

**BAKTERİYEL VAJİNOZ'UN İNSAN SERVİKOVAJİNAL
ÖRNEKLERİNDE SİTOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**THE INVESTIGATION OF BACTERIAL VAGINOSIS IN
HUMAN CERVICOVAGINAL SAMPLES THROUGH
CYTOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL METHODS**

AYŞEGÜL KÜÇÜK

Hacettepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Biyoloji Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

2005

canım aileme...

BAKTERİYEL VAJİNOZ'UN İNSAN SERVİKOVAJİNAL ÖRNEKLERİNDE SİTOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

AYŞEGÜL KÜÇÜK

ÖZ

Çalışmamızda, bakteriyel vajinozun (BV) araştırılması için 200 hastadan alınan servikovajinal örnekler sitolojik ve mikrobiyolojik yöntemle incelenmiştir. Sitolojik yöntemle 200 hastanın 21'inde (%10.5) ipucu hücresi ve BV-ilişkili serbest kok ve kokobasillerin bulunduğu ancak laktobasil ve polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) görülmediği veya çok az olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulara sahip olan hastalar BV pozitif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, mikrobiyolojik yöntemle bu 21 hastanın 13'ünde *Gardnerella vaginalis* bulunduğu belirlenmiştir. BV pozitif olduğu belirlenen simirlerde, ipucu hücrelerinin zarında düzensizlikler ve sitoplazmik boşluklar olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, eritrositlerin ipucu hücreleri ile olan etkileşimi ışık mikroskopik olarak saptanmıştır.

Mikrobiyolojik yöntemde ise 200 hastanın 16'sından (%8) *Gardnerella vaginalis* izole edilmiştir. Bu 16 hastanın Gramla boyanan preparatında ipucu hücresi ve gram negatif kokobasiller bulunduğu ancak laktobasil bulunmadığı belirlenmiş ve bu hastalar BV pozitif olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca alınan örnekler %10'luk potasyum hidroksit (KOH=Whiff) ile test edilmiş ve pH değerleri ölçülmüştür. Araştırmamızdaki istatistiksel analizler Kikare ve Fisher Kesinlik testine göre yapılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda sitolojik ve mikrobiyolojik yöntemle elde edilen sonuçlar arasında BV enfeksiyonu açısından anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, simirde ipucu hücresi, serbest kokobasiller ve koklar bulunmasına karşın polimorfonükleer lökosit ve laktobasil görülmemesinin bakteriyel vajinoz açısından anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar sözcükler: Bakteriyel vajinoz, *Gardnerella vaginalis*, ipucu hücresi, BV-ilişkili mikroorganizmalar

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

THE INVESTIGATION OF BACTERIAL VAGINOSIS IN HUMAN CERVICOVAGINAL SAMPLES THROUGH CYTOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL METHODS

AYŞEGÜL KÜÇÜK

ABSTRACT

In this study, the cervicovaginal samples taken from 200 patients were evaluated for bacterial vaginosis (BV) by cytological and microbiological methods. Clue cell and BV-associated coccobacilli and cocci were found but polymorphonuclear leukocyte (PMNL) and lactobacilli were not seen in 21 of 200 (10.5 %) patients by cytological method. These patients were considered as BV positive. Also, *Gardnerella vaginalis* was detected in 13 of these 21 patients by the microbiological methods. In smears with BV, cytoplasmic cavitations and irregular cell membrane were observed on clue cells. Also, the interaction of erythrocytes with the clue cells were detected by the light microscopic examination.

By using the microbiological methods, *Gardnerella vaginalis* was isolated from 16 of 200 (8%) women. Clue cell and gram negative coccobacilli were seen abundantly and vaginal lactobacilli were not observed in gram stained preparations of these 16 patients. These samples also tested for the release of fishy odor with the addition of 10% KOH (potassium hydroxide) and the pH was measured. In this study, the statistical analysis was performed by Chi-square and Fisher's exact test. In statistical analysis, there was a significant association for bacterial vaginosis between the microbiological and cytological methods. The presence of clue cell, free coccobacilli and cocci in cervicovaginal smears and the absence of polymorphonuclear leukocyte and lactobacilli were also significant for bacterial vaginosis.

Key words: Bacterial vaginosis, *Gardnerella vaginalis*, clue cell, BV-associated microorganisms

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

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleőtirilmesinde büyük emeği olan ve her konuda desteklerini esirgemeyen sayın danıőmanım Prof. Dr. Şayeste Demirezen'e en içten teőekkürlerimi sunarım. Çalıőmanın yürütülmesinde büyük katkısı olan Sayın Prof. Dr. M.Sinan Beksaç'a, tezin gerçekleőtirilmesi için gerekli donanım ve olanakları sağlayan Sayın Prof. Dr. Gülően Haőelik, Sayın Dr. Serpil Erciő'e ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı alıőma grubuna teşekkür ederim.

Birlikte çalıőmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Dilek Kaya, Emine Korkmaz, Dilek zdağ, Orkide Dirlik'e ve Sayın Dr. Zehra Safi'ye teşekkür ederim.

Çalıőmalarım süresince büyük bir özveri ile beni destekleyen ve hep yanımda olan sevgili aileme ve Ebuzer eliker'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Normal vajen florası.....	3
2.1.1. Vajinal floranın korunmasında laktobasillerin rolü.....	4
2.2. Bakteriyel vajinozun tanımı.....	7
2.3. Tarihçe.....	8
2.4. Hastalığın gelişiminde rol oynayan etken mikroorganizmalar.....	10
2.4.1. <i>Gardnerella vaginalis</i>	10
2.4.2. <i>Mobiluncus</i> türleri.....	13
2.4.3. <i>Bacteroides</i> türleri.....	15
2.4.4. <i>Mycoplasma hominis</i> ve <i>Ureaplasma urealyticum</i>	17
2.4.5. <i>Peptostreptococcus</i> türleri.....	20
2.4.6. <i>Prevotella</i> türleri.....	21
2.4.7. <i>Porphyromonas</i> türleri.....	23
2.5. Etken mikroorganizmaların patojenik özellikleri.....	23
2.6. Bakteriyel vajinozun tanı kriterleri.....	29
2.6.1. Sitolojik kriterler.....	29
2.6.1.1. İpucu hücresi (Clue cell).....	29
2.6.1.2. Serbest kokobasiller.....	30
2.6.1.3. PMNL'lerin ve laktobasillerin görülmemesi.....	30
2.6.2. Klinik kriterler.....	31
2.6.2.1. Akıntının karakterizasyonu.....	31
2.6.2.2. KOH (Whiff) testi.....	32
2.6.2.3. Vajinal pH ölçümü.....	32
2.7. Bakteriyel vajinozun tanı metodları.....	32
2.7.1. Papanicolaou boyama metodu.....	33
2.7.2. Gram boyama.....	33
2.7.3. Taze inceleme.....	34
2.7.4. Kültür.....	34
2.7.5. Gaz-sıvı kromotografi.....	35
2.7.6. PCR (Polymerase Chain Reaction).....	35
2.7.7. Diğer metodlar.....	36
2.8. Bakteriyel vajinoz açısından risk taşıyan gruplar.....	37
2.8.1. RİA kullanımı.....	37
2.8.2. Vajinal yıkama.....	37
2.8.3. Seksüel aktivite.....	38
2.9. Bakteriyel vajinozun ilişkili olduğu patolojik durumlar.....	38
2.10. Tedavi.....	41
2.10.1. Antibiyotik kullanımı.....	41

2.10.2. Laktobasillerin kullanımı.....	41
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	43
3.1. Örneklerin alınması.....	43
3.2. KOH (Whiff) Testi.....	43
3.3. pH Ölçümü.....	44
3.4. Sitolojik yöntem.....	44
3.5. Mikrobiyolojik yöntem.....	44
3.5.1. Gram preparatların hazırlanması.....	44
3.5.2. Kültür.....	45
3.5.3. Hippurat testi.....	47
3.5.4. SPS (Sodium polyanethol sulphonate) disk testi.....	47
4. SONUÇLAR.....	48
4.1. Servikovajinal örneklerin sitolojik yöntemle incelenmesi ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	48
4.2. Servikovajinal örneklerin mikrobiyolojik yöntemle incelenmesi ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	57
4.3. Servikovajinal örneklerin KOH (Whiff) testi ile incelenmesi ve açıdan değerlendirilmesi.....	66
4.4. Servikovajinal örneklerde pH ölçümü ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	66
4.5. Klinik bilgiler ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	68
5. TARTIŞMA.....	71
6. KAYNAKLAR.....	80
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ:

ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
BBE	Bacteroides Bile Esculin
BV	Bakteriyel vajinoz
BV (+)	Bakteriyel vajinoz pozitif
BV (-)	Bakteriyel vajinoz negatif
°C	Celsius Grad
CC	Clue cell
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CO ₂	Karbondioksit
Gvh	<i>Gardnerella vaginalis</i> hemolitik ekzotoksini
HBT	Human blood bilayer Tween
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HPV	Human Papilloma Virus
IL-1 α	İnterleukin 1 α
IL-1 β	İnterleukin 1 β
IL-6	İnterleukin-6
kDa	Kilo Dalton
KOH	Potasyum hidroksit
NaCl	Sodyum klorür
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
NSV	Nonspesifik vajinit
OC	Oral kontraseptif
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PID	Pelvic Inflammatory Disease
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
RIA	Rahim içi araç
SPS	Sodium polyanethol sulfonate
SPSS	Statistical Package of Social Sciences
TNF	Tümör nekroz faktörü
VDM	Vaginal Defined Medium

