

**BAKTERİYEL VAJİNOZ ve DÜŞÜK İLİŞKİSİNİN İNSAN SERVİKO-  
VAJİNAL ÖRNEKLERİNDE SİTOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK  
YÖNTEMLER KULLANILARAK SAPTANMASI**

**THE DETECTION OF RELATIONSHIP BETWEEN BACTERIAL  
VAGINOSIS AND ABORTION IN HUMAN CERVICOVAGINAL  
SAMPLES BY CYTOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL METHODS**

**GÖZDE IŞIK**

Hacettepe Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin  
BİYOLOJİ Anabilim Dalı İçin Öngördüğü  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

**2010**

*Çok sevdiğim aileme...*

# BAKTERİYEL VAJİNOZ ve DÜŞÜK İLİŞKİSİNİN İNSAN SERVİKO-VAJİNAL ÖRNEKLERİNDE SİTOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK YÖNTEMLER KULLANILARAK SAPTANMASI

## GÖZDE IŞIK

### ÖZ

Çalışmamızda, bakteriyel vajinoz (BV) ile düşük ilişkisinin araştırılması için 200 hastadan alınan servikovajinal örnekler sitolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle incelenmiştir. Son 6 ay içerisinde düşük yapmış ve birbirini takip eden en az 3 gebelik kaybı olan 61 hasta çalışma grubu olarak kabul edilmiştir. Sitolojik yöntemle, bu hastaların 17'sinde (%27.9) clue cell (ipucu hücresi) ve BV-ilişkili serbest kok, kokobasillerin bulunduğu ancak laktobasillerin görülmediği belirlenmiş ve bu bulgulara sahip olan hastalar BV pozitif olarak değerlendirilmiştir. Mikrobiyolojik yöntemle ise bu 17 hastanın 7'sinde *Gardnerella vaginalis* bulunduğu saptanmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda BV varlığı ile düşükler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Ayrıca BV pozitif olduğu belirlenen simirlerde, clue cell zarlarında düzensizlikler, sitoplazmik boşluklar olduğu gözlenmiş, eritrositlerin ve vakuollü metaplazik hücrelerin artmış olduğu ışık mikroskopik olarak tespit edilmiştir.

BV ile düşük ilişkisinin ayrıntılı olarak araştırılması için çalışma grubunda yer alan hastaların düşük tipleri ve düşük dönemleri de incelenmiştir. BV pozitif olan 17 hastanın 12'sinin (%70.6) son 6 ay içerisinde kendiliğinden düşük yaptığı, sadece 5 hastanın (%29.4) tekrarlayan gebelik kayıpları olduğu saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede BV ile kendiliğinden düşükler arasında anlamlı bir ilişki olduğu ( $p < 0.05$ ) görülürken, tekrarlayan düşüklerle ilişki olmadığı ( $p > 0.05$ ) belirlenmiştir. Enfeksiyonun düşük dönemleri üzerine olan etkisi incelendiğinde ise BV'nin ilk üç aylık dönem gebelik kayıpları üzerinde etkisinin olmadığı, ancak ikinci üç aylık dönem gebelik kayıplarına neden olabileceği tespit edilmiştir.

**Anahtar sözcükler :** Bakteriyel vajinoz, clue cell, kendiliğinden düşük, tekrarlayan düşük

**Danışman :** Prof. Dr. Şayeste Demirezen, Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

# THE DETECTION OF RELATIONSHIP BETWEEN BACTERIAL VAGINOSIS AND ABORTION IN HUMAN CERVICOVAGINAL SAMPLES BY CYTOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL METHODS

**GÖZDE IŞIK**

## **ABSTRACT**

In this study, the cervicovaginal samples obtained from 200 patients were evaluated for the association between bacterial vaginosis (BV) and abortion by cytological and microbiological methods. Sixty one patients, who have an abortion in the last six months and at least three recurrent pregnancy loss, were taken as a control group. Clue cell and BV-related cocci and coccobacilli were found but lactobacilli were not seen in 17 of 61 (27.9%) patients by the cytological method. These patients were considered as BV positive. Also, *Gardnerella vaginalis* was detected in 7 of 17 patients by the microbiological method. In statistical analysis, there was a significant correlation between the presence of BV and abortion ( $p < 0.05$ ). In smears with BV, irregular cell membrane and cytoplasmic cavitations were observed on clue cells. Also, abundant erythrocytes and metaplastic cells were detected in these smears by the light microscopic examination.

To examine the relationship between BV and abortion in the study group, the types and periods of abortion were also evaluated. While 12 of 17 patients with BV positive (70.6%) had spontaneous abortion in the last six months, only five patients (29.4%) showed recurrent pregnancy loss. By the statistical analysis, a significant association between BV and spontaneous abortion ( $p < 0.05$ ) was determined, but not with recurrent miscarriages ( $p > 0.05$ ). When the effect of the infection on the abortion period of was examined, it was been observed that, BV had no effect on pregnancy loss in the first trimester, but it may cause the second trimester miscarriage.

**Key words:** Bacterial vaginosis, clue cell, spontaneous abortion, recurrent miscarriage

**Advisor:** Prof. Dr. Şayeste Demirezen, Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Biology

## TEŞEKKÜR

Bu alıőmanın gerekleőtirilmesinde büyük emeği olan ve desteğini hi bir zaman esirgemeyen sayın tez danıőmanım Prof. Dr. Şayeste DEMİREZEN'e içtenlikle teşekkür ederim.

Çalıőmanın yürütülmesindeki büyük katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. M. Sinan BEKSAÇ' a, mikrobiyolojik yöntemin gerçekleőtirilmesi için gerekli donanım ve olanakları sağlayan Sayın Prof. Dr. Gülően HASÇELİK ve Sayın Dr. Dolunay GÜLMEZ' e çok teşekkür ederim.

Lisansüstü eğitimimin gerekleőtmesindeki katkılarından dolayı TÜBİTAK'a (Bilim İnsanı Destekleme Daire Baőkanlıđı-BİDEB' e) teşekkür ederim.

Bu alıőma süresince, beni her konuda destekleyen, hiç bir zaman yalnız bırakmayan ve bir arada çalıőmaktan hep mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Dilek Kaya, Emine Korkmaz, Hanife G. Tanır ve Remma Ő. Gülsoy'a ve yine çok sevdiğim arkadaşlarım Selin zkan, Handan Sevim ve Esin Akbay'a iyi kötü her anda hep yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

Ve her Őeyden önemlisi çalıőmalarım süresince büyük bir özveri ile beni destekleyen ve her zaman yanımda olan çok sevgili aileme sonsuz teőekkürler...

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

## Sayfa No

ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BV'nin tanımı ve tarihçesi.....	3
2.2. BV etkeni mikroorganizmalar ve patojenik özellikleri.....	4
2.2.1. Bakterilerin genel hücre yapısı.....	4
2.2.2. <i>Gardnerella vaginalis</i> .....	7
2.2.3. Bacteroides türleri.....	9
2.2.4. Mobilincus türleri.....	10
2.2.5. Prevotella türleri.....	10
2.2.6. Peptostreptococcus türleri.....	11
2.2.7. <i>Mycoplasma hominis</i> ve <i>Ureplasma urealyticum</i> .....	11
2.2.8. Porphyromonas türleri.....	12
2.2.9. Etken mikroorganizmaların patojenik özellikleri.....	13
2.3. BV'nin tanı kriterleri.....	15
2.3.1. Sitolojik kriterler.....	15
2.3.2. Klinik kriterler.....	18
2.4. BV'nin tanı metodları.....	19
2.4.1. Sitolojik metodlar.....	19
2.4.1.1. Papanicolaou boyama metodu.....	19
2.4.1.2. Taze inceleme.....	19
2.4.2. Mikrobiyolojik metodlar.....	19
2.4.2.1. Gram boyama.....	19
2.4.2.2. <i>G. vaginalis</i> kültürü.....	21
2.4.3. Gaz-sıvı kromotografi.....	22
2.4.4. PCR ( Polymerase Chain Reaction).....	22
2.5. Düşük (Abortus) tanımı ve sınıflandırılması.....	23
2.5.1. Kendiliğinden düşük ( Spontan abortus).....	23
2.5.2. Tekrarlayan düşük ( Habitual abortus).....	24
2.5.3. Uyarılmış düşük (İndüklenen abortus).....	25
2.5.4. Septik düşük.....	25
2.6. Düşük nedenleri.....	26
2.6.1. Fetal faktörler.....	26
2.6.2. Maternal faktörler.....	27
2.6.2.1. Anatomik nedenler.....	27
2.6.2.2. Trombofilik nedenler.....	29
2.6.2.3. Endokrin nedenler.....	32
2.6.2.4. İmmünolojik nedenler.....	33
2.6.2.5. Çevresel nedenler.....	34
2.6.2.6. Enfeksiyonlar.....	35

2.7. BV ve Düşük ilişkisi.....	37
2.7.1. Düşüğe neden olabilen bakteriyel biyomoleküller.....	37
2.7.2. Sitokinler.....	37
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	39
3.1. Örneklerin alınması.....	39
3.2. pH ölçümü.....	40
3.3. KOH (Whiff) Testi.....	40
3.4. Sitolojik yöntem.....	40
3.5. Mikrobiyolojik yöntem.....	40
3.5.1. Gram preparatların hazırlanması.....	40
3.5.2. Kültür.....	41
3.5.3. Hippurat testi.....	43
4. SONUÇLAR.....	45
4.1. Servikovajinal yaymaların sitolojik yöntemle incelenmesi ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	45
4.2. Servikovajinal yaymaların mikrobiyolojik yöntemle incelenmesi ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	56
4.3. Servikovajinal yaymaların KOH (Whiff) testi ile incelenmesi ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	62
4.4. Servikovajinal örneklerde pH ölçümü ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	62
4.5. Klinik bilgiler ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	63
5. TARTIŞMA.....	65
6. KAYNAKLAR.....	74

EKLER  
ÖZGEÇMİŞ

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ :

BV	Bakteriyel vajinoz
BV (+)	Bakteriyel vajinoz pozitif
BV (-)	Bakteriyel vajinoz negatif
° C	Celcius Grad
CC	Clue cell
CO <sub>2</sub>	Karbondioksit
FSH	Folikül stimüle edici hormon
F-VL	Faktör V Leiden
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen peroksit
IL-1 $\alpha$	İnterleukin 1 $\alpha$
IL-1 $\beta$	İnterleukin 1 $\beta$
kDa	Kilo Dalton
KOH	Potasyum hidroksit
LH	Lüteinize edici hormon
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
NaCl	Sodyum klorür
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
NAGA	N asetil glukoz amin
NAMA	N asetil muramik asit
NSV	Nonspesifik vajinit
PCO	Polikistik over sendromu
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
SPS	Sodium polyanethol sulfonate
SPSS	Statistical Package of Social Sciences
TSH	Tiroid stimüle edici hormon



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin hücre duvar yapıları.....	5
Şekil 2.2. Bakteri hücresi.....	6
Şekil 2.3. Normal uterus ve Müller kanalı anomalileri.....	28
Şekil 4.1. Koklarla (ok) kaplı olan clue cell (CC) görünümü (Papanicolaou x 1000).....	50
Şekil 4.2. Kokobasillerle kaplı olan clue cell (CC) ve etrafındaki boş alanlarda bulunan serbest kokobasiller (ok). (Papanicolaou x 1000).....	50
Şekil 4.3. Koklarla kaplı olan clue cell (CC) ve hücreyle sıkı bağlantıda olan eritrositler (Er). (Papanicolaou x 1000).....	51
Şekil 4.4. Clue cell (CC) zarındaki çıkıntılara kendini adapte eden ve bu adaptasyonu sağlamak için çukurlaşan eritrositler (ok) ve çevrede yoğun olarak bulunan serbest kokobasiller (ok başı). (Papanicolaou x 1000).....	51
Şekil 4.5. Epitel hücreleri (E) arasında yer alan ve belirgin vakuolizasyon gösteren metaplazik hücre grubu. (Papanicolaou x 400).....	52
Şekil 4.6. Clue cell (CC), polimorfonükleer lökositin (PMNL) hemen üzerinde yer alan <i>Trichomonas vaginalis</i> (Tv) ve mantar blastosporu (ok). (Papanicolau x1000).....	52
Şekil 4.7. Kokobasillerle kaplı olan clue cell (CC) zarına hücre duvarlarıyla yapışıp, hücre zarının şeklini alan mantar blastosporları (ok) ve serbest kokobasiller (okbaşı). (Papanicolaou x 1000 ).....	53
Şekil 4.8. PMNL'ler arasında uzanmış olan mantar pseudohifleri (ok) ve epitel hücresi (E). (Papanicolaou x 1000).....	53
Şekil 4.9. Perinükleer haleli epitel hücreleri (E) arasında kalan metaplazik hücre grubu ve metapazik hücrelerin içinde bulunan inklüzyon cisimcikleri (ok). (Papanicolaou x 400).....	54
Şekil 4.10. Perinükleer haleli epitel hücrelerine (E) yapışmış bir makrofaj (M), makrofaja yapışmış olan mantar blastosporu (okbaşı), adeta epitel hücrelerine girmiş gibi görünen mantar pseudohifi (ok) ve alana yayılmış olan serbest kokobasiller. (Papanicolaou x 1000).....	54
Şekil 4.11. İki çekirdek içeren clue cell (CC), mantar pseudohifleri (çift ok) ve septaları (okbaşı), mantar blastosporları (ok) ve hücre zarına çok yakın yerleşmiş olan serbest koklar. (Papanicolaou x 1000).....	55
Şekil 4.12. Gram negatif kokobasiller (ok) ile kaplı olan clue cell (CC). (Gram x 1000).....	59
Şekil 4.13. Gram negatif kokobasiller (ok) ve gram pozitif koklar (ok başı) ile kaplı olan clue cell (CC). (Gram x 1000).....	59
Şekil 4.14. Gram pozitif kokobasillerle (ok) kaplı clue cell (CC). (Gram x 1000).....	60
Şekil 4.15. Hücre zarında düzensizlikler, girintiler (ok) ve çıkıntılar (ok başı) gözlenen Gram negatif kokobasiller ile kaplı clue cell (CC) (Gram x 1000).....	60
Şekil 4.16. Hücre bütünlüğü kaybolmuş, içeriye doğru girintiler gösteren (ok) ve sitoplazmik boşluklar içeren (ok başı), Gram negatif kokobasiller ile kaplı clue cell (CC). (Gram x 1000).....	61

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 4.17. Epitel hücresi (E) üzerinde uzanmış olan septalı mantar pseudohifi (ok), hemen altında bulunan mantar blastosporu (ok başı) ve boş alanda bulunan serbest koklar. (Gram x 1000).....61

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1. Gramla boyanmış serviko-vajinal simirlerde Nugent skorlaması.....	20
Çizelge 2.2. BV tanısı için Nugent skorlarının yorumlanması.....	21
Çizelge 4.1. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların sitolojik inceleme sonuçları.....	47
Çizelge 4.2. Çalışma grubunda yer alan BV(+) ve BV(-) hastaların düşük tiplerinin değerlendirilmesi.....	47
Çizelge 4.3. Çalışma grubunda yer alan BV(+) ve BV(-) hastaların düşük dönemlerinin değerlendirilmesi.....	48
Çizelge 4.4. Çalışma grubundaki hastaların Pap simirlerinin BV kriterleri açısından değerlendirilmesi.....	48
Çizelge 4.5. Çalışma grubundaki hastaların Pap simirlerinin incelenmesi sonucunda elde edilen sitolojik bulgular.....	49
Çizelge 4.6. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların kültür sonuçlarına göre BV enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi.....	58
Çizelge 4.7. Çalışma grubunda yer alan hastaların Gram preparatlarının incelenmesiyle elde edilen mikroskobik bulgular.....	58
Çizelge 4.8. Hastaların pH ölçümlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	63
Çizelge 4.9. Hastaların jinekolojik şikayetlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	64

## 1. GİRİŞ

Bakteriyel vajinoz (BV), vajinit olgularının hemen hemen yarısını oluşturan en yaygın vajinal enfeksiyonlardan biridir (Biswas,1993; Wang,2000). Enfeksiyon, vajinal florada bulunan laktobasillerin konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak *G.vaginalis* ile diğer BV-ilişkili mikroorganizmaların konsantrasyonunun artması ve bu mikroorganizmaların laktobasillerin yerine geçmesi ile kendini göstermektedir (Mastrobattista et al.,2000; Morris et al.,2001). BV-ilişkili mikroorganizmalar sahip oldukları adezyon proteinleri ile vajinal epitel hücrelerinin üzerini tamamen kaplayarak BV enfeksiyonu için tipik olan ve clue cell adı verilen hücreleri oluşturmaktadır (Schwebke,1999). Bu mikroorganizmalar ayrıca ürettikleri litik enzimler ile hücre lizisine ve hücre bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır (Calderas et al.,1999).

BV enfeksiyonu etkenlerinden biri olan *G. vaginalis* ilk olarak 1955 yılında Gardner ve Duker tarafından tanımlanmıştır. BV enfeksiyonu için kullanılan tanı kriterleri; balık kokulu vajinal akıntı, alınan servikovajinal örneğin mikroskopik incelemesinde ipucu hücrelerinin, serbest kok ve kokobasillerin görülüp, laktobasillerin ve polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) görülmemesi, vajinal pH'nın 4.5'den yüksek olması ve örneklere uygulanan potasyum hidroksit (KOH=Whiff) testinden pozitif sonuç elde edilmesi olarak belirtilmiştir (Gardner and Duker,1955; Amsel et al.,1983; Wang 2000; Demirezen,2003b).

Düşük (abortus), son adet tarihine göre 20 haftadan önce veya fetus 500 gramdan az ağırlıktayken gebeliğin sonlanmasıdır. Düşüklerin 12 haftadan önce gerçekleşmesi erken, 12 haftadan sonra görülmesi ise geç gebelik kaybı olarak isimlendirilmektedir. Düşük nedenleri arasında gösterilen fetal faktörler anormal zigot gelişimi ve kromozomal anomalileri kapsarken, maternal faktörler içerisinde anatomik, trombofilik, endokrin, immünolojik, çevresel nedenler ve enfeksiyonlar yer almaktadır (Yıldız ve Onan,2001; Tuncer,2004).

Düşüğe neden olabileceği düşünülen enfeksiyonlar arasında Toksoplazmozis, Rubella enfeksiyonu, Cytomegalovirus enfeksiyonu, Herpes Simplex Virus enfeksiyonu, sifiliz, Varicella zoster enfeksiyonu gibi çeşitli enfeksiyonları kapsayan TORCH grubu enfeksiyonları, klamidyal enfeksiyonlar ve bakteriyel

vajinozu saymak mümkündür. BV, gebelerde sık rastlanan bir enfeksiyondur ve yapılan çalışmalarda genellikle geç dönem düşüklere ve erken doğum için risk faktörü olduğu saptanmıştır (Hay et al.,1994; Capuzzo and Spinillo,1995; Penta et al.,2003).

BV-düşük ilişkisini saptamak için yapılan çalışmalarda, BV-ilişkili mikroorganizmaların ürettikleri litik enzimlerin prostoglandin ve sitokin üretimini uyardıkları rapor edilmiştir. Bu maddelerin konsantrasyonlarındaki yükselmenin ise uterus kaslarının kasılmasını tetiklediği dolayısıyla düşük ve erken doğum gibi komplikasyonlara zemin hazırladığı düşünülmektedir (Imseis et al.,1997; Koumans and Kendrick,2001).

Araştırmamızın amacı, fertil dönemdeki hastalardan alınan servikovajinal örneklerde sitolojik ve mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak düşüklere ve erken doğuma neden olduğu düşünülen BV enfeksiyonunun varlığını saptamak, BV pozitif olan hastaları inceleyerek BV'ye bağlı düşük olup olmadığını belirlemektir. Çalışmamızda ayrıca BV enfeksiyonunun düşük tipleri ve düşük dönemleri üzerine etkisi de değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BV'nin Tanımı ve Tarihçesi

BV, genellikle fertil dönemdeki kadınlarda görülen, kötü kokulu vajinal akıntı ile karakterize olan yaygın vajinal enfeksiyonlardan biridir. Enfeksiyon, normal vajinal florada baskın halde bulunan laktobasillerin bazı aerobik ve anaerobik organizmalarla yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkar (Nieves,1999; Wang,2000; Morris et al.,2001; Mashburn,2006). Laktobasiller, epitel hücrelerinin glikojenini kullanarak ürettikleri laktik asit sayesinde vajinal pH'yı asidik halde tutarlar. Bunun yanı sıra ürettikleri hidrojen peroksit ve bakteriosin gibi maddeler ile de diğer bakterilerin üremesine engel olurlar. Laktobasil sayısındaki azalmaya bağlı olarak, BV etkeni mikroorganizmalar sayıca üstün hale geçip, enfeksiyonu meydana getirirler. BV etkeni olan bu organizmalar *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* türleri, *Mobiluncus* türleri, *Prevotella* türleri, *Peptostreptococcus* türleri, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Porphyromonas* türleri olarak tanımlanmaktadır. (Nieves,1999; Wang,2000; Morris et al.,2001).

Günümüzde BV olarak bilinen enfeksiyona geçmişte farklı isimler verilmiştir. 1950'li yıllarının ortalarına kadar, *Trichomonas vaginalis* ve maya etkeni ile oluşmayan tüm vajinal enfeksiyonlar "nonspesifik vajinit" (NSV) olarak isimlendirilmiştir. Ardından Gardner ve Dukes, enfeksiyon etkeni olan bakteriyi tanımlamışlar ve kanlı besiyerinde üreyebilme yeteneği sebebiyle organizmaya "*Haemophilus vaginalis*" ismini vermişlerdir. Bu sebeple enfeksiyonun adı "*Haemophilus vaginalis* vaginitis" olarak anılmaya başlamıştır. Ancak enfeksiyon etkeni organizmaların birden fazla olduğunun belirlenmesi üzerine NSV terimi kullanılmaya devam etmiştir. Daha sonraki dönemlerde, enfeksiyon etkenleri arasında parazit ve mantarların olmaması, ayrıca enfeksiyon nedeniyle oluşan vajinal akıntıda nötrofil lökositlerin görülmemesi gibi nedenlerle enfeksiyonun adı BV olarak değiştirilmiştir. (Gardner and Dukes,1955; Spiegel, 1991; Biswas, 1993; Livengood,2009). Gardner ve Dukes'un *Haemophilus vaginalis* olarak tanımladıkları mikroorganizmanın daha sonra yapılan araştırmalarda *Haemophilus* cinsine ait olmadığı tespit edilmiştir. Bu cinse ait organizmalar besiyerlerinde üremek için hemin ve Nicotiamide adenine dinucleotide (NAD) gibi zenginleştirici faktörlere gereksinim duymaktadır. *Haemophilus vaginalis*'in bu

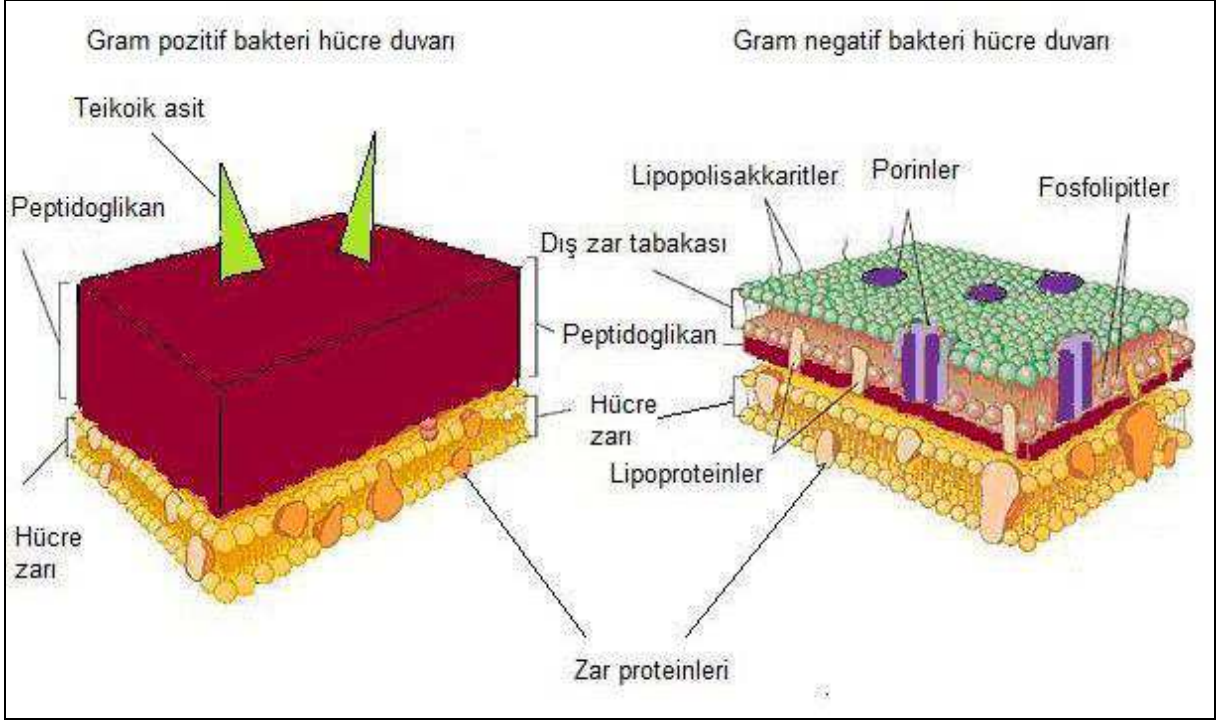
faktörlere ihtiyaç duymadığı belirlenmiş ve bu sebeple ismi “*Corynebacterium vaginale*” olarak değiştirilmiştir. Bu bakteriyle ilgili yapılan taksonomi çalışmaları zaman içinde devam etmiş, *Corynebacterium vaginale*'nin hücre duvarında teikoik asit ve arabinoz bulundurmaması sebebiyle *Corynebacterium* cinsi üyelerinden farklı olduğu tespit edilmiştir. Bunun üzerine mikroorganizma Gardner' a atıfta bulunularak “*Gardnerella vaginalis*” olarak yeniden isimlendirilmiştir (Hillier,1986; Biswas,1993; Morris et al.,2001)

BV'nin temeli oluşturan tanı kriterleri, ilk olarak 1955 yılında Gardner ve Dukes tarafından ortaya atılmış, daha sonra Amsel ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Günümüzde bu kriterler BV'nin klinik tanısında referans olarak kabul edilmektedir. Clue cell (ipucu hücresi)'lerin bulunması, homojen bir akıntının varlığı, vajinal pH'nın 4,5 üzerinde olması ve pozitif potasyum hidroksit (KOH) testi (pozitif amin testi) olarak belirlenen 4 kriterden 3'ünün varlığı BV tanısı için yeterlidir (Gardner and Dukes,1955; Amsel et al.,1983).

## **2.2. BV Etkeni Mikroorganizmalar ve Patojenik Özellikleri**

### **2.2.1. Bakterilerin genel hücre yapısı**

**Hücre duvarı:** Bakterilerin biçimlerini korumalarını sağlayan hücre duvarı, selüloz içermeyen, oldukça sert bir yapıdır. Yarı geçirgen özelliğe sahiptir. Bu özellik sayesinde sentezlenen ekzoenzimler ve metabolizma artıkları dışarı verilebilmektedir. Hücre duvarı ile hücre zarı arasında periplazmik bir boşluk bulunmaktadır. Hücre duvar yapısı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde birbirinden farklıdır (Şekil 2.1) (Akman,1977; Arda,1985).



**Şekil 2.1.** Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin hücre duvar yapıları (water.me.vccs.edu internet adresinden değiştirilerek şematize edilmiştir).

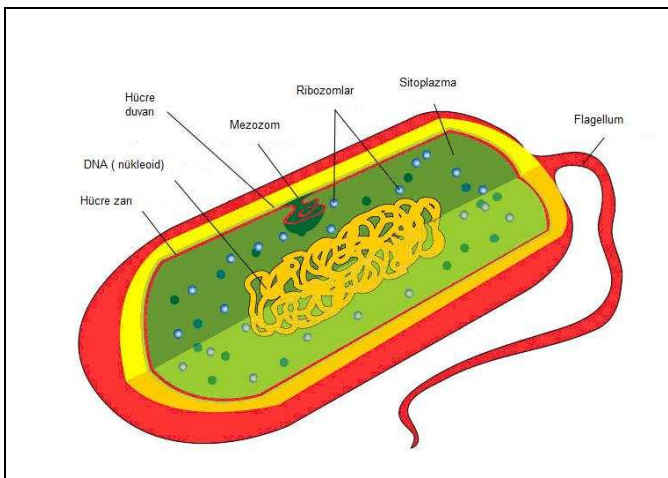
Gram pozitif bakterilerde hücre duvarının en büyük kısmını duvara sağlamlık ve sertlik veren peptidoglikan (murein tabakası) oluşturur. Peptidoglikan amino şeker ve amino asit bileşenlerinden oluşan bir heteropolimerdir. Amino şeker grubunda, N-asetil muramik asit (NAMA) ve N-asetil glukoz amin (NAGA) molekülleri yer alır. Amino asit grubunda ise alanin, glutamik asit ve lizin bulunmaktadır. Peptidoglikan NAMA ve NAGA moleküllerinin birbirini takip eden sıralar halinde, beta-1,4 glikozid bağlarıyla birleşmesiyle meydana gelir. Alanin, glutamik asit ve lizinden oluşan kısa peptit grubu NAMA'ya bir yan zincir ile bağlı bulunmaktadır. Gram pozitif mikroorganizmaların hücre duvarında, peptidoglikandan başka teikoik asitler bulunur ve bunlar hücre duvarı kuru ağırlığının % 40-50'sini oluşturur. Teikoik asitler; asidik özellikteki polisakkaritlerdir. Gliserol fosfat ve ribitol fosfat polimerlerinden meydana gelirler. Peptidoglikan omurgasında yer alan NAMA molekülüne fosfodiester bağıyla bağlanırlar. Hücre yüzeyinde buldukları için yüzey antijeni meydana getirdikleri ve bakterilerin doku yüzeylerine yapışmasında fonksiyon gösterdikleri düşünülmektedir (Akman,1977; Arda,1985).

