

12372.

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Doç. Dr. BÜLENT BAYSAL

KONYA VE ÇEVRESİNDE PRİMER
İNFERTİL KADINLARDA
ANTİCHLAMYDİAL
Ig G ANTİKORU PREVALANSI

Dr. Mahmut BAYKAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA — 1990

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>SAYFA NO:</u>
ÖNSÖZ	1
GİRİŞ VE AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	27
TARTIŞMA	33
SONUÇ	38
ÖZET	39
KAYNAKLAR	40

ÖNSÖZ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda çalıştığım sürece yetişmemde büyük emekleri geçen değerli hocam Sayın Doç.Dr. Bülent BAYSAL'a, Yrd. Doç. Dr. N.Kemal KIRCA'ya, Yrd. Doç.Dr. İnci TUNCER'e, Yrd.Doç.Dr. Ahmet Zeki ŞENGİL'e, Araştırma görevlisi tüm arkadaşlarıma, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Rutin Laboratuvarı'nın laborant ve teknisyen tüm elemanlarına ve tez çalışmalarımda katkılarını esirgemiyen Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı Sayın Doç. Dr. Cemalettin AKYÜREK'e 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(7-21).

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 (2-6-14-21-30-35-38-45-47).

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 (21-45).

Chlamydia 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 (21-48).

Araştırmamızın amacı Konya bölgesinde infertilite de önemli bir yeri olan 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

İNFERTİLİTE

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 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 (15-43).

İnfertiliteye neden olan, seksüel yolla bulaşan salpenjit, Endometrit, Servisit ve PID gibi kadınlardaki genital organ enfeksiyonlarında en önemli etyolojik ajan ise Chlamydia trachomatis tir (6-10-14-27-32-43).

CHLAMYDIAE

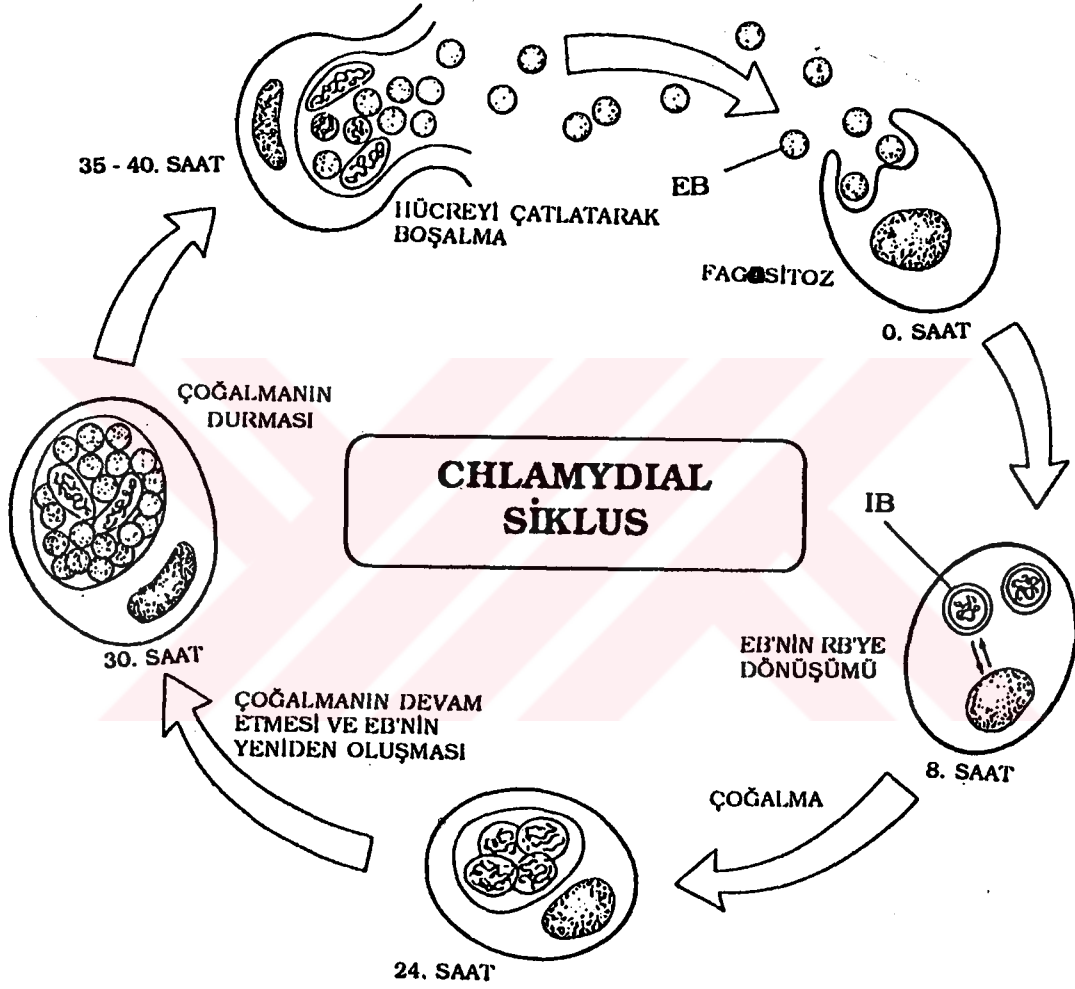
Chlamydia enfeksiyonları özellikle trahom çok eskiden beri bilinmektedir. Trahom ile ilgili kayıtlara ise M.Ö. 21. yüzyılda Mısır'da yazılmış olan EBERS papirüslerinde rastlanmıştır. 18. yüzyıldan itibaren'de lenfograduloma venerum (LGV) ve Chlamydia etkenli diğer enfeksiyonlar bilinmektedir. LGV ile diğer bazı genital enfeksiyonlarda, etken patojenin Chlamydia trachomatis olduğu 18. yüzyılda JOHN HUNTER ve 1889 da LINDNER tarafından ortaya konulmuştur (21-43).