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. Kokobasillerle (ok) kaplı olan ipucu hücresi (cc). (Papanicolaou x 1250).....	52
Şekil 4.2. Koklarla kaplı olan ipucu hücresi (cc) ve hücreyle sıkı bağlantıda olan eritrositler (Er). (Papanicolaou x 1250).....	52
Şekil 4.3. İpucu hücresinin görünümü (cc) ve etrafındaki boş alanlarda bulunan serbest kokobasiller (ok). (Papanicolaou x 1250).....	53
Şekil 4.4. Hücre sınırında içeri doğru girintiler gözlenen eritrositler (ok) ve çevrelerinde yoğunlaşmış serbest kokobasiller (ok başı). (Papanicolaou x 1250).....	53
Şekil 4.5. Epitel hücresinde (E) gözlenen multinuklesyon durumu (ok). (Papanicolaou x 1250).....	54
Şekil 4.6. Epitel hücrelerinde görülen sitoplazmik polimorfizm (ok). (Papanicolaou x 500).....	54
Şekil 4.7. Epitel hücreleri ve aralarında bulunan <i>leptothrix</i> (ok). (Papanicolaou x 500).....	55
Şekil 4.8. İpucu hücresi (cc), eozinofilik boyanmış <i>Trichomonas vaginalis</i> (Tv) ve hücrelerin aralarına dağılmış serbest kokobasiller. (Papanicolaou x 500).....	55
Şekil 4.9. <i>Candida albicans</i> hifi (ok) ve epitel hücresi (E). (Papanicolaou x 500).....	56
Şekil 4.10. <i>Candida albicans</i> (ok başı) blastosporu ve ipucu hücresi (cc) (ok). (Papanicolaou x 500).....	56
Şekil 4.11. Hücre zarında düzensizlikler (ok) ve sitoplazmik boşluklar (ok başı) gösteren, <i>G. vaginalis</i> (gram negatif kokobasiller) kaplı ipucu hücresi (cc) ve sitoplazmik boşluklar (Gram x 1250).....	61
Şekil 4.12. Gram negatif kokobasiller (ok) ve gram pozitif koklar (ok başı) bulunan ipucu hücresi. (Gram x 1250).....	61
Şekil 4.13. Gram negatif kokobasiller (ok başı) ve gram pozitif kıvrık kokobasiller (ok) görülen ipucu hücresi (cc). (Gram x 1250).....	62
Şekil 4.14. Gram pozitif kokobasillerle kaplı ipucu hücresi (cc) (Gram x 1250).....	62
Şekil 4.15. PMNL içinde gram negatif kokobasiller (ok) ve epitel hücresinin (E) sınırında yoğunlaşma gösteren gram negatif kokobasiller (ok başı). (Gram x 1250).....	63
Şekil 4.16. Hücre zarında içeri doğru girintiler (ok) gözlenen <i>G. vaginalis</i> 'le kaplı ipucu hücresi (cc). (Gram x 1250).....	63
Şekil 4.17. <i>Candida albicans</i> hifi (ok) ve boş alanlarda bulunan serbest kokobasiller. (Gram x 500).....	64
Şekil 4.18. PMNL'nin hücre sınırına uygun olacak şekilde kavis almış <i>Trichomonas vaginalis</i> (Tv) ve boş alanlarda görülen serbest kokobasiller. (Gram x 500).....	64
Şekil 4.19. Uygulanan hippurat testi sonucunda negatif kontrol (-), <i>G. vaginalis</i> pozitif (GV) ve pozitif kontrol (+) tüplerinin görünümü....	65

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. <i>Gardnerella vaginalis</i> 'in tanımlanan biyotipleri.....	10
Çizelge 2.2. <i>Gardnerella vaginalis</i> 'in fermentatif özellikleri.....	11
Çizelge 2.3. <i>Gardnerella vaginalis</i> 'in biyokimyasal özellikleri.....	12
Çizelge 2.4. <i>Mobiluncus</i> türlerinin özellikleri.....	13
Çizelge 2.5. Safraya dirençli <i>Bacteroides</i> türlerinin özellikleri.....	16
Çizelge 2.6. <i>Mycoplasma</i> türlerinin metabolizması ve insanda kolonize oldukları bölgeler.....	18
Çizelge 2.7. <i>Peptostreptococcus</i> türlerinin bulunduğu vücut bölgeleri ve klinik önemi.....	21
Çizelge 2.8. Pigmentsiz <i>Prevotella</i> türlerinin özellikleri.....	22
Çizelge 4.1. Hastaların Pap simirlerinin incelenmesi sonucunda elde edilen sitolojik bulgular.....	50
Çizelge 4.2. Hastaların Pap simirlerinin incelenmesi sonucunda hücrelerde görülen değişiklikler.....	51
Çizelge 4.3. İpucu hücresi saptanan BV (+) ve BV (-) hastalardaki bakteri morfotipleri ve gram özellikleri.....	59
Çizelge 4.4. Gramla boyanmış preparatların incelenmesiyle elde edilen mikroskopik bulgular.....	60
Çizelge 4.5. Sitolojik yöntemle elde edilen bulguların diğer yöntemlerle karşılaştırılması.....	67
Çizelge 4.6. Hastaların jinekolojik yakınmaları.....	69
Çizelge 4.7. Hastaların klinik bilgileri.....	70

1. GİRİŞ

Bakteriyel vajinoz (BV), vajinit olgularının hemen hemen yarısını oluşturan en yaygın vajinal enfeksiyonlardan biridir (Schreckenberger 1992; Wang, 2000). Enfeksiyon, vajinal laktobasillerin konsantrasyonunun azalması ve *G. vaginalis* ile diğer BV-ilişkili mikroorganizmaların vajinal ekosistemdeki konsantrasyonunun artması ile kendini göstermektedir (Aviles et al., 1999; Mastrobattista et al., 2000; Morris et al., 2001). BV-ilişkili mikroorganizmalar yüksek derecede adezyon yeteneğine sahiptir. Bu bakteriler vajinal epitel hücrelerinin üzerini tamamen kaplayarak ipucu hücresi adı verilen hücrelerin oluşmasına neden olurlar (Schreckenberger, 1992; Schwebke, 1999).

BV enfeksiyonunun özellikleri ve etken mikroorganizmalardan olan *G. vaginalis* ilk olarak 1955 yılında Gardner ve Dukes tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada, enfeksiyon için belirlenen tanı kriterleri; homojen vajinal akıntı, alınan örnekte mikroskopik olarak ipucu hücrelerinin görülmesi, pH'nın 4.5'den yüksek olması ve potasyum hidroksit (KOH=Whiff) testinde pozitif sonuç elde edilmesi olarak belirtilmiştir (Gardner and Dukes, 1955).

BV'nin patogenezinde rol oynayan etiyolojik ajanlar ortama bazı metabolitler salgılayarak vajinal ortamda biyokimyasal değişikliklere neden olmaktadır. Bu bakteriler, sahip oldukları dekarboksilaz enzimleri sayesinde aminoasitleri ve diğer bazı maddeleri aminlere dönüştürmektedir. Vajinal ortama verilen aminler nedeniyle pH daha da yükselmekte ve BV için tipik olan balık kokusu ortaya çıkmaktadır (Pybus and Onderdonk, 1999; Boskey et al., 1999; Famularo et al., 2001). Bu mikroorganizmalar ayrıca litik enzimler üreterek hücre lizisine ve hücre bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır (Calderas et al., 1999). Ayrıca BV-ilişkili mikroorganizmaların, prostoglandin ve sitokinlerin miktarındaki artışla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu maddelerin konsantrasyonundaki yükselmeden dolayı uterus kaslarındaki kontraksiyonların arttığı dolayısıyla erken doğum ve düşük gibi komplikasyonların meydana gelebildiği rapor edilmiştir (Imseis et al., 1997; Koumans and Kendrick, 2001). BV'nin ayrıca postpartum endometrit, amniyon sıvısı enfeksiyonu, erken dönem membran yırtılması ve pelviğin iltihabi

hastalıkları (PID) gibi diğer komplikasyonlardan da sorumlu olabileceği literatürde bildirilmektedir (Soper, 1999; Morris et al., 2001).

Araştırmamızın amacı; BV enfeksiyonunda, vajinal florada ve epitel hücrelerinde meydana gelen değişiklikleri saptamak ve yaygın olarak görülen bakteri morfoloşilerini mikrobiyolojik ve sitolojik yöntemle belirlemektir. Çalışmamızda ayrıca klinik bilgiler ve jinekolojik şikayetler ile BV arasında ilişki olup olmadığı da değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Vajen Florası

Vajen mukozası; skuamoz, keratinize olmayan epitel ile kaplı olup bu tabakanın kalınlığı salınan östrojen miktarına bağlı olarak değişir. Vajina duvarında salgı bezleri bulunmamaktadır. Vajinal sıvıda; %90-95 su, karbonhidratlar, inorganik ve organik tuzlar, yağ asitleri, lizozim, albuminler, immunoglobulinler, demir, lökositler, dökülen epitel hücreleri ve diğer makromoleküller bulunur. (Boris and Barbes, 2000)

Vajen florası, menopoz, ovulasyon ve gebelik gibi fizyolojik olaylarla değişebilen, içeriğinde çeşitli mikroorganizmaları doğal olarak bulunduran bir ortamdır. Florada hakim olan mikroorganizma laktobasillerdir (Overman, 1993; Vasquez et al., 2002). Bunun dışında normal vajen florasında yerleşip çoğalan başka mikroorganizmalar da vardır. Anaerop ve fakültatif mikroorganizmalar vajinal ortamda denge halinde bulunurlar. Anaerop bakteriler vajen salgısının 10^7 - 10^9 cfu/gr, fakültatif bakteriler ise 10^6 - 10^8 cfu/gr oranında bulunurlar. Bu bakteriler arasında fakültatif olanlar; *difteroidler*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, β hemolitik streptokoklar, *Ureaplasma urealyticum*'dur. Anaerop mikroorganizmalar ise; *Bacteroides* türleri, anaerobik streptokoklar (*Peptostreptococcus*), anaerop laktobasiller, *Clostridium*, *Mobilincus* türleri ve *Prevotella* türleri şeklinde sıralanmaktadır (Hill et al., 1984; Ustaçelebi, 1999; Wang, 2000).

Vajinal ekosistem yaşamın belli dönemlerinde sahip olduğu bakteriyel çeşitlilik ve bu bakterilerin konsantrasyonları açısından değişiklik göstermektedir. Doğumdan sonraki dönemde yenidoğan vajinasında yüksek oranda aerobik laktobasiller bulunur. Bu, anneden geçen östrojen nedeniyle ve birkaç hafta pH'nın asidik kalmasını sağlar. Daha sonra vajen pH'sı nötrleşir ve puberteye kadar koklar ve basillerin oluşturduğu karışık bir flora hakim olur. Pubertede aerobik ve anaerobik laktobasiller tekrar yüksek konsantrasyona ulaşır (Ustaçelebi, 1999). Bu laktobasiller glikojeni metabolize ederek laktik asit oluşturur ve pH'nın asidik özellik kazanmasını sağlar. (Boskey et al., 1999; Wang, 2000). Ayrıca pubertede streptokok, stafilokok, difteroid ve *E.coli* gibi bakterilerin floraya eklenmesi bu

asidik ortamın oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Asidik özellikteki vajinal pH, antibakteriyel özellikte olan ve lizozim içeren servikal mukusla beraber diğer mikroorganizmaların üremesini engelleyen bir bariyer oluşturur. Salgılanan servikal mukus, bakterilerin epitel hücrelerine yapışmasına karşı koyar. Laktobasillerin baskın olduğu vajinal ortam doğurganlık çağı süresince devam eder ancak menopoza girişle beraber laktobasil konsantrasyonu azalır ve karışık bir flora ortaya çıkar. Fertil dönemde vajen florasındaki fakültatif laktobasil oranının 10^7 - 10^8 cfu/g olduğu ve aerobik vajinal mikrofloranın %50-90'nını oluşturduğu bilinmektedir. (Jawetz et al., 1987; Hillier et al., 1993; Ustaçelebi, 1999)

Floradaki dengenin herhangi bir tetikleyici faktör ile bozulması patojen mikroorganizmaların bölgeye yerleşmesine ve vajinal infeksiyonların oluşmasına neden olabilmektedir. (Hill et al., 1983; Nieves, 1999). Rahim içi araç (RİA) ve oral kontraseptif kullanımı (OC), vajinanın yıkanması, kontrolsüz diyabet, seksüel aktivite ve sigara kullanımının vajen florasını etkilediği ve bazı bakterilerin kolonizasyon oranını artırdığı bilinmektedir. (Onderdonk et al., 1992; Schmid, 1999; Alnaif and Drutz, 2000; Calzolari et al., 2000; Tsanadis et al., 2002). Bazı bireylerde vajen bölgesinin, normalde perineum ve perianalde bulunan mikroorganizmaları içerdiği bunun da üriner kanal enfeksiyonlarına karşı hassasiyete ve dolayısıyla enfeksiyona yol açabileceği bildirilmiştir (Ustaçelebi, 1999). Ayrıca laktobasillerin antimikrobiyal ilaçlarla baskı altına alındığı durumlarda mantar ve bakterilerin artarak inflamasyona neden olduğu belirtilmiştir (Nieves, 1999).