Gram negatif bakterilerde ise hücre zarı üzerinde bulunan hücre duvarı 3 kattan meydana gelir. En içte hücre zarının hemen üzerinde Gram pozitiflerinkine göre



oldukça ince peptidoglikan katı bulunmaktadır. Bunun üzerinde bir lipoprotein katı vardır ve bu kattaki protein bilinen amino asitlerin hepsini içermektedir. En dışta ise dış zar olarak nitelendirilen son kat bulunur. Dış zar içte fosfolipid, dışta ise lipopolisakkarit katmanlarından meydana gelmektedir. Lipopolisakkarit katmanındaki lipit kısmı bakteri için endotoksin görevi görürken, polisakkarit kısım antijen özelliği göstermektedir. Dış zarda bulunan porin proteinleri ise dış ortamla iç ortam arasındaki madde alışverişini sağlarlar. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında teikoik asitler bulunmaz. Buna karşılık Gram pozitiflerde bulunmayan aromatik amino asitler (fenil alanin, triptofan, tirozin ) ve kükürtlü amino asitler (sistein, metionin) bulunmaktadır (Akman,1977; Arda,1985).

**Hücre zarı:** Bakterilerde sitoplazmayı saran ve sitoplazma ile hücre duvarı arasında yer alan hücre zarının en önemli özelliği yarı geçirgen olmasıdır. Sıkı bir biçimde paketlenmiş bir lipoprotein tabakası halinde bulunan hücre zarı çok az sayıda por içerir ve suya ilgisi azdır. Hücre zarının yarı geçirgen olması madde alışverişinin gerçekleşmesini sağlar. Tüm solunum enzimlerinin zara yerleşmiş olması dolayısıyla solunum işlemi de zarda gerçekleştirilir. Ayrıca hücre zarı, parçalayıcı enzimlerin ortama salınımını sağlar. Bu enzimler hücre dışı ortamda bulunan büyük moleküllerin hücre içine alınabilecek kadar küçük parçalara ayrılması için gereklidir. Zar üzerinde ayrıca hücre duvarı, fosfolipit ve DNA sentezi enzimleri de yer almaktadır. Hücre zarı bu enzimleri kullanarak biyosentez görevi de yapmış olur (Akman,1977; Arda, 1985).



**Şekil 2.2.** Bakteri hücresi (bioweb.uwlax.edu)

**Sitoplazma:** Bakterilerin sitoplazması homojen bir yapıya sahip olup, içerisinde organik ve inorganik maddeler vardır. Sitoplazma içerisinde çeşitli iyonlar, aminoasit, protein, peptit, pürin, pirimidin, glukoz, riboz, vitamin, koenzim ve dissakkaritler bulunur. Bu moleküllerin bir kısmı öncül moleküller ve protein sentezinde kullanılacak yapı taşları, bir kısmı enerji ve karbon kaynakları, bir kısmı da metabolizma artıklarıdır. Bakteri hücrelerinde, ökaryot hücrelerin aksine belirgin bir çekirdek ve çekirdek zarı görülmez. Bakterilerde genetik materyal tek bir dairesel kromozomdan oluşur. Bu kromozom sitoplazmada yer alan ve nükleoid olarak adlandırılan düzensiz şekilli bir cismin içinde yer alır. Bu nükleoid DNA, onunla ilişkili proteinler ve RNA'dan oluşur. Ökaryotik hücrelerde görülen, endoplazmik retikulum, lizozom, mitokondri ve kloroplast gibi organeller yoktur. Mitokondrilerin görevini hücre zarı üstlenmiştir. Ayrıca bakterilerde sitoplazmik membrandan köken alarak sitoplazma içerisine doğru uzamış yapılar olan mezozomlar bulunmaktadır. Bunların septal ve lateral iki tipi olduğu saptanmıştır. Septal olanlar hücre bölünmesinin başlaması ve devamında rol alırken; lateral olanların DNA'nın tutunmasında görev yaptığı bilinmektedir. Ayrıca oksijenli solunum yapan bakterilerde solunum enzimleri mezozom içerisinde yer almaktadır. Başka bir deyişle bu bakterilerde mitokondrilerin görevini mezozomların üstlendiğini söylenebilir. Bakteri sitoplazmasında çok sayıda ribozom da bulunmaktadır. Ökaryotik organizmalarda olduğu gibi ribozomlar bakterilerin protein sentezleme merkezleridir (Akman, 1977; Arda,1985).

### **2.2.2. *Gardnerella vaginalis***

*Gardnerella vaginalis* (*G.vaginalis*) ; fakültatif anaerop, sporsuz, Gram negatif veya Gram değişken, kokobasil tarzında, hareketsiz bir mikroorganizmadır (Collee et al.,1989; Barrow and Feltham, 1993). Yapılan çalışmalarda *G.vaginalis*'in hücre duvarının Gram negatif bakterilerde olduğu gibi 3 tabakalı yapı gösterdiği belirlenmiştir. Bunun yanında bakterinin hücre duvarında Gram pozitif mikroorganizmalarda olduğu gibi glutamik asit, alanin ve lizin gibi aminoasitlerin bulunduğu tespit edilmiştir. Ancak bakterinin Gram negatif olduğu daha yaygın olarak kabul görmektedir. *G. vaginalis*'in biyokimyasal özellikleri incelendiğinde; glukoz, maltoz, dekstrin ve nişastayı fermente ederek asit ürettiği belirtilmektedir. Uygulanan biyokimyasal testler sonucunda bakterinin katalaz, oksidaz ve üreaz

gibi enzimlere sahip olmadığı fakat sodyum hippuratu hidroliz edebildiği gösterilmiştir. Bu özellik bakterinin tanımlanmasında kullanılan bir reaksiyon olduğu için önem taşımaktadır (Barrow and Feltham,1993; Koneman et al, 1997).

Bu tez çalışmasında, hastalara BV tanısı verilirken kullanılan yöntemlerden birinin de *G.vaginalis* kültürü olması sebebiyle bu mikroorganizmanın kültür özelliklerine ayrıntılı olarak değinilmektedir. Mikroorganizmanın fakültatif anaerop olduğu için % 5-10 CO<sub>2</sub> içeren ortamlarda ya da mumlu kavanozda daha iyi üreyebildiği tespit edilmiştir. Normal nutrient agarda üretilmediği için besiyerinin, kan, serum, nişasta gibi maddelerle zenginleştirilmesi üretimini kolaylaştırır. İnsan veya tavşan kanlı agarlarda 24-48 saatlik inkübasyondan sonra çapı 0,5 mm'den küçük β hemolizli koloniler meydana getirmektedir. Mikroorganizmanın üreyebilmesi için optimum sıcaklık 35-37 °C, optimum pH ise 6-7'dir (Scolea et al.,1984; Collee et al.,1989; Koneman et al.,1997). *G. vaginalis*; kolistin, gentamisin ve nalidiksik asit gibi bakteri izolasyonunda kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gösterdiğinden, bu maddeler mikroorganizmanın üretildiği seçici besiyerlerinde kullanılmaktadır. Bunun yanında mikroorganizmanın trimethoprim (5µg-disk), metronidazole (50µg-disk) ve sulfonamide (1mg-disk) gibi antibiyotiklere karşı hassas olduğu bilinmektedir. Bu sebeple *G.vaginalis*'in tanısında sayılan bu antibiyotiklerin emdirildiği diskler kullanılmakta ve inkübe edilen besiyerlerinde bu diskler etrafında inhibisyon zonu gözlenebilmektedir. Mikroorganizmanın duyarlı olduğu bir diğer madde ise sodium polyanetholsulfonate (SPS)'dir ve bakterinin tanımlanmasında SPS diskleri de kullanılmaktadır ( Collee et al., 1989; Koneman et al., 1997).

Fertil dönemdeki kadınların normal florasında bulunan *G. vaginalis*, BV enfeksiyonu olan hastalardan en çok izole edilen mikroorganizmadır. Yapılan çalışmalarda kadınların yaklaşık %50'sinin vajinal salgılarından izole edildiği belirtilmektedir. Ayrıca BV enfeksiyonu bulunan hastaların eşlerinin üretra bölgesinden alınan örneklerde de bu mikroorganizmaya rastlanmıştır (Barrow and Feltham,1993; Koneman et al, 1997; Boskey et al.,1999; Mikamo et al.,2000).

### 2.2.3. Bacteroides türleri

*Bacteroides* türleri; zorunlu anaerop, sporsuz, Gram negatif, basil grubu içerisinde yer alan hareketsiz mikroorganizmalardır. Hücre duvar yapıları Gram negatif bakterilere uygunluk göstermektedir. % 20 safra bulunan besiyerinde üreme özelliklerine göre iki ana gruba ayrılırlar (Kıyan,1999; Falagas and Siakavellasb,2000).

#### 1) Safraya dirençli *Bacteroides* türleri

**a) *Bacteroides fragilis* grubu:** Bu grup 9 türü kapsamaktadır. Bunlar; *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides merdae*, *Bacteroides thetataomicron*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides stercoris* ve *Bacteroides uniformis*'dir.

**b) Diğerleri:** *Bacteroides eggerthii* ve *Bacteroides slapchnicus*

Safraya dirençli *Bacteroides* türleri proteaz ve lipaz enzimlerine sahip olup şekerlerin çoğunu fermente ederler. *Bacteroides fragilis* grubunda türler ayrıca  $\beta$  laktamaz enzimine sahip oldukları için penisilin ve türevi olan antibiyotiklere karşı dirençlidirler. Bu türler normal bağırsak florasında bol miktarda bulunmakla birlikte daha az oranda kadınların genital bölgelerinden de izole edilmektedirler. Ağız boşluğu ve üst solunum bölgelerinde ise nadir olarak görülürler (Brooks et al.,1995; Kıyan,1999; Falagas and Siakavellasb,2000).

**2) Safraya dirençsiz *Bacteroides* türleri:** Bu gruptaki türler pigment bulundurma özelliklerine göre ikiye ayrılırlar:

**a) Pigmentsiz safraya dirençsiz *Bacteroides* türleri:** Bunlar *Bacteroides capillosus*, *Bacteroides galacturonicus*, *Bacteroides pectinophilus*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides orsythus*, *Bacteroides gracilis* ve *Bacteroides urcolyticus*'dur.

Bu mikroorganizmalar sakkarozu metabolizme etme yeteneği olmayan aynı zamanda katalaz negatif bakterilerdir. Bağırsaklarda, ürogenital sistemde, ağız boşluğunda ve dişeti çatlaklarında bulunurlar (Koneman et al,1997; Falagas and Siakavellasb,2000).

**b) Pigmentli *Bacteroides* türleri:** Bunlar; *Bacteroides levii*, *Bacteroides macacae* ve *Bacteroides salivus*'dur.

Hayvan orijinli mikroorganizmalardır. Pigment parlak kırmızı renklidir. Kuvvetli katalaz enzimi aktivitesine sahip olma özellikleriyle insan orijinli *Bacteroides* türlerinden ayrılırlar. Hayvan ısırması sonucu gelişen yara enfeksiyonlarından nadiren izole edilebilirler ( Kıyan,1999).

#### **2.2.4. Mobiluncus türleri**

Zorunlu anaerop, sporsuz, Gram değişken ve basil grubunda yer alan *Mobiluncus* türleri hareketli, kıvrık, çomak şeklinde mikroorganizmalardır. Hücre duvar yapısı, Gram pozitif bakterilerde olduğu gibidir. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan endotoksini bulundurmazlar. Bu sebeple Gram değişken mikroorganizmalar olduklarını söylemek daha doğrudur. Bazen tek tek, bazen de zincir şeklinde bulunurlar. Biyokimyasal özelliklerine bakıldığında, bu türler oksidaz ve katalaz negatiflerdir. Metabolik son ürünleri süksinik ve asetik asittir. Bazı suşların laktik asit de oluşturduğu belirtilmektedir. *Mobiluncus* genusu iki tür içermektedir. Bunlar; *Mobiluncus curtisi* ve *Mobiluncus mulieris*'dir (Collee et al.,1989; Kıyan ,1999). *Mobiluncus* türleri, normal vajen florası üyeleridir. Çeşitli kaynaklarda, laktobasillerin baskın olduğu normal bireylerin serviko-vajinal örneklerinde %10'un altında bulunduğu fakat BV enfeksiyonu olan hastalarda bu oranın % 50-65'e kadar çıktığı bildirilmiştir. Floresan monoklonal antikor tekniği ile yapılan çalışmalarda, bu organizmaların *G. vaginalis* ile birlikte vajinal epitel hücrelerine yapıştığı ve ipucu hücresi oluşumunu neden olduğu belirtilmiştir (Burns et al.,1992; Kıyan,1999).

#### **2.2.5. Prevotella türleri**

*Prevotella* türleri; anaerop, Gram negatif, küçük basil veya kokobasillerdir. Gram negatif bakterilerin hücre duvar yapısını sahip olan bu türlerin sakarozu parçalama özellikleri vardır. Metabolik faaliyetleri sonucunda oluşan son ürünler genellikle asetik ve süksinik asittir. Bu mikroorganizmalar ağız boşluğu, dişeti çatlakları ve vajen florasından izole edilebilirler. Ayrıca karın içi, pelvis, böbrek, akciğer ve baş-boyun bölgesi ile ilgili enfeksiyonlarda da tespit edilebilmektedirler (Kıyan, 1999;

Falagas and Siakavellasb,2000). *Prevotella* türleri kendi içlerinde pigmentli ve pigmentsiz oluşlarına göre iki gruba ayrılırlar:

**1) Pigmentli *Prevotella* türleri:** Bunlar; *Prevotella intermedia*, *Prevotella denticola*, *Prevotella loescheii*, *Prevotella corporis* ve *Prevotella melaninogenica*'dır.

**2) Pigmentsiz *Prevotella* türleri:** Bunlar; *Prevotella bivia* ve *Prevotella disiens*'dir. Genital sistem enfeksiyonları açısından önemli olduğu düşünülen bu türlerin ayrıca oral enfeksiyonlarda da izole edilebildikleri belirtilmektedir (Koneman et al.,1997; Kıyan, 1999; Falagas and Siakavellasb,2000). Yapılan çalışmalarda *Prevotella* türlerinin BV enfeksiyonu olan hastalardan yüksek oranda izole edildiği bildirilmiştir (Spiegel,1991; Thomason,1991).

#### **2.2.6. Peptostreptococcus türleri**

Zorunlu anaerop, sporsuz, Gram pozitif ve kok grubu içerisinde yer alan *Peptostreptococcus* cinsine ait türler; *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus assaccharolyticus*, *Peptostreptococcus magnus* ve *Peptostreptococcus tetradius*'dur. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı özelliklerine sahiplerdir. Mikroskopik olarak sıklıkla zincir şeklinde, bazen de ikili, dörtlü veya küme oluşturmuş koklar şeklinde görülebilen *Peptostreptococcus* türlerinin ağız, bağırsak ve vajen bölgesinden izole edilebileceği belirtilmiştir (Collee et al.,1989; Brooks et al., 1995; Kıyan,1999). Ayrıca *Peptostreptococcus* türlerinin BV enfeksiyonu olan hastalardan *G. vaginalis*, *Mobiluncus* ve *Bacteroides* türleri ile bir arada izole edildiği tespit edilmiştir (Brooks et al.,1995).

#### **2.2.7. *Mycoplasma hominis* ve *Ureplasma urealyticum***

*Mollicutes* sınıfı içerisinde yer alan *Mycoplasma* ve *Ureplasma*'lar hücre duvarına sahip olmayan bakterilerdir. Anaerop bakterilerin gen delesyonuna uğraması sonucunda oluştukları kabul edilmektedir. Bilinen en küçük bakteriler bu sınıf içerisinde yer almaktadır (Koneman et al.,1997; Gerçeker,1999).

*Mycoplasma* genusu 100'den fazla tür içermesine rağmen bunlardan sadece 13 tanesi insan vücudundan izole edilmiştir. Bu türler *Mycoplasma orale*, *Mycoplasma buccale*, *Mycoplasma faucium*, *Mycoplasma lipophilum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* (*M.hominis*), *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma spermatophilum*, *Mycoplasma pirum* ve *Mycoplasma penetrans*'dir ( Brooks et al.,1995). *Mycoplasma* türleri içerisinde genital organdan ve üriner sistemden en sık izole edilen mikroorganizma *M. hominis*'dir. Sağlıklı bireylerin vajinal florasında *M. hominis*'in bulunduğu bilinmektedir. BV enfeksiyonu olan hastalarda  $10^5$  oranında saptanan *M. hominis*, sağlıklı bireylerde %10 daha az oranda bulunmaktadır (Murray et al.,1999; Gerçeker,1999).

*Ureplasma* genusunda ise *Ureplasma urealyticum*(*U.urealyticum*) ile beraber 6 tür yer almaktadır. Bu türlerden; *Ureplasma diversum*, *Ureplasma gallorale*, *Ureplasma felinum*, *Ureplasma cati* ve *Ureplasma canigetalium*'un hayvanlardan izole edildiği belirtilmektedir (Koneman et al.,1997). *U. urealyticum* ise *M. hominis* gibi sıklıkla insan ürogenital sisteminden izole edilen ve vajinit yapma özelliği olan bakteriler arasındadır. Bu türü *Mycoplasma*'lardan ayıran en önemli özellik üreyi hidroliz edebilme özelliğidir (Koneman et al.,1997; Obata-Yasuoka et al.,2002).

### 2.2.8. Porphyromonas türleri

Zorunlu anaerop, sporsuz, Gram negatif ve basil grubu içerisinde yer alan bu genusun türleri Gram negatif bakterilerin hücre duvar yapısına sahiplerdir. *Porphyromonas* genusu *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Porphyromonas endodontalis* (*P.endodontalis*) ve *Porphyromonas levii* türlerini kapsamaktadır (Koneman et al.,1997; Kıyan,1999).

*P. gingivalis* ve *P. endodontalis*'in insan ağız boşluğunda bulunduğu fakat *P. asaccharolytica*'nın sindirim sistemi ve ürogenital sistemde bulunabileceği belirtilmiştir (Koneman et al.,1997; Kıyan,1999). Bunların yanında *P. gingivalis*'in düşük ağırlıklı doğum ve erken doğum eylemleri açısından risk teşkil ettiği tespit edilmiştir (Olczaka et al.,2004). *P. levii*'nin ise deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında rol oynamanın yanı sıra BV enfeksiyonu olan hastalardan da izole edildiği bildirilmiştir (Koneman et al.,1997).

### 2.2.9. Etken mikroorganizmaların patojenik özellikleri

BV, birçok bakterinin etkisiyle ortaya çıkan polimikrobiyal bir enfeksiyondur. Yapılan birçok çalışmada etken mikroorganizmalar içinde en çok *G.vaginalis* izole edilmiş olsa da enfeksiyonun ortaya çıkmasında birden fazla mikroorganizmanın etkili olduğu bilinmektedir (Gardner and Dukes,1955; Thomason et al.,1991; Hillier et al.,1993b; Wang,2000; Ness et al.,2002). BV enfeksiyonunda olayların akışı vajinadaki laktobasil sayısının azalmasıyla başlar. Bu azalma vajinal pH'nın yükselmesine ve dolayısıyla vajinal ortamın bazik hale gelmesine neden olmaktadır. Vajinal pH'daki bu artışın *G. vaginalis*'in üremesi için fırsat oluşturduğu bilinmektedir. *G. vaginalis*'in artması dolayısıyla vajendeki oksijen konsantrasyonunun düştüğü ve ortamın anaerop hale geldiği varsayılmaktadır. Oluşan anaerop ortam sayesinde ise BV-ilişkili anaerop mikroorganizmaların sayısının arttığı ileri sürülmektedir (Nieves,1999; Wang 2000).

Bazı araştırmacılar, BV-ilişkili mikroorganizmaların metabolik faaliyetleri sonucunda salınan metabolitlerin vajinal ortamın biyokimyasal dengesinin değişmesinde etkili olduğunu bildirmektedirler. Vajinal ortamın dengesindeki bozulma ise, BV-ilişkili mikroorganizmaların üreyip çoğalmasını olumlu yönde etkilemektedir (Pybus and Onderdonk,1999). Yapılan çalışmalar, enfeksiyonun patogenezinde bu mikroorganizmalar arasındaki sinerjistik etkileşimin önem taşıdığını göstermektedir. Bunun yanı sıra BV enfeksiyonu olan hastaların vajinal ekosistemlerinde yüksek konsantrasyonda bulunan aminlerin, vajinal pH'nın alkali özellik kazanmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir. Böylece yüksek pH'da daha hızlı üreyebilen *G.vaginalis*'in koloni oluşturma olasılığı artmaktadır. Bu bakterinin metabolik ürünlerinin de anaerobik bakteriler tarafından kullanıldığı bilinmektedir. Dolayısıyla *G.vaginalis* ile anaerobik bakteriler arasında mutualist bir etkileşim kendini göstermektedir. Bu konuyla ilgili olarak Chen ve ark. yaptıkları çalışmada, *G.vaginalis*'in saf kültürünü hazırlayarak, mikroorganizmanın ortama saldırdığı aminoasitler, ketoasitler ve piruvat gibi maddeleri tespit etmişlerdir. Bu maddelerin BV-ilişkili anaerop bakteriler tarafından kullanılabilirdiği saptanmıştır (Chen et al.,1979; Spiegel et al.,1980).



BV oluşumunda etken olan anaerop bakteriler, amino asitlerden karboksil (-COOH) gruplarının ayrılmasını sağlayan çeşitli dekarboksilaz enzimlerine sahiptirler. Sahip oldukları bu enzimlerle ornitin, arjinin, lizin gibi alifatik; tirozin gibi aromatik olan amino asitleri metabolize ederler (Sekowska et al., 1998; Klein et al.,1999). Arjinin amino asitinin dekarboksilasyonundan spermin ve spermidin, ornitin amino asitinin dekarboksilasyonundan putresin, tirozin amino asitinin dekarboksilasyonundan tiramin ve lizin amino asitinin dekarboksilasyonundan ise kadaverin gibi küçük molekül ağırlıklı, azotlu bileşikler olan aminler oluşmaktadır. Bu aminler eksositoz yoluyla dış ortama verilirler. Bu nedenle hastaların vajinal salgılarında bulunan bu uçucu aminler BV enfeksiyonuna özgü olan ve klinik açıdan önem taşıyan balık kokusunu oluşturmaktadır. Bu koku, serviko-vajinal örneğe birkaç damla %10'luk KOH'un damlatılmasıyla daha belirgin hale gelmektedir (Famularo et al,2001; Owen and Clenney,2004).

BV-ilişkili mikroorganizmalardan hangisinin ne tip amin saldıgının belirlenmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. BV enfeksiyonu olan hastalardan alınan örneklerden hazırlanmış olan karışık kültürlerin içerisine metronizadol antibiyotiği eklenmiştir. Bu durumda kadaverin üretiminin olmadığı, putresin üretiminin ise 10 kat azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla, putresin ve kadaverin gibi uçucu aminlerin, metronizadole duyarlı anaerop mikroorganizmalar tarafından üretilmiş olabileceği yorumuna gidilmiştir (Chen et al.,1979). Ayrıca, BV patogeneğinde etkili olan bakteriler tarafından ortama salınan aminlerin, vajinal epitel hücrelerinin kendiliğinden dökülmesini (eksfolyasyonu) ve vajinal akıntıyı artırdığı belirtilmektedir. BV enfeksiyonun önemli belirtileri arasında yer alan balık kokusu tarzındaki tipik akıntının bu nedenlerle ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Araştırmacıların BV etkeni mikroorganizmalarla ilgili başka patojenik özellikleri belirlemek için yaptıkları çalışmalarda; BV enfeksiyonu olan hastaların vajinal salgıları incelemişler ve bu hastalarda siyalidaz, prolidaz, hemolizin, lipaz, proteaz, fosfolipaz A2 gibi litik enzimlerin yüksek oranda olduğu tespit etmişlerdir (Cauci et al.,1998; Nieves,1999; Cauci et al.,2003). Yapılan ışık mikroskopik bir çalışmada, BV-ilişkileri mikroorganizmaların salgıladıkları bu litik enzimlerin epitel hücrelerinde değişime neden oldukları, özellikle ipucu hücrelerinin membranlarını düzensiz hale getirdikleri, enzim etkisi nedeniyle sitoplazmalarda kayıplar olduğu

düşünülmüştür (Demirezen,2003a). Bunlara ek olarak Cauci ve ark. *G.vaginalis*'in 59kDa moleküler ağırlığında hemolitik bir ekzotoksin ürettiğini saptamışlar ve bu toksinin insan eritrositlerinde por oluşturabileceğini belirtmişlerdir (Cauci et al.,1993). Rottini ve ark. ise *G. vaginalis*'in bulunduğu kültür ortamına sitolitik bir toksin salgıladığını yaptıkları çalışmada tespit etmişlerdir. Kültür ortamından izole ettikleri bu sitolitik toksinin 61-63 kDa moleküler ağırlığındaki bir protein olduğunu bildirmişlerdir. Konak hücrede sitolitik bir toksin görevi yapan bu proteinin; eritrositlere, endotelial hücrelere ve nötrofillere karşı litik aktivite gösterdiğini saptamışlardır (Rottini et al.,1990). Araştırmacılar litik enzimlerin, eritrositlerin zarını erittiğini düşünerek, BV-ilişkili mikroorganizmaların demiri bağlama özelliğine sahip olup-olmadığını öğrenmek amacıyla çalışmalar yapmışlar, *G.vaginalis*'in demir içeren bileşikleri hücre yüzeyinde bulunan proteinler aracılığıyla bağladığını rapor etmişlerdir. Ancak *G.vaginalis*'in demiri hücre içerisine nasıl aldığı henüz bir açıklığa kavuşmamıştır ( Jarosik,2000; Jarosik and Land,2001a).

BV ilişkili mikroorganizmaların epitel hücreleri üzerine yapışma yeteneklerinin olması da literatürde değinilen özelliklerinden biridir. Bakterilerin adezyon yeteneklerinin, pH'ya ve hormonal duruma göre değişiklik gösterdiği belirtilmektedir (Nieves,1999). Bir başka çalışmada Scott ve ark. *G.vaginalis*'in epitel hücrelerine fibrillar bir dış örtü aracılığıyla tutunduğunu göstermişlerdir (Scott et al.,1989). Sobel ve ark. ise *G.vaginalis*'in epitel hücrelerine yapışma yeteneğinin ortam pH'sının yükselmesine bağlı olarak arttığını tespit etmişlerdir (Sobel et al.,1981). Ayrıca *M.hominis*'in adezyon yeteneği ile ilgili yapılan çalışmalarda hücre yüzeyinde yerleşim gösteren P50 ve P100 adında iki protein belirlenmiştir. Bu proteinlerin, mikroorganizmanın ökaryotik hücrelere tutunmasında aracılık ettiği belirtilmiştir (Koneman et al.,1997).

### **2.3. BV'nin Tanı Kriterleri**

#### **2.3.1. Sitolojik kriterler**

**Clue cell (ipucu hücresi) varlığı:** BV'nin önemli sitolojik kriterlerinden biri clue cell varlığıdır. İlk olarak Gardner ve Duker tarafından tanımlanmıştır. Hücre sınırları belli olmayacak şekilde çok sayıda mikroorganizma ile kaplanmış olan epitel hücrelerine ipucu hücresi adı verilmektedir (Gardner ve Duker,1955;

Biswas,1993). Doğru tanı verilebilmesi için epitel hücrelerinin sınırları da dikkatle incelenmeli ve hücre üzerindeki mikroorganizma yoğunluğu değerlendirilmelidir. Ayrıca immersiyon incelemesi yapılarak ipucu hücresi üzerindeki mikroorganizmaların morfotipleri belirlenmelidir (Schwebke, 1999). Bazen laktobasillerin kapladığı hücreler, ipucu hücreleriyle karıştırılabilirler. Bu nedenle mikroskop incelenmesi sırasında bu hususa dikkat edilmesi araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Blackwell et al.,1993). BV açısından pozitif tanı için ipucu hücrelerinin preparatlarda %20 oranından daha fazla olması gerektiği bildirilmiştir (Amsel,1983; Schwebke, 1999; Morris et al.,2001).

**Serbest kokobasil görülmesi** : BV'nin sitolojik tanısı ile ilgili yapılan çalışmalarda, ipucu hücrelerinin yanı sıra hücrelerin aralarına dağılmış olan çok bol sayıdaki serbest kokobasillerin simirde bulutsu bir görünüm oluşturduğu ve bu görünümün BV tanısının desteklenmesi açısından önem taşıdığı bildirilmiştir (Famularo et al.,2001; Demirezen, 2003b, Zarakolu ve ark.,2004).