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

3. sınıfını oluşturan Microtatiobates 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 (21-31-35-43).

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 (31-43-21-3). 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 (İnitial body=IB) terimi de kul-

lanırlar. Retiküler cisimlerin Elementer cisimlere dönüşümü sırasında oluşan şekillere ise Ara cisimler (Intermediate body) denmektedir (21-43). 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 (35)

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 (43). 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. İmmünodiffüzyon yöntemi ile incelendiğinde 3 (üç) antijenik fraksiyonu saptanabilen kompleks bir antijendir'ki bu kompleksin dominant antijenik determinantı 2-KETO-3-DEOKSİOKTANOİK ASİT'tir.

2. TÜRE ÖZEL ANTİJENLER:

Bunlar grup antijenlerin FLOROKARBON VE DEOKSİKOLAT ile atılmasıyla hücre duvarına yapışık kalan antijenlerdir. Genellikle ısıya dayanıksızdırlar. Bu spesifik antijenler immunoadsorbsiyon ile saflaştırılabilen proteinlerdir.

3. TİPE ÖZEL ANTİJENLER:

Chlamydia'ların findık 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. Ait olduğu biovara bağlı olmaksızın çeşitli suşlar arasında tipe özel antijenler bakımından çapraz reaksiyonlar görülür. Örneğin L3 serotipi kendi immun serumundan başka K,L2,L1,D,E,Ba, ve G serotiplerinin immun serumları L3 serotipinin immun serumu K,L2,L1 serotiplerinin antijenleri ile reaksiyon verir. Bu çapraz reaksiyonlar bazan tek yönlüdür. Örneğin C immun serumu A antijeni ile reaksiyon verdiği halde, A immun serumu C antijeniyle reaksiyon vermemektedir. Bu tür çapraz reaksiyon "senior (tip C)-Junior (tip A)" olarak adlandırılır. Chlamydia trachomatis serotipleri ile çeşitli serotiplerin izole edildiği klinik belirtiler arasında belirli ilişkiler vardır (43).

Chlamydia trachomatis biovar lymphogranuloma venerum suşları L1,L2,L3 serotiplerini 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 (18-21-43).

Son araştırmalarda tesbit edilen ve yeni bir Chlamydia soyu olarak tanımlanan TWAR'ın olağan dışı bir morfolojik yapıya sahip

olduğu bildirilmiştir (18-21-35-43). 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 (21).

İMMUNİTE: Chlamydia trachomatis enfeksiyonu geçiren kişilerde hücrenel ve humoral tipte bağışıklık olmaktadır. Humoral bağışıklıkta serumda IgG, IgM, IgD, IgE, lokal sıvılarda IgA ve IgG seviyeleri artmaktadır. Zorunlu hücre içi paraziti olan Chlamydia trachomatis büyük hücrelere yerleşerek **GECİKMİŐ TİP AŐIRI 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 antikorı enfeksiyonun tekrarında koruyucu değildir.(21)

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 (21-35). Bu tip enfek-

siyonların 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 (21). Nongonokoksik üretrit (NGU) vakalarının %60'ından fazlasında Chlamydia trachomatis'in sorumlu olduğu bilinmektedir (38).

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(21).

Gebe kadınlarda bu enfeksiyonların seyri sosyo-ekonomik yapıya bağlı olarak değişmekte ve %5-7 arasında pozitiflik görülebilmektedir. Bu gebelerden doğan bebeklerde ise % 60-70 oranında Chlamydia'l enfeksiyon saptandığı bildirilmiştir (21).

Hastalığın sık tekrar etmesine bağlı 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 (21).

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  retrit (NGU) veya Postgonokoksik  retrit (PGU)lerin % 50'sinden sorumlu olduğu söylenmektedir. Bu tip  retritlerde 1-3 haftalık kuluçka döneminden sonra Gonokoksik  retrit (GU)lere göre daha az miktarda mukoprulan bir akıntı başlar. Üretra hassas ve kızarıktır. Dizüri mevcuttur. Chlamydia'l  retritler gonokoksik enfeksiyonun tedavisinden sonra semptomları devam eden üretrit olgularıdır (2-21).

