteal faz defekti, değişik zamanlarda yapılan premenstrüel küretajlarda anovulatuvar siklüs grubundaki hastalardan da 3'ünde luteal faz defekti yanında anovulasyon da tesbit edilmiştir. Glass ve Stark (21), benzer patolojiler saptamışlardır.

Araştırmamızda, kontrol grubu olarak 42,infertil hasta grubunda 42 olmak üzere toplam 84 hasta üzerinde çalışılmıştır. Hasta grubunun 5'inde(%12) Chlamydia trachomatis IgG antikoru ELISA yöntemi ile pozitif bulunmuştur. Bu hastalara iki haftalık tetrasiklin tedavisi ile, iki hastada tedavi sonrası gebelik teşekkül etmiştir. Bunlardan biri 3 aylık abortus ile neticelenmiş diğerinde ise, gebelik halen devam etmektedir. Tetrasiklin tedavisi sonrasında 5 pozitif vakada kontrol amacıyla 3 ay sonra tekrarlanan IgG antikoru, negatif olarak tesbit edilmiştir.

Bizim ülkemizde Chlamydia trachomatis infeksiyonları diğer ülkelere nazaran daha seyrek görülmektedir. Pozitif vaka sayımız yeterli olmamakla beraber Chlamydia trachomatis pozitif olan hastalardan tetrasiklin tedavisinin yararlı olacağı ve infertil kadın hastalarda Chlamydia trachomatis araştırmalarının gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

ÖZET

Konya bölgesinde infertil kadınlarda Chlamydia trachomatis enfeksiyonu sonucu oluşan spesifik antichlamydia IgG'lerin prevalansı araştırıldı. Kontrol grubunu Konya Devlet Hastanesi Doğumevi'nde yeni doğum yapmış anneler oluşturdu.

Spesifik antikorların varlığı, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarı'nda ELISA yöntemi ile araştırıldı.

Serumlarında çalışılan toplam 84 kadının 42'si infertil hasta, 42'si normal kontrol grubu olup, yaş ortalaması 30 idi. Kontrol grubunda antichlamydia antikor negatif iken, infertil grupta %12 oranında idi. Pozitiflik en çok (4/31) 18-30 yaş grubunda bulundu.

Literatür verileri ile karşılaştırıldığında sonuçların biraz düşük olması sexüel aktivitede toplumun sınırlamalarına ve çalışılan hasta grubu sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

- 1- Addiss David et al : Testing for Chlamydia Trachomatis: Objective criteria for recommendations for screening non-culture techniques. Wisconsin Medical Journal; 86,25-27,1987.
- 2- Adler Michael W: Uretral discharge: diagnosis. British Medical Journal; 287,1360-1362, 1983.
- 3- Akman Muvaffak, Gülmezoğlu Ekrem: Tıbbi Mikrobiyoloji. Ankara II. Baskı; 479-492, 1974.
- 4- Amortegui Antonio J, and Meyer Michael P: Enzyme Immunoassay for detection of Chlamydia trachomatis from the cervix. Obstetrics and Gynecology; 65, 523-526, 1985.
- 5- Arıdoğan Nihat ve arkadaşları: Prematüre doğum, erken membran rüptürü ve düşük vakalarında Chlamydia etyolojisinin serolojik araştırması. Ç.Ü.Tıp Fak. Der; 3, 307-310 1988.
- 6- Arklay Anthony R: Chlamydia trachomatis and cervicitis. The Medical Journal of Australia; 145, 242-243, 1986.
- 7- Baran Sedat: Kadın ve erkekte kısırlık. II. Baskı; 3-11, 1969.
- 8- Benson Ralph C: Infertility. Handbook of. Obstetrics and Gynecology; California, 740-778, 1974.
- 9- Berkow Robert: Infertility in women. The Merck manual of Diagnosis and therapy; Thirteenth edition Rahway, 933-934, 1977.

- 10- Bilgehan Hakkı: Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri enfeksiyonları. Bornova/İZMİR; 562-574, 1986.
- 11- Brunham Robert C, Maclean Ion W, et al: Chlamydia trachomatis: Its role in tubal infertility. The Journal of Infectious Diseases; 152, 1275-82, 1985.
- 12- Cates W, et al: Worldwide patterns of infertility: Is Africa different? The lancet; September 14, 596-598, 1985.
- 13- Clark Richard B, et al: Cervical Chlamydial Infections: Diagnostic accuracy of the Papanicolaou smear. Southern Med. Jour; 78,1301-1303, 1985.
- 14- Cleary Robert E, and Jones Robert B: Recovery of Chlamydia trachomatis from the endometrium in infertile women with serum antichlamydial antibodies. Fertility and Sterility; 44, 233-235, 1985
- 15- Conway David, et al: Chlamydial serology in fertile and infertile women The lancet; January 28, 191-193, 1984.
- 16- Demirezen Şayeste, Çakar A. Nur, Beksaç M. Sinan: Detection of Chlamydia trachomatis in Papanicolau- Stained Smears. Acta Reprod; 59-63, 1987.
- 17- Evans RT; Woodland RM: Detection of Chlamydiae. British Medical Bulletin; 39, 181-186, 1983.
- 18- Forsey T : Antibodies to Chlamydia trachomatis. Genitourine Med; 63,279-80, 1987.
- 19- Frost Eric, et al: Importance of Chlamydial antibodies in acute salpingitis in central Africa. Genitourin Med; 63, 176-178, 1987.