**Laktobasillerin ortamda bulunmaması:** Normal vajinal ekosistemde baskın olan mikroorganizmalar laktobasillerdir. Fertil dönemdeki bireylerin vajen florasında bulunan laktobasil türleri, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermenti*, *L. carispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners* ve *L. cellobiosus*' dur (Kıyan ,1999; Famularo et al.,2001). Vajinal floradaki laktobasiller laktik asit, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), bakteriosin gibi antimikrobiyal maddeleri üreterek patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engellerler ve enfeksiyonlara karşı bariyer oluşturarak genital sistemi korurlar. Vajinal florada en çok bulunan Laktobasillus türlerinin *L. acidophilus*, *L. carispatus* ve *L. jensenii* olduğu bilinmektedir. Bunların içerisinde *L. carispatus* ve *L. jensenii* suşlarının %90'ının  $H_2O_2$  üretme özelliği olduğu ancak *L. acidophilus* türünün ise çok daha az oranda  $H_2O_2$  üretebildiği rapor edilmiştir. Üretilen  $H_2O_2$ , birçok bakteri, virüs ve fungi için toksik olabilmekte ve bu mikroorganizmaların üremesini engellemektedir. BV hastalarında, laktobasillerin oranında azalma olduğu ve etken mikroorganizmaların laktobasillerle yer değiştirerek baskın hale geçtiği belirtilmektedir (Shopova,2003). Esenbach ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada BV enfeksiyonu olan hastalarda  $H_2O_2$  üreten vajinal laktobasillerin çok az oranda bulunduğu (%6), buna karşın sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ise  $H_2O_2$  üreten laktobasillerin çok yüksek oranda görüldüğü (%96)

rapor edilmiştir. Hillier ve ark. ise yaptıkları çalışmada, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üreten laktobasillerin normal ve BV'li bireylerdeki oranlarını belirlemeye çalışmışlar ve normal bireylerin %61'inden H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üreten laktobasiller izole edilirken, BV hastalarında bu oranın %9'a kadar gerilediğini bildirmişlerdir. Çalışmada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üreten laktobasillerin vajinal ortamdaki patojenler üzerinde baskılayıcı bir etkisi olduğu fakat H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretmeyen laktobasillerin patojenler üzerinde aynı etkiyi göstermediği üzerinde durulmuştur (Eschenbach et al.,1989; Hillier et al.,1993b).

**Polimorfonükleer lökosit (PMNL) görülmemesi:** Vücudun koruyucu sisteminin mobil üniteleri olarak nitelendirilen PMNL'ler (nötrofil,bazofil ve eosinofil lökositler) sitoplazmalarında granül taşıdıkları için granülositler olarak da isimlendirilirler. Granülositler, monositlerle birlikte vücuda giren yabancı organizmalara karşı vücudu korurlar. Nötrofil lökositler ve monositler bu işi fagositoz yoluyla yaparlar. Çeşitli kimyasal maddeler lökositlerin kendilerine doğru yaklaşmalarına veya uzaklaşmalarına neden olurlar. Bu olaya kemotaksis adı verilir. Bazı bakterilerin toksinleri de kemotaksise neden olarak lökositleri kendilerine doğru çekerler. Kemotaksis yaratan kimyasal maddeler lökosit membranında bulunan özgül reseptörlerle bağlanınca kemotaksis başlar. Kemotaktik madde-reseptör etkileşimi membran potansiyelinde, iyonların hücre içine ve dışına akışında değişikliklere neden olur. Böylece fagositoz yapacak olan hücreler kemotaktik madde ile temasa geçtikten birkaç dakika sonra kemotaktik maddeye yönelmiş olurlar. Nötrofil lökositler özellikle bakteri ve yabancı proteinleri parçalayan proteolitik enzimlerle dolu lizozom adı verilen granüller taşırlar. Bu hücreler sindirim enzimlerinin dışında bakterisid denilen ve bakterileri öldüren maddeler de taşırlar. Böylece bakteriler çoğalıp fagositoz yapacak hücreye zarar vermeden öldürülmüş olurlar. PMNL'lerin esas görevi, fagositoz yoluyla mikroorganizmaların yok edilmesidir (Noyan,2004).

BV hastalarının serviko-vajinal örnekleriyle yapılan çalışmalarda laktobasillerin yanı sıra PMNL oranlarında da önemli denebilecek azalmaların meydana geldiği bildirilmiştir (Biswas,1993; Wang,2000). Hücre kültürü ile yapılan in vitro bir çalışmada BV- ilişkili mikroorganizmaların ürettikleri organik asitlerin monositik hücre hattı üzerine etkileri incelenmiştir. Bir organik asit türü olan süksinik asitin monositik hücrelerin kemotaksisini yüksek oranda inhibe ettiği gözlenirken, asetik asitin bu özelliğinin daha az olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada özellikle

*Prevotella* ve *Mobilincus* türlerinin çok miktarda süksinik asit ve asetik asit üretebildiğine dikkat çekilmiştir (Al-Mushrif et al.,2000). Başka bir çalışmada süksinik asit üretiminin granülositler üzerindeki etkisi araştırılmış, özellikle *Bacteroides* türlerinin bu üretimde rol aldığı ve süksinik asitin granülositlerin kemotaksisini inhibe ettiği belirtilmiştir (Sturm,1989). BV-ilişkili mikroorganizmaların ürettikleri organik asitler ile PMNL kemotaksisini inhibe etmelerinin yanında, bu organizmaların PMNL'leri lizis edebileceği de belirlenmiştir. Rottini ve ark. bu konuyla ilgili yaptıkları çalışma ile *G.vaginalis* tarafından üretilen sitolitik toksinin nötrofilleri lizise uğratabileceğini tespit etmişlerdir (Rottini et al.,1990).

### 2.3.2. Klinik kriterler

**Akıntı tipi:** Fertil dönemdeki kadınlarda normal vajinal akıntı, küçük beyaz partiküller içerir ve viskoz özelliktedir. Asidik karakterde olan bu akıntının pH'sı 4-4,5 civarındadır. Buna karşın BV hastalarında; homojen, genellikle gri renkte bir akıntı kendini göstermektedir. Çok yoğun olmamakla birlikte balık kokusu tarzında kötü bir kokuya neden olan bu akıntının pH'sı 4,5'dan yüksektir (Eschenbach,1989; Boris and Barbes,2000; Famularo et al.,2001).

**Vajinal pH değeri:** Normalde 4-4.5 civarında olan vajinal pH'nın BV hastalarında daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak vajinal pH; kanama, vajinal yıkama, yakın zamanda koitus gibi nedenlerle de yükselebilir. Bu nedenle pH ölçümünde bu faktörler de dikkate alınmalıdır. Uygulanmasının kolay ve ekonomik bir test olması vajinal pH ölçümünün avantajları olsa da bu testin özgüllüğü düşüktür (Biswas, 1993).

**Balık kokusu:** BV hastalarında olan bir diğer belirti akıntıyla birlikte seyreden balık kokusudur. Bu kokunun vajinal akıntıda aminlerden kaynaklandığı bilinmektedir (Mastrobattista et al.,2000). Vajinal akıntıda bulunan bu aminlerin belirlenebilmesi için KOH testi uygulanmakta ve bu test BV tanısında bir kriter olarak kullanılmaktadır. Bu test için, hastadan alınan vajinal örnek üzerine %10'luk KOH damlatılarak, balık kokusunun oluşup oluşmadığı belirlenmektedir. Bulguların çok

objektif olmaması testin deęerini dūřürmektedir ( Amsel,1983; Schwebke et al., 1996).

## **2.4. BV'nin Tanı Metodları**

### **2.4.1. Sitolojik metodlar**

#### **2.4.1.1. Papanicolaou boyama metodu**

Papanicolaou boyama metodu ile boyanmış serviko-vajinal simirlerin (Pap simir) mikroskopik olarak incelenmesi sonucunda BV tanısı verilebilmektedir. Pap simirler kolay olarak hazırlanabilmekte, saklanabilmekte ve istenildiği zaman tekrar incelenebilmektedir. Bu yönden de tanı açısından avantaj sağlamaktadır. BV tanısı için sitolojik kriterler ipucu hücreleri, serbest kok- kokobasillerin görölmesi, bunun yanında laktobasil ve PMNL sayısında azalmanın tespit edilmesidir (Demirezen, 2003b). Yapılan alışmalar doğrultusunda, Pap simirlerin BV tanısında % 90 oranında duyarlılık, %97 oranında ise özgülük gösterdiği belirtilmektedir (Biswas,1993).

#### **2.4.1.2. Taze inceleme**

BV tanısı, hastalardan alınan serviko-vajinal örneğin lama yayılmasından sonra lam üzerine birkaç damla %0.9'luk NaCl damlatılarak taze olarak mikroskopik incelemeyle de verilebilmektedir. Mikroskopik incelemede preprat genelindeki ipucu hücreleri oranının %20'nin üzerinde olmasına önemlidir. Ayrıca laktobasillerin ve PMNL'lerin azalması gibi diğer sitolojik kriterler de göz önünde bulundurulmaktadır (Amsel et al.,1983). Birçok araştırıcı, taze inceleme metodu ile Gram boyama metodunu karşılaştırdıkları çalışmalarda Gram boyamanın BV tanısı açısından daha güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (Mastrobattista el al.,2000; Livengood,2009).

### **2.4.2. Mikrobiyolojik metodlar**

#### **2.4.2.1. Gram boyama**

Serviko-vajinal örneklerle hazırlanan preparatların Gram boyama metoduyla boyanıp değerlendirilmesi ile ilgili kriterler ilk olarak Spiegel ve ark. tarafından

ortaya atılmıştır. Yapılan çalışmalarda Gram boyama kriterleri olarak; laktobasil, kıvrık basil, Gram pozitif kok ve Gram negatif basil morfotipleri değerlendirilmiş ve bu kriterler ile BV enfeksiyonunun klinik kriterleri arasında yüksek oranda benzerlik olduğu belirtilmiştir (Spiegel et al.,1983). Ardından Nugent ve ark. yeni bir skorlama sistemi geliştirmiş ve bu sistemde Gram pozitif büyük basil, Gram negatif/Gram değişken kokobasil ve Gram negatif/Gram değişken kıvrık basil morfotiplerini değerlendirmişlerdir. Bu skorlama sistemine göre bireyler ; normal, ara dönem ve BV hastası olarak 3 gruba ayrılmaktadır (Nugent et al.,1991). Nugent skorlaması olarak isimlendirilen bu sistemde (Çizelge 2.1) Gram preparatların incelemesi immersiyon mikroskobu ile yapılmaktadır. Alan başına düşen ortalama morfotip sayısına karşılık gelen skorlar belirlenerek, bu skorların toplanması sonucunda BV tanısı verilmektedir (Çizelge 2.2).

**Çizelge 2.1.** Gramla boyanmış serviko-vajinal simirlerde Nugent skorlaması

Morfotipler	Her alana düşen ortalama morfotip sayısı	Morfotip sayısına göre verilecek skorlar
Orta/ büyük Gr (+) basil (Laktobasil morfotipleri)	>30 5-30 1-4 <1 0	0 1 2 3 4
Küçük Gr (-) / Gr değişken basil ( <i>G.vaginalis</i> ve <i>Bacteroides</i> türleri morfotipleri)	>5 1-4 0	2 1 0
Kıvrık Gr (-) / Gr değişken basil ( <i>Mobilincus</i> türleri morfotipleri)	>30 5-30 1-4 <1 0	0 1 2 3 4

( Nugent et al.,1991'den uyarlanmıştır).

## Çizelge 2.2. BV tanısı için Nugent skorlarının yorumlanması

Skor	Yorum
0-3	Normal
4-6	Orta
7-10	Bakteriyel vajinoz

(Nugent et al.,1991'den uyarlanmıştır).

Nugent kriterleri ile değerlendirilen Gram preparatlarının güvenilirliğini saptamak adına yapılan birçok çalışmada duyarlılığın yüksek olduğu bildirilmiştir. Gram preparatların BV'nin klinik tanısını desteklemek için kullanılabilecek güvenli testlerden biri olduğu, Gram boyamanın belirli standartlara göre değerlendirilmesinden dolayı diğer testlere göre daha objektif olduğu belirtilmiştir (Mazzulli et al.,1990; Schwebke et al.,1996; Zarakolu ve ark.,2004; Tokyol ve ark.,2004). Ayrıca Gram boyamanın hızlı, ucuz ve kolay uygulanabilen bir test olduğu, Gramla boyanmış preparatların lamelle kapatıldığı takdirde uzun süre saklanabilme ve istendiğinde yeniden gözden geçirme imkanı sunabildiği için kullanışlı olduğu birçok araştırmacı tarafından kabul edilmiştir (Biswas,1993; Mastrobattista et al.,2000).

### 2.4.2.2. *G.vaginalis* kültürü

BV enfeksiyonlarında en sık izole edilen mikroorganizma *G.vaginalis* olmasına rağmen, enfeksiyonun polimikrobiyal özellik göstermesi kültür metodunu tanı açısından kullanışsız bir hale getirmektedir (Schwebke,1999). Bunun yanında enfeksiyondan sorumlu organizmaların normal florada bulunması sebebiyle kültür metodunun BV açısından tek başına belirleyici olmadığı kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada normal bireylerden alınan 640 serviko-vajinal örnek ile hazırlanan kültürlerin %55'inde *G. vaginalis* ürediği belirtilmiştir (Biswas,1993). Wang tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada, klinik bulguları BV ile uyumlu olan hastaların serviko-vajinal örneklerinden hazırlanan *G.vaginalis* kültürlerinin %94 duyarlılığa sahip olduğu fakat özgüllüğün %50-60 civarında olduğu bildirilmiştir. Özgüllüğün düşük olmasının nedeni *G.vaginalis*'in normal bireylerin vajinal florasında da bulunması olarak gösterilmiştir (Wang,2000). Diğer bir çalışmada araştırmacılar BV tanısı için en uygun olan testi belirlemeye çalışmış;



Gram boyama, kültür ve gaz-sıvı kromotografi tekniklerini karşılaştırmışlardır. Gram boyama metodunun %95, gaz-sıvı kromotografi tekniğinin ise %81 özgülüğe sahip olduğu buna karşılık BV-ilişkili mikroorganizmaların kültürlerinden *G.vaginalis* kültürünün %69, *M.hominis* kültürünün %85, *Bacteroides* türleri kültürünün %87 ve *Peptostreptococcus* türleri kültürünün ise %76 duyarlılık gösterdiği saptanmıştır (Krohn et al.,1989).

#### **2.4.3. Gaz-sıvı kromotografi tekniği**

Gaz-sıvı kromotografi tekniği, BV-ilişkili mikroorganizmalar tarafından üretilen ve BV hastalarının vajinal salgılarında yüksek konsantrasyonda bulunan organik asitlerin tespit edilmesi esasına dayanmaktadır. Tespit edilen organik asitler arasında; laktobasillerin ürettikleri laktik asit, *G.vaginalis*'in ürettiği asetik asit, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides* ve *Mobilincus* türlerinin ürettiği süksinik asit ve *Peptostreptococcus* türlerinin ürettiği bütirik asit sayılabilir (Al-Mushrif et al.,2000). BV hastalarının vajinal salgılarında en çok bulunan organik asitin süksinik asit, en az bulunanın ise laktik asit olduğu bilinmektedir. Yapılan ölçümler sonucunda, belirlenen süksinik asit miktarı laktik asit miktarına oranlandığında sonuç 0.4'e eşit veya daha büyük ise BV tanısı verilmektedir. Hastadan alınan servikovajinal örnek %0.9'luk NaCl veya distile su içerisine konulup, daha sonra ölçüm yapılmaktadır (Krohn et al.,1989; Biswas,1993).

#### **2.4.4. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği**

BV tanısında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğinin uygulamaları, organizmalara ait DNA moleküllerindeki istenilen hedef DNA dizilerinin doğrudan çoğaltılması esasına dayanmaktadır. Bu nedenle PCR tekniği, enfeksiyon hastalıklarında virüs veya bakterilerin tanımlanmasında tercih edilen tekniklerden biri haline gelmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, BV tanısı için, PCR tekniği Gram boyama metodu ile karşılaştırılmış ve bu yöntemin avantajlı yanları olduğu belirtilmiştir. PCR metodunun yüksek duyarlılığa sahip, objektif bir metod olmasının yanında az miktarda örnekle bile tanı verilebileceği bildirilmiştir (Zariffard et al.,2002). Gram ile boyanan preparatların Nugent skorlaması uygulanarak değerlendirilmesi sırasında *G.vaginalis* ve anaerob bakteriler tespit

edilebilmektedir. Gramla boyanmadığı için ışık mikroskopik olarak görülemeyen *M. hominis* türünün de PCR tekniği ile saptanabildiği bildirilmektedir (Obata-Yasuoka et al.,2002; Karamova et al.,2004). Ayrıca PCR yönteminin Nugent skorlama sistemiyle %100 korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Araştırmacılar, BV tanısında PCR tekniğinin duyarlılığının % 78.4 , özgülüğünün ise %95.6 olduğunu bildirmişlerdir (Obata-Yasuoka et al.,2002).

## **2.5. Düşük (Abortus) Tanımı ve Sınıflandırılması**

Düşük (abortus), son adet tarihine göre 20 haftadan önce veya fetus ağırlığının 500 gramdan az iken gebeliğin sonlanmasıdır. Tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15 kadarı düşükle sonuçlanır. Düşüklerin ilk 12 hafta içinde gerçekleşmesi erken gebelik kaybı olarak tanımlanır ve bu tür kayıplar düşüklerin %80'ini oluşturur. Gebeliğin 12. haftasından sonra görülen düşüklere ise geç gebelik kaybı denir ve daha az oranda görülür. Düşüklerin; kendiliğinden, tekrarlayan, uyarılmış ve septik abortuslar olmak üzere 4 çeşidi vardır (Tuncer,2004; Scotchie and Fritz,2006).

### **2.5.1. Kendiliğinden düşük (Spontan abortus)**

Kendiliğinden düşük, 20. gebelik haftasından önce dışarıdan herhangi bir müdahale olmadan gerçekleşen gebelik kaybıdır ve tespit edilen gebeliklerin %15-20'si spontan abortusla sonuçlanır. Kendiliğinden düşük kendi içinde de alt kategorilere ayrılır. Bunlar, düşük tehdidi (abortus imminens), önlenemeyen düşük (abortus insipiens), tam olmayan düşük, tam düşük, kalık düşük ve anembriyonik gebelik gibi çeşitlerdir (Wilcox et al.,1988; Chard,1991).

Düşük tehdidinde (abortus imminens), gebeliğin 20. haftasından önce uterin kaynaklı bir kanama gerçekleşir. Kanama hafiftir ve beraberinde kramp tarzı hafif bir ağrı da görülebilir. Servikste dilatasyon (açılma) ve silinme (incelme) yoktur. Etkin bir tedavi mevcut değildir. Hastalara yatak istirahati önerilir ve hastalar takip edilir. Vajinal kanama dolayısıyla düşük tehdidi gösteren gebeliklerin, bir kısmı düşükle sonlanırken, bir kısmında da kanamanın durmasıyla gebelik normal olarak devam eder.

Önlenemeyen düşükde (abortus insipiens) vajinal kanama daha çok miktardadır ve ağrı mevcuttur. Servikte orta derecede incelme, 3 cm'den fazla açıklık, membran yırtılması, 7 günden fazla süren kanama, ağrılarının devamı gibi bulgulardan en az ikisi varsa düşük kaçınılmazdır. Gecikmeden küretaj yapılarak hastanın gebeliği sonlandırılır.

Tam olmayan düşük (incomplete abortus) tipinde gebelik ürünü uterin kaviteden ayrılmış ve kısmen atılmıştır. 10 haftadan küçük gebeliklerde fetüs ve plasenta birlikte atılırken, 10. haftadan sonra önce fetüs ardından plasenta atılır. Hastalarda ağrılı vajinal kanama ve parça düşürme şikayetleri olur. Serviks açık ve incelmıştır. Hasta bekletilmeden küretaj yapılarak kalan gebelik materyalleri temizlenir (Tuncer,2004; Özgüven,2007).

Tam düşük (complete abortus) , gebelik ürünlerinin uterustan tam olarak atıldığı olguları kapsar. Hastalarda ağrılı vajinal kanama ve parça düşürme şikayeti olur. Parça düşmesini takiben hafif kanama devam etse de ağrı kesilir. Tam düşük tanısından emin olmak için küretaj işlemi gerçekleştirilmelidir.

Kalık düşük (missed abortus) , embriyonun ölmesine rağmen gebelik ürününün uterusun içinde atılmadan kalması olarak tanımlanır. Ölmüş olan gebelik ürününün neden atılmadığı bilinmemektedir. Hastaların şikayeti yoktur veya lekelenme tarzında kanama görülebilir. Ağrı yoktur. Hastaya geciktirilmeden küretaj işlemi yapılır.

Anembriyonik gebelik (blighted ovum) ise embriyonun yetersiz gelişimini anlatmak için kullanılan bir terimdir. Ultrasonografide gebelik kesesi tespit edilmesine rağmen, fetüse ait bir yapı tespit edilemez. Sadece boş bir gebelik kesesi mevcuttur. Teşhis edildiğinde gecikmeden küretaj yapılır (Tuncer,2004; Özgüven,2007).

### **2.5.2. Tekrarlayan düşük ( Habitual abortus)**

Gebeliğin 20. haftasından önce birbirini takip eden 3 veya daha fazla gebelik kaybı tekrarlayan düşük olarak adlandırılır. Tanı konmuş gebeliklerde bir kez düşük

gerçekleşme oranı %15 iken, ardışık olarak 3 kez düşük gerçekleşmesi oranı %0.5-1 oranına gerilemektedir. Tekrarlayan düşük kayıpları genellikle herhangi bir nedene bağlı olmaksızın gerçekleşse de genetik, anatomik, trombofilik, endokrin ve immün nedenlerin biri veya birkaçı bir arada bu düşüklerin nedeni olarak öne sürülmektedir. Bunların yanında anne yaşı ve daha önce gerçekleşen düşüklerin sayısı en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (Regan et al.,1989; Nybo et al.,2000; Clifford et al.,1997).

### **2.5.3. Uyarılmış düşük (İndüklenen abortus)**

Bebeğin anne vücudundan ayrı yaşayabilme durumu (fetal viabilite) kazanılmadan gebeliğin tıbbi veya cerrahi yöntemlerle sonlandırılmasına uyarılmış düşük denir. Uyarılmış düşükleri kendi içinde 2 gruba ayırmak mümkündür: 1) Tıbbi düşük 2) İstemli düşük (Özgüven,2007).

Tıbbi (terapötik) düşük, annenin sağlığı dolayısıyla bebeğin anne vücudu dışında yaşayabilme şansı kazanmadan önce gebeliğin sonlandırılmasıdır. Gebeliğin devamının anne hayatını tehdit ettiği durumlarda (ileri kalp hastalığı, hipertansiyon, serviks kanseri, böbrek yetmezlikleri vb.), gebelik tecavüze bağlı gelişmiş ise yada gebeliğin devamında fiziksel kusurlu veya mental retardasyonlu (kromozom anomalileri, kalıtsal metabolik hastalıklar, fetal enfeksiyon gibi) bir çocuk doğması riski varsa gebelikler sonlandırılabilir (Tuncer,2004; Özgüven,2007).

İstemli (elektif) düşükte ise anneye ait bir hastalık veya fetüse ait bir anomali söz konusu değildir. Gebeliğin annenin isteği doğrultusunda erken dönemde sonlandırılmasıdır. Ülkemizde yasal olarak ancak gebeliğin 10. haftasına kadar istemli düşük yapmak mümkündür (Özgüven,2007).

### **2.5.4. Septik düşük**

Septik düşük, isteğe bağlı veya kendiliğinden oluşan düşüğün pelvik enfeksiyon ile bir arada olması durumudur. Tamamlanmayan düşük sonrasında fetal veya plasental dokuların bir kısmının uterusu kalması nedeniyle de gerçekleşebilir.

Enfeksiyon genelde endometriyumda bulunur fakat tedavi edilmediği durumlarda miyometriyum ve parametriyuma ilerleme gösterir. Septik düşük ve septik şokun meydana getirdiği komplikasyonlar 1960'lı yıllarda ölümlerle sonuçlanırken, günümüzde korunma yöntemlerinin gelişip yaygınlaşması ve gebelik sonlandırılmasının yasal hale gelmesi nedeniyle bu komplikasyonlar çok nadir görülmektedir. Septik düşük nedeni olan mikroorganizmalar çeşitlidir. Bu organizmalar normal vajinal floradan köken alabilirler veya cinsel yolla bulaşabilirler. *Escherichia coli*, diğer aerobik bakteriler, Gram-negatif çomaklar, beta-hemolitik streptokoklar, anaerobik streptokoklar, *Bacteroides* türleri, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Clostridium perfringens*, *Mycoplasma hominis* ve *Haemophilus influenzae* bu mikroorganizmalara örnek verilebilir (Rana et al.,2004; Ürünsak ve ark. , 2007).

## **2.6. Düşük Nedenleri**

Düşüklerin %80 kadarı ilk 12 hafta içerisinde gerçekleşir ve fetal nedenlere bağlıdır. Nedenlerin başında ise olguların neredeyse yarısında gözlenen kromozomal anomaliler gelir. 12 haftanın üstündeki düşüklere ise genellikle maternal(anneye ait) faktörlerin etkili olduğu düşünülür (Tuncer,2004).

### **2.6.1. Fetal faktörler**

Düşüklerin yaklaşık olarak %60'ından sorumlu tutulan fetal faktörler arasında anormal zigot gelişimi ve kromozomal anomaliler sayılmaktadır (Tuncer,2004; Koyuncu vd.,2007). Erken dönem görülen düşüklere nedenlerden biri; zigot, embriyo veya erken fetustaki gelişme bozukluklarıdır. Yapılan çalışmalarda gebeliğin 20. haftasından önce düşükle sonuçlanan olguların %40'ında düzensiz morfolojik gelişme olduğu bildirilmiştir (Polland et al.,1981). En sık rastlanan gelişim bozuklukları, embriyonal anomali, plasental anomali ve villus dejenarasyonudur (Tuncer,2004; Koyuncu vd.,2007).

Erken dönem düşüklerin %50-60 kadarında ise kromozomal anomaliler gözlenmektedir. Bu anomaliler ile ilişkili erken dönem kayıplarının en önemli nedeni trizomilerdir. En sık rastlanan trizomiler arasında 13, 16, 18,21 ve 22

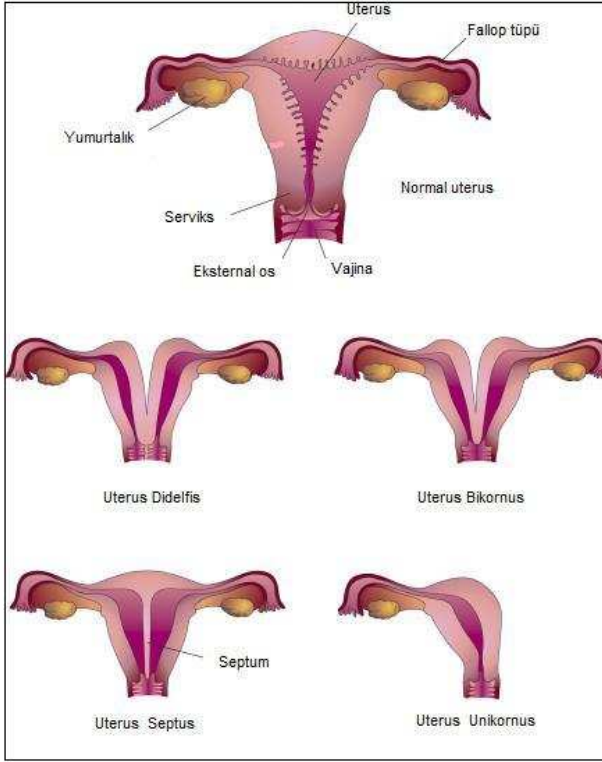
sayılabilir. İkinci sıklıkta gözlenen kromozomal anomali ise monozomidir (Tuncer,2004).

## **2.6.2. Maternal faktörler**

### **2.6.2.1. Anatomik nedenler**

Düşüklere neden olabilen anatomik bozukluklar, doğuştan gelen (konjenital) ve sonradan gelişen (edinsel) nedenler olmak üzere ayrılabilirler. Müller kanalındaki anomaliler gibi doğuştan gelen anomalilerin yanı sıra miyom, polip, küretaj veya enfeksiyon sonrasında meydana gelen yapışıklıklar gibi sonradan gelişen (edinsel) nedenler de düşüklere yol açabilmektedir. Bir diğer neden olan servikal yetmezlik ise doğuştan olabileceği gibi, doğum sonrasında da gelişebilmektedir (Büyükkurt vd.,2007).