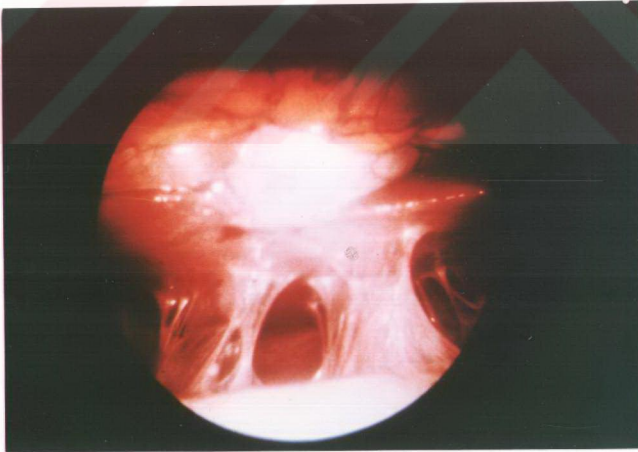
Chlamydia trachomatis'in semptomsuz seyreden ve tedavi edilmeyen üretrit olgularını epididimis enfeksiyonları takipeder (21). Chlamydia trachomatis epididimi tek başına veya diğer patojenlerle birlikte ( r: N.gonorrhoeae gibi) enfekte edebilir. Epididimit Fransa'da %6 oranında saptanmış ve bunların da %40'ında Chlamydia etyolojik ajan olarak bulunmuştur (34). Bu tip epididimit vakaları ağrılı şiş ve genel olarak tek taraflı seyrederek. Sperm kanalları ağrılı ve kalınlaşmıştır. Sonunda Orşit gelişerek infertiliteye yol açabilmektedir.

Erkeklerdeki  retrit ve epididimit komplikasyonu prostatit'tir (3). Homoseks ellerde görülen proktit; ağrı, akıntı, diyare, ülserasyon ve rektumdan kan gelmesi (hematokezya) belirtileri ile ortaya çıkar (44).

Kadınlardaki Chlamydia enfeksiyonlarının %50 si asemptomatiktir. Bazı araştırmacılar bunu %30 olarak saptamışlardır. Endometrit, salpenjit, servisit ve üretral sendrom şeklinde de Chlamydia'l enfeksiyon görülmektedir (44).

Kadınlarda yaygın olan servisit'in ve nadir görülen üretrit'in etkeni Chlamydia trachomatis'in D-K serotipleridir. Semptomatik seyreden olgularda; fragil bir serviks,  dem, 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 karakterde ki elementer cisimciklerinin endometrial boşluğa dağılması, daha yukarılara spermatozoalarla yayılması sebep gösterilmiş, ayrıca seksiyö, küretaj, intrauterin koruyucular ve oral kontraseptiflerin de rol oynadıkları çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (15-19-21-28-46).



Şekil-2: Salpenjitte meydana gelen yapışıklıklar (29).

İnfertiliteye sebep olan bir diğerk 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 (15-30-46).

Chlamydia trachomatis'e bağı 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 kadran ağrısı, bulantı, kusma, ateş gibi bulgularla seyreden bir hastalık tablosu oluşturur (13-20-21).

Chlamydia trachomatis'in D-K suşu yukarıdaki enfeksiyonların dışında erkeklerde konjuktivit, üretrit, iritis ve artrit ile karakterize REİTHERS SENDROMU meydana getirir (21-44).

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 agrılı şişme olur (10-45).

Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında serolojik yöntemler, doku ve emriyonlu 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 (21-35-43-45).

Kullanılan kültür vasatında hücre metabolizmasının düşürülmesi için RADYASYON (4500-600 rad ile şualama), SITO-KALASİN-B, 5-1000-2-DEOXYURIDINE (IUDR), SİKLOHEKSİMİT, DİATİLAMİNOETİL DEKSTRAN (DEAE-D) ve KORTİZON gibi faktörler kullanılmaktadır (4-21-29-35-43).

BOYAMA YÖNTEMLERİ

- İmmunositokimyasal boyama yöntemi.
- Nükleik asit boyama yöntemi.

-Histokimyasal boyama yöntemi : Chlamydia inklüzyonları göstermek için **GIEMSA - IODİN - KORAMİN - PAS - PAPANICOLAOU - GİMENEZ -MACHIAVELLO** ve **CASTENEDA** gibi boyama yöntemleri mevcuttur (10-21-35-45).

SEROLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Kültür medotları uzun zaman , gelişmiş cihaz ve uzman personel gerektiren, zor,zahmetli ve pahalı olduğundan her laboratuvarında uygulanamamaktadır. Ayrıca Chlamydia partiküllerinin vi-

abilitesinin ısıdan, transporttan ve kültür süresinden çok kolay etkilenmesi kültür metotları için dezavantaj oluşturmaktadır (37). Bu nedenler Chlamydia trachomatis tanısında kullanılabilir daha duyarlı ve süratli yöntemlerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu amaca yönelik ortaya konan yöntemler, tanıyı çabuklaştıran, spesifik, duyarlı immuno-serolojik metotlar ve tekniklerdir. Aşağıda önemli bazı immüno-serolojik yöntemler özetlenmiştir.

a) Kompleman Fiksasyon Yöntemi (CF) : Chlamydia'nın IGV ve Psittakozis'in etkeni olan serotiplerinin araştırılması için kullanılmaktadır. 1970 te WANG ve GRAYSTON bütün serotipleri kullanarak kompleks bir immünfloresans yöntemi geliştirdiler. Chlamydia'nın-trahom hariç-bir serotipi ile enfekte olan hastalarda bütün serotiplere karşı antikor meydana geldiğini gösterdiler (21).

b) İndirekt Floresan Antikor Yöntemi (IFA) : Cinsel ilişki ile geçen Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının tanısında oldukça duyarlı bir referans yöntemi olarak bildirilmektedir. Bu yöntemde Chlamydia'ların elementer cisimleri antijen olarak kullanılmaktadır. (21)

c) Direkt Floresan Antikor Yöntemi (Microtrak) : Hasta materyalleri direkt olarak kuyucuklara yayılarak Monoklonal Floresan İşaretli Antikor'la kaplanır. Bu yöntemle Chlamydia trachomatis'in insanda enfeksiyon yapan 15 serotipi ile, bunlara ait elementer ve retiküler cisimler tesbit edilebilmektedir (21-35).

d) İndirekt İmmünoperoksidaz Yöntemi : Antikorların saptanmasında basit ve duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmektedir (21).

e) Enzym Linked İmmunosorbent Assay=ELISA veya Enzym Immuno Assay=EIA : Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının hızlı tanısında başvurulabilecek özellikte kitle taramalarında kullanılmaya 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 (21-35).