2.1.1. Vajinal floranın korunmasında laktobasillerin rolü

Normal vajinal ekosistemde bulunan flora elemanları dinamik bir denge halinde bulunurlar. Bu ekosistemde baskın olan mikroorganizmalar ise laktobasillerdir. Fertil dönemdeki bireylerin vajen florasında bulunan Laktobasil türleri; *L.acidophilus*, *L.casei*, *L.fermenti*, *L.crispatus*, *L.jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. cellobiosus*'dur. Bu türler arasında vajinal ortamda en çok bulunanların *L.acidophilus*, *L. crispatus* ve *L.jensenii* olduğu rapor edilmiştir (Ustaçelebi, 1992; Famularo et al., 2001; Ocana and Nader-Macias, 2002; Tarnberg et al., 2002).

Bütün mikroorganizmalar yaşadıkları ortama metabolitlerini bırakırlar. Ortama bırakılan metabolitler floradaki diğer mikroorganizmalar üzerinde olumlu veya olumsuz etkilere neden olabilir. Örneğin; bir bakterinin metaboliti ortamda bulunan diğer bir bakteri tarafından substrat olarak kullanılabilir. Bakteri türleri arasında olumlu yöndeki bu etkileşime sinerjistik etki denmektedir. Diğer taraftan, bakteri türleri arasında birbirlerini olumsuz yönde etkileyecek bir ilişki varsa bu antagonistik etkileşim olarak isimlendirilmektedir. Vajinal floradaki laktobasiller de antagonistik özellikleri sayesinde patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engeller ve enfeksiyonlara karşı bariyer oluşturarak genital sistemi korurlar. Bu bakteriler antagonistik etkilerini iki temel mekanizma ile gösterirler. Bunlar;

- 1) Laktobasillerin, diğer patojen mikroorganizmaların epitel hücre reseptörlerine tutunmalarını engellemesi,
- 2) Laktobasillerin; laktik asit, hidrojen peroksit (H₂O₂), bakteriosin, bakteriosin benzeri maddeler ve biosümfaktanlar gibi antimikrobiyal maddeleri üretmesiyle gerçekleşir (Pybus and Onderdonk, 1999; Boris and Barbes, 2000; Famularo et al., 2001).

Laktobasillerin epitel hücrelerine yapışma özelliğiyle ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, laktobasillerin epitel hücre reseptörlerine yapışma eğiliminin, *Candida albicans* ve *Gardnerella vaginalis* gibi mikroorganizmalarinkinden daha fazla olduğu ve dolayısıyla epitel hücrelerine daha etkin bir şekilde bağlandığı rapor edilmiştir. Bu nedenle ortamda laktobasiller bulunduğu patojen mikroorganizmaların epitel hücre reseptörlerine tutunması engellenebilmektedir. Laktobasillerin epitel hücrelerine yapışmasının moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber mikroorganizmanın hücre duvarındaki karbonhidrat ve glikoproteinlerin bu olayda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (Reid, 1993; Boris and Barbes, 1998).

Vajinal ortamın korunmasında etkili olan diğer bir faktör de asidik pH'dır. Bu asidik pH, laktobasillerin ürettiği laktik asit ve yağ asitleri gibi metabolitler sayesinde korunmaktadır. Çünkü laktobasiller vajina çok katlı yassı epitel hücrelerinin glikojenini metabolize ederek laktik asit oluştururlar. Oluşan laktik asit diğer yağ asitleriyle beraber ortamın pH'sını 4-4,5 civarında tutar. Bu asidik pH ise

ortamdaki diğer mikroorganizmaların fazlaca üremesini engellemektedir. Vajinal floranın bu koşullar altında asidik pH'da tutulmasının ; *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* ve *Mobilincus* türleri gibi bazı mikroorganizmaların üremesini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Overman, 1993; Boris and Barbes, 2000; Famularo et al., 2001; Morris et al., 2001).

Vajinal florada en çok bulunan Lactobacillus türlerinin *L.acidophilus*, *L. crispatus* ve *L.jensenii* olduğu bilinmektedir. Bunlardan *L.crispatus* ve *L.jensenii* suşlarının %90'nının H₂O₂ üretme özelliğinde olduğu ancak *L.acidophilus* türünün ise daha az oranda H₂O₂ üretebildiği rapor edilmiştir. Üretilen H₂O₂, birçok bakteri, virüs ve fungi için inhibitör veya toksik olabilmekte ve onların üremesini engellemektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda bu türlerin kolonize olduğu vajinal ekosistemde BV enfeksiyonunun görülme sıklığının oldukça az olduğu belirlenmiştir (Boris and Barbes, 2000; Famularo et al., 2001).

Eschenbach ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise BV enfeksiyonu olan hastalarda H₂O₂ üreten vajinal laktobasillerin çok az oranda bulunduğu (% 6), buna karşın sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ise H₂O₂ üreten laktobasillerin çok yüksek oranda görüldüğü (%96) rapor edilmiştir. Diğer bir çalışmada da, asidik özellik gösteren ve H₂O₂ üreten laktobasillerin bulunduğu ortamda *Neisseria gonorrhoeae*'nin inhibe edilebildiği rapor edilmiştir (Eschenbach et al., 1989b; Zheng et al., 1994; Pybus and Onderdonk, 1999).

Laktobasiller, H₂O₂ ve laktik asitin yanısıra diğer bakterilerin üremesini baskılayan bakteriosin adı verilen maddeler üretmektedirler. Ayrıca laktobasillerin bakteriosinlere benzer özellikler taşıyan ancak yapıları tam olarak tanımlanmamış maddeler ürettiği de bilinmektedir. Bu maddelerin sadece fungusları değil, gram negatif ve gram pozitif bakterilerin büyük bir çoğunluğunun üremesini de inhibe ettiği bildirilmiştir. McGroarty ve Reid yaptıkları çalışmada, üropatojenik olan *E.coli* ve *Enterococcus* türlerinin üremesinin bakteriosin benzeri maddeler tarafından inhibe edildiğini rapor etmişlerdir (McGroarty and Reid, 1988; Pybus and Onderdonk, 1999).

Laktobasillerin ürettiği maddelerden bir diğeri de biosürfaktanlardır. Bunlar; glikolipitler, lipopeptidler, fosfolipidler, yağ asitleri ve lipopolisakkaritleri içermektedir. Biosürfaktanların temel fonksiyonu, su geçirmeyen maddelerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlamaktır. Buna ek olarak çeşitli bakterilere karşı antibiyotik özellik gösterdiği bilinmektedir. Velraeds ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, *Enterococcus faecalis*, *E.coli*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Candida albicans*'ın adezyon özelliğinin L.acidophilus'un ürettiği "surlactin" adı verilen bir biosürfaktan tarafından engellendiği rapor edilmiştir (Velraeds et al., 1998).

2.2. Bakteriyel vajinozun tanımı

Bakteriyel vajinoz özellikle fertil dönemdeki kadınlarda sıkça görülen en yaygın vajinal enfeksiyonlardan biridir. En belirgin klinik semptomları arasında vajinal akıntı ve kötü koku olmasına rağmen hastaların yarısına yakınında asemptomatik seyrettiği görülmektedir. Candidiasis ve Trichomoniasis gibi enfeksiyonlardan farklı olarak, bu enfeksiyonun meydana gelmesinde birden fazla ajanın rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu enfeksiyonun, doğal vajinal ekosistemde bulunan bakteri popülasyonunun BV lehine bozulması sonucu kendini gösterdiği ve vajinal ortamın asidik özelliğini kaybettiği bilinmektedir. Bu nedenle BV enfeksiyonu olan hastalarda vajinal pH'nın genellikle 4,5'dan büyük olduğu tespit edilmiştir (Biswas,1993; Schwebke, 1999; Wang, 2000).

Daha önceki yıllarda *Trichomonas vaginalis* gibi parazit, *Candida* gibi maya ve gonokok gibi enfeksiyon etkenleriyle oluşmayan vajinitlerin tümü "nonspesifik vajinit" (NSV) olarak isimlendirilmişti (Biswas, 1993). Daha sonra Gardner ve Dukes bu enfeksiyona "*Haemophilus vaginalis*" denilen bir bakterinin neden olduğunu belirleyerek bu enfeksiyona "*Haemophilus vaginalis vaginitis*" ismini vermişlerdir (Gardner and Dukes, 1955). Ancak hastalık etkeninin birden fazla olduğunun anlaşılması nedeniyle NSV terimi 1982 yılına kadar kullanılmaya devam edilmiştir.

Sonraki yıllarda, hastalığın etiyolojisinde sadece bakterilerin rol oynadığının kesinleşmesi ve enfeksiyon sırasında oluşan vajinal akıntıda nötrofil lökositlerin

görülmemesi nedeniyle BV terimi NSV'nin yerine kullanılmaya başlanmıştır (Spiegel et al., 1991; Biswas, 1993).

2.3. Tarihçe

Normal vajinal florada laktobasillerin varlığını ilk olarak 1892 yılında Alman bilimadamı Döderlein ortaya koymuştur. Bu nedenle, Lactobacillus genusunun üyesi olan bu bakterilere "Döderlein basilleri" de denmektedir (Döderlein, 1892). Daha sonra vajinal laktobasillerin klinik önemi Schröder tarafından yapılan çalışmada belirlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre 3 grup oluşturulmuştur. Birinci grubun simirlerinde vajinal laktobasillerin baskın olduğu ve dolayısıyla asidik bir vajinal sekresyonun bulunduğu gözlenmiştir. İkinci grupta vajinal laktobasillerin oranı azalırken çeşitli patojen mikroorganizmaların sayısının arttığı görülmüştür. Üçüncü grupta ise vajinal laktobasillerin bulunmadığı ancak birçok bakterinin baskın duruma geçtiği, böylece de bazik pH'ya sahip vajinal sekresyonun olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, laktobasil oranının düşmesiyle normal vajen florası kaybolmakta ve çeşitli bakteri morfotiplerinin oluşturduğu karışık bir flora kendini göstermektedir (Schröder, 1921). Daha sonra yapılan diğer çalışmalarda vajinal laktobasillerin oranındaki azalmanın BV açısından önemli bir kriter olduğu belirtilmiştir (Pybus and Onderdonk, 1999; Mastrobattista et al., 2000).