Embriyonik gelişim döneminde serviks ve uterus, sağda ve solda yerleşmiş olan Müller kanallarının orta hatta birleşip kaynaşmasından meydana gelmektedir. İlk birleşmede iç duvarlar orta hatta ince bir septum (perde) oluşturmaktadır. Kaynaşma ilerledikçe bu septum serviksten uterusu doğru incelerek kaybolmaktadır. Müller kanalı anomalileri bu birleşmenin hiç olmaması ya da birleşme ve kaynaşmanın yetersiz olmasından kaynaklanan doğumsal anatomik bozukluklardır. Bu tip anomaliler çeşitlidir (Şekil 2.3). Uterusu meydana getiren Müller kanallarından biri gelişmediği zaman yarım bir uterus meydana gelir ve bu anomaliye uterus unikornus denir. İki Müller kanalının birleşmemesi nedeniyle iki uterus meydana geldiği anomaliye ise uterus didelfis adı verilmektedir. Bazen iki Müller kanalı birleşmesine rağmen kaynaşma gerçekleşmediği için anomali ortaya çıkmaktadır. Uterus bikornis olarak isimlendirilen bu anomalide uterusun ortasında derin ya da yüzeysel bir çukur bulunmaktadır. Bazen de iki Müller kanalı arasındaki birleşme tam olarak gerçekleşmez. Birleşmenin ardından içteki septum (perde) kaybolurken belli bir aşamada duraksama olursa uterus iki ayrı bölüme ayrılmaktadır. Bu tip anomaliler ise uterus septus olarak isimlendirilirler. Sayılan Müller kanalı anomalilerinin genellikle ilk üç ay kayıplarına ve erken doğuma neden oldukları düşünülmektedir (Proctor and Haney, 2003).



**Şekil 2.3.** Normal uterus ve Müller kanalı anomalileri (www.mdconsult.com)

Uterusun edinsel anatomik bozukluklarına bakıldığında ise, içlerinde en önemlisi uterusun düz kas tabakasından (miyometriyumdan) kaynaklanan ve iyi huylu tümörler olan miyomlardır. Düşükle en çok ilişkili olanlar ise uterusun iç tabakası olan endometriyumun altına yerleşmiş submüköz miyomlardır. Bu miyomlar, uterus boşluğunu daraltarak erken doğuma veya ikinci üç ay kayıplarına neden olabilmektedir (Christiansen et al.,2005). Bir diğer edinsel anatomik bozukluk ise endometriyumdan kaynaklanan poliplerdir. Bu polipler, endometriyum içerisinde inflamasyona neden olarak embriyonun implantasyonu için olumsuz koşul yaratabilmektedir (Perez-Medina et al.,2005). Endometriyum içi yapışıklıklar ise genellikle küretaj işleminden sonra ortaya çıkmaktadır (Asherman sendromu). Bu yapışıklıkların embriyo gelişimini engelleyerek düşüğe neden olduğu düşünülmektedir (Christiansen et al.,2005).

Bir diğer neden olan servikal yetmezlik ise gebelik sırasında serviksin açılarak düşüğe yol açmasıdır. Bu yetmezlik doğum sonrasında onarılmamış geniş serviks yırtıklarına, servikal dilatasyona ya da serviksin operasyonla koni biçiminde çıkarılması işlemine (konizasyon) bağlı olarak gelişebilmektedir. Bu nedenle

meydana gelen düşüklükler genellikle ikinci üç ayda ortaya çıkmaktadır (Tuncer,2004; Büyükkurt vd.,2007).

### **2.6.2.2. Trombofilik nedenler**

Damar yaralanmalarında dışarı çıkan kanın, birtakım kimyasal reaksiyonlar sonucu sıvı halden pelte koyuluğuna veya katı hale geçmesine kanın pıhtılaşması denir. Pıhtılaşma sayesinde kan kaybı önlenir. Damarlardaki kanama sonucunda trombositlerden, tromboplastin (trombokinaz) adı verilen bir enzim salgılanır ve pıhtılaşma mekanizmasını başlatır. Tromboplastin aktif hale geçerek karaciğerde üretilen ve ön maddesi K vitamini olan protrombini trombine çevirir. Protrombinin aktive edilip trombin haline dönüşmesi için kalsiyum iyonlarının yanı sıra kan pıhtılaşma faktörleri adı verilen ve birden onüç kadar roma rakamları ile gösterilen protein yapıdaki maddelere ihtiyaç vardır. Bu faktörlerden birinin eksikliği pıhtılaşma mekanizmasında sorunlara yol açmaktadır. Bu mekanizma sayesinde oluşan trombin ise kan plazmasında bulunan fibrinojeni fibrine dönüştürür. Oluşan fibrin lifleri bir ağ oluştururlar ve pıhtı oluşumu gerçekleştirmiş olur. Bu fibrin lifleri yapışkan özelliğindedir. Oluşan pıhtı, damarın zedelene yerine yapışıp orayı kapatarak kanamayı durdurur ve pıhtılaşma gerçekleşmiş olur. Pıhtılaşma olayının gerçekleşmesinden sonra; pıhtılaşmayı engelleyici sistem devreye girer. Antitrombin III, protein C ve protein S gibi antitrombotik maddeler sayesinde pıhtılaşma faktörleri ortadan kaldırılır ve vücut dengesi sağlanmış olur (Noyan,2004).

Bazen pıhtılaşma damar içerisinde gerçekleşebilir. Damar içinde bir kan pıhtısının oluşması ve kan akışını engellemesi durumu tromboz, tromboza eğilim olması ise trombofilik olarak tanımlanmaktadır. Gebelikte kalıtsal olarak en sık ortaya çıkan trombofilik nedenleri faktör V Leiden (F-VL) mutasyonu, protrombin mutasyonu ve hiperhomosistinemidir. Bunların dışında antitrombin III, protein C ve protein S gibi pıhtılaşma mekanizmasını durduran maddelerin eksikliği de kalıtsal trombofilik nedenleri arasında yer almaktadır (Rey et al., 2003; Koltan,2007).

F-VL mutasyonu noktasal bir mutasyondur. Bu noktasal mutasyonda faktör-V'i kodlayan genin 1691. nükleotidinde guanin ile adeninin yer değiştirmesi



sonucunda faktör-V'in yapısında 506. pozisyonda bulunan arginin amino asidi yerine glutamin amino asidi geçmektedir. Normalde pıhtılaşmanın ardından devreye giren protein C, pıhtılaşma faktörlerinden faktör-V ve faktör-VIII'i inhibe etmekle görevlidir. Fakat F-VL mutasyonu olan bireylerde protein C, faktör-V'i etkisiz hale getiremediği için pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonu yavaşlamaktadır. Bunun sonucunda tromboza eğilim olduğu bildirilmiştir. F-VL mutasyonu açısından heterozigot (taşıyıcı) olan bireylerde tromboz riskinin ortalama 7 kat artarken, homozigot bireylerde bu riskin 80 kat arttığı belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda tekrarlayan gebelik kaybı ( $\geq 3$ ) olan anne adaylarında F-VL mutasyonu sıklığı %8-32 olarak saptanmıştır. Gebelik kayıpları genellikle ilk üç aylık dönemde görülmektedir (Greengard et al., 1994; Ridker et al., 1998; Brenner, 2003; Deitcher and Rodgers, 2004; Dudding and Attia, 2004).

Kalıtsal trombofililer arasında ikinci sıklıkta görülen protrombin G20210A gen mutasyonu da yine noktasal bir mutasyondur. Bu mutasyon, protrombin geninin 3' ucunda bulunan 20210 nolu guanin ile adeninin yer değiştirmesi sonucunda oluşmaktadır. Protrombin genindeki mutasyondan dolayı karaciğerdeki protrombin üretimi artmaktadır. Bu artışa bağlı olarak oluşan trombin miktarı da artacağından pıhtılaşmaya eğilim ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyona sahip olan gebelerde pıhtılaşma riski 10-15 kat artarken, taşıyıcılarda bu risk 2-3 kat artmaktadır (Poort et al., 1996; Deitcher and Rodgers, 2004 ; Koltan, 2007).

Üçüncü sırada yer alan kalıtsal trombofili nedeni hiperhomosistinemidir. Homosistein, vücuttaki tüm hücrelerde, dışarıdan besinlerle alınan ve metionin amino asidinden metil grubunun uzaklaştırılması (demetilasyon) sonucunda oluşan, sülfür yapıda bir aminoasittir. Tekrar metil grubu eklenmesi (remetilasyon) yoluyla yeniden metionine dönüşerek metabolize edilir. Bu dönüşümü sağlayan enzim metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)'dir. MTHFR'yi kodlayan genin 677. pozisyonunda bulunan sitozin ile timinin yer değiştirmesi sonucunda MTHFR yapısında 222. sırada bulunan alanin amino asidinin yerine valin amino asidi geçer. Bu şekilde gerçekleşen noktasal mutasyon nedeniyle MTHFR enzim aktivitesi düşerken homosistein düzeyi yükselmekte ve kalıtsal hiperhomosistinemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalar MTHFR enzimini kodlayan genin 1298. pozisyonunda bulunan adenin ile sitozinin yer değiştirmesi

sonucunda gerçekleşen nokta mutasyonu ile de hiperhomosistineminin meydana gelebileceğini göstermiştir. Hiperhomosistineminin nasıl tromboza neden olduğu açık değildir. Bununla birlikte in vitro insan endotel hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda homosisteinin, endotel hücre lizisine neden olduğu, düz kas hücre proliferasyonunu indüklediği, trombositlerin bir araya gelmesini arttırdığı, faktör-V'in endotel hücre aktivasyonunu indüklediği, endotel hücrelerinde protein C aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Gebelerle yapılan çalışmalarda ise hiperhomosistinemiye neden olan MTHFR gen mutasyonunun, gebelik komplikasyonlarında (erken doğum, erken membran yırtılması, abortus, yüksek tansiyon, gebeliğe bağlı şeker vb.) tek başına risk faktörü olmadığı, beraberinde B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit eksikliği olan bireylerde risk faktörünün arttığı belirtilmektedir (Hankey and Eikelboom,1999; Sunder-Plassmann et al.,2000; Derici ve Reis,2002).

Bir diğer kalıtsal trombofili ise antitrombin III eksikliğidir. Karaciğerden sentezlenen ve glikoprotein yapıdaki bir inhibitör olan antitrombinIII'ün temel görevi trombin ve bazı pıhtılaşma faktörlerini (faktör-IX, faktör-X, faktör-XI, faktör-XII) inhibe etmektir. AntitrombinIII eksikliğinde bu maddelerin inhibisyonu gerçekleşemediği için tromboza yatkınlık artmaktadır. Yapılan çalışmalarda antitrombin III eksikliği saptanan gebelerde tekrarlayan gebelik kayıplarını oranının 2-5 kat arttığı bildirilmiştir. Pıhtılaşmayı durduran maddeler arasında yer alan protein C karaciğerden, protein S ise karaciğer, beyin, böbrek ve testinin Leyding hücrelerinden sentezlenen, K vitaminine bağımlı plazma proteinleridir. Protein C, protein S'nin kofaktörlüğünde aktive olarak pıhtılaşma faktörleri içerisinde yer alan faktör-V ve faktör-VIII'i inhibe etmektedir. Protein C ve protein S eksikliklerinde pıhtılaşma mekanizmasının durdurulması mümkün olamayacağından, trombozlar ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda protein C ve protein S eksikliklerinde, gebelik komplikasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir. Fakat bu komplikasyonların oranları tam olarak bilinmemektedir (Robertson et al.,2004; Deitcher and Rodgers, 2004; Kafkas ve Kadıköylü.,2005).

### 2.6.2.3. Endokrin (hormonal) nedenler

Endokrin bozukluklar arasında, diyabetes mellitus (şeker hastalığı), tiroid bezi hastalıkları, korpus luteum yetmezliği=luteal faz yetmezliği (menstruasyon düzensizliğine neden olur) ve polikistik over sendromu sayılabilmektedir. Tüm bu endokrin kökenli hastalıkların düşüğe neden olduğu birçok kaynakta yer almaktadır(Karamürsel,2004;Koltan,2007).

Diabetes mellitus olan gebelerde, ilk üç ayda artan şeker düzeyinin düşüğü etkilediği ancak şeker düzeyi kontrol altına alındığında düşüğün önlenebileceği bilinmektedir (Karamürsel,2004; Todorava et al.,2006).

Tiroid hastalığı bir düşük nedeni olarak bildirilmekle beraber fetüs kaybına neden olduğuna dair bilimsel kanıtlar yetersizdir. Tiroid bezi üreme sağlığı ve genel sağlık açısından çok önemli bir organdır. Metabolik fonksiyonları ve üreme hormonlarını kontrol eden bu bez T3 ve T4 olarak adlandırılan hormonları üretir. Bu hormonların üretimi hipofiz bezinden salgılanan tiroid stimulan (uyarıcı) hormon (TSH) ile kontrol edilir. Tiroid hormonlarının normalden az veya çok üretilmesi üreme sağlığını olumsuz etkiler. Bazı kadınlar kendi tiroid hormonlarına karşı antikolar üretir. Vücut kendine ait dokuyu yabancı olarak algılayıp tiroid bezine zarar verir. Bu kadınlarda tiroid hormonlarına karşı üretilen antikoların kısırlığa ve gebelik kayıplarına yol açtığı düşünülse de tekrarlayan gebelik kayıpları ile tiroid antikoları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Demirci ve Demirci,2007).

Korpus luteum yetmezliği (luteal faz yetmezliği), tekrarlayan düşüklere neden olduğu düşünülen endokrin bozukluklardan biridir. Ovulasyon işlemi gerçekleştikten sonra geride kalan folikül yapısına korpus luteum adı verilir. Bu yapının görevi, döllenme sonrası gebeliğin devamını sağlamak amacıyla progesteron hormonunu üretmektir. Üretilen progesteron, yeni oluşan embriyonun vücut tarafından reddedilerek atılmasını engellemektedir. Progesteron hormonunun salgılanma süresi, döllenmenin gerçekleşmediği durumlarda korpus luteum'un ömrü kadar (14 gün) olmasına rağmen, gebelik durumunda 3 aya kadar devam eder. Daha sonra progesteron salgılama görevi plasentaya devredilir (Noyan,1999). Korpus luteum, döllenme olmasına rağmen daha kısa zaman içinde

yaşlanır ve görevini plasentaya devredemediği yok olursa bu durumda korpus luteum yetmezliğinden (luteal faz yetmezliği) bahsedilir ve gebelik düşükle sonuçlanabilir.

Yapılan bir çalışmada tekrarlayan düşük olgularında % 17.3 oranında korpus luteum yetmezliği saptanmış ve progesteron yetersizliğinin buna neden olabileceği düşünülmüştür fakat bir diğer çalışmada progesteron tedavisine rağmen düşüğün önlenemediği görülmüştür (Oates et al.,2005; Koltan,2007).

Polikistik Over Sendromu (PCO); yumurtalıklarda birçok kistin bulunması durumudur. Bu sendromda menstruasyon düzensizliği veya menstrual kanamanın olmaması sonucu, aşırı tüylenme, sivilcelenme, saç dökülmesi ve şişmanlık ortaya çıkmaktadır. Polikistik over sendromu olan kadınlarda, infertilite ve gebelik kayıpları görülmüştür. Ayrıca kanda pıhtılaşma eğiliminin artması ve yüksek tansiyon sık görülen diğer problemlerdir. Böyle hastalarda testosteron, androstenedion gibi erkeklik hormonlarının ve insülin hormonunun düzeyi artmış, östrojen ve progesteron hormonlarının düzeyi düşmüştür. Bunun yanında lüteinize edici hormon (LH) düzeyi folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyine göre artmıştır. Polikistik over sendromlu olgularda düşük oranı (%44) genel popülasyona göre (%22) daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda polikistik over sendromunda oluşan yüksek LH ve erkeklik hormon değerlerinin düşük riskini arttırabileceği belirtilmesine rağmen, bu tür bir ilişkiden söz etmek için daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir (Rai et al.,2000).

#### **2.6.2.4. İmmünolojik nedenler**

Fetus ile anne arasındaki immünolojik ilişkiyi belirlemek için son dönemde oldukça fazla çalışma yapılmış, özellikle anne immün sisteminin trofoblastları nasıl tanıyıp, gelişimine izin verdiği üzerinde durulmuştur. İmmün sistemin düşüklere etkisi alloimmün ve otoimmün faktörler ile açıklanmaktadır (Koltan,2007).

Alloimmün faktörler olarak, anne serumunda paternal antijenlere karşı sitotoksik antikör bulunması veya anne serumunda bloke edici antikörlerin bulunmaması tarif edilir. Doğal öldürücü (naturel killer=NK) hücreler luteal faz ve erken gebelik

döneminde endometriyumda baskın olarak bulunan hücrelerdir ve bu hücreler ile maternal-fetal yüzeyde meydana gelen sitokin cevap bağlantılıdır. Bu sitokin cevap iki şekilde oluşabilir. Birincisi, interlökin-2, interferon-gamma ve tümör nekroz faktör-alfa gibi sitokinlerin üretimi ile oluşan T-helper 1 tipindeki cevaptır. İkincisi ise interlökin 4,6 ve 10 gibi sitokinlerin üretimi ile sonuçlanan T-helper 2 tipindeki cevaptır. Normal bir gebeliğin sürmesi hem maternal T-helper 1 tipindeki hücre kaynaklı sitotoksik cevabın oluşmasına, hem de immünolojik olarak tanınan fetal trofoblastik antijenleri bloke eden T-helper 2 tip sitokin cevabın gerçekleşmesine bağlıdır. Yapılan çalışmalar, tekrarlayan düşüklerle sahip kadınlarda implantasyon ve gebelik sırasında T-helper 1 tipindeki cevabın baskın olduğunu göstermektedir. Yani T- helper 1 tipindeki cevap ile ilişkili olan interlökin-2, interferon-gamma ve tümör nekroz faktör-alfa gibi sitokinlerin tekrarlayan gebelik kayıplarında arttığı tespit edilmiştir (Jenkins et al.,2000; MacLean et al.,2002).

Otoimmün faktörler ise lupus antikoagülanı, antikardolipin ve antifosfolipid antikorlarıdır. Bu antikorların yapısında bulunan faktörlerin plasental ve fetal tromboza yol açarak düşüklerle neden olduğu düşünülmektedir (Demirci ve Demirci,2007).

#### **2.6.2.5. Çevresel nedenler**

Düşüklere neden olabilecek çevresel nedenler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda genellikle sigara, alkol ve kafein alınımının düşükleri etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır. Gebeliğin ilk üç aylık döneminde günde 10'dan fazla sigara içen gebelerde düşük riskinin 1.4 kat arttığı gösterilmiştir (Chatenoud et al.,1998). George ve ark. yaptığı bir çalışmada ise plazma nikotin düzeyleri ölçülmüş ve bu sonuçlara göre, sigara içen gebelerde düşük riskinin 2.11 kat arttığı, sigara içmeyip sadece içilen ortamda bulunan gebelerde ise düşük riskinin 1.67 kat fazla olduğu belirlenmiştir (George et al.,2006).

Alkol alınımının düşük üzerine etkisiyle ilgili yapılan çalışmalar birbiriyle çelişkilidir. Kesmodel ve ark. düşük doz alkol alan , haftada 7 kadehten fazla şarap tüketen ve alkolik gebeler üzerine yaptıkları çalışmalarda, alkol tüketimi arttıkça ilk üç aylık

dönemdeki düşük riskinin de buna bağlı olarak arttığını tespit etmişlerdir (Kesmodel et al.,2002). Bunların yanında yapılan bir çok çalışmada alkol alımı ile abortus arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Parazzini et al,1990; Dlugosz et al.,1996).

Gebelik döneminde kahve alımının 20. haftadan sonraki gebelik kayıplarıyla ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür (Bech et al.,2005). Araştırmacılar kahve içerisindeki kafeinin değil başka bir bileşenin abortus riskini arttırabileceğini belirtmişlerdir. Bir diğer çalışmada ise günlük 300 mg ve üzerinde kafein alımının abortus riskini arttırdığı gösterilmiştir (Matijasevich et al.,2006).

Ayrıca ağır metaller, organik çözücüler, iyonize radyasyon, belirli düzeyin üzerinde manyetik alana maruz kalma gibi nedenlerle de abortus arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (Demirci ve Demirci,2007).

#### **2.6.2.6. Enfeksiyonlar**

Gebelik ve doğum sırasında ortaya çıkan enfeksiyonlar önemli problemler oluşturmaktadır. Düşüğe neden olduğu düşünülen enfeksiyonlar arasında; Toksoplazmozis, Rubella enfeksiyonunu (kızamıkçık), Cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonu, Herpes Simplex virus enfeksiyonu, sifiliz (frengi), Varicella zoster virus (suçiçeği), Parvo virüs B19 enfeksiyonu gibi enfeksiyonları içine alan TORCH grubu enfeksiyonlarını, BV'yi ve klamidyal enfeksiyonları saymak mümkündür. TORCH grubu enfeksiyonları olarak ifade edilen enfeksiyonların ortak özelliği düşük, ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği, doğumda veya sonrasında görülen akut hastalıklar gibi komplikasyonlara neden olmalarıdır. İlk üç aylık dönemde meydana gelen kendiliğinden düşüklere bu enfeksiyonların ne kadar sıklıkla görüldüğü bilinmemesine rağmen, bazı olgularda TORCH grubu enfeksiyon etkenlerinin düşüğe etkileri gösterilmiştir (Capuzzo and Spinillo,1995). Penta ve ark. ilk üç aylık dönemde düşük yapmış olan hastalardan aldıkları düşük materyallerinin % 31'inde TORCH grubuna ait en az bir patojenik mikroorganizma saptadıklarını belirtmişlerdir (Penta et al.,2003).

Klamidya enfeksiyonları; cinsel temas yolu ile geçen hastalıkların en sık görülen ve en önemli olanlarından biridir. Bu enfeksiyonlar genellikle kokusuz ve sarı renkli akıntı, menstruasyon dışında kanama, cinsel ilişki sırasında ağrı gibi belirtiler gösterirler. Ancak hiçbir belirti vermeden, ilerleyerek tüplerde tıkanıklık ve yapışıklıklar oluşturabilmektedir. Bu nedenler göz önüne alındığında bu enfeksiyonların kısırlığa ve düşüğe neden olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte klamidyal enfeksiyonların düşük üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar birbiriyle çelişmektedir. Yapılan bir çalışmada erken dönem düşüklüğü olan hastalarda klamidyal enfeksiyon oranı %32 olarak saptanmıştır (Magon et al.,2005). Yine benzer bir çalışmada, enfeksiyon oranının kendiliğinden düşük yapan kadınlarda yüksek olduğu, bu oranının tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda ise daha da yükseldiği belirtilmektedir (Ostaszewska-Puchalska et al.,2005). Diğer taraftan Rastogi ve ark. kendiliğinden düşük öyküsü olan ve olmayan hastalarla yaptıkları çalışmada klamidyal enfeksiyon oranlarını birbirine oldukça yakın bulmuşlardır. Düşük materyalleri üzerinden yapılan bir diğer çalışmada ise klamidyal enfeksiyonlara rastlanmamıştır (Rastogi et al.,2000; Feist et al.,1999).

BV, üreme dönemindeki kadınlarda en sık görülen vajinal enfeksiyonlardan biridir. Enfeksiyonun, tedavi edilmediğinde düşüklere ve erken doğuma yol açtığı düşünülmektedir. Bu enfeksiyon ile ilk üç aylık dönemde ortaya çıkan kendiliğinden düşüklükler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hay ve ark. gebeliğin ilk üç aylık dönemindeki BV varlığının, geç dönem düşüklüğü ve erken doğum için risk oluşturduğunu belirtmişlerdir (Hay et al.,1994). Diğer bir çalışmada ise; bu enfeksiyonun ilk dönem kayıplarında değil, 13. haftadan sonraki düşüklüklerde etkisi olduğu saptanmıştır (Oakeshott et al.,2002). Ayrıca in vitro fertilizasyon (IVF) gebeliklerini takiben meydana gelen erken dönem gebelik kayıplarıyla bu enfeksiyonun ilişkili olduğu da ileri sürülmektedir (Ralph et al.,1999; Eckert et al.,2003). Ancak ikinci üç aylık dönemde gerçekleşen tekrarlayan düşüklüklerde BV etkisinin olup olmadığı henüz kanıtlanamamıştır.

## **2.7. BV ve Düşük İlişkisi**

BV'nin hamile kadınlarda düşük, erken doğum, amniyotik sıvı enfeksiyonu, erken dönemde membran yırtılması ve prematüre doğum gibi komplikasyonlara neden olduğu belirtilmektedir. Literatürde BV-ilişkili mikroorganizmaların salgıladıkları biyomoleküller (fosfolipazlar, proteazlar) ve sitokinler gibi maddelerin bu sayılan komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmektedir. BV enfeksiyonu olan gebelerde bu maddelerin özellikle erken doğuma ve ikinci üç aylık dönemde gerçekleşen düşüklere yol açtığı düşünülmektedir (Kurki et al.,1992; Nieves,1999; Wang,2000; Hay,2004).

### **2.7.1. Düşüğe neden olabilen bakteriyel biyomoleküller**

BV ve düşük arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Bunlardan bir tanesi BV-ilişkili mikroorganizmaların ürettikleri proteaz enzimleri ve fosfolipaz A<sub>2</sub> ve fosfolipaz C gibi litik enzimlerin fetal membran yapısını zayıflatması esasına dayanmaktadır. (Govender et al.,1996; Imseis et al.,1997; Calderas,1999). Bu enzimler fetal membran yapısında bulunan fosfatidiletanolamin, fosfatidillinozitol gibi fosfolipidleri parçalayarak arakidonik asit üretimini sağlamaktadır. Bu asidin ise prostoglandin üretimini uyardığı bilinmektedir. Oluşan prostoglandinler uterus kaslarının kasılmasına ve servikal direncin kırılmasına yol açmaktadır. Bu da erken doğum, erken membran yırtılması ve düşük gibi olaylara neden olabilmektedir (Camp et al.,1996). Yapılan çalışmalarda BV enfeksiyonu olan gebelerde, erken doğum ve ikinci üç aylık dönem gebelik kaybı riskinin 5 kat fazla olduğu bildirilmektedir (Kurki et al.,1992;Wang,2000).

### **2.7.2. Sitokinler**

BV-düşük ilişkisini açıklayabilmek için ortaya atılan bir diğer neden sitokinlerin etkisidir. Sitokinler, immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan, konakçının enfeksiyona olan cevabını ve inflamasyonu kontrol eden önemli ara moleküllerdir. Literatürde, erken doğum riski taşıyan hastaların amniyon sıvılarında interlökin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 ve tümör nekroz faktör gibi inflamatör sitokinlerin bulunduğu bildirilmiştir. Amniyon sıvısında bulunan bu sitokinlerin,



anne ve fetusun intrauterin enfeksiyonlara karşı oluşturdukları immün cevabın bir parçası oldukları düşünölmektedir (Romero et al.,1990; Hillier et al.,1993a; Famularo et al.,2001). BV enfeksiyonu olan gebelerde IL-1 $\beta$  ve IL-1 $\alpha$ 'nın yüksek konsantrasyonda bulunduğu, bu sitokinlerin prostoglandin üretimini stimüle ettiği rapor edilmiştir. Prostoglandinler ise ya direkt miyometrial kasılmalara neden olarak ya da oksitosin salgılatarak erken doğum,düşük gibi eylemleri başlatmaktadır ( Mitchell et al.,1991; Imseis et al.,1997; Calderas et al.,1999).

### 3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na rutin jinekolojik muayene için gelen fertil dönemdeki (17-45 yaş) ve gebeliği olmayan 200 hasta değerlendirilmiştir. Hastalardan servikovajinal örnek alınmadan önce; yaş, gebelik ve düşük sayısı, geçirdiği jinekolojik operasyonlar, son adet tarihi, Rahim içi araç kullanımı, akıntı, kaşıntı ve diğer jinekolojik şikayetleri ile ilgili bilgiler alınmış ve bilgisayara kaydedilmiştir. Hekim tarafından hastalardan alınan simir örnekleri sitolojik inceleme için Papanicolaou boyama metoduna göre boyanmış, mikrobiyolojik inceleme için ise Gram boyama ve kültür preparatları hazırlanmıştır. Ayrıca balık kokusunun varlığını belirlemek amacıyla jinekolojik akıntı örneğine KOH (Whiff) testi uygulanmış ve pH ölçümü yapılmıştır. Tüm değerler istatistiksel analiz için kaydedilmiştir. Çalışmamızın istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package of Social Sciences) paket 11.5 programındaki "chi-square" ve "Fisher's Exact Test" kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

#### 3.1. Örneklerin Alınması

Hastalardan sitolojik ve mikrobiyolojik teknikleri uygulamak için ayrı ayrı örnekler alınmıştır. Sitolojik inceleme için, hekim tarafından servikal fırça (cytobrush) yardımıyla ektoserviks ve endoservikal kanaldan alınan örnekler lamlara tek yönlü olarak yayılmış ve simir hazırlanmıştır. Her hasta için üç simir hazırlanmış, bunlardan ikisi sitolojik inceleme için ayrılarak havada kurutulmadan %96'lık etil alkolde tespit edilmiş, üçüncü simir ise KOH (Whiff) testi için kullanılmıştır. Cytobrush ile alınan her örneğin pH ölçümü de yapılmıştır. Mikrobiyolojik inceleme için ise steril eküvyon ile ektoserviks ve endoservikal kanaldan alınan örnekler stuart transport besiyeri bulunan tüpler içine konularak mikrobiyoloji laboratuvarına götürülmüştür. Örnekler 2-3 saat içerisinde uygun besiyerlerine ekilmiş ve gram preparatları hazırlanmıştır.

### **3.2. pH Ölçümü**

Cytobrush ile hastadan alınan jinekolojik akıntı örnekleri 1-14 arası skalaya sahip olan pH indikatör kağıdına (Merck) sürülmüş ve bir süre beklendikten sonra pH indikatör kağıdı üzerinde renk değişimine karşılık gelen pH değerleri her hasta için kaydedilmiştir.