Bu yöntemlerden başka Chlamydia trachomatis tanısında kullanılabilir 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	DUYURLILIK	SPEŞİFİTE
KÜLTÜR	80 - 90	100
FLORESAN MONOKLONAL ANTİKOR	70 - 94	94 - 97
ELISA	81	98

Tablo-1: Chlamydia enfeksiyonlarında kullanılan tanı yöntemleri (21).

DERİ TESTİ (FREİ-REAKSİYONU)

Kronik ve özellikle anorektal bölgede olması dolayısı ile tanısı güç olan vakaların tanısında yararlı olan bir deri testidir (10-45).

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 antibiyotiklerle çok iyi sonuçlar alındığı, bu tedaviye alternatif olarakda ERYTHROMYCIN kullanılabileceği bildirilmiştir. Bazı kaynaklarda bu antibiyotiklere ilave olarak SULFONAMID grubu antibiyotikler de tavsiye edilmektedir. Trimetoprim-Sülfametaksazol, Kilindamisin, 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 (21-35-44-45).

GEREÇ VE YÖNTEM

Primer infertiliteye sebep olan enfeksiyon ajanlarından biri olan Chlamydia trachomatis ile oluşan, Konya ve çevresindeki infertil kadınlarda önceden geçirilmiş bir genital organ enfeksiyonunun varlığını ve insidansını tesbit etmek amacıyla yapılan bu çalışma 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 grubunu 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.

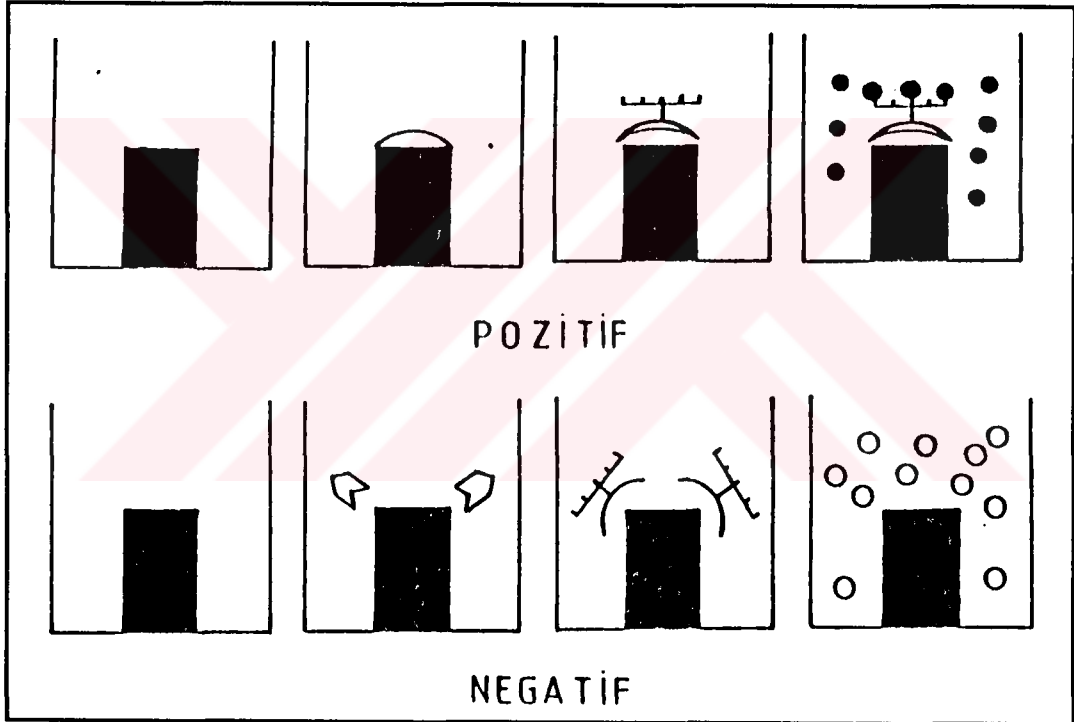
Protokol No :	Tarih :/...../198.....
Adı ve Soyadı :	Boy :
Doğum Yeri :	Kilo :
Doğum Tarihi :	
Doğum Sayısı :	
Düşük Sayısı :	
Kaç yıldır evli olduğu:	
Sistemik muayene :	
Sistemik hastalıklar :	
Ahşkanlıklar :	
Jinekolojik muayene :	
Kan biyokimyası :	AKŞ: Kreatinin: Üre: Tam Kan:
Eşinde semen muayenesi :	
Vajinal 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 tarafımdan yapılmıştır.

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



Şekil-3: Elisa 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 bekletildi. 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 mikroplate kuyucuğu yıkama solüsyonu ile ağzına kadar doldurularak 3 kez 1'er dakika beklemek suretiyle yıkandı.