Gardner ve Duker 1955 yılında BV'nin bugünkü temelini oluşturacak tanı kriterlerini ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar o yıllarda hastalığın tanı kriterlerini; balık kokusundaki tipik akıntı, pH'nın 4,5'dan yüksek olması ve ipucu hücresi bulunması şeklinde belirlemişlerdir (Gardner and Duker, 1955). Araştırmacılar bu enfeksiyona neden olan bakteriyi tanımlamış ve kanlı besiyerinde üreyebilme özelliğinden dolayı etken mikroorganizmaya "*Haemophilus vaginalis*" adını vermişlerdir. Ancak yapılan araştırmalarda bu mikroorganizmanın *Haemophilus* cinsi içine dahil edilmiş olmasına rağmen bu cinse ait türlerin gereksinim duyduğu hemin ve NAD=Nicotinamide adenine dinucleotide faktörlerine ihtiyaç duymadığı belirlenmiştir. Bu sebeple daha sonra bakterinin ismi "*Corynebacterium vaginale*" olarak değiştirilmiştir. Sonraki yıllarda bakteriyile ilgili taksonomik çalışmalar devam etmiştir. Bu çalışmalarda *Corynebacterium vaginale*'nin katalaz negatif

olduğu, hücre duvarında teikoik asit ve arabinoz bulundurmaması nedeniyle *Corynebacterium* cinsi üyelerinden farklı olduğu belirlenmiştir. Bunun üzerine mikroorganizma yeniden isimlendirilerek Gardner'ın anısına "*Gardnerella vaginalis*" olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra etken mikroorganizmanın birden fazla olduğu belirlenmiş ancak ortaya konulan tanı kriterleri geçerliliğini korumaya devam etmiştir (Hillier, 1986; Morris et al., 2001).

Amsel ve ark. 1983 yılında BV tanı kriterlerini geliştirmiş ve gerekli olan dört kriterden üçünün sağlanması için yeterli olduğunu belirtmiştir (Amsel, 1983). Spiegel ve arkadaşları ise Gramla boyanmış yaymaların değerlendirilmesi için bir skollama sistemi geliştirmiş, bu sistem daha sonra Nugent ve ark. tarafından standardize edilmiştir (Spiegel et al., 1983; Nugent, 1991). Bu sistemde hastalar normal, BV pozitif ve ara dönem olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Değerlendirilen mikroorganizma morfotipleri ise üçe ayrılmıştır. Buna göre üç morfotip;

- 1) Gram pozitif basiller (Laktobasiller)
- 2) Gram negatif veya gram değişken küçük basiller (*G.vaginalis* ve *Bacteroides* türleri)
- 3) Gram değişken veya gram negatif, kıvrık basiller (*Mobiluncus*) olarak sıralanmaktadır.

Yaymaların incelenmesi sırasında belirli bir saha belirlendikten sonra bu üç değişkenden her biri sayılarak skollama sistemine gidilir. Saha başına hiç bakteri yoksa skor 0, 1'den az ise skor +1, 1-4 arasında ise skor +2, 5-30 arasında ise skor +3 ve 30'dan fazla ise skor +4 olarak kaydedilir. Her bakteri morfotipi için kaydedilen skorlar toplandığında değer 0-3 arası ise hasta normal, 4-6 arası ise ara dönemde, 7 ve üzeri ise BV pozitif olarak kabul edilmektedir (Nugent, 1991; Schreckenberger, 1992). Diğer tanı metodlarının yanısıra bu skollama sistemi de yaymaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Mastrobattista et al., 2000, Zarakolu ve ark., 2004).

2.4. Hastalığın gelişiminde rol oynayan etken mikroorganizmalar

2.4.1. *Gardnerella vaginalis*

Morfolojik olarak kokobasil tarzında, gram negatif veya gram değişken olarak görünürler. Boyutları 0.5 x 1-2 µm olan, hareketsiz, spor oluşturmeyen bakterilerdir. Bakteri DNA'sındaki G+C'nin %42-44 oranında olduğu belirlenmiştir (Greenwood and Pickett, 1980; Collee et al., 1989; Barrow and Feltham, 1993). Lipaz, β galaktozidaz ve hippurat hidrolizi üzerine yapılan çalışmalara dayanarak bu mikroorganizmanın 8 biyotipi tanımlanmıştır. Bunlar arasında en yaygın bulunanların biyotip 1,5 ve biyotip 6 olduğu belirlenmiştir (Çizelge 2.1)

Çizelge 2.1. *Gardnerella vaginalis*'in tanımlanan biyotipleri

	Biyotipler							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Lipaz	+	+	+	+	-	-	-	-
β galaktozidaz	+	-	-	+	-	+	-	+
Hippurat hidrolizi	+	+	-	-	+	+	-	-

(Piot et al., 1984)

Mikroorganizmanın taksonomik olarak yerinin belirlenmesi amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda hücre duvarı yapısı, gereksinim duyduğu maddeler ve gram boyanma özelliği incelenmiştir. Bakterinin hücre duvarı üzerine yapılan çalışmalarda gram boyanma özelliği tam olarak belirlenememiş, gram negatif veya gram pozitif olduğu tam olarak saptanamamıştır. Yapılan elektron mikroskopik çalışmalar, hücre duvarı yapısının gram pozitif mikroorganizmalara benzediğini, buna karşın hücre duvarının gram negatif bakterilerinkine benzer şekilde 3 tabakalı yapı gösterdiğini belirlemiştir. Ayrıca bakterinin hücre duvarında, gram pozitif mikroorganizmalar da olduğu gibi glutamik asit, alanin, glisin ve lizin bulunduğu, hidroksi formları olmayan heksadekanoik asit ve oktadekanoik asidi içerdiği belirlenmiştir. Ancak bakterinin gram negatif olduğu daha yaygın olarak kabul görmektedir (Catlin, 1992; Barrow and Feltham, 1993; Koneman et al., 1997). Bu çalışmalar sonucunda bakteri "*Gardnerella vaginalis*" olarak isimlendirilmiş ve *Gardnerella* cinsine dahil edilmiştir (Biswas, 1993).

G.vaginalis'in biyokimyasal özelliklerine bakıldığında; glukoz, maltoz, dekstrin ve nişastayı fermente ettiği ve asit ürettiği bilinmektedir. Reaksiyon sonucunda ise gaz oluşturmamaktadır (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. *G.vaginalis*'in fermentatif özellikleri

Karbonhidrat	Test sonucu
Galaktoz	+
Sükroz	+
Laktoz	-
Fruktoz	+
Riboz	+
Mannoz	+
Maltoz	+
Glukoz	+
Nişasta	+
Mannitol	-
Sorbitol	-
Ksiloz	-
Dekstrin	+

(Greenwood and Pickett, 1979'dan uyarlanmıştır).

Ayrıca mikroorganizma katalaz, oksidaz ve üreaz negatif olup sodyum hippuratu hidroliz edebilir. Sodyum hippuratu hidroliz etme özelliği bakteri için tanımlayıcı bir reaksiyon olması açısından önemlidir (Çizelge 2.3) (Barrow and Feltham 1993; Koneman et al., 1997).

Mikroorganizma fakültatif anaerobik katarakterdedir. %5-10 CO₂ içeren ortamda veya mumlu kavanozda daha iyi ürediği gözlenmiştir. Normal nutrient agarda üremediği için besiyerinin kan, serum veya nişasta gibi maddelerle zenginleştirilmesi gerekmektedir. İnsan veya tavşan kanlı agarda 24-48 saat inkübe edildikten sonra çapı 0,5'den küçük β hemolizli koloniler meydana getirir (Çizelge 2.3). Columbia-kolistin-nalidiksik asit, proteaz pepton 3, amfoterisin B, Tween 80 ve insan kanı içeren "Human blood bilayer Tween"(HBT) agar ile

kolistin, nalidiksik asit ve insan kanı içeren “V agar” *G.vaginalis* için seçici besiyeri olarak kullanılmaktadır. Bakteri bu besiyerlerinde β hemoliz yapmaktadır. Buna karşın at ve koyun kanlı agarda β hemoliz oluşturmaz. Yapılan çalışmalarda bakterinin Pepton-nişasta-dekstroz agarda da iyi ürediği gözlenmiştir. Bu besiyerinde 48 saat inkübe edildikten sonra koyu merkezli, beyaz-opak, 0,5-2 mm çapında, yuvarlak koloniler oluşturur. Mikroorganizmanın üreyebilmesi için optimum sıcaklık 35-37°C, optimum pH ise 6-7 'dir. (Dunkelberg et al., 1970; Scolea et al., 1984; Collee et al., 1989; Koneman et al., 1997).

Çizelge 2.3. *Gardnerella vaginalis* 'in biyokimyasal özellikleri

Biyokimyasal test	Reaksiyon
β hemoliz:	
İnsan veya tavşan kanlı agar	+
Koyun kanlı agar	-
HBT agar	+
MacConkey agarda üreme	-
Oksidaz	-
Katalaz	-
Üreaz	-
İndol	-
Hippurat hidrolizi	+
NAD gereksinimi	-
Hemin gereksinimi	-

(Koneman et al., 1997; Collee et al., 1989'dan uyarlanmıştır).

G.vaginalis; kolistin, gentamisin ve nalidiksik asitlere dirençli olduğundan bu maddeler mikroorganizmanın üremesi için seçici besiyerlerinde kullanılmaktadır. Buna karşın trimethoprim (5 μ g-disk), metronidazole (50 μ g-disk), sulfonamide (1mg-disk) karşı hassas olduğundan mikroorganizmanın tanımlanmasında bu maddelerin emdirildiği diskler kullanılmakta, inkübe edilen besiyerlerinde disk etrafında inhibisyon zonu gözlenmektedir. *G.vaginalis*'in duyarlı olduğu maddelerden bir diğeri de SPS (sodium polyanetholsulfonate)'dir. Bakterinin tanımlanmasında SPS diskleri kullanılabilir. Ayrıca mikroorganizma

NaCl'ye karşı hassas olduğundan %2 NaCl içeren besiyerinde üremediği bilinmektedir. (Collee et al., 1989; Koneman et al., 1997).