### **3.3. KOH (Whiff) Testi**

Bu test için öncelikle %10'luk KOH çözeltisi hazırlanmıştır (Katı KOH (Merck) 10 mg tartılarak üzerine son hacim 100 ml olacak şekilde distile su ilave edilmiştir). Hekim tarafından cytobrush yardımıyla hastadan alınan servikovajinal örnekler lam üzerine yayılmış ve daha sonra üzerine birkaç damla hazırlanan %10'luk KOH damlatılarak balık kokusunun oluşup oluşmadığı kaydedilmiştir. Balık kokusunun ortaya çıktığı örnekler BV pozitif olarak değerlendirilmiştir.

### **3.4. Sitolojik Yöntem**

Sitolojik inceleme için alınan simirler, %96'lık etil alkolde tespit edildikten sonra Sitoloji Laboratuvarında rutin Papanicolaou boyama metoduna göre boyanmış ve binoküler mikroskopta incelenmiştir. İncelemeler sırasında x10, x40 ve x100 objektifler kullanılmıştır. BV açısından önemli olduğu tespit edilen alanlar işaretlenerek daha sonra fotoğrafları çekilmiştir. Fotoğrafları çekmek üzere "Leica" marka trinoküler floresan ataçmanlı dijital mikroskobun x40 ve x100'lük objektifleri kullanılmıştır.

### **3.5. Mikrobiyolojik Yöntem**

#### **3.5.1. Gram preparatların hazırlanması**

Stuart transport besiyeri içinde mikrobiyoloji laboratuvarına taşınan örneklerin önce ekimleri yapılmış daha sonra gram preparatları hazırlanmıştır. Lam üzerine yayılan örnekler 3 kez alevden geçirilerek tespit edilmiş, daha sonra Gram boyama yöntemine göre boyanmıştır. Bakterilerin taksonomik özelliklerine göre Gram boyasına verdikleri reaksiyon farklıdır. Gram boyama işlemi bazik bir boya olan

Kristal viyole ile başlar. Bundan sonra Lugol denilen bir iyot çözeltisi uygulanır. Boyamanın bu aşamasında bütün bakteriler mavi renge boyanır. Daha sonra, bakterilere alkol ile muamele edilir. Gram-pozitif bakteriler kristal viyole-lugol bileşimini tutarak mavi renkte kalırken, Gram-negatif bakteriler alkol ile muamelede renklerini tamamen kaybederler. Son olarak sulu fuksin gibi kırmızı renkli bir boya ile karşıt boyama yapılır ve rengini kaybetmiş olan Gram-negatif bakteriler bu zıt boyayı tutarak kırmızı-pembe renge boyanırlar. Boyama işleminin ardından preparatlar immersiyon objektifi ile incelenmiştir. Değerlendirme Nugent skorlamasına göre yapılmış, 7 ve üzerindeki skora sahip preparatlar BV pozitif olarak kabul edilmiştir.

### **3.5.2. Kültür**

Kullanılan besiyerlerinin içerikleri aşağıda verilmiştir.

#### **Stuart transport besiyeri (Oxoid):**

Sodyum gliserofosfat.....	10g
Sodyum tiyoglukolat.....	0.5g
Sistein-HCl.....	0.5g
Kalsiyum klorür.....	0.1g
Metilen mavisi.....	0.001g

#### **Kanlı Agar (Acumedia):**

Tryptose.....	1g
Sığır eti özütü.....	3g
Sodyum klorür.....	5g
Agar.....	15g

Hazırlanan besiyeri üzerine konsantrasyonu %5-10 olacak şekilde steril insan kanı eklenmiş ve plaklara dökülerek kullanıma hazır hale getirilmiştir.

**Columbia Agar (Mast Diagnostics):**

Özel pepton karışımı.....	20g
Sodyum klorür.....	5g
Nişasta.....	1g
Agar.....	12.5g
D-glukoz.....	0.5g

**G.vaginalis selektif besiyeri (Oxoid):**

Gentamisin sülfat.....	4mg
Nalidiksik asit.....	30mg
Amfotericin B.....	2mg

Hazırlanan Columbia agara son konsantrasyonu %5-7 olacak şekilde insan kanı ve 4ml distile su içerisinde çözünmüş olan *G.vaginalis* selektif besiyeri ilave edilmiştir.

**MacConkey Agar :**

Pepton G.....	17g
Pepton C.....	1.5g
Pepton A.....	1.5g
Laktoz.....	10g
Safra tuzu.....	1.5g
Sodyum klorür.....	5g
Agar.....	13.5g
Nötral Red.....	0.03g
Kristal viyole.....	0.01g

**Çukulata Agar :**

Tryptose.....	10g
Sığır eti özütü.....	3g
Sodyum klorür.....	5g
Agar.....	15g

Çukulata agar, kanlı agarın ısıtılmasıyla elde edilir. Bu besiyerinin görünümü kaynamış kandan dolayı çukulata görünümündedir.

Hastalardan alınan ve Stuart transport besiyerinde mikrobiyoloji laboratuvarına getirilen örnekler, çukolata agar, kanlı agar, Columbia agar ve MacConkey agara ekilmiştir. Ekim sırasında eküvyon üzerindeki servikovajinal örnek öncelikle agarın yalnızca bir bölümüne sürülmüş daha sonra öze yardımıyla tek koloni yöntemi uygulanarak ekim yapılmıştır. Ekilen besiyerleri %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortam sağlayan mumlu kavanozlarda 37°C'de 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra Columbia agarda β hemoliz yapan ve toplu iğne başı büyüklüğünde yuvarlak kolonilerin olduğu ayrıca kanlı agarda ince ve şeffaf olarak üreyen β hemolitik kolonilerin bulunduğu kültürler *G.vaginalis* incelemesi için değerlendirilmeye alınmıştır. Bu besiyerlerinde üreyen koloniler öze yardımıyla alınıp lam üzerine bir damla su ile karıştırılmak suretiyle preparatlar hazırlanmış ve hazırlanan bu preparatlar Gram boyama yöntemine göre boyanarak Gram negatif kokobasillerin varlığı tespit edilmeye çalışılmıştır. Gram negatif kokobasiller oksidaz ve katalaz reaksiyonu yönünden incelenmiş, negatif sonuç veren örnekler Columbia ve kanlı agara tekrar pasaj yapılarak saf kültür elde edilmiştir. Kesin bir mikrobiyolojik tanı vermek amacıyla, örnekler hippurat testi uygulanmış, bu teste pozitif sonuç veren örnekler *G.vaginalis* açısından pozitif olarak değerlendirilmiş ve bu örneklerin alındığı hastalar BV pozitif olarak kabul edilmiştir.

### 3.5.3. Hippurat testi

#### Hippurat solüsyonu:

Sodyum hipurat (Sigma).....1g  
Distile su.....100ml

#### Ninhidrin solüsyonu:

Aseton.....50ml  
Bütanol.....50ml  
Ninhidrin(Sigma).....3.5g

Columbia agarda β hemoliz oluşturan koloniler öze yardımıyla alınarak, steril ependorf tüplere 0.4'er ml olarak dağıtılmış olan hippurat çözeltisi içerisine süspanse edilmiştir. Her test yapılışında pozitif kontrol olarak *Streptococcus agalactiae*, negatif olarak ise *Streptococcus pyogenes* türleri kullanılmıştır. Tüplere 37°C'de 4 saat inkübe edilerek hazırlanan ninhidrin solüsyonundan 400µl

eklenmiştir. Daha sonra bu tüpler 37°C'de 10 dakika inkübasyona bırakılmış ve mor renk oluşumunun gerçekleştiği tüpler hippurat hidrolizi açısından dolayısıyla *G.vaginalis* açısından pozitif olarak kabul edilmiştir.

Hipukiraz enzimine sahip olan bakteriler sodyum hippuratu metabolize ederek glisin aminoasidini oluşturmaktadır. Oluşan glisin aminoasidi ortama eklenen ninhidrin solüsyonu ile reaksiyona girerek mor renk oluşumuna neden olmaktadır. Hippurat testinin biyokimyasal mekanizması bu şekilde gerçekleşmektedir.

## 4. SONUÇLAR

Çalışma kapsamındaki 200 hastanın servikovajinal örnekleri sitolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle incelenmiş ve her iki yöntemle elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmeleri ayrı ayrı yapılmıştır. Ayrıca pH ölçümü ve KOH (Whiff) testi de uygulanmıştır. BV ve düşük ilişkisini saptamak için değerlendirilmeye alınan 200 hastadan, son 6 ay içerisinde düşük yapmış ve en az 3 kez birbirini takip eden gebelik kayıpları olan 61 hasta çalışma grubu olarak seçilmiş, geriye kalan 139 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

### 4.1. Servikovajinal Örneklerin Sitolojik Yöntemle İncelenmesi ve İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışma grubu olarak belirlenmiş olan 61 hastanın 17'si (%27.9), kontrol grubu olarak seçilmiş 139 hastanın ise 19'u (%13.7) sitolojik inceleme sonucunda BV pozitif [BV(+)] olarak saptanmıştır (Çizelge 4.1). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda BV pozitifliği ile düşük arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ).

BV ile düşük arasındaki ilişkinin ayrıntılı olarak değerlendirilebilmesi için, çalışma grubunda yer alan BV(+) ve BV negatif [BV(-)] hastaların düşük tipleri (Çizelge 4.2) ve düşük dönemleri (Çizelge 4.3) ayrı ayrı incelenmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda BV varlığı ile kendiliğinden düşüklükler arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanırken ( $p < 0.05$ ), BV varlığı ile tekrarlayan düşüklükler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Ayrıca BV(+) olan hastaların %41.2'sinin ikinci üç aylık dönemde ( $\geq 13$ . hafta) düşük yapmış olduğu tespit edilmiştir. BV(-) hastalarda ise bu oran sadece %15.9 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda, BV pozitifliği ile ikinci üç aylık dönemdeki gebelik kayıpları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu belirlenirken ( $p < 0.05$ ), BV pozitifliği ile ilk üç aylık dönemde ( $\leq 12$ . hafta) görülen gebelik kayıpları arasında ise anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Çalışma grubunda yer alan 61 hasta, BV tanı kriterlerine göre sitolojik olarak incelenmiş, BV(+) ve BV(-) hastalarda bu tanı kriterlerinin istatistiksel açıdan



anlamlılıkları belirlenmiştir. Bu değerler Çizelge 4.4'de gösterilmiştir. Mikroskopik inceleme sırasında çalışma grubunda yer alan BV(+) 17 hastanın tümünde (%100) clue cell saptanmış, buna karşın BV (-) olan 44 hastanın ancak 2'sinde (%4.5) clue cell görülmüştür. Mikroskop büyük büyütme alındığında clue cell hücrelerinin bazılarının kok tarzında (Şekil 4.1), bazılarının ise kokobasil tarzında (Şekil 4.2) mikroorganizmalarla kaplı olduğu dikkat çekmiştir. Önemli bir bulgu olarak BV(+) olan 17 hastanın 10'unda (%58.8) laktobasil görülmemiş, 7'sinde ise (%41.2) az oranda laktobasil olduğu saptanmıştır. Ancak BV(+) olan 17 hastanın yalnızca 2'sinde PMNL olmadığı (%11.8), 15'inde ise farklı oranlarda PMNL olduğu gözlenmiştir (Çizelge 4.4). Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda BV pozitifliği ile clue cell, serbest kok, kokobasil varlığı ve laktobasil yokluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanırken ( $p<0.05$ ), BV pozitifliği ile PMNL yokluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ( $p>0.05$ ).

Hastalar BV enfeksiyonu açısından değerlendirilirken, BV kriterlerinin yanı sıra diğer sitolojik bulgular da gözönünde tutulmuştur. Çalışma grubunda yer alan BV(+) hastalarda dikkat çeken sitolojik bulgulardan biri clue cell'lerin eritrositlerle olan ilişkisidir. Şekil 4.3'de eritrositlerin clue cell zarıyla sıkı bir bağlantısı olduğu dikkati çekmiştir. Şekil 4.4' de ise clue cell zarındaki çıkıntılara kendini adapte etmiş eritrositler görülmektedir. Bu adaptasyonu sağlamak için eritrositlerin de çukurlaştığı belirlenmiştir. Çalışma grubunda yer alan BV(+) 17 hastanın 12'sinde (%70.6) eritrosit olduğu tespit edilirken, BV(-) olan 44 hastanın ise 17'sinde (%38.6) eritrosit olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.5). Yapılan istatistiksel analizler sonucunda BV pozitifliği ile eritrosit varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). Hastalardaki bir diğer sitolojik bulgu vakuol içeren metaplazik hücrelerin varlığıdır (Şekil 4.5). BV(+) hastaların 5'inde (%29.4) metaplazi gözlenirken, BV(-) hastaların sadece 3'ünde (%6.8) metaplazi varlığı tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda BV pozitifliği ile metaplazi varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Çalışma grubundaki 61 hastanın sitolojik bulguları değerlendirilirken, bu hastalarda BV enfeksiyonu yanı sıra başka enfeksiyon etkenleri de görülmüştür (Çizelge 4.5). BV(+) olan hastalarda *Trichomonas vaginalis* (Şekil 4.6), bazıları adeta clue cell zarına yapışmış gibi görünen mantar blastosporları (Şekil 4.7), mantar

pseudohifleri (Şekil 4.8), Chlamydial inklüzyon cisimcikleri (Şekil 4.9) gibi enfeksiyon etkenlerine rastlanmıştır. Bir hastada ise BV, *Trichomonas vaginalis* ve mantar enfeksiyonunun bir arada olduğu belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda, BV varlığında görülen enfeksiyonlarla BV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ( $p>0.05$ ). Şekil 4.11’de ise iki çekirdekli clue cell içerisinde ve dışında yer alan blastosporları, mantar pseudohifleri ve septaları, ayrıca hücre zarına çok yakın yerleşmiş olan serbest kokların bir arada olması dikkatimizi çekmiştir.

**Çizelge 4.1.** Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların sitolojik inceleme sonuçları

BV enfeksiyonu	Çalışma grubu (n=61)	Kontrol grubu (n=139)	P değeri
VAR YOK	17 (%27.9) 44 (%72.1)	19 (%13.7) 120 (%86.3)	* $p < 0.05$
Toplam	61 (%100)	139 (%100)	

\* İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar

#### 4.2. Çalışma grubunda yer alan BV(+) ve BV(-) hastaların düşük tiplerinin değerlendirilmesi

Düşük tipleri	BV(+) hastalar (n= 17)	BV(-) hastalar (n=44)	P değeri
Kendiliğinden düşük	12 (% 70.6)	18 (% 40.9)	* $p < 0.05$
Tekrarlayan düşük	5 (% 29.4)	26 (% 59.1)	
Toplam	17 (%100)	44 (%100)	

\* İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar

**Çizelge 4.3.** Çalışma grubunda yer alan BV(+) ve BV(-) hastaların düşük dönemlerinin değerlendirilmesi

Düşük dönemleri	BV(+) hastalar (n= 17)	BV(-) hastalar (n=44)	P değeri
İlk üç ay (≤ 12. hafta )	10 (% 58.8)	37 (% 84.1)	* p< 0.05
İkinci üç ay (≥ 13. hafta )	7 (% 41.2)	7 (% 15.9)	
Toplam	17 (%100)	44 (%100)	

\*İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar

**Çizelge 4.4.** Çalışma grubundaki hastaların Pap simirlerinin BV kriterleri açısından değerlendirilmesi

BV kriterleri	BV(+) hastalar (n= 17)	BV(-) hastalar (n=44)	P değeri
Clue cell VAR YOK	17 (%100) 0 (% 0)	2 (%4.5) 42 (%95.5)	* p< 0.05
Laktobasil VAR YOK	7 (% 41.2) 10 (%58.8)	35 (%79.5) 9 (%20.5)	* p< 0.05
PMNL VAR YOK	15 (%88.2) 2 (%11.8)	42 (%95.5) 2 (% 4.5)	p>0.05
Kok VAR YOK	14 (%82.4) 3 (%17.6)	8 (%18.2) 36 (%81.8)	* p< 0.05
Kokobasil VAR YOK	13 (%76.5) 4 (% 23.5)	6 (%13.6) 38 (% 86.4)	* p< 0.05

\* İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar

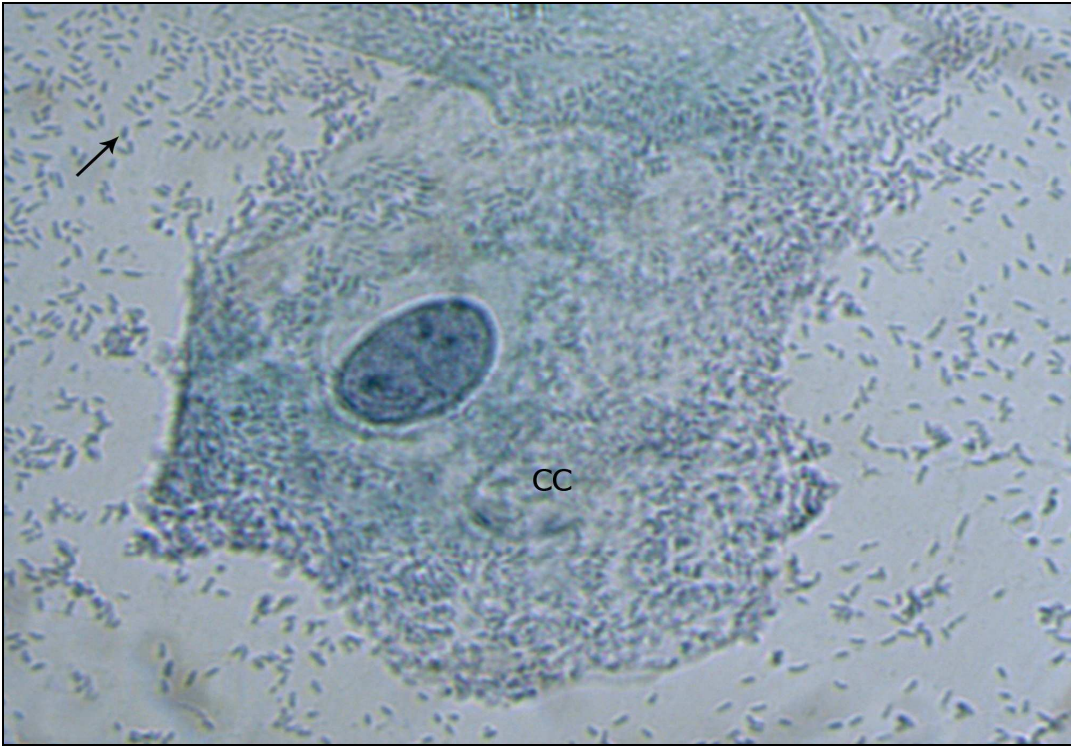
**Çizelge 4.5.** Çalışma grubundaki hastaların Pap simirlerinin incelenmesi sonucunda elde edilen sitolojik bulgular

Sitolojik bulgular	BV (+) hastalar (n=17)	BV (-) hastalar (n=44)	P değeri
Eritrosit VAR YOK	12 (%70.6) 5 (%29.4)	17 (%38.6) 27 (%61.4)	* p< 0.05
Metaplazi VAR YOK	5 (%29.4) 12 (%70.6)	3 (%6.8) 41 (%93.2)	* p< 0.05
Mantar enfeksiyonu VAR YOK	2 (%11.8) 15 (%88.2)	4 (%9.1) 40 (%90.9)	p>0.05
Trichomonas vaginalis VAR YOK	2 (%11.8) 15 (%88.2)	0 (%0) 44(%100)	p>0.05
Chlamydia VAR YOK	1 (%5.9) 16 (%94.1)	1 (%2.3) 43 (%97.7)	p>0.05
Leptothrix VAR YOK	0 (%0) 17 (%100)	2 (%4.5) 42(%95.5)	p>0.05
Tv + Mantar enfeksiyonu VAR YOK	1 (%%5.9) 16 (% 94.1)	0 (%0) 44(%100)	p>0.05

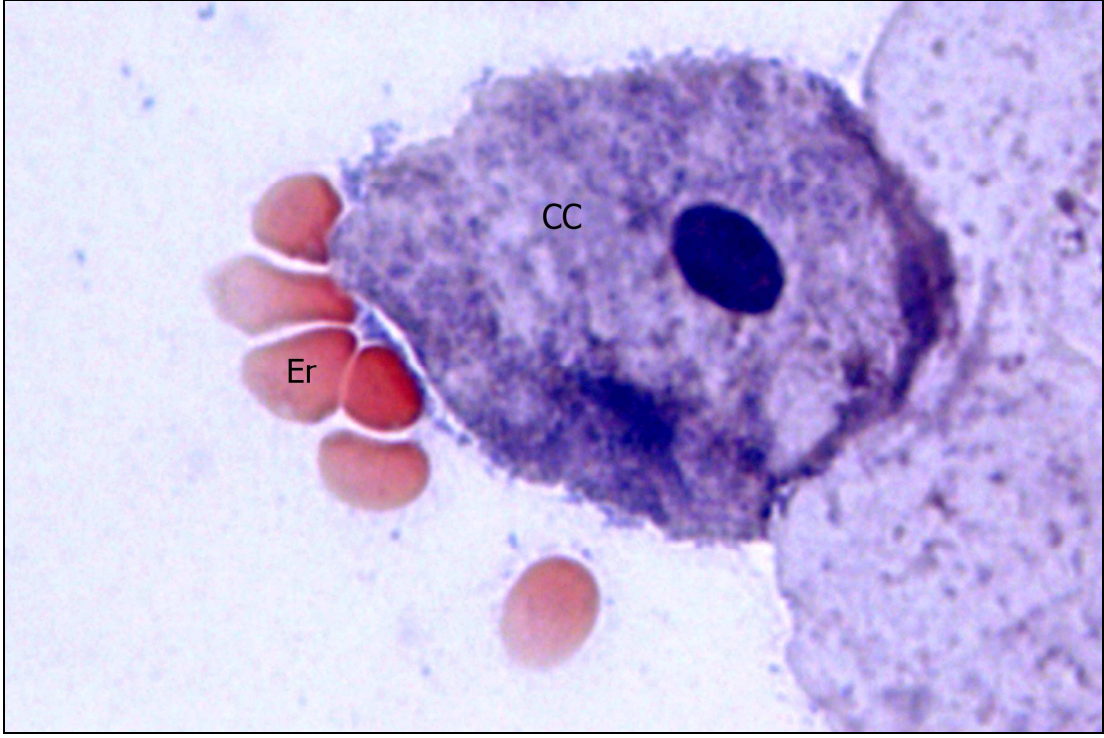
\*İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar



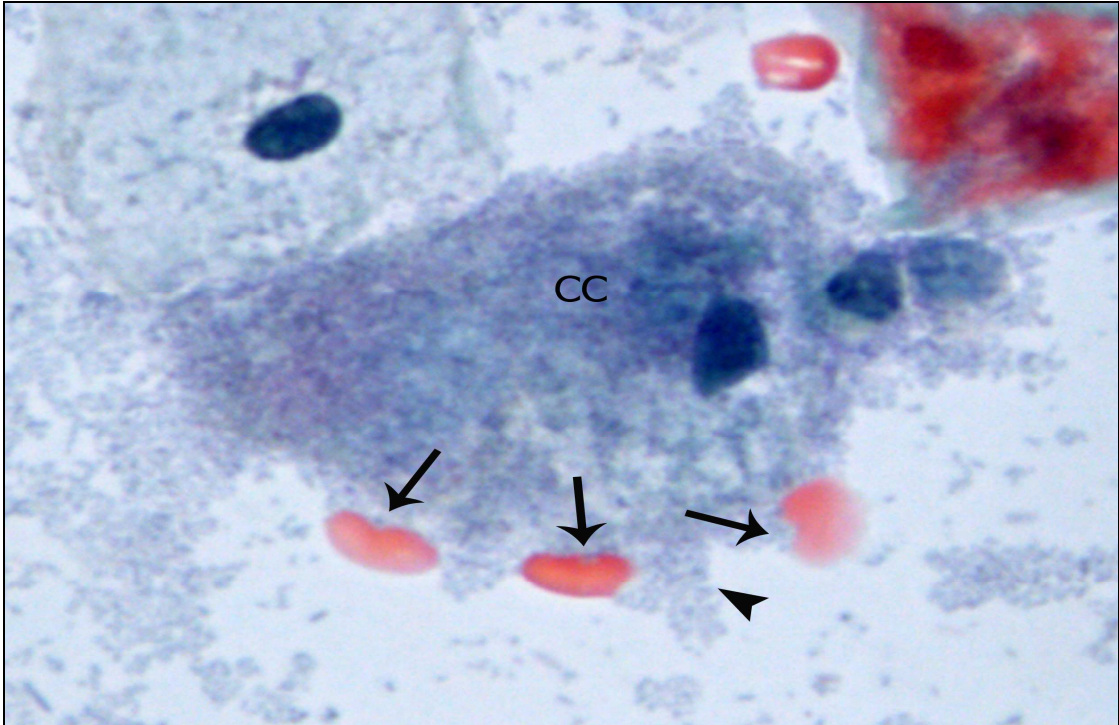
**Şekil 4.1.** Koklarla (ok) kaplı olan clue cell (CC) görünümü (Papanicolaou x 1000).



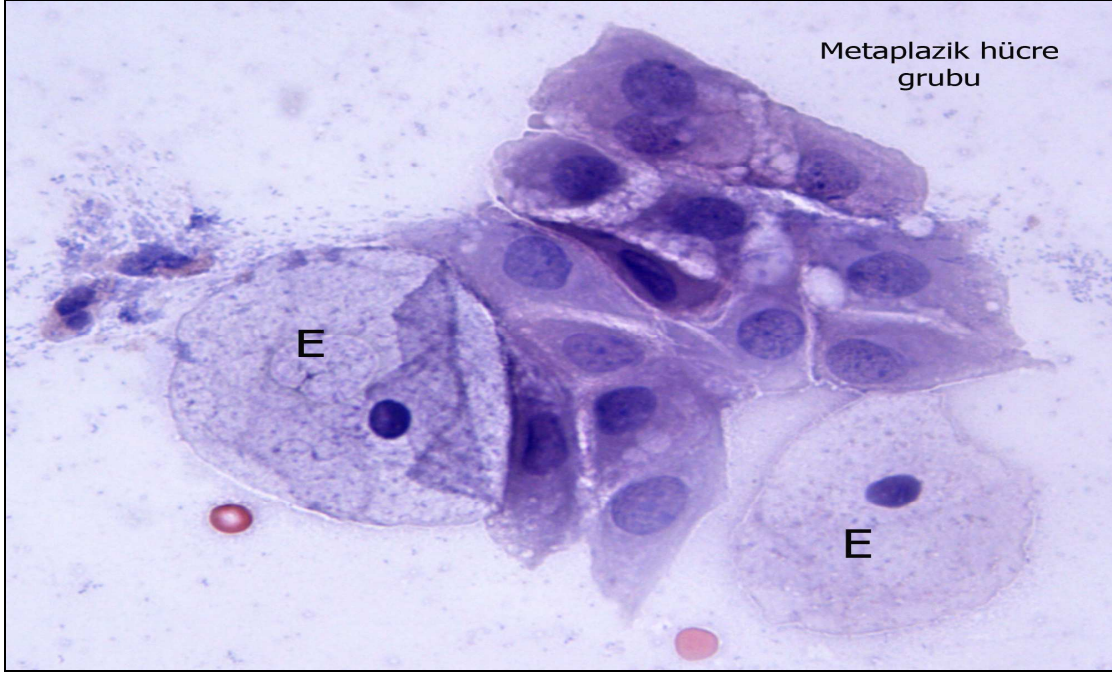
**Şekil 4.2.** Kokobasillerle kaplı olan clue cell (CC) ve etrafındaki boş alanlarda bulunan serbest kokobasiller (ok) (Papanicolaou x 1000).



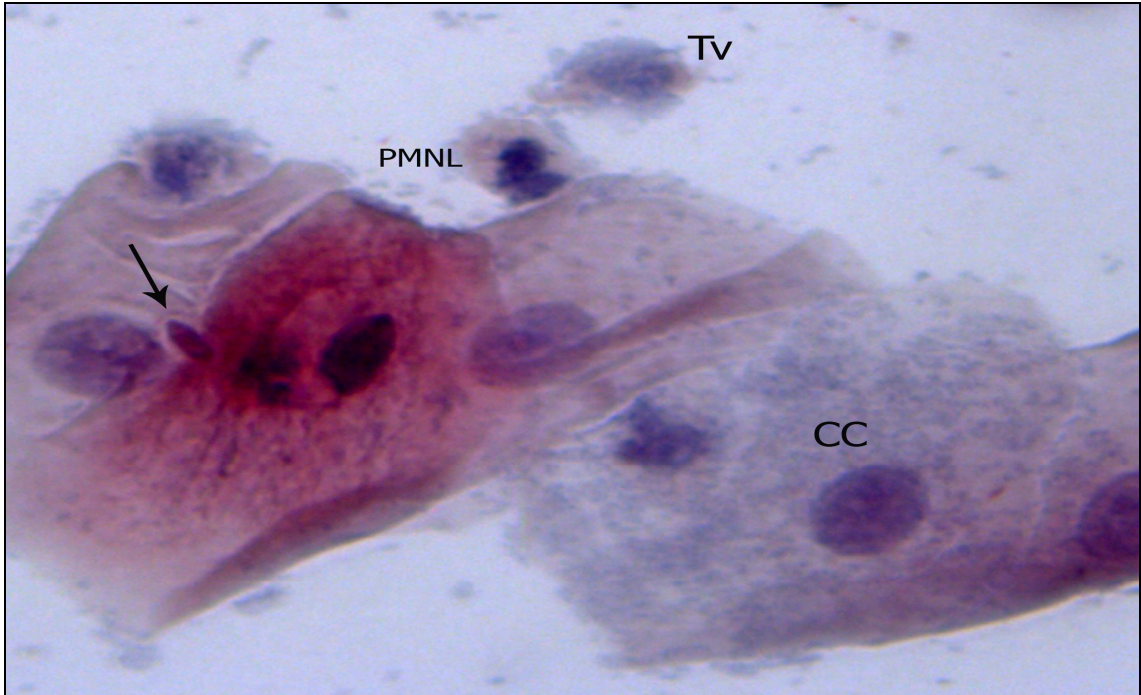
**Şekil 4.3.** Koklarla kaplı olan clue cell (CC) ve hücreyle sıkı bağlantıda olan eritrositler (Er) (Papanicolaou x 1000).