- Mikroplate 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 mikroplate plastik torba içerisine alınarak horizontal pozisyonda sarsmadan 37 C deki Etüve 60 dakikalık inkübasyona bırakıldı.

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

- Her bir mikroplate 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) eritile-

rek 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

Yapılan çalışmada 42 infertil hasta ve 42 normal yeni doğum yapan kadınların oluşturduğu kontrol grubu olmak üzere toplam 84 kadın da antichlamydiaal antikor araştırıldı. Hasta grubunda yaş ortalaması yaklaşık olarak 30 (18-39) iken kontrol grubunda 29 (18-39) idi.

Kontrol grubunda antichlamydiaal antikor negatif bulunurken, hasta grubunda % 12 oranında (5/42) pozitif bulundu. En çok pozitiflik 18-30 yaş sınırları içerisindeki (4/31) infertil kadınlarda idi. Hasta grubunda 6 yıllık evlilik süresi içinde ilk doğumu normal olmasına rağmen daha sonra sekonder infertilite gelişen bir olguda da anti chlamydiaal antikor pozitifliği saptandı.

Kontrol grubunda ise hepsinde en az 1 doğum olmak üzere 1-12 adet normal doğum meydana gelmişti. Bu grupta 7 kişide son normal doğumdan önce 1'er, bir kişide de 4 (4/12) düşük olmuştu. (Tablo-3) de çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları ile ilgili bazı önemli bulgular karşılaştırılmıştır.

(Tablo- 4 ve 5) te görüldüğü gibi araştırılan bu grupların sistemik muayene ve laboratuvar değerlendirmelerinde anlamlı sonuçlar bulunmamıştır.

	HASTA GRUBU				KONTROL GRUBU			
YAŞ GRUBU	18 - 24 (16 Kişi)	25 - 30 (15 Kişi)	31 - 35 (9 Kişi)	36 (2 Kişi)	18 - 24 (19 Kişi)	25 - 30 (19 Kişi)	31 - 35 (1 Kişi)	36 (3 Kişi)
ORTALAMA YAŞ (YIL)	21.9	23.2	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 POZİTİFLİK	2	2	1	-	-	-	-	-
YÜZDE	12.5	13	11	-	-	-	-	-

Tablo - 3: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarındaki önemli bulguların karşılaştırılması.

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	HİSTEROSAL PİNGRAFİ	POSTKOPİTAL TEST	OVÜLASYON TAYİNİ	LAPAROSKOPİ	ANTI - CHLAMYDIAL ANTIKOR		
1	1184	N.Ç	Ank	21	50	-	-	2	N	-	-	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	N	-	-	
3	6071	G.Ö	Ordu	23	-	-	-	3.5	N	-	-	N	N	O	N	N	-	-	-	-	-	
4	21	R.B	Isparta	33	-	-	-	5.5	N	-	-	N	N	N	N	BT	N	N	N	-	-	
5	1289	N.A	Ereğ	34	57	-	-	10	N	-	-	N	N	N	N	N	N	N	N	-	+	
6	3083	İ.A	İst	32	62	-	2	10	N	-	-	N	-	N	N	BT	N	N	-	-	-	
7	7	G.E	Kon	27	60	-	-	6	N	-	-	N	N	O	N	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	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	N	-	-	
12	12	S.T	Kon	32	53	-	-	10	N	-	-	N	N	O	N	N	-	N	N	-	-	
13	723	A.O	Kon	26	58	-	-	7	N	-	-	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	Kir	31	53	-	-	5	N	-	-	N	N	SO	N	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	N	-	-

SIRA NO:	PIROTROL NO:	ADI VE SOYADI	DOĞUM YERİ	YAŞ	KİLO	DOĞUM SAYISI	DÜŞÜK SAYISI	EVLİLİK SÜRESİ	SİSTEMİK MUAYNE	SİSTEMİK İLAJLARI	ALİĞANİKLİKLER	JİNEKOLOJİK MUAYNE	KAN BİYOKİMYAS	EŞİT SEMEN MUAYNESİ	VAJİNAL MUKUS MUAYNESİ	HİSTEROSAL PİNGRAFİ	OVULASYON TAYİ	POSTKOTAL TESTİ	LAPAROSKOPİ	ANTI - CHLAMYDİ 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	-	-L	-	+
30	620	NK	Ank.	19	55	-	-	1.5	N	-	-	N	N	N	N	BT	N	N	-	-
31	640	AÇ	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	-

H* : Hepatit M* : Myomektomi N : Normal S : Sığara UD : Uterus didelphis
O : Oligospermi NS : Nekrospermi BT : Bilateral Tubal Tıkanıklık LFD : Lüteal faz defekti
ŞÖ : Şiddetli Oligospermi. TF : Tubal Faktör U : Unilateral Tubal Tıkanıklık , L : Anovulasyon ve luteal faz defekti