G.vaginalis, fertil dönemdeki kadınlarda normal vajinal mikrofloranın bir elemanıdır (Mikamo et al., 2000) Kadınların yaklaşık %50'sinin vajinal sekresyonundan izole edildiği rapor edilmiştir. Ayrıca çocukların %15'inin vajen bölgesinde yetişkinlerde ise her iki cinsin anorektal florasında bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca BV enfeksiyonu bulduran hastaların eşlerinin üretra bölgesinden alınan örneklerde de tespit edilmiştir. Mikroorganizmanın genital bölgelerin yanı sıra; kan, perinefrik abseler, farinks ve intra-abdominal sıvıdan da izole edildiği belirtilmiştir. (Barrow and Feltham, 1993; Koneman et al., 1997; Boskey et al., 1999).

2.4.2. *Mobiluncus* türleri

Morfolojik olarak gram değişken boyanan, çok sayıda subpolar kirpikler bulduran, hareketli, kıvrık, çomak şeklinde mikroorganizmalardır (Çizelge 2.4). Tek tek bulunabildikleri gibi zincir de oluşturabilirler. Hücre duvarı yapısı daha çok gram pozitif mikroorganizmalarla benzerlik göstermektedir. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan endotoksini buldurmazlar. DNA'nın G ve C oranının %49-52 olduğu bilinmektedir (Spiegel and Roberts, 1984; Hoeprich et al., 1986; Ustaçelebi, 1999).

Çizelge 2.4. *Mobiluncus* türlerinin özellikleri

Karakteristik özellikler	<i>M. curtisii</i>	<i>M.mulieris</i>
Uzunluk	1.7µm	2.9µm
Gram reaksiyonu	d	-
Hippurat hidrolizi	+	-
α-D-Galaktozidaz	+	-
Arginine hidrolizi	+	-
Prolin aminopeptidaz	+	+
α-D-Glukozidaz	+	+
β-D-Glukozidaz	-	-

d: Değişken (Barrow and Feltham, 1993)

Biyokimyasal özelliklerine bakıldığında, *Mobiluncus* türleri oksidaz ve katalaz negatiftir ve indol oluşturmazlar. Sakkarozu az oranda metabolize edebilirler dolayısıyla hafif sakkarolitiklerdir. Metabolik son ürünleri suksinik ve asetik asittir. Zorunlu anaerop olan bu bakterilerin bazı suşları laktik asit de oluşturabilir. (Hoeprich et al., 1986). Üremesi için gerekli olan optimum sıcaklık 33-37°C olup üretilmeleri güç olan mikroorganizmalardır. Nemli ortamda, %5 koyun kanlı besiyerinde, anaerop şartlarda 5 gün inkübe edildiğinde, 2-3 mm çapında, yarı şeffaf, renksiz, düzgün kenarlı koloniler oluşturur. Mikroorganizmanın kanlı, çukolata ve brucella agarda da ürediği bilinmektedir. Mikroorganizma için uygun selektif besiyeri; 10µg/ml kolistin veya 10µg/ml nalidiksik asit içeren kanlı agardır (Collee et al., 1989; Ustaçelebi, 1999).

Mobiluncus türleri antibiyotiklere duyarlılık açısından incelendiğinde ampicillin, penicillin, cefoxitin, clindamycin ve erythromycin'e duyarlı olduğu görülmüştür. Buna karşın *M. curtisi*'nin metronidazole dirençli olduğu ancak *M. mulieris*'in duyarlı olduğu belirlenmiştir (Spiegel et al., 1983).

Bakteri ilk olarak 1913 yılında postpartum emdometritli bir hastadan izole edilmiştir. Önceleri *Bacteroidaceae* ailesine dahil edilmiş ancak daha sonra *Actinomycetales* ailesi içine konmuştur. *Mobiluncus* genusu iki tür içermektedir;

1) *Mobiluncus curtisi*;

Boyutları 1.7x0.5 µm olup, gram değişken olarak boyanır. Hippurat ve arjinin hidroliz testlerinde pozitif sonuç vermektedir. Glikojen içeren ortamda az miktarda asetik asit üretmekte ancak daha çok suksinik asit oluşturmaktadır. Metronidazole dirençlidir.

2) *Mobiluncus mulieris*;

Boyutları 2.9x0.5 µm olup, gram negatif boyanan bakterilerdir. Hippurat ve arginine hidroliz testlerinde negatif sonuç verirler. Glikojen içeren ortamda asetik ve suksinik asit oluştururlar. Bazen az miktarda laktik asit de oluşturabilirler. Metronidazole duyarlıdırlar (Hoeprich et al., 1986; Carlone et al., 1986; Collee et al., 1989).

Mobiluncus türleri normal vajen florasında bulunabilen bakterilerdir. Bazı kaynaklarda bu bakterilerin normal vajen florasında %10'un altında bulunduğu, buna karşın BV enfeksiyonu olan hastalardan alınan vajinal örneklerde ise bu oranın %50-65'e kadar yükseldiği belirtilmiştir. Ayrıca *Mobiluncus*'ların insan rektumundan da izole edildiği bildirilmiştir (Spiegel and Roberts, 1984; Cristiano et al., 1989; Burns et al., 1992; Ustaçelebi, 1999).

Menolascina ve ark. yaptıkları çalışmada *Mobiluncus* türlerinin adezyon özelliğini ve sitopatik etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada *Mobiluncus* suşlarının %83'ünün HeLa hücrelerine etkin bir şekilde tutunduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca suşların HeLa hücreleri üzerinde sitopatik etki gösterdiğini rapor etmişlerdir (Menolascina et al., 1999).

2.4.3. *Bacteroides* türleri

Morfolojik olarak gram negatif basiller olarak görünen, sporsuz ve hareketsiz bakterilerdir (Brooks et al., 1995). Bu bakteriler zorunlu anaerob olup klinik örneklerden ilk izolasyonlarında kan, glukoz vb. gibi maddelerle zenginleştirilmiş besiyerlerine ihtiyaç duyarlar. Üremeleri için gerekli olan optimum sıcaklık 37°C, optimum pH ise 7'dir (www.emedicine.com/med/topic2945.htm; Ustaçelebi,1999).

Bacteroides cinsine ait türler klinik örneklerden en fazla izole edilen bakteriler arasında yer almaktadır. Bu grup safra bulunan besiyerlerinde üreme durumuna göre ikiye ayrılmaktadır. (Falagas and Siakavellasb, 2000).

1) Safraya dirençli *Bacteroides* türleri;

Safraya direnç gösteren *Bacteroides* türleri *Bacteroides fragilis* grubunu ve bunlara ek olarak *B.eggerthii* ile *B.slapchnicus*'u kapsamaktadır. *B. fragilis* grubu ise; *B.fragilis*, *B.distasonis*, *B.caccae*, *B.vulgatus*, *B.ovatus*, *B.merdae*, *B.stercoris*, *B.thetaitaomicron* ve *B.uniformis* türlerini içine almaktadır. Proteaz ve lipaz enzimlerine sahip olup şekerlerin çoğunu fermente ederler (Ustaçelebi, 1999; Falagas and Siakavellasb, 2000) (Çizelge 2.5).

B.fragilis grubu kanlı agarda, %10 CO₂ içeren ortamda 24-48 saat inkübe edildiklerinde 1-3mm çapında, opak, düzgün kenarlı, konveks, hemolizsiz, koloniler oluştururlar (Collee et al., 1989). Safraya dirençli *Bacteroides* türleri için BBE (Bacteroides Bile Esculin) agar kullanılmaktadır. Bu agar normalde parlak-sarı renkte olup bakterinin eskülini hidrolize etmesi nedeniyle kahverengiye dönüşür. Mikroorganizma bu besiyerinde düzgün kenarlı, yuvarlak, konveks, 1mm çapında koloniler oluşturur (Koneman et al., 1997; Ustaçelebi, 1999).

Çizelge 2.5. Safraya dirençli *Bacteroides* türlerinin özellikleri

Tür	Fermentasyon						
	İndol	Katalaz	Eskulin hidrolizi	Glukoz	Sükroz	Maltoz	Ramnoz
<i>B.fragilis</i>	-	+	+	+	+	+	-
<i>B.distasonis</i>	-	+	+	+	+	+	d
<i>B.caccae</i>	-	-	+	+	+	+	+(-)
<i>B.vulgatus</i>	-	-(+)	-	+	+	+	+
<i>B.ovatus</i>	+	-(+)	+	+	+	+	+
<i>B.merdae</i>	-	-(+)	+	+	+	+	+
<i>B.stercoris</i>	+	-	+(-)	+	+	+	+
<i>B.thetaiotaomicron</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>B.uniformis</i>	+	-(+)	+	+	+	+	-(+)
<i>B.splanchnicus</i>	+	-	+	+	-	-	-
<i>B.eggerthii</i>	+	-	+	+	-	+	+(-)

d: Değişken, +(-): Nadiren bazı suşlar negatif, -(+): Nadiren bazı suşlar pozitif (Ustaçelebi, 1999'dan uyarlanmıştır).

B.fragilis grubunun içerdiği türler normal bağırsak florasında bol miktarda bulunurken, kadınlarda genital bölgelerden daha az oranda izole edilmektedirler. Normal dışkının 1gr'da *B.fragilis* 10¹¹ sayıda bulunurken, *Lactobacillus* 10⁵⁻⁶, *Streptococcus* türleri 10⁶⁻⁷, *Enterobacteriaceae* 10⁷⁻⁸ sayıda bulunurlar (Rigottier-Gois et al. 2003, Brooks et al., 1995). Ağız boşluğu ve üst solunum yollarında ise nadir görülürler (Ustaçelebi, 1999). *Bacteroides fragilis* grubu içinde en patojenik olan tür *B.fragilis*'dir. Abdominal ve jinekolojik cerrahi ile ilgili operasyonlar

sonrasında meydana gelen enfeksiyonlarda ayrıca serebral apseler, akciğer apseleri ve yumuşak doku enfeksiyonlarını kapsayan durumlarda rol aldığı rapor edilmiştir (www.anaesthetist.com/icu/infect/bacteria/anaerobe/bfrag.htm; Collee et al., 1989).

B.fragilis grubundaki bakteriler β laktamaz enzimine sahip olup penisilin ve türevi olan antibiyotiklere ayrıca sefalosporin, kanamisin, vankomisin ve kolistine direnç gösterirler. Bununla beraber metronidazol, kloramfenikol ve β laktamaz enzimi inhibitörlerine hassasiyet gösterdiği bilinmektedir (www.emedicine.com/med/topic2945.htm, Ustaçelebi, 1999).