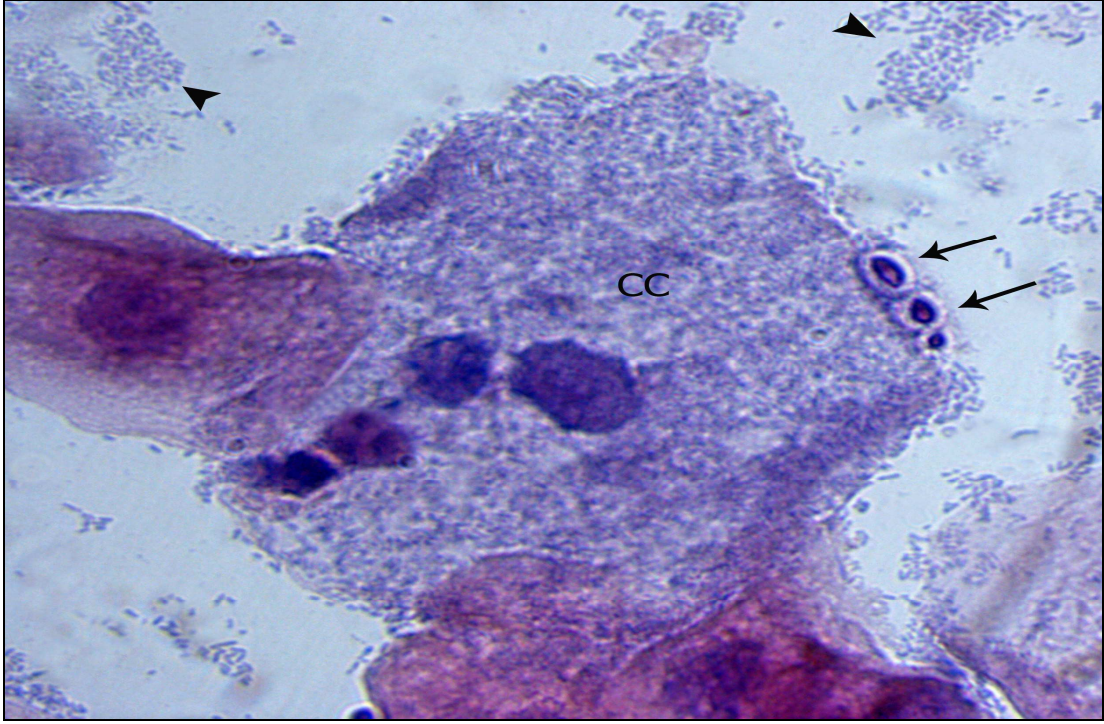
**Şekil 4.4.** Clue cell (CC) zarındaki çıkıntılara kendini adapte eden ve bu adaptasyonu sağlamak için çukurlaşan eritrositler (ok) ve çevrede yoğun olarak bulunan serbest kokobasiller (ok başı) (Papanicolaou x 1000).



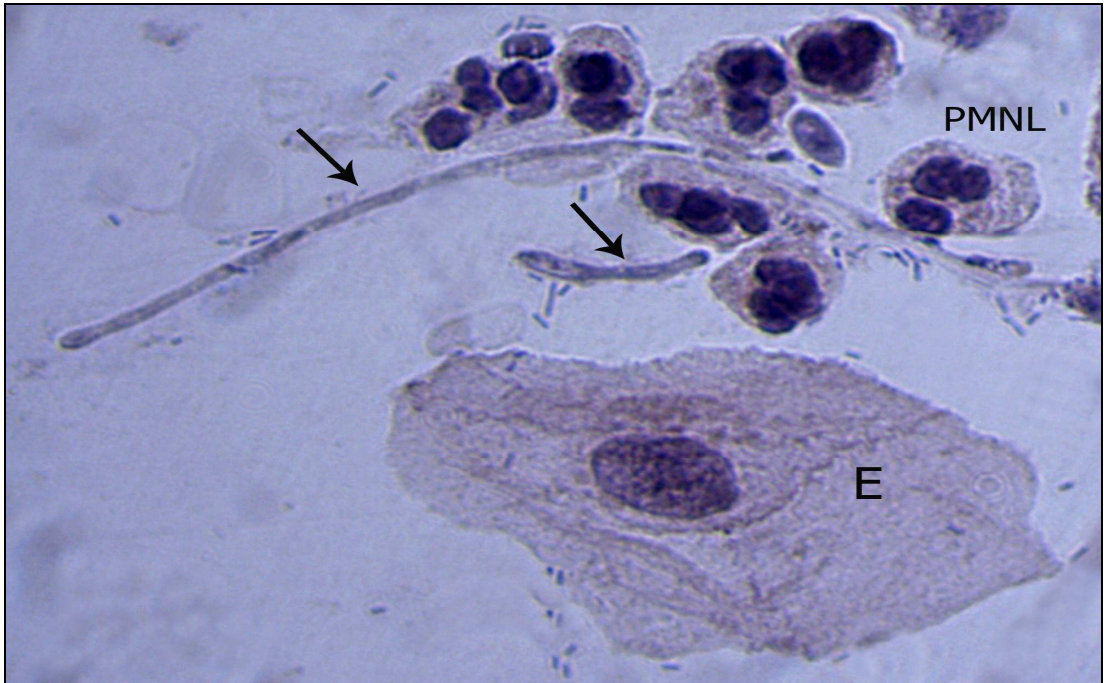
**Şekil 4.5.** Epitel hücreleri (E) arasında yer alan ve belirgin vakuolizasyon gösteren metaplazik hücre grubu (Papanicolaou x 400).



**Şekil 4.6.** Clue cell (CC), polimorfonükleer lökositin (PMNL) hemen üzerinde yer alan *Trichomonas vaginalis* (Tv) ve mantar blastosporu (ok) (Papanicolaou x1000).

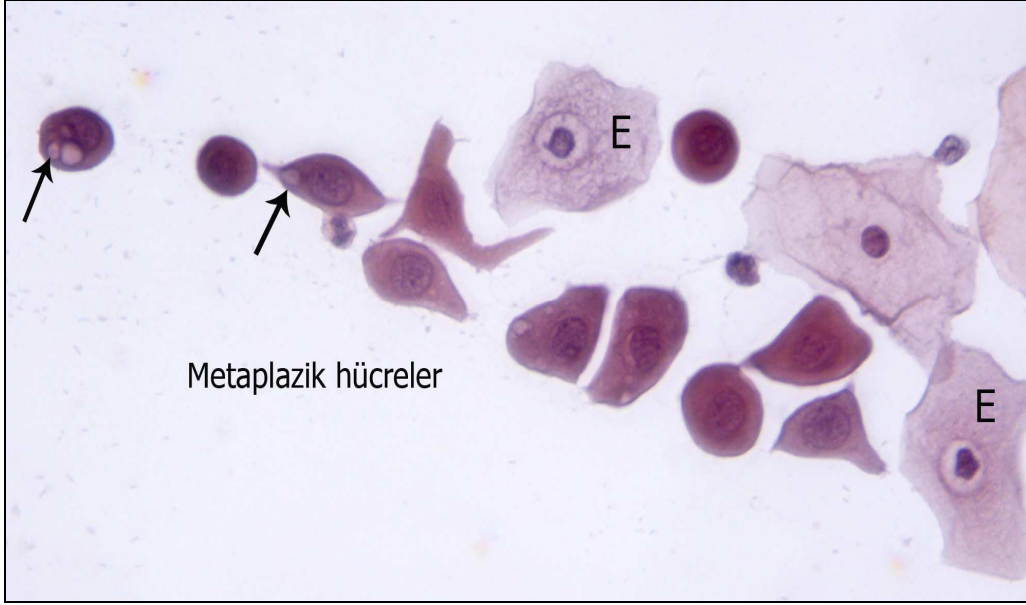


**Şekil 4.7.** Kokobasillerle kaplı olan clue cell (CC) zarına hücre duvarlarıyla yapışıp, hücre zarının şeklini alan mantar blastosporları (ok) ve serbest kokobasiller (okbaşı) (Papanicolaou x 1000 ).

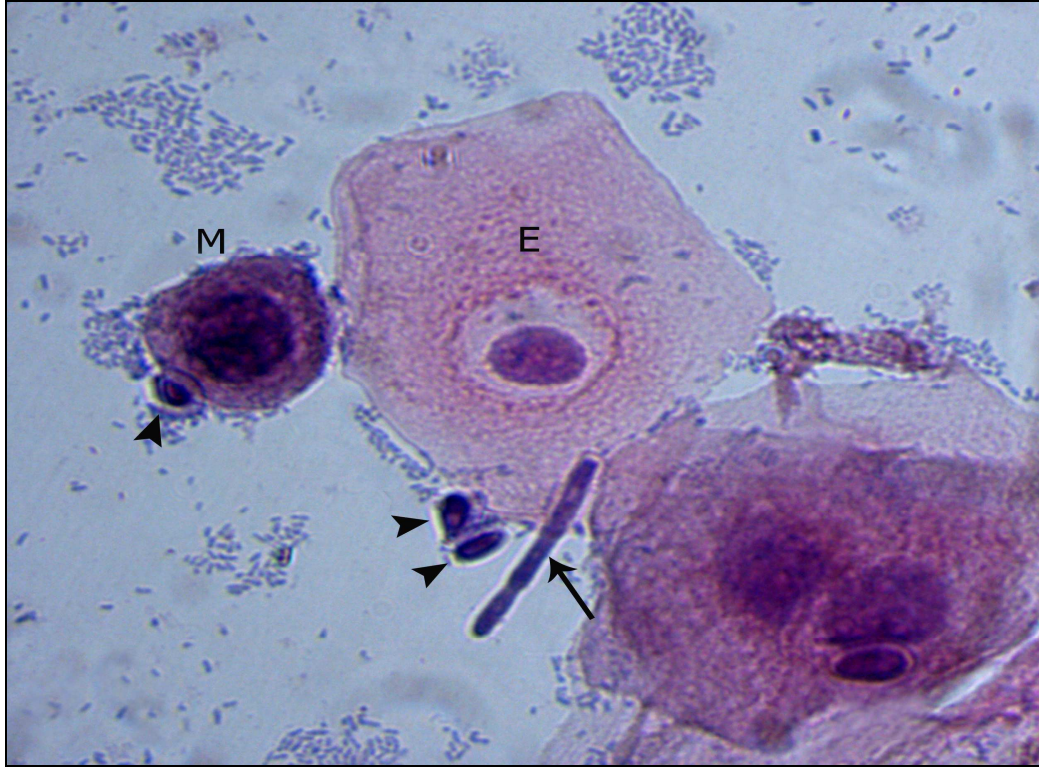


**Şekil 4.8.** Polimorfonükleer lökositler (PMNL) arasında uzanmış olan mantar pseudohifleri (ok) ve epitel hücresi (E) (Papanicolaou x 1000).

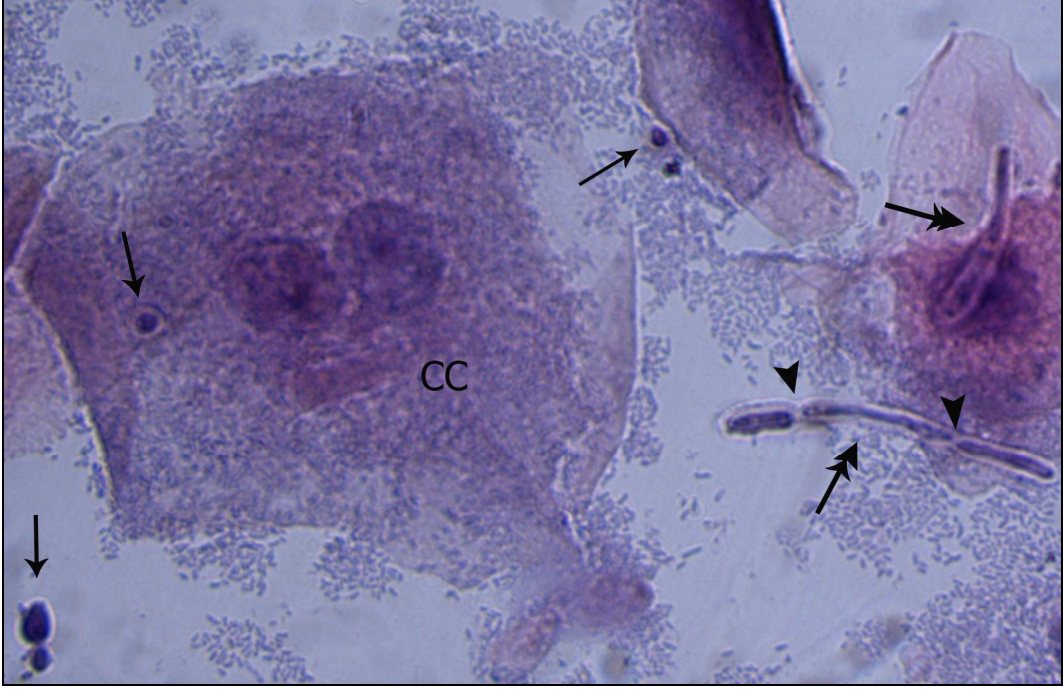




**Şekil 4.9.** Perinükleer haleli epitel hücreleri (E) arasında kalan metaplazik hücre grubu ve metaplazik hücrelerin içinde bulunan inklüzyon cisimcikleri (ok) (Papanicolaou x 400).



**Şekil 4.10.** Perinükleer haleli epitel hücrelerine (E) yapışmış bir makrofaj (M), makrofaja yapışmış olan mantar blastosporu (okbaşı), adeta epitel hücrelerine girmiş gibi görünen mantar pseudohifi (ok) ve alana yayılmış olan serbest kokobasiller (Papanicolaou x 1000).



**Şekil 4.11.** İki çekirdek içeren clue cell (CC), mantar pseudohifleri (çift ok) ve septaları (okbaşı), mantar blastosporları (ok) ve hücre zarına çok yakın yerleşmiş olan serbest koklar (Papanicolaou x 1000).

## 4.2. Servikovajinal Örneklerin Mikrobiyolojik Yöntemle İncelenmesi ve İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Mikrobiyolojik inceleme sırasında hem hastalara ait Gram boyalı preparatlar ,hem de servikovajinal örneklerden yapılan kültürler incelenmiştir. BV-ilişkili mikroorganizmalar içerisinde yalnızca *G.vaginalis* kültürü yapılmış, diğer etken mikroorganizmalar değerlendirilmemiştir. Hastaların Gram boyalı preparatlarının mikroskopik olarak incelenmesi ise Nugent skorlamasına göre yapılmış, 7 ve üzerinde skora sahip olan hastalar BV(+) olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen kültür sonuçları ile Nugent skorlaması birbiriyle uyum göstermektedir. Hastaların Gram preparatlarının ve kültürlerinin birlikte incelenmesi sonucunda BV şüphesi görülen örnekler *G.vaginalis* tanısının verilebilmesi için ise Hippurat testi uygulanmıştır. Mikrobiyolojik inceleme sonucunda çalışma grubunda bulunan 61 hastanın 7'si (%11.5), kontrol grubundaki 139 hastanın ise 6'sı (%4.3) BV(+) olarak değerlendirilmiştir. Her iki grup içerisinde *G.vaginalis* tespit edilemeyen hastalar da BV(-) olarak kabul edilmiştir (Çizelge 4.6).

Sitolojik incelemede olduğu gibi, BV(+) hastaların Gram preparatlarındaki mikroskopik bulgular da değerlendirilmiş ve bu değerlendirme sonucunda çalışma grubu içerisinde BV(+) olarak saptanan 7 hastanın 7'sinde (%100) de Gram negatif kokobasil tarzındaki *G.vaginalis* 'lerle kaplı clue cell'lere rastlanmıştır (Şekil 4.12). BV(-) olan 54 hastanın 5'inde (%9.3) ise Gram negatif kokobasillerin yanı sıra Gram pozitif kok ve kokobasillerle kaplı clue cell'ler gözlenmiş (Şekil 4.13, Şekil 4.14) fakat *G.vaginalis* dışındaki mikroorganizmaların tür tayini yapılamadığı için bu hastalar BV(+) olarak değerlendirilememiştir. Çalışma grubunda yer alan, BV(+) (n=7) ve BV(-) (n=54) hastalara ait mikroskopik bulgular Çizelge 4.7'de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda BV varlığı ile laktobasil yokluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ancak BV(+) ve BV(-) olan hastalardaki PMNL oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ( $p>0.05$ ).

Gram preparatların mikroskopik olarak incelenmesi sonucunda elde edilen önemli bulgulardan biri de BV enfeksiyonu varlığında oluşan clue cell' lerin sınırlarında ileri derecede düzensizliklerin belirlenmesidir. Şekil 4.15'de görülen clue cell'in

hücre zarının bazı bölgelerde girinti ve çıkıntılar yaparak düzensizleştiği görülmektedir. Şekil 4.16'de ise üzerinde Gram negatif kokobasil tarzında *G.vaginalis*lerin bulunduğu epitel hücrelerinde bütünlük kaybolmuş, sitoplazmik boşluklar oluşmuş ve hücre içeri doğru derin bir girinti yapmıştır. Ayrıca çalışma grubu içerisinde yer alan ve BV(-) olarak kabul edilen 4 hastada septalı mantar pseudohifleri ve blastosporları gözlenmiştir (Şekil 4.17).

**Çizelge 4.6.** Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların kültür sonuçlarına göre BV enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi

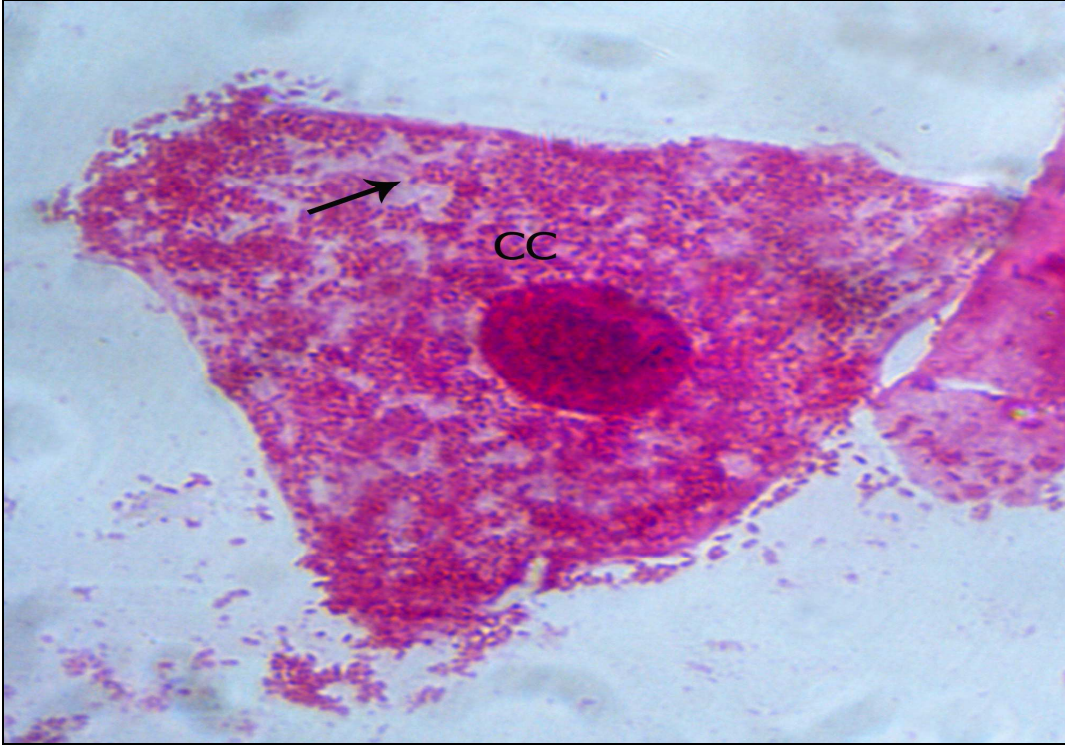
BV enfeksiyonu	Çalışma grubu (n=61)	Kontrol grubu (n=139)	P değeri
VAR YOK	7 (%11.5) 54 (%88.5)	6 (%4.3) 133 (%95.7)	p> 0.05
Toplam	61 (%100)	139 (%100)	

\* İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar

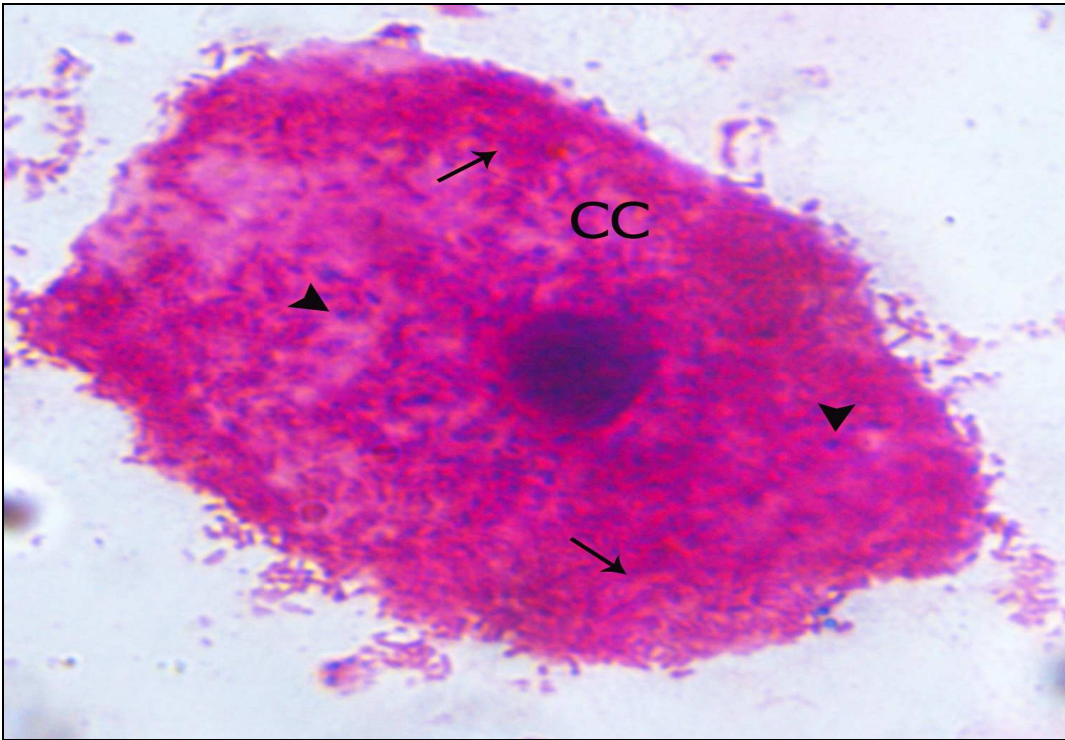
**Çizelge 4.7.** Çalışma grubunda yer alan hastaların Gram preparatlarının incelenmesiyle elde edilen mikroskopik bulgular

Mikrobiyolojik bulgular	BV(+) hastalar (n= 7)	BV(-) hastalar (n=54)	P değeri
Clue cell VAR YOK	7 (%100) 0 (% 0)	5 (%9.3) 49 (%90.7)	* p< 0.05
Laktobasil VAR YOK	1 (% 14.3) 6 (% 85.7)	44 (%81.5) 10 (%18.5)	* p< 0.05
PMNL VAR YOK	4 (%57.1) 3 (%42.9)	39 (%72.2) 15 (%27.8))	p>0.05

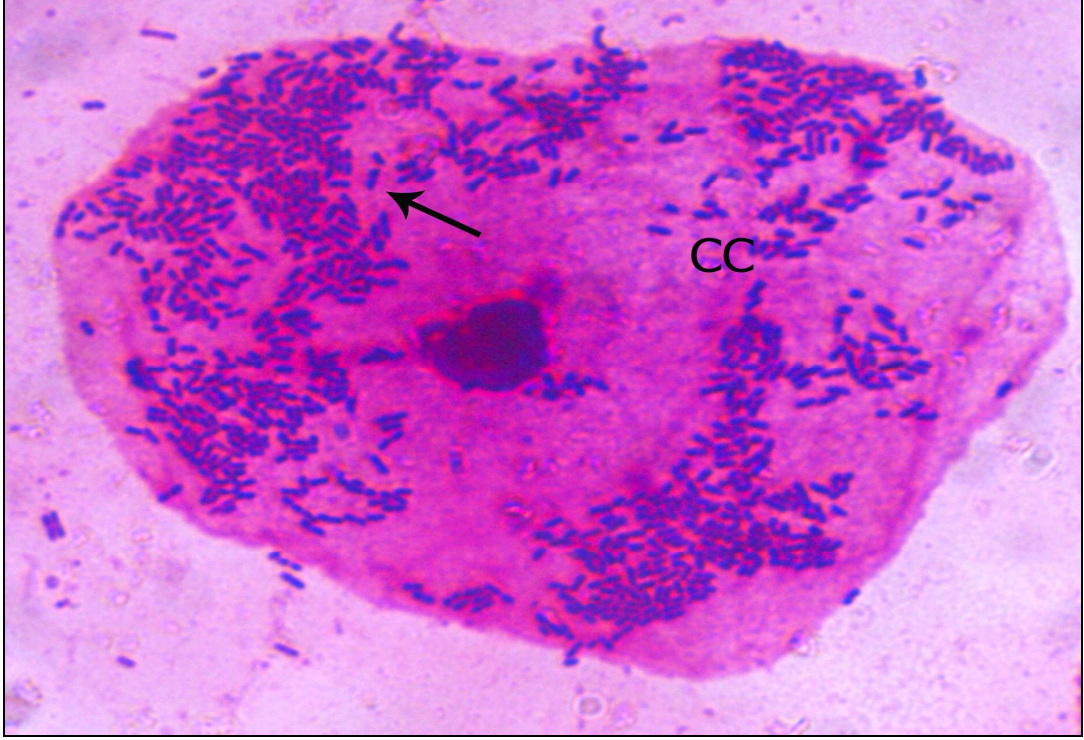
\*İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar



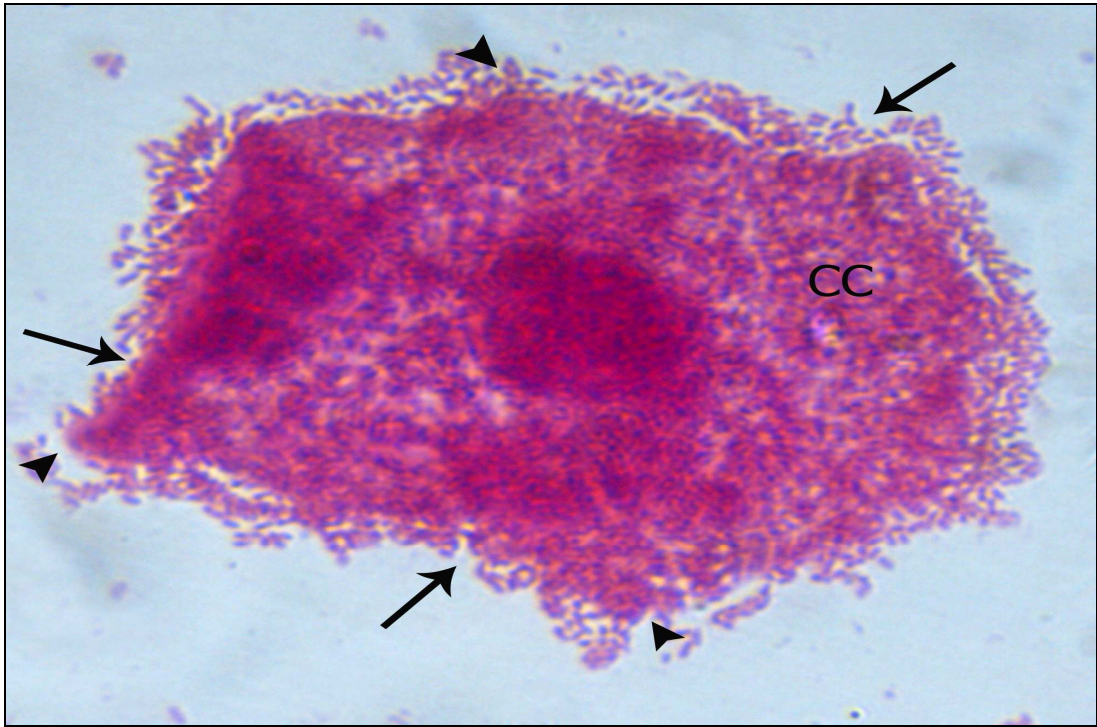
**Şekil 4.12.** Gram negatif kokobasiller (ok) ile kaplı olan clue cell (CC) (Gram x 1000).