ŞİRA NO:	PROTOKOL NO:	ADI VE SOYADI	DOĞUM YERİ	YAŞ	KİLO	DOĞUM SAYISI	DÜŞÜK SAYISI	EVLİLİK SÜRESİ	SİSTEMİK MUAYNE	SİSTEMİK İLAJLAR	ALİŞKANLIKLAR	İNFEKTOLOJİK MUAYENE	KAN İYOKİMYASI	ESTİ SEMEN MUAYNESİ	VAJİNAL MUKUS MUAYNESİ	HİSTEROSAL PİNGOGRAFI	POSTKOİTAL TEST	OVULASYON TAYI	LAPAROSKOPİ	ANTI - CHLAMYDİ 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.İ	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.İ	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	SM	Niğd	23	70	2	-	5	N	-	-	N	N							-
19	2370	FM	Kara	21	65	2	1	4	N	-	-	N	N							-
20	2649	Z.Ç	K.ha	26	62	1	-	1	N	-	-	N	N							-
21	2665	AM	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	DÜŞÜK SAYISI	EVLİLİK SÜRESİ	SİSTEMİK MUAYE	SİSTEMİK İLAÇLARI	ALİĞANİKLİKLER	JİNEKOLOJİK MUAYENE	KAN BİYOKİMYAS	EŞTİ SEMEN MUAYNESİ	VAJİNAL MUKUS MUAYNESİ	HİSTEROSAL PİNGOGRAFİ	OVULASYON TAY	POSTKOİTAL TFS	LAPAROSKOPİ	ANTI - CHLAMYDİ ANTİKOR
22	2749	E.A	Erm	31	70	5	-	12	N	-	-	N	N							-
23	2738	ZE	Sarık	23	70	2	-	3	N	-	-	N	N							-
24	2706	R.S	Sarık	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.İ	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 enfeksiyonları önemli derecede infertiliteye neden olmaktadır. Ancak bu enfeksiyonların tesbiti gelişmiş laboratuvar imkanlarına, titiz ve düzenli çalışmalara gerek duyduğu için her zaman mümkün olmamaktadır. Kesin tanı hastadan alınan materyallerden Chlamydia trachomatis'i kültür vasatlarında üretmekle mümkündür. Hassasiyeti % 100 olan bu yöntemin başarısı; doku kültürü yöntemlerinin iyi uygulanamasından, bilinçsiz antibiyotik kullanımına kadar çeşitli nedenlerle azalmaktadır. Hastadan alınan materyallerden Chlamydia trachomatis'i yada antijenik determinantlarını Flöresans Antikor Mikroskopu ile göstermek veya oluşan antikorları İndirek Floresans Antikor Testi (IFA) ile tesbit etmek de önemli bir teknik imkan ve beceriyi gerektirmektedir. Bu yöntemlerin ancak gelişmiş laboratuvarlarda kullanılabilmesine karşılık, servikal sürüntülerden hazırlanan preparatların Papanicolaou yöntemi ile boyanmasının hassasiyeti de önemli derecede düşüktür (1,11,14,17,20,21,22,32,37,38,39). Enzim immunoassay (EIA) yöntemlerinin ise; doku kültürü yöntemleri ile karşılaştırıldığında % 92,5 oranında duyarlılığı, %97,2 oranında da spesifikliği saptanmıştır. Chlamydia trachomatis'e özgül antikor titrelerini de veren EIA yöntemlerinin aynı zamanda IFA ve Kompleman Fiksasyon yöntemlerinden daha duyarlı olduğu da bildirilmiştir (21).

EIA yöntemi; bir çok araştırmacı tarafından çabuk, güvenilir ve spesifik olarak tanımlanmaktadır. Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının araştırılmasında kullanılan kültür yöntemlerinin ol-

dukça pahalı ve komplike olduğu çeşitli raporlarda belirtilmektedir (1-20-21-48).

Chlamydia trachomatis'e karşı serumda oluşan IgG antikoru hem Chlamydia izole edilen, hemde edilemeyen vakalarda en sık olarak belirlenen antikordur. Servikal sekresyonlarda IgG anti Chlamydia antikorumun tesbiti yalnız başına immünolojik testlerin en duyarlısını oluşturmaktadır (22). Chlamydia enfeksiyonlarının teşhisinde serolojik metodlar izolasyon metodlarına yakın duyarlılık ve spesifikliğe sahiptir. Ayrıca tekrarlayan enfeksiyonlar da sekretuar IgA'nın Chlamydia'ın doku kültürlerinde izolasyonlarını güçleştirmesi, reenfeksiyon ve ileri yaş enfeksiyonlarının tanısında serolojik metodlara üstünlük kazandırmaktadır (26). Amortegui 514 örnekte yapmış olduğu çalışmada EIA'nın; spesifikliğin %91 olduğunu ve izolasyon işlemleri ile ilgili problemlerin bir çoğunu elimine eden hızlı bir test olarak ele alınmasını vurgulamaktadır (42). Bir çok araştırmacı tarafından (Cleman 1984, Jenes 1984, Baselski 1984, Hmbling 1985, Cavul 1985) yeni bir EIA sistemi geliştirildiği ve test duyarlılığının %74 den %83,9'a ve spesifisitesinin %92,1 den %97'ye çıkarıldığı rapor edilmiştir (36).

Yukarıdaki bilgiler ışığında biz de çalışmamızda; hassasiyetinin yüksek olması, güvenilir ve spesifik olması nedeni ile, Konya bölgesinde infertil kadınlardaki Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarını gerçeğe en yakın olarak tesbit etmek için ELISA yöntemini kullandık.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar gebe olmayan semptomsuz kadınlarda Chlamydia enfeksiyon oranının %0-5 arasında olduğunu göstermektedir. Ancak belli risk gruplarında bu oranda

önemli artışlar saptanmıştır. Genç yaşta, düşük sosyo-ekonomik düzeyde, erken başlayan yada sık yapılan cinsel temas ile zenci ırkta ve oral kontraseptif kullanımı ile Chlamydia trachomatis görülme oranı arasında yakın ilişki olduğu tesbit edilmiştir (5).