2) Safraya dirençsiz *Bacteroides* türleri;

Bu gruptaki mikroorganizmalar pigment oluşturan türler ve pigment oluşturmeyen türler olmak üzere iki gruba ayrılır. Safraya dirençsiz pigment oluşturmeyen *Bacteroides* türleri hareketsiz, küçük, gram negatif basillerdir. Bu gruptaki *B.capillosus*, *B.coagulans*, *B.orsythus*, *B.galacturonicus* ve *B.pectinophilus* türleri besiyerinde konveks koloniler oluştururken *B.gracilis* ve *B.urcolyticus* türleri besiyerinde çukur koloniler meydana getirmektedir (www.emedicine.com/med/topic2945.htm; Ustaçelebi, 1999). Bunlar sakkarozu metabolize etme özelliği olmayan ve katalaz negatif bakterilerdir. Bağırsaklarda ve ürogenital sistemde bunun yanısıra ağız boşluğu ve dişeti çatlaklarında bulunurlar (Finegold, 1995; Koneman et al., 1997; Falagas and Siakavellasb, 2000).

2.4.4. *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum*

Mycoplasma ve *Ureaplasma*lar hücre duvarları olmayan bakteriler olup, *Mollicutes* sınıfı içinde gruplandırılmışlardır. Anaerob bakterilerin gen delesyonuna uğraması sonucunda *Mollicutes* sınıfındaki bakterilerin oluştuğu kabul edilmektedir. Bilinen en küçük bakteriler bu sınıfta bulunmaktadır ve virüsler dünyasından Pox virüslerle aynı büyüklükte dirler. (www.emedicine.com/med/topic1540.htm; Brooks et al., 1995; Koneman et al., 1997; Ustaçelebi, 1999).

Mycoplasma generu 100'den fazla tür içermektedir. Bunlardan 13'ü insan vücudundan izole edilmiştir (Çizelge 2.6) (Koneman et al., 1997). Bunlar; *M.*

salivarium, *M. orale*, *M. buccale*, *M. faucium*, *M. lipophilum*, *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. fermentans*, *M. primatum*, *M. spermatophilum*, *M. pirum* ve *M. penetrans*'dir. Bu türler içerisinde *M. pneumoniae*, *M. hominis* ve *M. genitalium* önem taşımaktadır (Brooks et al., 1995; Murray et al., 1999; Uuskula and Kohl, 2002).

Çizelge 2.6. *Mycoplasma* türlerinin metabolizması ve insanda kolonize oldukları bölgeler

Tür	Kolonizasyon		Metabolizma	
	Orofarinks	Genitoüriner sistem	Glukoz	Arjinin
<i>M. salivarium</i>	+	-	-	+
<i>M. orale</i>	+	-	-	+
<i>M. buccale</i>	+	-	-	+
<i>M. faucium</i>	+	-	-	+
<i>M. lipophilum</i>	+	-	-	+
<i>M. pneumoniae</i>	+	-	+	-
<i>M. hominis</i>	+	+	-	+
<i>M. genitalium</i>	+?	+	+	-
<i>M. fermentans</i>	+	+	+	+
<i>M. primatum</i>	-	+	-	+
<i>M. spermatophilum</i>	-	+	-	+
<i>M. pirum</i>	?	?	+	+
<i>M. penetrans</i>	-	+	+	+

(Murray et al., 1999'dan uyarlanmıştır).

*Mycoplasma*ların hücre duvarı bulunmamasına karşın 3 tabakalı 8-10nm kalınlığında hücre membranları vardır. Bakterinin boyu 0.2-0.8 µm arasında değişir ve pleomorfik özellik gösterirler. Hücre duvarları olmadığı için penisiline dirençlidirler ancak tetracyclin ve erythromycin'e karşı hassasiyet gösterirler (Murray et al., 1999; Ustaçelebi, 1999).

*Mycoplasma*ların genomları oldukça küçük olduğundan nazlı üreyen bakterilerdir. Besiyerinde nükleik asit öncülerine ihtiyaç duyarlar (www.emedicine.com/med/topic2945.htm). Ayrıca ortamda 1-20 mg/lt protein bulunması gerekmektedir. Üremeleri için optimal ısı 37°C, optimal pH ise 6-8 civarındadır. Buna ek olarak üreme ortamının %5-10 CO₂ içermesi gerekmektedir (Ustaçelebi, 1999).

1) *Mycoplasma hominis*;

Mycoplasma türleri içerisinde genital organdan ve üriner sistemden en sık izole edilen mikroorganizmadır. *Mycoplasma hominis* dışında genitoüriner bölgeden izole edilen diğer *Mycoplasma* türleri ise; *M. genitalium*, *M. fermentans*, *M. primatum*, *M. spermatophilum* ve *M. penetrans*'dir. Sağlıklı bireylerin vajinal florasında *M. hominis*'in bulunduğu bilinmektedir (Murray et al., 1999; Uuskula and Kohl, 2002; Doh et al., 2004).

M. hominis besiyerinde 200-300 µm çapında koloniler oluşturur. Bakterinin DNA'sındaki G+C oranı %27-33 mol'dür. Biyokimyasal olarak arjinini hidrolize edebilir buna karşın glukoz ve mannozu kullanamaz (Murray et al., 1999; Ustaçelebi, 1999).

2) *Ureaplasma urealyticum*;

Ureaplasma genusunda *U. urealyticum* ile beraber 6 tür yer almaktadır. Bu türlerden; *U. diversum*, *U. gallorale*, *U. felinum*, *U. cati* ve *U. canigetalium*'un hayvanlardan izole edildiği bilinmektedir (Koneman et al., 1997; Yoon et al., 2003). *U. urealyticum* ise *M. hominis* gibi sıklıkla insan urogenital sisteminden izole edilen bakteriler arasındadır (Pybus and Onderdonk, 1999; Keane et al., 2000; Obata-Yasuoka et al., 2002; Domingues et al., 2003).

Bu türü *Mycoplasma*lardan ayıran en önemli özellik üreyi hidroliz edebilme yeteneğidir (Koneman et al., 1997). Gereksinim duydukları optimal ısı 37°C, optimal pH ise 6'dır. Mikroaerofilik özellikteki mikroorganizmalar olup %5-10 CO₂ içeren ortamda ürerler. Besiyerinde koloni boyutları 10-25 µm civarındadır. Gentamisin, kanamisin, streptomisin ve kloramfenikole duyarlıdır (Ustaçelebi, 1999).

2.4.5. *Peptostreptococcus* türleri

Zorunlu anaerop olan bu bakteriler morfolojik olarak gram pozitif koklar şeklinde görülürler (Riggio and Lennon, 2003; Brook, 2004). Bu bakterilerin üretilmesi için kullanılan besiyerleri Brucella agar ve Schaedler agardır. Besiyerine %5 koyun kanı, hemin, vitamin K ve Tween 80 konması bakterinin üremesini kolaylaştırmaktadır. Kolonilerin gözle görülür hale gelebilmesi için 48-72 saat inkübe edilmesi gerekmektedir (Brooks et al., 1995; Ustaçelebi, 1999).

Peptostreptococcus cinsi içinde yer alan türler; *P. anaerobius*, *P. assaccharolyticus*, *P. magnus* ve *P. tetradius*'dur. *Peptostreptococcus* türlerinin ağız, bağırsak ve vajen bölgesinden izole edildiği bildirilmiştir (Collee et al., 1989; Ustaçelebi, 1999; Limeres-Posse et al., 2003) (Çizelge 2.7). Bu türlerin BV enfeksiyonu olan hastalardan *Mobiluncus*, *G. vaginalis* ve *Bacteroides* gibi mikroorganizmalarla beraber izole edildiği bildirilmiştir. *Peptostreptococcus* türlerinin özellikle *Bacteroides* gibi anaerop bakterilerle etkileşime girerek cerahatli lezyonlara neden olabildiği belirtilmiştir (Brooks et al., 1995).

Çizelge 2.7. *Peptostreptococcus* türlerinin bulunduğu vücut bölgeleri ve klinik önemi

<i>Peptostreptococcus</i> türleri	Bulunduğu vücut bölgesi	Klinik önemi
<i>P. anaerobius</i>	Vajen, kolon	Abseler (pelvik, genital), osteomyelit, gingivit, periodontal hastalıklar
<i>P. asaccharolyticus</i>	Vajen	Vajinal akıntı, deri ve periton abseleri
<i>P. magnus</i>	Genital sistem, (nadiren diş çatlakları ve kolon)	Yara, periodontal hastalıklar, abseler (periton, ürogenital)
<i>P. tetradius</i>	Vajen	Vajinal akıntı, pürülan enfeksiyonlar

(Ustaçelebi, 1999'dan uyarlanmıştır).

2.4.6. *Prevotella* türleri

Ağız boşluğu, dişeti çatlakları ve vajen florasından izole edilen *Prevotella* türleri karın içi, pelvis, böbrek, akciğer ve baş, boyun ile ilgili enfektif durumlarda da tespit edilmektedir (Falagas and Siakavellasb, 2000; Sakamoto et al., 2005; Yoshida et al., 2005).

Bakteri, pigmentli ve pigmentsiz oluşuna göre iki gruba ayrılmaktadır;

1) Pigmentli *Prevotella*'lar;

Morfolojik olarak gram negatif kokobasiller olarak görülürler. Safraya duyarlı olan bu mikroorganizmalar sakkarozu parçalama özelliğine sahiptir (Gmür and Thurnheer, 2002). Metabolik faaliyetleri sonucunda son ürün olarak oluşan maddelerden büyük bir kısmı asetik ve suksinik asittir. Bu grubun CDC-anaerob kanlı agarda 37°C'de 3 hafta inkübe edildikten sonra pigmentli koloniler oluşturduğu bilinmektedir (Koneman et al., 1997). Pigmentli *Prevotella* türleri arasında ; *P.intermedia*, *P. corporis*, *P.melaninogenica*, *P. denticola* *P. loescheii* bulunmaktadır.

www.ltkronoberg.se/clv/mikro/KOMPEND/Anaerobkomp/TabPrevo.htm,

Shah and Collins, 1990; Wu et al., 1992; Bahar et al., 2005) (Bkz. Çizelge 2.8).

2) Pigmentsiz *Prevotella*'lar;

Bu gruptaki türler de pigmentli *Prevotella* türlerinde olduğu gibi sakkarozu metabolize eder ve safraya duyarlıdır. Morfolojik olarak kokobasil veya basil tarzında görünürler (Falagas and Siakavellasb, 2000; www.emedicine.com/med/topic2945.htm) (Çizelge 2.8).

Çizelge 2.8. Pigmentsiz *Prevotella* türlerinin özellikleri

Grup ve Tür	Fermentasyon					
	İndol	Jelatin	Eskulin hidrolizi	Glukoz	Sukroz	Laktoz
Proteolitik olanlar						
<i>P. bivia</i>	-	+	-	+	-	+
<i>P. disiens</i>	-	+	-	+	-	-
Pentozları fermente etmeyenler						
<i>P. oralis</i>	-	-	+	+	+	+
<i>P. buccalis</i>	-	-	+	+	+	+
<i>P. veroralis</i>	-	-	+	+	+	+
<i>P. oulora</i>	-	-	+	+	-	+
Pentozları fermente edenler						
<i>P. oris</i>	-	-	+	+	+	+
<i>P. buccae</i>	-	-	+	+	+	+
<i>P. heparinolytica</i>	+	-	+	+	+	+

+: Pozitif reaksiyon, -: Negatif reaksiyon

(Ustaçelebi, 1999'dan uyarlanmıştır).