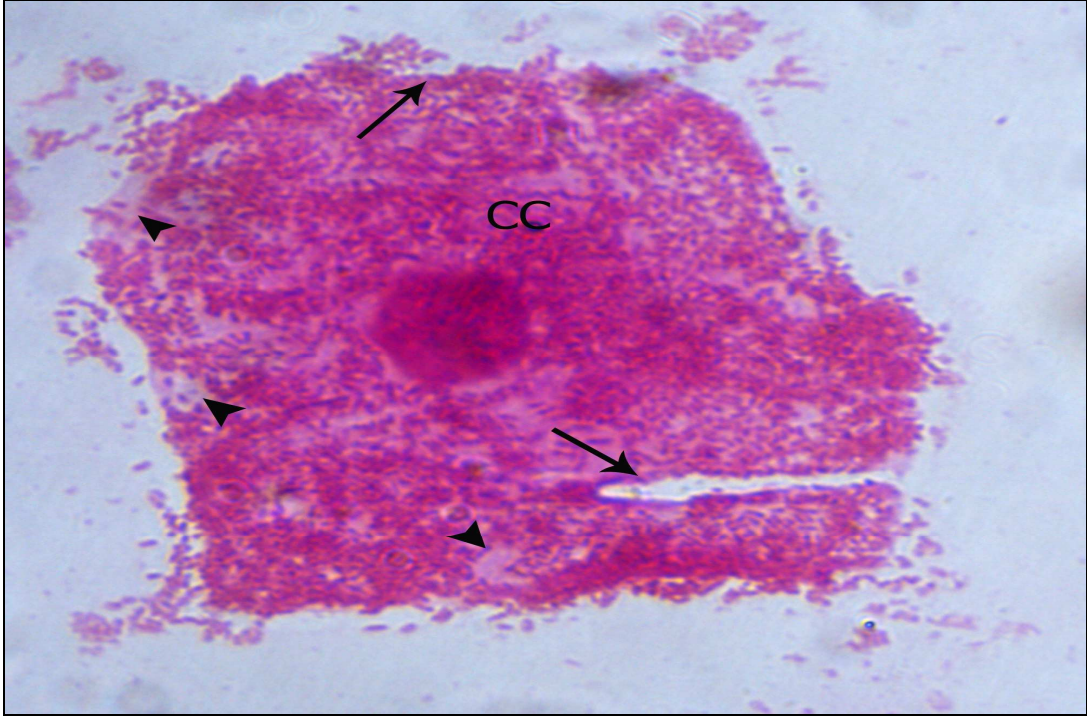
**Şekil 4.13.** Gram negatif kokobasiller (ok) ve Gram pozitif koklar (ok başı) ile kaplı olan clue cell (CC) (Gram x 1000).



**Şekil 4.14.** Gram pozitif kokobasillerle (ok) kaplı clue cell (CC) (Gram x 1000).



**Şekil 4.15.** Hücre zarında düzensizlikler,girintiler (ok) ve çıkıntılar (ok başı) gözlenen Gram negatif kokobasiller ile kaplı clue cell (CC) (Gram x 1000).



**Şekil 4.16.** Hücre bütünlüğü kaybolmuş, içeriye doğru girintiler gösteren (ok) ve sitoplazmik boşluklar içeren (ok başı), Gram negatif kokobasiller ile kaplı clue cell (CC) (Gram x 1000).



**Şekil 4.17.** Epitel hücresi (E) üzerinde uzanmış olan septalı mantar pseudohifi (ok), hemen altında bulunan mantar blastosporu (ok başı) ve boş alanda bulunan serbest koklar (Gram x 1000).



### **4.3. Servikovajinal Örneklerin KOH (Whiff) Testi ile İncelenmesi ve İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi**

Hastalardan alınan servikovajinal örneklerle, BV enfeksiyonu için tipik olan balık kokusunun ortaya çıkıp çıkmadığını belirlemek amacıyla KOH (Whiff) testi uygulanmıştır. Çalışma grubunda yer alan BV(+) 17 hastanın 5'inin (%29.4), BV(-) 44 hastanın ise sadece 2'sinin (%4.5) KOH (+) olduğu belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda çalışma grubunda sitolojik olarak BV(+) tanısı verilen hastalar ile KOH testi sonucunda pozitif bulunan hastalar arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Benzer değerlendirme kontrol grubunda bulunan BV(+) ve BV(-) hastalar için yapıldığında da BV pozitifliği ile KOH testi pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).

### **4.4. Servikovajinal Örneklerde pH Ölçümü ve İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi**

Hastalara ait servikovajinal örneklerle yapılan pH ölçümlerinin sonuçları Çizelge 4.8'de verilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastaların pH değerleri kıyaslandığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir ( $p > 0.05$ ). Ancak pH değerleri BV pozitifliği açısından değerlendirildiğinde ise çalışma grubunda BV(+) olduğu saptanan 17 hastanın 14'ünün (%82.4) pH değerinin 4.5'den büyük olduğu, yalnızca 3 hastanın (%17.6) pH değerinin 4.5'den küçük olduğu saptanmıştır. Aynı değerlendirmeler kontrol grubu için yapıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. İstatistiksel analizler sonucunda her iki grupta da sitolojik yöntemle BV(+) olduğu saptanan hastalarla 4.5'den yüksek olan pH değeri arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Çizelge 4.8.** Hastaların pH ölçümlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

pH	Çalışma grubu (n=61)		Kontrol grubu (n=139)		P değeri
	BV (+) hastalar (n=17)	BV(-) hastalar (n=44)	BV(+) hastalar (n=19)	BV(-) hastalar (n=120)	
< 4.5	3 (%17.6)	22 (%50.0)	2 (%10.5)	39 (%32.5)	p> 0.05
> 4.5	14 (%82.4)	22 (%50.0)	17 (%89.5)	81 (%67.5)	*p< 0.05
Toplam	17 (%100)	44 (%100)	19 (%100)	120 (%100)	

\* İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar

#### 4.5. Klinik Bilgilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Araştırma kapsamına alınan 200 hastanın yaş sınırları 19-45 yaşları arasında olup yaş ortalaması  $32,05 \pm 5,56$  bulunmuştur. Çalışma grubunda yer alan 61 hastanın yaşları 21-40 arasında olup yaş ortalaması  $30,55 \pm 4,13$  olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda bulunan hastaların yaşları ise 19-45 arasında olup yaş ortalaması  $32,71 \pm 4,76$  olarak saptanmıştır.

Çalışma kapsamına alınan tüm hastalarda görülen jinekolojik şikayetler akıntı, kaşıntı, adet düzensizliği ile kasık ağrısıdır ve bu parametreler Çizelge 4.9'da sunulmuştur. Çalışma ve kontrol grubunda bulunan hastaların jinekolojik şikayetleri incelendiğinde, hasta grupları ile bu şikayetler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Bu şikayetler çalışma ve kontrol gruplarında yer alan BV(+) ve BV(-) hastalar açısından değerlendirildiğinde ise BV pozitifliği ile sayılan jinekolojik şikayetler arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Çizelge 4.9.** Hastaların jinekolojik şikayetlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Jinekolojik şikayetler	Çalışma grubu (n=61)		Kontrol grubu (n=139)		P değeri
	BV(+) hastalar (n=17)	BV(-) hastalar (n=44)	BV(+) hastalar (n=19)	BV(-) hastalar (n=120)	
Akıntı VAR YOK	6 (% 35.3) 11 (% 64.7)	11 (%25.0) 33 (%75.0)	5 (% 26.3) 14 (% 73.7)	33 (% 27.5) 87 (% 72.5)	p> 0.05
Kaşıntı VAR YOK	0 (%0) 17 (%100)	1 (% 2.3) 43 (% 97.7)	0 (% 0) 19 (%100)	3 (% 2.5) 117(% 97.5)	p> 0.05
Adet düzensizliği VAR YOK	1 (%5.8) 16 (%94.2)	1 (% 2.3) 43 (% 97.7)	3 (% 15.8) 16 (% 84.2)	13 (% 10.8) 107(% 89.2)	p> 0.05
Kasık ağrısı VAR YOK	0 (%0) 17 (%100)	0 (% 0) 44 (% 100)	0 (% 0) 19 (% 100)	4(% 3.3) 116(%96.7)	p> 0.05

\* İstatistiksel açıdan anlamlı bulunan sonuçlar

## 5. TARTIŞMA

BV, kadınlarda doğurganlık çağında görülen en yaygın vajinal enfeksiyonlardan biri olup bütün vajinit vakalarının %50'sini oluşturmaktadır (Wang,2000). Gebe kadınlarda görülme yüzdesinin ise %10-30 olduğu bildirilmektedir (Govender et al.,1996). Son yıllarda BV'nin düşük, erken doğum, erken membran yırtılması ve düşük ağırlıklı doğum gibi gebelik komplikasyonlarının riskini arttırdığının düşünülmesi, bu konuda yapılan çalışmaları arttırmıştır. Bizim çalışmamızın amacı da BV ile düşük ilişkisinin sitolojik ve mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak araştırılmasıdır.

Çalışmamızda, rutin kontrol amacıyla kliniğe başvuran ve fertil dönemde (19-45 yaş) olan 200 hastanın servikovajinal örnekleri incelenmiştir. BV ile düşük arasındaki ilişkiyi saptamak için değerlendirilmeye alınan bu 200 hastadan, son 6 ay içerisinde düşük yapmış ve en az 3 kez birbirini takip eden gebelik kayıpları olan 61 hasta çalışma grubu olarak seçilmiş, geriye kalan 139 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki grupta bulunan hastaların servikovajinal örnekleri BV enfeksiyonunun varlığı açısından hem sitolojik hem de mikrobiyolojik yöntemle incelenmiştir. Çalışma grubunda yer alan 61 hastanın 17'si (%27.9) sitolojik yöntemle, 7'si (%11.5) ise mikrobiyolojik yöntemle BV(+); kontrol grubundaki 139 hastanın ise 19'u (%13.7) sitolojik yöntemle, 6'sı (%4.3) mikrobiyolojik yöntemle BV(+) bulunmuştur (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.4). Mikrobiyolojik yöntemle BV(+) olduğu saptanan her hastaya sitolojik yöntem ile de BV(+) tanısı verilmiş, bu iki yöntemin birbirini desteklediği tespit edilmiştir. Fakat, mikrobiyolojik yöntem uygulanırken yalnızca *G.vaginalis* kültürü yapılması ve diğer etken mikroorganizmaların tür tayinin yapılamaması nedeniyle BV(+) olarak değerlendirilen hasta sayısının sitolojik yöntemle kıyasla az sayıda olduğu saptanmıştır. BV enfeksiyonunda *G.vaginalis*'in yanı sıra *Bacteroides*, *Mobilincus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus* genuslarına ait türlerin, *M.hominis* ve *U.urealyticum* gibi mikroorganizmaların da etkili olduğu bilinmektedir. Etken tüm mikroorganizmalar düşünüldüğünde; yalnızca *G.vaginalis* izole edilen hastaların değil bu mikroorganizma izole edilmediği halde BV'nin sitolojik kriterlerinin gözlemlendiği diğer hastaların da BV(+) olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı belirlenmiştir. Bu nedenle çalışma kapsamındaki hastaların BV

pozitifliği değerlendirilirken sitolojik yöntem sonuçları göz önünde tutulmuştur. Kullanılan KOH testi ve pH ölçümü gibi diğer yöntemlerin ise tanıyı destekleme açısından değer taşıdığı ve gerekli olduğu saptanmıştır.

Çalışma grubunda yer alan son 6 ay içerisinde düşük yapmış ve en az 3 kez birbirini takip eden gebelik kayıplarına sahip olan hastalar BV enfeksiyonu açısından incelenmiş ve yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda BV varlığı ile genel olarak düşük arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ) (Çizelge 4.1). Düşük nedenleri ile ilgili yapılan çalışmalarda BV-ilişkili mikroorganizmaların ürettikleri proteazlar, fosfolipaz A<sub>2</sub> ve fosfolipaz C gibi litik enzimlerin fetal membran yapısında bulunan fosfolipidleri parçaladıkları ve arakidonik asit üretimini sağladıkları, oluşan bu asidin de prostoglandin üretimini uyardığı bildirilmektedir (Govender et al.,1996; Imseis et al.,1997; Calderas,1999). Sitokinler ile ilgili yapılan çalışmalarda ise, erken doğum yapan kadınların amniyotik sıvılarında interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör gibi sitokinlerin yüksek oranda tespit edildiği ve bu sitokinlerin de prostoglandin üretimini stimüle ettiği rapor edilmiştir (Imseis et al.,1997). Hem litik enzimler, hem de sitokinler nedeniyle artan prostoglandinlerin ise uterus kaslarının kasılmasına ve servikal direncin kırılmasına neden olduğu, bu durumun da düşüğe yol açabileceği bildirilmiştir (Camp et al.,1996). Bizim çalışmamızda da çalışma grubunda yer alan son 6 ay içerisinde düşük yapmış ve en az 3 kez birbirini takip eden gebelik kayıpları olan 61 hastadan 17'sinde (%27.9) BV görülmüş olması, bu hastalarda da sitokinlerin ve litik enzimlerin düşüğe neden olabileceğini düşündürmüştür. Çünkü sitolojik incelemeler sırasında bu yönde önemli hücresel bulgular elde edilmiştir. Bunlardan biri, üzerinde kok ve kokobasillerin yoğun olarak buldukları bazı clue cell'lerin (Bkz. Şekil 4.1 ve Şekil 4.2) hücre sınırlarında ileri derecede düzensizliklerin (Bkz. Şekil 4.15) ve hücre sitoplazmalarında yaygın sitoplazma kayıplarının (Bkz. Şekil 4.16) gözlenmesidir. BV-ilişkili mikroorganizmalardan salınan litik enzimler nedeniyle hücre zarlarının ve hücre iskelet proteinlerinin lizise uğramış olabileceği düşünülmüştür. Ancak, bu düşüncemizin doğrulanabilmesi için ileri tekniklerle araştırmaların yapılması gerektiği sonucuna gidilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen bir diğer bulgu, clue cell hücrelerinin eritrositlerle yakın ilişkide olduğunun tespit edilmesidir. BV-eritrosit ilişkisini gösteren bazı çalışmalarda BV-ilişkili mikroorganizmaların gelişiminde demirin önemli bir yer tuttuğu, bu mikroorganizmaların demiri farklı kaynaklardan alıp kullandıkları bildirilmiştir. Bu demir kaynaklarından biri de eritrositlerdir. Clue cell üzerinde bulunan mikroorganizmaların sahip oldukları adezyon proteinleriyle eritrositleri kendilerine bağladığı ve salgıladıkları 59 kDa molekül ağırlığındaki hemolizin ve fosfolipaz A2, katalaz, proteaz gibi enzimlerle eritrosit zarlarını porlar oluşturarak parçaladıkları ve açığa çıkan hemoglobini kullandıkları bildirilmiştir (Cauci et al.,1993;Jarosik,2000; Jarosik,2001b). Bizim çalışmamızda da bu yazarların bulgularıyla paralellik gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Çalışma grubunda yer alan BV(+) 17 hastanın 12'sinin (%70.6) Pap simirlerinde eritrosit olduğu gözlenmiş, ayrıca bazı simirlerde eritrositlerle clue cell'ler arasında sıkı bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Şekil 4.3). Ayrıca BV(+) olan hastalara ait bazı simirlerde eritrositlerle clue cell membranları arasında adeta bir kaynaşma meydana geldiği, bu noktalarda eritrosit zarlarının clue cell zarına uyacak şeklide çukurlar oluşturduğu, iki hücrenin adeta birbirine yapıştığı gözlenmiştir (Bkz. Şekil 4.4). Bu bulguların nedeninin clue cell üzerinde bulunan mikroorganizmaların sahip oldukları litik enzimler olabileceği düşünülmüş, ve bu düşüncemizin diğer yazarların belirttikleri sonuçlarla paralellik gösterdiği saptanmıştır.

BV'nin gebeliğin ilk 6 aylık süresi içerisinde hangi dönemde etkili olduğunu saptamak için yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Bazı araştırmacılar, BV'nin gebeliğin ilk üç aylık döneminde (12. haftaya kadar) meydana gelen kendiliğinden düşüklere sorumlusu olabileceğini ileri sürerken (Ralph et al.,1999; Eckert et al.,2003), bazıları gebeliğin erken döneminde geçirilen BV enfeksiyonunun, ikinci üç aylık dönemde (13. haftadan sonra) kendiliğinden düşüklere gerçekleşmesini sağladığı ve erken doğum için güçlü bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (Hay et al.,1994; Oakeshott et al.,2002; Hay,2004; Leitch and Kiss,2007; Nelson et al.,2007). Bizim çalışmamızda da çalışma grubundaki hastaların düşük yaptığı dönemler incelenmiş, BV(+) hastaların (%58.8) ilk üç aylık dönemde BV(-) hastalara (%84.1) göre daha az oranda düşük yaptığı, bunun aksine ikinci üç aylık dönemdeki gebelik kayıplarının görülme sıklığının BV(+) hastalarda (%41.2) BV(-) hastalara (%15.9) göre daha yüksek olduğu

saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda, BV pozitifliği ile ikinci üç aylık dönem gebelik kayıpları arasında anlamlı bir ilişki olduğu ( $p < 0.05$ ), BV pozitifliği ile ilk üç aylık dönemdeki düşükler arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı ( $p > 0.05$ ) belirlenmiştir. Bu bulgular diğer yazarların bulgularıyla uyum göstermektedir (Hay et al.,1994; Oakeshott et al.,2002; Hay,2004; Leitch and Kiss,2007; Nelson et al.,2007).

BV'nin sadece ilk 6 aylık dönemdeki kendiliğinden düşüklerle değil, tekrarlayan düşüklerle ilişkisi olup olmadığı da araştırma konusu olmuştur. Bir enfeksiyonun tekrarlayan düşüğe yol açabilmesi için uzun süre belirti vermeden, dolayısıyla tedavi edilmeden vücutta kalması ve intrauterin ortama geçerek fetal dokuları enfekte etmesi gerekmektedir (Karamürsel,2004). Yapılan çalışmalarda tekrarlayan düşüklere tek başına bir enfeksiyonun neden olamayacağı belirtilmiş, bu tip düşüklerin genellikle genetik, anatomik, trombofilik, endokrin veya immünolojik nedenlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, çalışma grubunda yer alan ve BV(+) olan hastaların %70.6' sının son 6 aylık dönemde kendiliğinden düşük yaptığı, sadece %29.4'ünün tekrarlayan gebelik kayıpları olduğu tespit edilmiştir. Bu oranlar birlikte değerlendirildiğinde, literatüre benzer şekilde, BV ile tekrarlayan düşükler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ( $p > 0.05$ ) ancak BV ile kendiliğinden düşükler arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ).

Çalışmamızda mikrobiyolojik yöntem kapsamında hastalara ait Gram boyalı preparatlar incelenmiş ve saptanan bulgular ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Preparatların immersiyon objektifi ile incelenmesi sırasında, BV(+) olarak saptanan tüm hastalarda Gram negatif kokobasil tarzındaki *G.vaginalis*'lerle kaplı clue cell'lere rastlanmıştır (Bkz. Şekil 4.12), ayrıca bazı BV(-) hastalarda Gram pozitif koklar ve kıvrık kokobasillerle dolu clue cell'ler de gözlenmiştir ( Bkz. Şekil 4.13 ve Şekil 4.14), ancak tür belirlemek amacıyla laboratuvar olanakları dahilinde sadece *G.vaginalis*'in kültürü yapılabildiği için bu hastalar BV(-) olarak kabul edilmiştir. BV etkeni olan ve Gram negatif kokobasil morfotipine sahip diğer mikroorganizmaların tür tayini yapılamadığı için, BV(+) hastalarda *G. vaginalis*' in yanı sıra bu mikroorganizmaya benzer morfotipte olan *Prevotella*, *Bacteroides* ve *Porphyromonas* genusuna ait türlerin de bulunabileceği düşünülmüştür. Ayrıca

BV(-) hastalarda görülen clue cell'lerin üzerinde bulunan Gram pozitif kokların *Peptostreptococcus* genusuna ait türler, Gram pozitif kıvrık kokobasillerin ise *Mobiluncus* genusuna ait türler olabileceği tahmin edilmiştir. Bunların yanı sıra mikrobiyolojik yöntemle BV(+) tanısı verilen 7 hastanın 6'sında (%85.7) laktobasil olmadığı, 1 hastada ise oldukça az miktarda laktobasil olduğu saptanmıştır. Hastalar PMNL yönünden incelendiğinde ise BV(+) hastaların 3'ünde (%42.9) PMNL olmadığı, diğer 4 hastada ise nadir olarak PMNL bulunduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubunda yer alan hastalar laktobasil varlığı açısından değerlendirildiğinde, BV(+) 17 hastanın 10'unda (%58.8) hiç laktobasil bulunmadığı, 7'sinde (%41.2) ise az miktarda laktobasil bulunduğu tespit edilmiştir. Buna karşın BV(-) 44 hastanın 35'inde (%79.5) laktobasil bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastalar serbest kok ve kokobasil varlığı açısından da incelenmiş, BV(+) hastaların %82.4'inde serbest koklar, % 76.5'inde ise serbest kokobasiller görülürken, BV(-) hastalarda oldukça az oranda serbest kok (%18.2) ve kokobasil (%13.6) saptanmıştır. Literatüre göre normal vajinal florada % 85-95 arasında laktobasiller, %5-15 oranında ise kok ve kokobasiller bulunmaktadır. BV(+) hastalardan izole edilen laktobasil oranının oldukça düşük olduğu ve BV-ilişkili mikroorganizmaların (kok ve kokobasiller) ortamda daha baskın hale geldiği bildirilmektedir (Wang,2000; Shopova,2003). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir.

BV'nin tanısında simirlerde PMNL'lerin çok az oranda görülmesi veya hiç görülmemesi de önemli kriterlerden biridir. Bunun nedeninin BV-ilişkili mikroorganizmaların ürettiği asetik asit, suksinik asit ve bütirik asit gibi organik asitler ve sitolitik toksinler olduğu, bu maddeler sayesinde nötrofil lökositlerin lizise uğratıldığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (Rottini et al.,1990; Al-Mushrif et al.,2000). Buna karşın, BV-ilişkili mikroorganizmalar içerisinde sadece *Peptostreptococcus* genusuna ait türlerinin salgıladıkları maddelerle PMNL'leri kendilerine doğru çektiği (pozitif kemotaksis), bu nedenle de ortamda PMNL'lerin gözlenebileceği belirtilmiştir (Sturm,1989). Bizim çalışma grubumuzda ise sitolojik olarak BV(+) olan 17 hastanın sadece 2'sinde (%11.8) PMNL görülmemiş, 15 hastada (%88.2) ise genellikle az miktarda olmakla birlikte farklı oranlarda PMNL bulunduğu tespit edilmiş, BV(-) 44 hastanın da 42'sinde (%95.5) PMNL



saptanmıştır. BV(+) ve BV(-) hastalar arasında PMNL oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ). BV(+) olup PMNL saptanan 15 hastanın 7'sinde mikrobiyolojik olarak *G. vaginalis* tespit edilmiştir. Bu 7 hastanın simirlerinde sadece 4-5 adet olmak üzere nadir PMNL görülmüştür. *G. vaginalis* saptanamamış 8 hastada ise PMNL sayısının daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Clue cell'leri çok sayıda olan bu hastaların PMNL oranlarının yüksek olmasının nedeninin *G. vaginalis* dışındaki BV-ilişkili mikroorganizmalar olduğu düşünülmüştür. Mikrobiyolojik inceleme sırasında diğer mikroorganizmaların tür tayini yapılamadığı için, PMNL oranları yüksek olan hastalardaki BV-ilişkili mikroorganizmaların hangi türler oldukları bildirilememiştir. Ayrıca BV(+) olup PMNL saptanmış olan 15 hastanın 2'sinde BV ile birlikte *Trichomonas vaginalis* (Şekil 4.6), 2' sinde mantar pseudohifleri ve blastosporları (Şekil 4.7, Şekil 4.8 ve Şekil 4.10), 1'inde klamydial inklüzyon cisimcikleri (Şekil 4.9) gibi enfeksiyon etkenleri görülmüştür. PMNL sayısının fazla olmasının bu enfeksiyon etkenleri nedeniyle olabileceği de düşünülmüştür. İlginç bir bulgu da bir hastada hem clue cell ve serbest koklara hem mantar pseudohif ve blastosporlarına hem de *Trichomonas vaginalis*'e rastlanmış olmasıdır. Bu üç patojenin normalde farklı pH değerlerinde aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Mantar enfeksiyon etkenleri pH=4.0-4.5 civarında ortamda bulunurken, *Trichomonas* ve BV-ilişkili patojen mikroorganizmalar 5 ve üzerindeki pH değerlerinde üreyebilmektedirler (Koss,1992; Sobel,1993). Çalışmamızda bu üç patojenin birlikte görüldüğü hastanın pH'sının 5.5 olduğu saptanmıştır. Bu pH değerinde üç enfeksiyon etkeninin birlikte bulunabileceği, vajinal floranın dengesi bozulduğunda farklı özelliklere sahip patojenlerin bir arada yaşama imkanı bulabileceği ve patojenlerin üreyebilmek için bu pH'ya uyum sağladıkları düşünülmüştür.

BV varlığında gözlenen diğer sitolojik bulgulardan biri de metaplazik hücrelerin görülmesidir. Çalışmamızda BV(+) olan 17 hastanın 5'inin (%29.4), BV(-) 44 hastanın ise 3'ünün (%6.8) Pap simirinde vakuollü metaplazik hücrelere rastlanmıştır (Bkz. Şekil 4.5). Metaplazik hücreler, BV(+) hastalarda BV(-) hastalara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca metaplazik hücre saptanan 5 hastanın da son 6 ay içerisinde düşük yapmış olduğu tespit edilmiştir. Metaplazinin enfeksiyona bağlı olarak oluşan kronik bir irritasyon, bir hasar veya

mekanik bir travmaya bağlı olarak meydana geldiği bilinmektedir (Koss,1992). Bizim sonuçlarımıza göre de, metaplazinin hem BV enfeksiyonuna bağlı olarak gerekleŖebileceęi hem de dŖŖklerin neden olduğu mekanik travmaya bağlı olarak meydana gelebileceği dŖŖnlmŖtr.

BV enfeksiyonu ile jinekolojik Ŗikayetler arasındaki iliŖki incelendiğinde, BV enfeksiyonu görülen hastaların % 50'sinin klinik olarak belirti vermediği (asemptomatik), klinik belirti görülen hastalarda ise en belirgin baŖlıca Ŗikayetin balık kokusuyla karakterize olan akıntı olduğu bildirilmiŖtir. Bunun yanı sıra enfeksiyonun kaŖıntı, kasık ağrısı gibi belirtiler de verebildiği ancak bu belirtilere az oranda rastlandığı belirtilmiŖtir (Holst et al.,1987; Eschenbach et al.,1988; Livengood et al.,1990; Schwebke,1999; Wang,2000). alıŖmamızda, alıŖma ve kontrol grubunda bulunan BV(+) ve BV(-) hastaların jinekolojik Ŗikayetleri izelge 4.9'da ayrı ayrı verilmiŖtir. Bu izelgede görüldüğü gibi, jinekolojik Ŗikayetler ve BV varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir iliŖki bulunamamasına rağmen ( $p > 0.05$ ), BV(+) hastalarda en fazla görülen Ŗikayetin akıntı olduğu belirlenmiŖtir. Buna karŖın adet düzensizliğinin BV(-) hastalarda BV(+) hastalara göre daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıŖtır. KaŖıntı ve kasık ağrısı gibi diğer jinekolojik Ŗikayetlerin ise BV(+) olan hiçbir hastada görülmediği tespit edilmiŖtir. Bulgularımız bu yönden literatür bulgularıyla paralellik göstermektedir.

BV pozitifliğinin en belirgin göstergelerinden biri olan balık kokusu varlığının vajinal sıvıda bulunan trimetilamin, putresin, kadeverin gibi aminlerden kaynaklandığı, normalde uçucu olmayan bu aminlerin pH artıŖıyla birlikte uçucu özellik kazandığı bildirilmektedir. BV tanısında kullanılan KOH testi ise oluŖan bu kokuyu daha belirgin hale getirmektedir (Schreckenberger,1992; Schwebke,1999). AraŖtırmamızda alıŖma grubunda bulunan BV(+) 17 hastanın 6'sının (%35.3) akıntı Ŗikayeti olduğu, bu 6 hastanın da 5'inin (%29.4) KOH testine pozitif sonuç verdiği saptanmıŖtır. BV(-) olan 44 hastanın ise 2'sinin (%4.5) KOH testinin pozitif olduğu belirlenmiŖtir. Ancak, bu 2 hastanın Pap ve Gram boyalı preparatlarında clue cell'e rastlanmadığı için bu hastalar BV(-) olarak deęerlendirilmiŖtir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede BV varlığı ile KOH testi pozitifliği arasında anlamlı bir iliŖki olduğu belirlenmiŖtir ( $p < 0.05$ ). Bu nedenle KOH testinin BV tanısında

güvenilir sonuç verdiği ancak tek başına tanıda yeterli olmadığı ve daha çok tanıyı destekleyici özellik taşıdığı düşünülmüştür.