Seksüel olarak aktif kadınlarda Chlamydia trachomatis enfeksiyonuna maruz kalma çok yaygındır (11-25-26-34-47). Hawes (23) yaptığı çalışmada infertil kadınlardaki antichlamydia antikor prevalansını %56 ile %85 arasında bulmuştur. Frost (19) infertilitenin sekonder nedenlerinden akut salpenjit vakalarında antichlamydia antikor (IgG) bulgularını %86 oranında 1/16 ve daha yüksek, %49 oranında 1/512 ve daha yüksek titrelerde saptamışlardır. Tiam ve Zellmaker(41) yaptıkları çalışmada Moore ve arkadaşlarının %73'lük bulgularına karşılık, kendileri infertil kadınlarda :%21,2 oranında Chlamydia trachomatis antikor tesbit etmişlerdir. Conway D. ve Ower C.E.(15) 75 infertil kadının %24'ünde, Brunham ve Maclean (11) 88 infertil kadının %22 sinde, Quinn (33) rekürren abortlu kadınların %57,6 sında, infertil kadınların %44,2 sinde yüksek titrede Chlamydia trachomatis antikorları saptamışlardır. Swensson ve arkadaşları (40) ise infertil kadınlarda %11 oranında Chlamydia trachomatis karşı oluşan IgG varlığını bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, infertil kadınlarda, Gürin (21) %6,2; Köksal ve arkadaşları (26) gebeliği anormal sonlananlarda %42,2, gebe olmayanlarda %6,6 oranlarında antichlamydia antikor saptamışlardır.

Bizim bulgularımızda ise infertil kadınlarda %12 oranında antichlamydia antikor varlığı saptanmıştır. Diğer araştırma bulgularının çoğu ile karşılaştırıldığında bizim bulgularımızın düşük olduğu görülmüştür. Yalnız Swensson ve Mardh(40)'ın bulgularına

çok yakındır. Chlamydia trachomatis seksüel yolla bulaşan bir ajan olması nedeniyle ülkemizde düşük oranda bulunmaktadır. Bunun nedeni, toplumdaki çeşitli seksüel sınırlamalara ve çalışılan hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Belki tek eşlilik, toplumun örf, adet, geleneksel değerleri ve sosyo-ekonomik durumları bunda rol oynayan başlıca faktörlerdir. Bu mikro organizmanın yanında, diğer seksüel yolla bulaşan ajanların oranı da diğer ülkelere oranla bizde daha düşüktür (21-43).

Wolstrom(47) asemptomatik kişilerde genital Chlamydia enfeksiyonlarının 15-34 yaş grubunda yıllık 47/1000 iken, yaşları 13-19 arasında olanların 96/1000'ya ulaştığını saptadı. Bruneham ve Maclean (11) yaş ortalamasını 17,5-19,5 bulurken, Jeanine(24) 161 infertil kadının yaşlarının 21-41 arasında değiştiğini bildiyordu. Gürü(21) Chlamydia enfeksiyonunun ülkemizde 20-30 yaş grubunda yoğunlaştığını, Köksal(26) ve arkadaşları en yüksek oranda (%43,8-57-1) 20-29 yaş grubunda rastlandığını bildirmişlerdir.

Bizim bulgularımızda da 18-30 yaş grubundaki infertil kadınlarda yaklaşık %13 oranında antichlamydia antikor saptanmıştır. Bu, ülkemizde yapılan diğer çalışmalara uymaktadır. Bazı ülkelerde 20 yaşın altında yoğunluk kazanmasının nedeni olarak, ülkelere ve toplumlara göre değişen erken yaştaki cinsel özgürlükler ve buna bağlı olarak evlilik öncesi oral kontraseptif kullanımı ve Rahim İçi Araç (RİA) uygulanmış olması gibi sebepler gösterilmektedir (15-21-28-46).

David Conway ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir araştırmada;

1. Fallop tüp hasarı olan 48 infertil kadının %75 inde,
2. Sterilizasyon isteyen 40 kadının %47.5 inde,
3. Gebeliğin terminal döneminde olan 63 kadının %46 sında,

4. Normal fallop tüpü olan 75 infertil kadının %31'inde,
5. Bariyer kontrasepsiyon kullanan 72 kadının %24'ünde Chlamydia trachomatis'e karşı oluşan antikor bulunmuştur. Bu grupların sırasıyla %46, %15, %16, %8 ve %7 sinde **yüksek antikor titreleri** saptanmış ve bu antikorların RİA kullanan kadınlarda yaygın olduğu vurgulanmıştır (15).

Quinn(33) normal gebe kadınların % 33,7'sinde, Robertson (34) normal kadınların %23,6'sında, Köksal (25) miadında doğum yapan annelerin % 18,4'ünde Chlamydial IgG bulurken gebe olmayan semptomsuz kadınlarda % 6,66 oranında anti-chlamydial antikor bildirmiştir. Gürü (21) ise çalışmasına aldığı kontrol grubunda % 3,3 oranında antichlamydial antikor varlığını rapor etmiştir. Arklay (6)'in çeşitli bölgelerde kaydettikleri Chlamydia, trachomatis prevalansı (Tablo : 6)'da gösterilmiştir.