Pigmentsiz *Prevotellalar* içinde genital sistem enfeksiyonları açısından önemli olan türler proteolitik grup içerisinde yer alan *P. bivia* ve *P. disiens*'tir. Ayrıca bu türlerin oral enfeksiyonlardan da az oranda izole edildiği bilinmektedir. *P. bivia* ve *P.*

disiens'in penisilin, aminopenisilin, sefalosporinleri de içeren β laktam grubu antibiyotiklere dirençli olduğu bilinmektedir (Koneman et al., 1997). Yapılan çalışmalarda *Prevotella* türlerinin BV enfeksiyonu olan hastalardan yüksek oranda izole edildiği rapor edilmiştir (Spiegel C A. 1991; Thomason J L. 1981; Smayevsky et al., 2001).

2.4.7. *Porphyromonas* türleri

Bu genus *Porphyromonas asaccharolytica*, *P. gingivalis*, *P. endodontalis* ve *P. levii* türlerini içermektedir. Bunların dışında hayvansal orjinli 8 tür daha bulunmaktadır, *Porphyromonas* cinsi şekerleri fermente edemez ve zorunlu anaerop özelliktedir. (Koneman et al., 1997; Lamont and Jenkinson, 1998; Ustaçelebi, 1999; Holt et al. 2000).

P. endodontalis ve *P. gingivalis*'in ağız boşluğunda bulunduğu ancak *P. asaccharolytica*'nın ürogenital sistem ve sindirim sisteminde bulunduğu bilinmektedir (Koneman et al., 1997; Hardham et al., 2005; Beikler et al., 2005). Ayrıca *P. gingivalis*'in düşük ağırlıklı doğum ve erken doğum eylemlerinde risk oluşturduğu rapor edilmiştir (Olczaka et al., 2004). *Porphyromonas levii*'nin ise BV enfeksiyonu olan hastalardan izole edildiği bununla beraber deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında da rolü olduğu bildirilmiştir (Koneman et al., 1997).

2.5. Etken Mikroorganizmaların Patojenik Özellikleri

Vajinal floradaki mikroorganizma popülasyonunun büyük bir çoğunluğunu laktobasiller oluşturmaktadır (Vasquez et al., 2002; Shopova, 2003). BV enfeksiyonunda, laktobasiller vajinal ekosistemdeki baskınlığını kaybetmekte ve yerini anaerop ve fakültatif anaerop olan mikroorganizmalar topluluğuna bırakmaktadır (Hillier et al., 1993; Donders et al., 2002). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda; antibiyotik kullanımı, hormonal değişiklikler, vajinal yıkama ve vajinal ilaç kullanımı gibi faktörlerin vajendeki laktobasil konsantrasyonunu etkilediği ve BV açısından önem taşıdığı ortaya konulmuştur. Ancak enfeksiyonun patogenezi tümüyle net olarak aydınlatılamamıştır (Wang, 2000; Ness et al., 2002).

BV, birçok bakterinin faaliyeti sonucunda kendini gösteren polimikrobiyal bir enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır (Aviles et al., 1999). BV enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen türler arasında; *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* türleri, *Bacteroides* türleri, *Prevotella* türleri, *Peptostreptococcus* türleri, *Porphyromonas* türleri, *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum* bulunmaktadır (Overman, 1993; Hillier et al., 1993; Mastrobattista et al., 2000; Morris et al., 2001). Yapılan çalışmalarda, *G. vaginalis* BV enfeksiyonu olan bireylerden % 90-98 oranında izole edilirken sağlıklı bireylerde bu oranın %40-50 civarında olduğu bildirilmektedir. Ayrıca BV enfeksiyonu olan hastaların vajinal ortamındaki anaerob bakteri konsantrasyonunun normal bireylere oranla 100-1000 kat fazla olduğu belirlenmiştir (Hoeprich et al., 1986; Nieves, 1999).

BV'nin oluşumunda birden fazla mikroorganizmanın etkin olduğu ilk kez Gardner ve Duker tarafından ortaya konulmuştur. Araştırmacılar, sağlıklı bireylerin gönüllü olarak katıldığı 2 çalışma grubu oluşturmuştur. BV enfeksiyonu olan hastalardan alınan vajinal materyal 15 kişiden oluşan ilk gruba, *G. vaginalis*'in saf kültürü ise 13 kişiden oluşan ikinci gruba inoküle edilmiştir. Çalışma sonucunda BV enfeksiyonu olan hastalardan alınan materyalin inoküle edildiği ilk grupta 11 kişide BV'nin oluştuğu, buna karşın ikinci grupta sadece 1 kişide BV'nin kendini gösterdiği görülmüştür. Bu sonuç, BV patogeneğinde *G. vaginalis*'in yanısıra başka mikroorganizmaların da etken rolü oynadığını ortaya koymuştur (Gardner and Duker, 1955). Bugüne kadar yapılan çalışmalar, etken mikroorganizmalar içinde en sık *G. vaginalis*'in izole edildiğini ancak enfeksiyonun meydana gelmesinde birden fazla mikroorganizmanın etken olduğunu belirtmektedir. Ancak bu mikroorganizmalardan birinin BV açısından kritik öneme sahip olup olmadığı tam olarak aydınlatılamamıştır (Hill et al., 1983; Thomassen et al., 1991; Hillier et al., 1993).

BV patogeneğinde olayların akışı vajinadaki laktobasil oranının azalmasıyla başlamaktadır. Laktobasil konsantrasyonundaki azalma vajinal pH'nın yükselmesine ve dolayısıyla vajinal ortamın bazik özellik kazanmasına neden olmaktadır. Bazı araştırmacılar, vajinal pH'daki bu artışın *G. vaginalis*'in üremesi için fırsat oluşturduğunu öne sürmektedir. Bu mikroorganizmanın vajinal kolonizasyonunun artması vajindeki oksijen konsantrasyonunun düşmesine

neden olmakta ve ortam anaerop hale gelmektedir. Oluşan anaerop ortam ise BV-ilişkili anaerop bakterilerin oranının artmasına yol açmaktadır (Nieves, 1999; Wang, 2000).

Bazı araştırmacılar, BV oluşumunda rol oynayan mikroorganizmaların metabolik faaliyetleri sonucunda salınan metabolitlerin vajinal ortamın biyokimyasal dengesinin değişmesinde etkili olduğunu bildirmektedirler. Vajinal ortamın dengesindeki bozulma ise etken mikroorganizmaların üreyip çoğalmasını olumlu yönde etkilemektedir. Böylece, BV-ilişkili mikroorganizmalar vajinal ekosistemi kendi yaşam olanakları açısından daha elverişli hale getirmektedir (Pybus and Onderdonk, 1999). Yapılan çalışmalar, hastalığın patogenezinde bu mikroorganizmalar arasındaki sinerjistik etkileşimin önem taşıdığını belirtmektedir. Ayrıca BV enfeksiyonu olan hastaların vajinal ekosistemlerinde yüksek konsantrasyonda bulunan aminlerin, vajinal pH'nın alkali özellik kazanmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir. Böylece yüksek vajinal pH'da daha iyi üreyebilen *G. vaginalis*'in kolonizasyon olasılığı artmaktadır. *G. vaginalis*'in metabolik ürünlerinin de anaerobik bakteriler tarafından kullanıldığı bilinmektedir. Dolayısıyla *G. vaginalis* ve anaerobik bakteriler arasında mutualist bir etkileşim kendini göstermektedir. Bu konuyla ilgili olarak Chen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; *G. vaginalis*'in saf kültürü hazırlanmış ve mikroorganizmanın aminositler, ketoasitler ve piruvat gibi maddeleri ortama saldığı tespit edilmiştir. Bu maddelerin BV-ilişkili anaerop bakteriler tarafından kullanılabilirdiği saptanmıştır (Chen et al., 1979; Spiegel et al., 1980).

Anaerop bakteriler sahip oldukları dekarboksilaz enzimleri aracılığıyla ornitin, arginin ve lizin gibi aminoasitleri metabolize ederler. BV oluşumunda etken olan bu mikroorganizmalar ornitin aminoasidinden, ornitin dekarboksilaz enzimi ile putressin oluşturmaktadır. Ayrıca arjinin dekarboksilaz, agmatin ureohidrolaz veya agmatin iminohidrolaz enzimlerini kullanarak arjinin aminoasidinden putressin oluşturabilirler (Sekowska et al., 1998; Klein et al., 1999). Bu reaksiyonlar sonucunda da spermin, spermidin, putressin, tiramin ve kadaverin gibi aminler oluşmaktadır. Buna karşın *G. vaginalis*'in saf kültüründe ise amin üretiminin olmadığı tespit edilmiştir. Ancak *G. vaginalis* anaerop bakterilerin üremesine ortam hazırlayarak amin oluşumuna dolaylı olarak katkıda bulunmaktadır. (Pybus and

Onderdonk, 1999; Famularo et al., 2001). BV'nin klinik belirtileri arasında olan balık kokusuyla tipik akıntının vajinal akıntı içerisindeki bu uçucu aminlerden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu koku, vajinal sıvıyla birkaç damla %10'luk KOH'un karıştırılması sonucunda daha belirgin hale gelmektedir (Famularo et al., 2001; Owen and Clenney, 2004).

BV-ilişkili mikroorganizmalardan hangisinin ne tip amin saldıgını belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda, BV enfeksiyonu olan hastalardan alınan örneklerle hazırlanmış olan karışık kültürlerin bulunduğu besiyerine metronidazol eklenmiştir. Bu durumda kadaverin üretiminin olmadığı, putressin üretiminin ise 10 kat azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuç, putressin ve kadaverin gibi uçucu aminlerin, metronidazole duyarlı anaerop bakteriler tarafından üretilmiş olabileceğini düşündürmüştür. Diğer taraftan tiramin miktarında değişiklik olmadığı için bu amin türünün metronidazole dirençli bakterilerin ürünü olduğu kabul edilmiştir (Chen et al., 1979). Ayrıca, BV patogeneğinde önemli olan ve anaerop bakteriler tarafından ortama salınan aminlerin dokuyu tahriş ederek vajinal epitelin ekfoliasyonunu ve vajinal akıntıyı artırdığı belirtilmektedir. Bu nedenle, BV enfeksiyonu olan hastaların vajinal ortamında yüksek konsantrasyonda bulunan uçucu aminlerin enfeksiyonun önemli belirtilerinden olan balık kokusuyla tipik yoğun vajinal akıntıya yol açtığı bildirilmiştir (Sobel, 1997). Bazı araştırmacılar, uçucu aminlerin vajinal mukozanın bütünlüğüne zarar vererek bariyer fonksiyonu görmesini engelleyebileceğini öne sürmektedir. Bu durum ise, BV enfeksiyonu olan hastalarda pelviğin iltihabi hastalığının (PID) görülme olasılığının artmasına yol açabilmektedir (Famularo et al., 2001).