BV tanısı verilirken pH ölçümü yapılması da birçok araştırmacı tarafından kullanılan bir yöntemdir. Özellikle 4.5'den yüksek olan pH değerinin BV enfeksiyonu açısından önemli olduğu belirtilmiştir (Amsel et al.,1983; Morris et al.,2001). Ölçülen pH değerleri BV pozitifliği açısından değerlendirildiğinde, çalışma grubunda BV(+) olan 17 hastanın 14'ünün (%82.4), kontrol grubunda ise BV(+) olan 19 hastanın 17'sinin (%89.2) pH değerinin 4.5'un üstünde olduğu tespit edilmiştir. Ancak vajinal pH'nın kanama, vajinal yıkama, koitus gibi nedenlerle de yükselebileceği bilindiğinden, bu testin tanıdan çok BV açısından ileri tetkiklerin yapılması için uyarıcı özellik taşıyabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamız kapsamında çalışma grubunda yer alan son 6 ay içerisinde düşük yapmış ve en az 3 kez birbirini takip eden gebelik kayıpları olan hastalar BV enfeksiyonu açısından incelenmiş, BV pozitifliği ile genel anlamda düşük arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). Bununla birlikte BV enfeksiyonu saptanmış düşükli hastalarda, enfeksiyonun gebeliğin ilk 6 aylık dönemindeki kendiliğinden düşük ve tekrarlayan düşükler üzerine olan etkisi değerlendirilmiş ve BV varlığı ile son 6 ay içerisinde gerçekleşen kendiliğinden düşükler arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanırken ( $p<0.05$ ), tekrarlayan düşükler ile anlamsız bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Enfeksiyonun düşük dönemleri üzerine olan etkisi incelendiğinde ise BV'nin ilk üç aylık dönem üzerinde etkili olmadığı, ancak ikinci üç aylık dönem gebelik kayıplarına neden olabileceği tespit edilmiştir. Ayrıca çalışma kapsamındaki hastalar BV enfeksiyonu açısından değerlendirilirken sitolojik ve mikrobiyolojik yöntemler bir arada kullanılmış, iki yöntem arasında bir uyum olduğu belirlenmiştir. Hastalardaki BV varlığı araştırılırken BV tanı kriterleri kullanılmış, BV pozitifliği ile clue cell, serbest kok, kokobasil varlığı ve laktobasil yokluğu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). BV tanı kriterleri yanı sıra diğer sitolojik bulgular da değerlendirilmiş, BV pozitifliği ile eritrositlerin ve metaplazik hücrelerin varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). Sitolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerin yanı sıra BV tanısında kullanılan pH

ölçümü ve KOH testi gibi yöntemlerin ise tanı vermek için tek başına yeterli olmadıkları fakat tanıyı destekleme açısından değer taşıdıkları düşünülmüştür.

## 6. KAYNAKLAR

- Akman, M., 1977, Bakteri Genetiği, Cumhuriyet Üniversitesi Yayını No:1, Sivas, 31-53s.
- Al-Mushrif, S., Eley, A., Jones, BM., 2000, Inhibition of chemotaxis by organic Acids from anaerobes may prevent a purulent response in bacterial vaginosis, J Med Microbiol. 49 (11), 1023-1030.
- Amsel, R., Totten, PA., Spiegel, CA., 1983, Nonspecific vaginitis: diagnostic Criteria and microbial and epidemiologic associations, Am J Med. 74(1), 14-22.
- Arda, M., 1985, Genel Bakterioloji 3. Baskı, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi yayınları, 402, Ankara, 8-33s.
- Barrow, GI., Feltham, RKA., 1993, Manual of the identification of medical bacteria, Cambridge University Pres, 339-341p.
- Bech, BH., Nohr, EA., Vaeth, M., Henriksen, TB., Olsen, J., 2005, Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data, Am J Epidemiol. 162, 983-990.
- Biswas, MK., 1993, Bacterial vaginosis, Clin Obstet Gynecol. 36(1), 167-176.
- Blackwell, A., Thomas, P., Wareham, K., Emery, S., 1993, Health gains from screening for infection of the lower genital tract in women attending for termination of pregnancy, Lancet 342, 206-210.
- Boris, S., Barbes, C., 2000, Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens, Microbes Infect. 2, 543-546.
- Boskey, ER., Telsch, KM., Whaley, KJ., Moench, TR., Cone, RA., 1999, Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification, Infect Immun. 67(10), 5170-5175.
- Brenner, B., 2003, Inherited thrombophilia and pregnancy loss, Best Pract Res Clin Haematol. 16, 311-320.
- Brooks, GF., Butel, JS., Ornston, LN., Jawetz, E., Melnick, JL., Adelberg, EA., 1995, Medical microbiology, Appleton Lange, 192, 252p.
- Burns, FM., Gould, IM., Patterson, A., Wood, WJ., 1992, Diagnosis of bacterial vaginosis in a routine diagnostic laboratory, Med Lab Sci. 49, 8-11.
- Büyükkurt, S., Güzel, AB., Demir, SC., Kadayıfçı, O., 2007, Spontan abortuslar; etiyoloji: maternal faktörler (anatomik defektler, uterus anomalileri, servikal yetmezlik), Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 3(5), 12-16.
- Calderas, H., Nieves, B., Quintana, A., 1999, Preterm labor associated with bacterial vaginosis, Anaerobe 5, 403-404.

- Camp, JM., Rai, R., Ison, C., Regan, L., Robinson, D., 1996, Association of Bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage, Hum Reprod. 11(7), 1575-1578.
- Capuzzo, E., Spinillo, A., 1995, Genital infections as a cause of abortion in the first trimester of pregnancy, Minerva Ginecol. 47, 557-560.
- Cauci, S., Thorsen, P., Scherdel, DE., Bremmelgaard, A., Quadrifoglio, F., Guaschino, S., 2003, Determination of immunoglobulin A against *Gardnerella vaginalis* hemolysin, sialidase, and prolidase activities in vaginal fluid: implication for adverse pregnancy outcomes, J Clin Microbiol. 41(1), 435-438.
- Cauci, S., Driussi, S., Monte, R., Lanzafame, P., Pitzus, E., Quadrifoglio, F., 1998, Immunoglobulin A response against *Garnerella vaginalis* hemolysin and sialidase activity in bacterial vaginosis, Am J Obstet Gynecol. 178(3), 511-515.
- Cauci, S., Mante, R., Ropele, M., Missero, C., Not, T., Quadrifoglio, F., Menestrina, G., 1993, Pore-forming and haemolytic properties of the *Gardnerella vaginalis* cytolysin, Mol Microbiol. 9(6), 1143-1155.
- Chard, T., 1991, Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles, Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 5, 179-189.
- Chatenoud, L., Parazzini, F., Di Cinito, E., Zanconato, G., Benzi, G., Bortolus, R., 1998, Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion, Ann Epidemiol. 8, 520- 526.
- Chen, KCS., Forsyth, PS., Buchanan, TM., Holmes, KK., 1979, Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis, J Clin Invest. 63, 828-835.
- Christiansen, OB., Nybo, AM., Bosch, E., 2005, Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss, Fertil Steril. 83, 821-839.
- Clifford, K., Rai, R., Regan, L., 1997, Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage, Hum Reprod. 12(2), 387-389.
- Collee, JG., Duguid, JP., Fraser, AG., Marminon, BP., 1989, Practial Medical Microbiology, Churchill Livingstone, 343, 345, 559p.
- Deitcher, SR., Rodgers, GM., 2004, Thrombosis and antithrombotic therapy. Greer JP., Foerster, J., Lukens, JN. (eds), Lippincott William Wilkims, 11th. Edition, Philadelphia, pp. 1713-1758.
- Demirci, O., Demirci, E., 2007, Spontan abortuslar; etiyoloji: maternal faktörler (enfeksiyonlar, kronik hastalıklar, endekrin hastalıklar, immünolojik faktörler, çevresel faktörler), Türkiye Klinikleri J surg Med Sci. 3(5)17-24.

- Demirezen, Ş., 2003a, Light microscopy observation of lytic enzymatic activity of The organisms associated with bacterial vaginosis, Cent Eur J Publ Health. 11(4), 238-239.
- Demirezen, Ş., 2003b, Review of cytologic criteria of bacterial vaginosis: Examination of 2841 Papanicolaou-stained vaginal smears, Diagnostic Cytopathology 29, 1-4.
- Derici, ÜB., Reis, KA., 2002, Hiperhomosisteinemi ve kronik böbrek yetmezliği, Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 1(3), 129-134.
- Dlugosz, L., Belanger, K., Hellenbrand, K., Holford, TR., Leaderer, B., Bracken, MB., 1996, maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: A prospective cohort study, Epidemiology 7, 250-255.
- Dudding, TE., Attia J., 2004, The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta analysis, Thromb Haemost. 91, 700-711.
- Eckert, LO., Moore, DE., Patton, DL., Agnew, KJ., Eschenbach, DA., 2003, Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and Early pregnancy loss following in-vitro fertilization, Infect Dis Obstet Gynecol. 11, 11-17.
- Eschenbach, DA., 1989, bacterial vaginosis: emphasis on upper genital tract complications, Obstet Gynecol Clin North Am. 16(3), 593-610.
- Eschenbach, DA., Hillier, S., Critchlow, C., Stevens, C., DeRouen, T., Holmes, KK., 1988, Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis, Am J Obstet Gynecol. 158, 819-828.
- Falagas, ME., Siakavellasb, E., 2000, *Bacteriodes*, *Prevotella*, and *Porphyromonas* species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options, Int J Antimicrob Agents. 15(1), 1-9.
- Famularo, G., Pieluigi, M., Coccia, R., Mastroiacovo, P., De Simone, C., 2001, Microecology, bacterial vaginosis and probiotics: perspectives for bacteriotherapy, Med Hypotheses. 56(4), 421-430.
- Feist, A., Sydler, T., Gebbers, JJ., Pospischill, A., Guscetti, F., 1999, No association of Chlamydia with abortion, J R Soc Med. 92, 237-238.
- Gardner, HL., Dukes, CD., 1955, *Haemophilus vaginalis* vaginitis, Am J Obstet Gynecol. 69(5) , 962-976.
- George, L., Granath, F., Johansson, AL., Anneren, G., Cnattingius, S., 2006, Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion, Epidemiology 17, 500-505.

- Gerçeker, D., 1999, Mycoplasma ve Ureaplasma. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi, Ş. (editör), Güneş Kitabevi, Ankara, s. 601-602.
- Govender, L., Hoosen, AA., Moodley, J., Sturm, AW., 1996, Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy, Int J Gynaecol Obstet. 55, 23-28.
- Greengard, JS., Sun X., Xu, X., 1994, Activated protein C resistance caused by Arg 506Gln mutation in factor Va, Lancet 343, 1361-1367.
- Hankey, G., Eikelboom, JW., 1999, Homocysteine and vascular disease, The Lancet 354(31), 407-413.
- Hay, PE., 2004, Bacterial vaginosis and miscarriage, Curr Opin Infect Dis. 17, 41-44.
- Hay, PE., Lamont, RF., Robinson D., Morgan, DJ., Ison C., Pearson, J., 1994, Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage, BMJ. 29, 295-298.
- Hillier, SL., Witkin, SS., Krohn, MA., Watts, DH., Kiviat, NB., Eschenbach, DA., 1993a, The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, Amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection, Obstet Gynecol. 81, 941-948.
- Hillier, SL., Krohn, MA., Rabe, LK., Klebanoff, SJ., Eschenbach, DA., 1993b, The normal vaginal flora H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women, Clin Infect Dis. 16(4), 273-281.
- Hillier, SL., Eschenbach, DA., 1986, Bacterial vaginosis: role of Mobiluncus species, IDN. 5(9), 65-68.
- Holst, E., Wathene, B., Hovelius, B., 1987, Bacterial vaginosis: microbiologic and clinical findings, Eur J Clin Microbiol. 6(5), 536-541.
- Imseis, HM., Greig, PC., Livengood, CH., Shunior, E., Durda, P., Erikson, M., 1997, Characterization of the inflammatory cytokines in the vagina during pregnancy and labor and with bacterial vaginosis, J Soc Gynecol Invest. 4(2), 90-94.
- Jarosik, GP., Land, CB., 2001a, Binding of heme by *Gardnerella vaginalis*, J Basic Microbiol. 41(1), 37-43.
- Jarosik, GP., 2001b, Identification of a *Gardnerella vaginalis* hemoglobin-binding protein, Curr Microbiol. 42, 49-52.
- Jarosik, GP., 2000, Binding of catalase by *Gardnerella vaginalis*, FEMS Microbiol Lett. 190, 191-194.



- Jenkins, C., Roberts, J., Wilson, R., MacLean, MA., Shilito, J., Walker, JJ., 2000, Evidence of a T(H) 1 type response associated with recurrent miscarriage, *Fertil Steril.* 73, 1206-1208.
- Kafkas, S., Kadıköylü, G., 2005, Gebelik ve kalıtsal trombofili, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 6(2), 43-50.
- Karamova, AE., Polyakov, AV., Komarova, NV., 2004, Detection of mutant *Mycoplasma hominis* strains resistant to 16-membered macrolide antibiotic josamycin in clinical samples, *Bull Exp Biol Med.*, 137(5), 483-484.
- Karamürsel, BS., 2004, Tekrarlayan gebelik kaybı. Kadın Hastalıkları ve Doğum: tanı ve tedavi. Günalp, GS., Tuncer, ZS., (editörler), Pelikan Yayınları, Ankara, s. 61-74.
- Kesmodel, U., Wisborg, K., Olsen, SF., Henriksen, TB., Secher, NJ., 2002, Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion, *Alcohol and Alcoholism* 37(1), 87-92.
- Kıyan, M., 1999, Anaerob, gram pozitif, gram negatif basil ve koklar. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi, Ş. (editör), Güneş Kitabevi, Ankara. s. 656-663.
- Klein, RD., Greary, TG., Gibson, AS., 1999, Reconstitution of a bacterial/plant polyamine biosynthesis pathway in *Saccharomyces cerevisiae*, *Microbiology* 145, 301-307.
- Koltan, S., 2007, Habitüel abortusun araştırılması ve tedavisi, *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 3(5), 32-38.
- Koneman, EW., Allen, SD., Janda, WM., Schreckenberger, PC., Winn, WC., 1997, *Diagnostic microbiology*, Lippincott, 687, 749p.
- Koss, GL., 1992, *Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases*, volume I, J.B. Lippincott Company, 112, 334-354p.
- Koumans, EH., Kendrick, JS., 2001, Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis, *Sex Transm Dis.* 28(5), 292-297.
- Koyuncu, FM., Tamay, AG., 2007, Spontan abortuslar; etiyoloji: fetal faktörler, *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 3(5), 7-11.
- Krohn, MA., Hillier, SL., Eschenbach, DA., 1989, Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women, *J Clin Microbiol.* 27(6), 1266-1271.
- Kurki, T., Sivonen, A., Renkonen, OV., Savia, E., Ylikorkala, O., 1992, Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome, *Obstet Gynecol.* 80(2), 173-177.

- Leitich, H., Kiss, H., 2007, Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 21(3), 375-390.
- Livengood, CH., 2009, Bacterial vaginosis: an overview for 2009, *Rev Obstet Gynecol.* 2(1), 28-37.
- Livengood, CH., Thomason, JL., Hill, GB., 1990, Bacterial vaginosis: diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy, *Am J Obstet Gynecol.* 163, 515-520.
- MacLean, MA., Wilson, R., Jenkins, C., Miller, H., Walker, JJ., 2002, Interleukin-2 receptor concentrations in pregnant women with a history of recurrent miscarriage, *Hum Reprod.* 17, 219-220.
- Magon, T., Kluz, S., Chrusciel, A., Obrzut, B., Skret, A., 2005, The PCR assessed prevalence of *Chlamydia trachomatis* in aborted tissues, *Med Wieku Rozwoj.* 9, 43-48.
- Mashburn, J., 2006, Etiology, diagnosis, and management of vaginitis, *J Midwifery Womens Health.* 51, 423-430.
- Mastrobattista, JM., Bishop, KD., Newton, ER., 2000, Wet smear compared with gram stain diagnosis of bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women, *Obstet Gynecol.* 96(4), 504-506.
- Matijasevich, A., Barros, FC., Santos, IS., Yemini, A., 2006, Maternal caffeine consumption and fetal death: a case-control study in Uruguay, *Paediatr Perinat Epidemiol.* 20, 100-109.
- Mazzulli, T., Simor, AE., Low, DE., 1990, Reproducibility of interpretation of gram stained vaginal smears for the diagnosis of bacterial vaginosis, *J Clin Microbiol.* 28, 1506-1508.
- Mikamo, H., Sato, Y., Hayasaki, Y., Hua, YX., Tamaya, T., 2000, Vaginal Microflora in healthy women with *Gardnerella vaginalis*, *J Infect Chemother.* 6, 173-177.
- Mitchell, MD., Dudley, DJ., Edwin, SS., Schiller, SL., 1991, Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidual cells, *Eur J Pharmacol.* 192, 189-191.
- Morris, M., Nicoll, A., Simms, I., Wilson, J., Catchpole, M., 2001, Bacterial vaginosis : a public health review, *Br J Obstet Gynaecol.* 108, 439-450.
- Murray, PR., Baron, EJ., Pfaller, MA., Tenover, FC., Tenover, RH., 1999, *Manuel of clinical microbiology*, ASM Press, Washington, 1108-1127p.
- Nelson, DB., Bellamy, S., Odibo, A., Nachamkin, I., Ness, RB., Taylor, LA., 2007,

Vaginal symptoms and bacterial vaginosis (BV): how useful is self-report?  
Development of a screening tool for predicting BV status, *Epidemiol Infect.* 135, 1369-1375.

Ness, RB., Hillier, SL., Richter, HE., Soper, DE., Stamm, C., McGregor, J., Bass, DC., Sweet, RL., 2002, Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina, *Obstet Gynecol.* 100(4), 765-772.

Nieves, B., 1999, Bacterial vaginosis, *Anaerobe* 5, 343-345.

Noyan, A., 2004, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji 14. Baskı, Meteksan A.Ş., Beytepe, Ankara, 704-728s.

Nugent, RP., Krohn, MA., Hillier, SL., 1991, Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation, *J Clin Microbiol.* 29(2), 297-301.

Nybo, AM., Wohlfhart, J., Christens, P., Olsen, J., Melbye, M., 2000, Maternal age and fetal loss: population based register linkage study, *BMJ.* 320, 1708-1712.

Oakeshott, P., Hay, P., Hay, S., Steinke, F., Rink, E., Kerry, S., 2002, Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study, *BMJ.* 325, 1334.

Oates-Whitebread, RM., Haas, DM., Carrier, JAK., 2005, Progestogen for preventing miscarriage, *The Cochrane Library*, issue 4.

Obata-Yasuoka, M., Ba-Thein, W., Hamada, H., Hayashi, H., 2002, A multiplex polymerase chain reaction-based diagnostic method for bacterial vaginosis, *Obstet Gynecol.* 100(4), 759-764.

Olczaka, T., Simpson, W., Liu, X., Genco, CA., 2005, Iron and heme utilization in *Porphyromonas gingivalis*, *FEMS Microbiol Rev.* 29(1), 119-144.

Ostaszewska-Puchalska, I., Wilkowska-Trojnieł, M., Zrodowska-Stefanow, B., Knapp, P., 2005, *Chlamydia trachomatis* infections in women with adverse pregnancy outcome, *Med Wieku Rozwoj.* 9, 49-56.

Owen, MK., Clenney, TL., 2004, Management of vaginitis, *American Family Physician* 70(11), 2125-2132.

Özgüven, FT., 2007, Abortus; düşüklükler: sınıflandırma, genel bilgiler ve klinik tablo, *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 3(5), 1-6.

Parazzini, F., Bocciolone, L., La Vecchia, C., Negri, E., Fedele, L., 1990, Maternal and paternal moderate daily alcohol consumption and unexplained miscarriage, *Br J Obstet Gynaecol.* 97, 18-22.

- Penta, M., Lukic, A., Conte, MP., Chiarini, F., Fioriti, D., Longhi, C., Pietropaolo, V., 2003, Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy, *New Microbiol.* 26, 329-337.
- Perez-Medina, T., Bajo-Arenas, J., Salazar, F., Redondo, T., Sanfrutos, L., Engels, V., 2005, Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study, *Hum Reprod.* 20(6), 1632-1635.
- Polland, BJ., Miller, JR., Haris, M., Livingston, J., 1981, Spontaneous abortion: a study of 1961 women and their abortuses, *Acta Obstet Gynecol Scand.* 102, 1.
- Poort, SR., Rosendaal, FR., Reitsma, PH., 1996, A common genetic variations in the 3' untranslated region of prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis, *Blood*, 88, 3698-3703.
- Proctor, JA., Haney, AF., 2003, Recurrent first trimester pregnancy loss is Associated with uterine septum but not with bicornuate uterus, *Fertil Steril.* 80(5), 1212-1215.
- Pybus, V., Onderdonk, AB., 1999, Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis, *Microbes Infect.* 1, 285-292.
- Ralph, SG., Rutherford, AJ., Wilson JD., 1999, Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study, *BMJ.* 319, 220-223.
- Rai, R., Backos, M., Rushworth, F., Regan, L., 2000, Polycytic ovaries and Recurrent miscarriage: a reappraisal, *Hum Reprod.* 15, 612-615.
- Rana, A., Pradhan, N., Gurung, G., Singh, M., 2004, Induced septic abortion: a major factor in maternal mortality and morbidity, *J Obstet Gynaecol Res.* 30(1), 3-8.
- Rastogi, S., Salhan, S., Mittal, A., 2000, Detection of Chlamydia trachomatis Antigen in spontaneous abortions. Is this organism a primary or secondary indicator of risk?, *Br J Biomed Sci.* 57, 126-129.
- Regan, L., Braude, PR., Trembath, PL., 1989, Influence of post reproductive performance on risk of spontaneous abortion, *BMJ.* 299, 541-545.
- Rey, E., Kahn, SR., David, M., Shrier, I., 2003, Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta analysis, *Lancet* 361, 901-908.
- Ridker, PM., Miletich, JP., Buring, JE., 1998, Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss, *Ann Intern Med.* 128, 100-103.

- Robertson, L., Wu, O., Greer, I., 2004, Thrombophilia and adverse pregnancy outcome, *Curr Opin Obstet Gynecol.* 16, 453-458.
- Romero, R., Avila, C., Santhanam, U., Sehgal, P., 1990, Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor, *J Clin Invest.* 85, 1392-1400.
- Rottini, G., Dobrina, A., Forgiarini, O., Nardon, E., Amirante, GA., Patriarca, P., 1990, Identification and partial characterization of a cytolytic toxin produced by *Gardnerella vaginalis*, *Infect Immun.* 58(11), 3751-3758.
- Schreckenberger, PC., 1992, Diagnosis of bacterial vaginosis by Gram-stained smears, *Clinical Microbiology Newsletter* 14(16), 126-128.
- Schwebke, JR., 1999, Diagnostic methods for bacterial vaginosis, *Int J Gynecol Obstet.* 67, 21-23.
- Schwebke, JR., Hillier, SL., Sobel, JD., McGregor, JA., Sweet, RL., 1996, Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis, *Obstet Gynecol.* 88(4), 573-576.
- Scolea, LJ., Dryja, DM., Dillon WP., 1984, Recovery of *Gardnerella vaginalis* from blood by the quantitative direct plating method, *J Clin Microbiol.* 20(3), 568-569.
- Scotchie, JG., Fritz, MA., 2006, Early pregnancy loss, *Postgrag Obstet Gynecol.* 26(15), 1-7.
- Scott, TG., Curan, B., Smyth, CJ., 1989, Electron microscopy of adhesive interactions between *G.vaginalis* and vaginal epithelial cells, McCoy cells and human red blood cells, *J Gen Microbiol.* 135, 475-480.
- Sekowska, A., Bertin, P., Dauchin, A., 1998, Characterization of polyamine synthesis pathway in *Bacillus subtilis*, *Mol Microbiol.* 29, 851-858.
- Shopova, E., 2003, Hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in healthy women and in women with bacterial vaginosis, *Akush Ginekol.* 42(1), 12-15.
- Sobel, JD., 1993, Candidal vulvovaginitis, *Clin Obstet Gynecol.* 36(1), 153-165.
- Sobel, JD., Schneider, J., Kaye, D., Levinson, ME., 1981, Adherence of bacteria to vaginal epithelial cells at various times in the menstrual cycle, *Infect Immun.* 32(1), 194-197.
- Spiegel, CA., 1991, Bacterial vaginosis, *Clin Microbiol Rev.* 4(4), 485-502.
- Spiegel, CA., Amsel, R., Holmes, KK., 1983, Diagnostic of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid, *J Clin Microbiol.* 18(1), 170-177.
- Spiegel, CA., Amsel, R., Eschenbach, DA., Schoenknecht, F., Holmes, KK., 1980, Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis, *N Eng J Med.* 303, 601-606.

- Sturm, WA., 1989, Chemotaxis inhibition by *Gardnerella vaginalis* and succinate producing vaginal anaerobes: composition of vaginal discharge associated with *G. vaginalis*, Genitourin Med. 65, 109-112.
- Sunder-Plassmann, G., Fodinger, M., Buchmayer, H., 2000, Effect of high dose Folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients, J Am SocNephrol. 11, 1106-1116.
- Thomason, JL., Gelbart, SM., Scaglione, NJ., 1991, Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy, Am J Obstet Gynecol. 165, 1210-1217.
- Todorova, K., Ivanov, S., Genova, M., 2006, Selenium and glutathion peroxidase enzyme levels in diabetic patients with early spontaneous abortions, Akush Ginekol. 45, 3-9.
- Tokyol, Ç., Aktepe, O., Cevrioğlu, A., Altındış, M., Dilek, F., 2004, Bacterial vaginosis: comparison of Pap smear and microbiological test results, ModernPathology 17,857-860.
- Tuncer, ZS., 2004, Abortus. Kadın Hastalıkları ve Doğum: tanı ve tedavi, Günalp, GS., Tuncer, ZS. (editörler), Pelikan Yayınları, Ankara,s. 395-401.
- Ürünsak, İF., Ünal, E., Güzel, AB., Kadayıfçı, O., 2007, Septik abortus, Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 3(5), 25-31.
- Wang, J., 2000, Bacterial vaginosis, Prim Care Update Ob/Gyns. 7(5), 181-185.
- water.me.vccs.edu
- Wilcox, AJ., Weinberg, CR., O'Conner, JF., 1988, Incidence of early loss of pregnancy, N Engl J Med. 319, 189-194.
- www.mdconsult.com
- Yıldız, A., Onan, MA., 2001, Erken gebelik problemleri ve düşükler. Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, Beksaç, S., Demir, N., Koç, A., Yüksel, A. (editörler), Nobel yayınları,Ankara, s. 1076-1085.
- Zarakolu, P., Hodoglugil, NS., Aydın,F.,Tosun, I., Gozalan, A., Unal, S., 2004, Reliability of interpretation of gram-stained vaginal smears by Nugent's scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis, Diagn Microbiol Infect Dis. 48, 77-80.
- Zariffard, MR., Saifuddin, S., Sha, BE., Spear, GT., 2002, Detection of bacterial vaginosis-related organisms by real-time PCR for Lactobacilli, *Gardnerella vaginalis* and *Mycoplasma hominis*, FEMS Immunol Med Microbiol. 34, 277- 281.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Gözde Işık  
**Doğum Yeri:** İstanbul  
**Doğum Tarihi:** 1982  
**Medeni Hali:** Bekar  
**E-mail:** goz4isik@yahoo.com

### Eğitim ve Akademik Durumu:

**Lise:** 1996-2000 Kabataş Anadolu Lisesi  
**Lisans:** 2001-2006 H.Ü., Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü  
**Yüksek Lisans:** 2007- 2010 H.Ü. Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü  
**Yabancı Dil:** İngilizce

## **AKADEMİK AKTİVİTELER**

### **1.Yazılı ve Sözlü Bildiriler**

#### **1.1 Makaleler**

1. Işık, G., Demirezen, Ş., Bekşaç, MS., 2008, Tümör nekroz faktör ve servikal kanser bağlantısı, The Turkish Journal of Scientific Reviews, 1(2), 55-66.
2. Işık, G., Küçük, A., Demirezen, Ş., Haşçelik, G., Beksaç, MS., 2010, The association of bacterial vaginosis with gynecologic complaints and clinical data, GORM, (Baskı aşamasında)

#### **1.2 Sözlü Bildiler**

1. Işık, G., Demirezen, Ş., Haşçelik, G., Beksaç, MS., Serviko-vajinal yaymalarda Clue cell-eritrosit ilişkisi, 4. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 26-29 Mart 2009, Ankara

### **2.Kongreler**

1. 19. Ulusal Biyoloji Kongresi, 23-27 Haziran 2008, Trabzon
2. IV. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 26-29 Mart 2009, Ankara
3. First International Conference Cancer Immunotherapy and Immunomonitoring, CITIM, 18-21 May 2009, Kiev, Ukraine
4. IV. Kök Hücre Sempozyumu, TÜBA, 26-27 Haziran 2009, Ankara
5. Servikal Sitoloji Çalıştayı, Sitopatoloji Derneği, 13-14 Şubat 2010, Ankara