BÖLGE	POPULASYON	PREVALANS
Queensland	Bu çalışmadakiler	% 4.5
New south waler	Gebeliğin sonlanmasına doğru	% 5.0
Western Australia	Antenatal hastalar	% 6.8
New Zeland	Üniversite öğrencisi kadınlar	% 7.8
New Zeland	Aile planlama kliniği	% 15.8

Tablo - 6: Arklay (6)'in çeşitli bölgelerde kaydettiği C. trachomatis prevalansı

Bizim kontrol grubunda yaptığımız antichlamydial antikor araştırmasında pozitiflik bulunmamıştır. Diğer araştırmacıların bulguları arasındaki önemli farklarda göz önüne alınırsa normalde seçilen çalışma gruplarının risk olma durumlarına göre antichlamydial antikor varlığı değişebilecektir.

SONUÇ

Sonuç olarak infertil kadınlarda Chlamydia trachomatis'e bağlı enfeksiyonların önemli olabileceği, bu enfeksiyonların tesbitinde öncelikle kùltür yöntemlerinin sonra serolojik yöntemlerin kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

Konya bölgesinde daha geniş grupları kapsayan populasyonlarda prevalans çalışmalarını yapılmalı ve Chlamydia trachomatis enfeksiyonuna bağlı infertil kadınlar saptanarak tedavi edilmelidirler.

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, kullanılan teşhis yöntemi olarak ELISA'nın spesifikliğinin yüksek olduğu, her laboratuvarda yapılması zor olan kültür yöntemine karşılık güvenle kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.

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: Tıbbî 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- Aridoğan 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 Chlamydia isolation in detection of genital Chlamydia trachomatis infection. *Obstetrics and Gynecology*; 1-8, 1987.
- 21- Gürü Mehmet : Ürogenital sistemde Chlamydia trachomatis enfeksiyonları; Gülhane Askeri Tıp Akademisi mikrobiyoloji ve Klinik mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı Uzmanlık tezi; Ankara, 1988.
- 22- Hare MJ, and Thin RN: Chlamydia infection of the lower genital tract of women. *British Medical Bulletin*; 39, 138-144, 1983.
- 23- 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.
- 24- 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.
- 25- Köksal Fatih ve arkadaşları: Miadında doğan matür bebekler ve bunların annelerinde antichlamydia serum IgG ve IgM antikor seviyelerinin gösterilmesi. *Türk Mik. Cem. Der.* ; 17, 205-213, 1987.
- 26- 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.

- 27- Kristensen GB, Bollerup AC, et al: Infections with *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in women with acute salpingitis. *Genitourin Med*; 61, 179-184, 1985.
- 28- Louv William C, et al: Oral contraceptive use and the risk of Chlamydial and gonococcal infections. *Am J obstet. Gynecol*; 160, 396-402, 1989.
- 29- Mardh A: *Chlamydia* (Slide Set). Copenhagen; 3-11-1985.
- 30- Moller B.R, et al: Serological evidence that chlamydiae and Mycoplasmas are involved in infertility of women. *J.Reprod. Fert*; 73, 237-240, 1985.
- 31- Öbek Aydoğan: İç hastalıkları. İstanbul baskısı; 159-162, 1988.
- 32- 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.
- 33- Quinn PA, et al : Prevalence of antibody to *Chlamydia trachomatis* in spontaneous abortion and infertility. *Am J obstet Gynecol*; 156, 291-296, 1987.
- 34- 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.
- 35- Rubin Sally J o : *Chlamydiae. Clinical and Pathogenic Microbiology*; Toronto, 835-842, 1987.

- 36- Ryan Raymond W. et al : Rapid detection of Chlamydia trachomatis by an enzyme immunoassay method. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 5, 225-234, 1986.
- 37- 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.
- 38- Spence Michael R, and Adler J F : Chlamydia trachomatis. Department of obstetrics and Gynecology Hahnemann University School of Medicine Philadelphia; Pennsylvania, 19102, 1983.
- 39- Stamm Walter E: Diagnosis of Chlamydia trachomatis genitourinary infections. *Annals of internal Medicine*; 108, 710-717, 1988.
- 40- Svenson Lars, et al : Ectopic pregnancy and antibodies to chlamydia trachomatis. *Fertility and sterility*; 44, 313-316, 1985.
- 41- Tjiam K H, et al : Prevalence of antibodies to Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Mycoplasma hominis in infertile women. *Genitourin Med*; 61, 175-178, 1985.
- 42- Torode Hugh W, et al : The role of Chlamydial antibodies in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility*; 48, 987-990, 1987.
- 43- Töreci Kurtuluş: Chlamydia trachomatis: Cinsel temasla bulaşan hastalıklar ve AIDS (Prof. Dr. Enver Tali Çetin); Beyda yayınevi/İSTANBUL, 52-65, 1986.

- 44- Uçar Aylin ve Önvural Ata: Chlamydia enfeksiyonları. Dok. Ey. Ün. Tıp. Fak. Dergisi; 3, 137-140, 1988.
- 45- Unat Ekrem Kadri : Klamidiler. Tıp bakteriyolojisi ve Virolojisi; Dergah Tıp yayınları / İstanbul, 826-851,1987.
- 46- Vashington A. Eugene, et al: Oral contraceptives, Chlamydia trachomatis infection, and pelvic inflammatory disease. Jama; 253, 2246-2250, 1985.
- 47- Weström L : Gynecological Chlamydial Infections. Infection; 10, 540-545, 1982.
- 48- 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.