- 20- Gökhan Cem, et al: Comparison of a new enzyme immunoassay with direct immunofluorescence and Chlamydial isolation in detection of genital Chlamydia trachomatis infection. Obstetrics and Gynecology; 1-8, 1987.
- 21- Grimes E.M., Richardson M.R.: Management of the infertile couple, sciara. Gyn and Obs. U.S; 1-21, 1986
- 22- Grimes E.M., Starks G.C.: Management of infertile couple semen. Reprod. Endoc.; 3 (2), 101 - 106, 1985
- 23- Gürü Mehmet : Ürogenital sistemde Chlamydia trachomatis enfeksiyonları; Gülhane Askeri Tıp Akademisi mikrobiyoloji ve Klinik mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı Uzmanlık tezi; Ankara, 1988.
- 24- Hare MJ, and Thin RN: Chlamydial infection of the lower genital tract of women. British Medical bulletin; 39, 138-144, 1983.
- 25- Hawes Lesley A, and Gilbert Gwendolyn L: Seroepidemiology of Chlamydia trachomatis infection in infertile women in Melbourne. The Medical Journal of Australia; 145, 497-9, 1989.
- 26- Jeanin Henry-Suchet, et al: Microbiologic study of chronic inflammation associated with tubal factor infertility: role of Chlamydia trachomatis. Fertility and Sterility; 41, 274-277, 1987.
- 27- Köksal Fatih ve arkadaşları: Miadında doğan matür bebekler ve bunların annelerinde antichlamydial serum IgG ve IgM antikor seviyelerinin gösterilmesi. Türk Mik. Cem. Der. ; 17, 205-213, 1987.

- 28- Köksal Fatih ve arkadaşları: Doğum anomalileri görülen gebelerle normal doğum yapan gebelerde antichlamydia serum IgG ve IgM seviyelerinin Micro- IF Metodu ile araştırılması. C.Ü.Tıp Fak. Der; 15, 180-294, 1987.
- 29- Kristensen GB, Bollerup AC, et al: Infections with Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in women with acute salpingitis. Genitourin Med; 61, 179-184, 1985.
- 30- Louv William C, et al: Oral contraceptive use and the risk of Chlamydial and gonococcal infections. Am J obstet. Gynecol; 160, 396-402,1989.
- 31- Mardh A: Chlamydia (Slide Set). Copenhagen; 3-11-1985.
- 32- Moller B.R, et al: Serological evidence that chlamydiae and Mycoplasmas are involved in infertility of women. J.Reprod. Fert; 73, 237-240, 1985.
- 33- Öbek Aydoğın: İç hastalıkları. İstanbul baskısı; 159-162, 1988.
- 34- Phillips Russel, et al: Use of a Direct Fluorescent Antibody Test for detecting Chlamydia trachomatis cervical infection in women seeking routine gynecologic care. The Journal of infectious Disease; 156, 575-581, 1987.
- 35- Quinn PA, et al : Prevalence of antibody to Chlamydia trachomatis in spontaneous abortion and infertility. Am J obstet Gynecol; 156, 291-296, 1987.
- 36- Robertson JN, Ward M.E, Caul E O : Chlamydial and gonococcal antibodies in sera of infertile women with tubal obstruction. J Clin Pathol; 40, 377-383, 1983.

- 37- Rubin Sally J o : Chlamydiae. Clinical and Pathogenic Microbiology; Toronto, 835-842, 1987.
- 38- Ryan Raymond W. et al : Rapid detection of Chlamydia trachomatis by an enzyme immunoassay method. Diagn Microbiol Infect Dis; 5, 225-234, 1986.
- 39- Saikku P, and Lassus A : Direct detection of Chlamydia trachomatis in clinical samples by immunofluorescence. European Journal of Sexually Transmitted Diseases; 3, 203-205, 1986.
- 40- Spence Michael R, and Adler J F : Chlamydia trachomatis. Department of obstetrics and Gynecology Hahnemann University School of Medicine Philadelphia; Pennsylvania, 19102, 1983.
- 41- Speroff L., Glass R. H., Kase N.G.: Clinical Gyn Endoc. and infertility. 3 th. Edition, Williams and Wilkins, London; 467-492, 1983
- 42- Stamm Walter E: Diagnosis of Chamydia trachomatis genitourinary infections. Annals of internal Medicine; 108, 710-717, 1988.
- 43- Svenson Lars, et al : Ectopic pregnancy and antibodies to chlamydia trachomatis. Fertily and sterility; 44, 313-316, 1985.
- 44- Tjiam K H, et al : Prevalence of antibodies to Chamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Mycoplasma hominis in infertile women. Genitourin Med; 61, 175-178, 1985.

- 45- Torode Hugh W, et al : The role of Chlamydial antibodies in an in vitro fertilization program. Fertility and Sterility; 48, 987-990, 1987.
- 46- Töreci Kurtuluş: Chlamydia trachomatis: Cinsel temasla bulaşan hastalıklar ve AIDS (Prof. Dr. Enver Tali Çetin); Beyda yayınevi/İSTANBUL, 52-65, 1986.
- 47- Uçar Aylın ve Önvural Ata: Chlamydia enfeksiyonları. Dok. Ey. Ün. Tıp. Fak. Dergisi; 3, 137-140, 1988.
- 48- Unat Ekrem Kadri : Klamidiler. Tıp bakteriyolojisi ve Virolojisi; Dergah Tıp yayınları / İstanbul, 826-851,1987.
- 49- Washington A. Eugene, et al: Oral contraceptives, Chlamydia trachomatis infection, and pelvic inflammatory disease. Jama; 253, 2246-2250, 1985.
- 50- Weström L : Gynecological Chlamydial Infections. Infection; 10, 540-545, 1982.
- 51- Yılmaz Ekrem ve arkadaşları : Risk gruplarında Chlamydia trachomatis enfeksiyonu sıklığının enzim immunoassay yöntemiyle araştırılması ve Papanicolaou yönteminin değeri. Türk. Hij. Den. Biyol. Der; 46, 57-67, 1989.