BV enfeksiyonunda etken olan mikroorganizmalar arasındaki mutualist etkileşimin yanısıra bazı bakteri türleri arasında kommensal bir etkileşim olduğu bildirilmiştir. Bu konuyla ilgili olarak Pybus ve ark. *Peptostreptococcus anaerobius* ve *Prevotella bivia* türleri arasındaki kommensal etkileşimi ortaya koyan bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. *P. anaerobius*'un VDM (Vaginal Defined Medium) ortamında hazırlanan saf kültüründe üreme olmadığını buna karşın *P. anaerobius* ve *P. bivia*'nın VDM'de hazırlanan karışık kültüründe üremenin gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir. Bunun üzerine iki mikroorganizmanın arasındaki kommensal etkileşimin gerçekleşmesini sağlayan mekanizma araştırılmıştır. *P. bivia*'nın

metabolik faaliyetleri sonucunda bazı aminoasitler ürettiği ve bunlardan lösin aminoasidinin *P. anaerobius* tarafından kullanıldığı belirlenmiştir. Bu nedenle *P. bivia*'nın *P. anaerobius*'un üremesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu kabul edilmiştir. Ancak bu biyokimyasal yolun iki mikroorganizma arasındaki tek etkileşim yolu olmadığı, bunu destekleyen başka mekanizmaların da olabileceği tahmin edilmektedir (Pybus and Onderdonk, 1998). Ayrıca araştırmacılar yaptıkları diğer bir çalışmada da *G. vaginalis* ve *P. bivia* arasındaki etkileşimi incelemişlerdir. Bu çalışmada da *P. bivia*'nın metabolik faaliyetleri sonucunda amonyak ürettiği, üretilen amonyağın ise *G. vaginalis* tarafından kullanıldığı belirlenmiştir. Sonuç olarak; in vitro çalışmalarda *P.bivia* türünün *G. vaginalis* ve *P. anaerobius*'un üremesi üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Bu nedenle araştırmacılar *P. bivia* türünün vajendeki konsantrasyonunun sağlıklı bir vajinal ekosistem için önemli bir faktör olabileceği sonucuna varmışlardır (Pybus and Onderdonk, 1999).

BV'nin etken mikroorganizmaları arasındaki etkileşimi destekleyen diğer bir çalışma ise Hill ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, BV enfeksiyonu olan hastalara metronidazol ilacı verilmiş, tedavi öncesi ve sonrasında vajinal ortamda bulunan mikroorganizmaların konsantrasyonları ölçülmüştür. Metronidazol uygulamasından sonra ilaca duyarlı olan bakterilerin yanı sıra dirençli olan *M. hominis*'in oranında da azalma olduğu görülmüştür. Duyarlı olan bakteri türlerindeki azalmaya paralel olarak *M. hominis*'in konsantrasyonunun da azalması, bakteriler arasındaki pozitif etkileşimi doğrulamaktadır (Hill et al., 1985). Ayrıca Koutsky ve ark. *M. hominis*'in gram negatif bakterilerden *Bacteroides* türleri ile kommensal bir ilişki kurduğunu göstermişlerdir (Koutsky et al., 1983). Bu konuyla ilgili olarak yapılan diğer bir çalışmada ise vajinal ortamında *Mobiluncus* türleri bulunan bireylerde *M. hominis* ve *G. vaginalis* görülme olasılığının normal bireylere oranla daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Hillier et al., 1991).

Ter Steege ve ark. ise vajinal ortamdaki uçucu aminlerin konakçı immün cevabında aracı olan moleküller üzerindeki etkisini belirlemek üzere bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada; uçucu amin türevi olan sperminin, nitrat, nitrit ve interferon- γ gibi proinflamator aracı moleküllerin serumdaki seviyelerinde düşüşe neden olduğu, buna karşın antiinflamator sitokin interleukin-10 seviyesinde ise

yükselmeye yol açtığı saptanmıştır. Bu mekanizmanın BV enfeksiyonu olan hastalarda etkin bir immün cevabın oluşmasını engellediği düşünülmektedir (Ter Steege et al., 1999).

BV enfeksiyonu olan hastaların vajinal sekresyonlarının incelenmesi sonucunda; siyalidaz, hemolizin, prolidaz, lipaz, proteaz ve fosfolipaz A2 gibi litik enzimlerin konsantrasyonunun yüksek olduğu belirlenmiştir ve BV-ilişkili mikroorganizmaların bu tür enzimleri salgıladığı bilinmektedir (Cauci et al., 1998; Nieves, 1999; Smayevsky et al., 2001; Cauci et al., 2003). Bu litik enzimlerin epitel hücrelerinde değişime neden olduğu, özellikle ipucu hücresi adı verilen hücrelerde membranın düzensiz hale geldiği ve litik enzimlerin etkisi ile sitoplazmada kayıplar meydana geldiği ışık mikroskopik olarak gösterilmiştir (Demirezen, 2003a). Diğer bir çalışmada Cauci ve ark. *G. vaginalis*'in 59 kDA moleküler ağırlığında hemolitik bir ekzotoksin (Gvh) ürettiğini saptamışlardır. Araştırmacılar bu toksinin insan eritrositlerinde por oluşturabildiğini bildirmişlerdir (Cauci et al., 1993). Ayrıca BV enfeksiyonu bulunan hastalarda yüksek konsantrasyonda bulunan fosfolipaz A2, arakidonik asitin prostoglandinlere dönüşmesine neden olmaktadır. Oluşan prostoglandinler ise uterusun kaslarının kasılmasına ve servikal direncin kırılmasına yol açmaktadır. Bu da erken doğum, postpartum endometritis ve amniyotik sıvı enfeksiyonu gibi olaylara neden olabilmektedir (Nieves, 1999).

Rottini ve ark. ise yaptıkları çalışmada *G. vaginalis*'in bulunduğu kültür ortamına sitolitik bir toksin salgıladığını saptamışlardır. Bu sitolitik aktivitenin belirlenmesi için nişasta ve Tween 80 içeren besiyerinin önemli olduğunu belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar kültür ortamından moleküler ağırlığı 61-63 kDa olan bir protein izole ederek bu proteinin eritrositlere, endotelial hücrelere ve nötrofillere karşı litik aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Rottini et al., 1990).

BV enfeksiyonunda etken olan mikroorganizmaların patojenik özelliklerinden bir diğeri de demiri bağlayabilme yeteneğine sahip olmalarıdır. Yapılan çalışmalarda *G. vaginalis*'in demir içeren bileşiklere hücre yüzeyinde bulunan proteinler aracılığıyla bağladığı rapor edilmiştir. Fakat *G. vaginalis*'in demiri hücre içine alma mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Jarosik, 2000; Jarosik and Land, 2001a).

Literatürde BV-ilişkili mikroorganizmaların epitel hücrelerine yapışma yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir. Bakterilerin adezyon kabiliyeti, pH ve hormonal duruma göre değişiklik göstermektedir (Nieves, 1999). Scott ve ark. yaptıkları çalışmada, *G. vaginalis*'in epitel hücrelerine fibrillar bir dış örtü aracılığıyla tutunduğunu göstermişlerdir (Scott et al., 1989). Yapılan başka bir çalışmada ise ortam pH'sının yükselmesine bağlı olarak *G. vaginalis*'in epitel hücrelerine yapışma yeteneğinin de arttığı tespit edilmiştir (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).

2.6 Bakteriyel Vajinozun Tanı Kriterleri

2.6.1. Sitolojik Kriterler

2.6.1.1. İpucu Hücresi (Clue cell)

BV'nin önemli kriterlerinden biri olarak kabul edilen ipucu hücresi ilk kez Gardner ve Duker tarafından tanımlanmıştır (Gardner and Duker, 1955). Araştırmacılar, hücre sınırları belli olmayacak şekilde çok sayıda mikroorganizma ile kaplı olan epitel hücrelerine ipucu hücresi adını vermişlerdir (Biswas, 1993). Mikrobiyolojik olarak Gram boyama, sitolojik olarak da Papanicolaou boyama metodları ile boyanan preparatlarda olduğu gibi taze hazırlanan preparatlarda da ipucu hücrelerini görebilmek mümkündür (Schreckenberger, 1992; Schwebke, 1999; Cassisi et al., 2000). Tanının doğru verilebilmesi için epitel hücrelerinin sınırlarına odaklanarak, hücrenin üzerindeki mikroorganizma yoğunluğunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca ipucu hücresi üzerindeki mikroorganizmaların morfolojileri de immersiyon incelemesi ile not edilmelidir. Preparatta ipucu hücresi görülmesi BV tanısı açısından çok önemli bir kriterdir. Ancak bazı araştırmacılar laktobasillerle kaplı olan veya vakuollü olan hücrelerin ipucu hücresi ile karıştırılabileceğini bu nedenle mikroskop incelemesi sırasında dikkatli olunması gerektiğini bildirmişlerdir (Blackwell et al., 1993; Schnadig, 1989). Bazı kaynaklarda, pozitif tanının verilebilmesi için epitel hücrelerinin %20'sinin ipucu hücresi görünümünde olmasının gerektiği bildirilmiştir (Amsel, 1983; Schwebke et al., 1996; Morris et al., 2001).

2.6.1.2. Serbest Kokobasiller

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, BV tanısında önem taşıyan sitolojik kriterlerin; ipucu hücrelerinin varlığı, PMNL ve laktobasillerin görülmemesi olduğu rapor edilmiştir (Eltabbakh et al. 1995; Aviles et al., 1999; Famularo et al., 2001; Zarakolu ve ark., 2004). Ancak bu kriterlerin yanı sıra epitel hücrelerinin arasına dağılmış olan serbest kokobasillerin simirde bulutsu bir görünüm oluşturduğu ve bunun da BV tanısı açısından önemli olduğu bildirilmiştir. Diğer kriterlerin yanı sıra serbest kokobasillerin varlığının değerlendirilmesi de tanının desteklenmesi açısından önem taşımaktadır (Demirezen, 2003b).

2.6.1.3. PMNL ve Laktobasillerin Görülmemesi

BV hastalarının vajinal sekresyonlarında, normal vajen florasının korunmasını ve devamlılığını sağlayan laktobasillerin oranının azaldığı bilinmektedir (Overman, 1993; Shopova, 2003). Hillier ve ark. H_2O_2 üreten laktobasillerin normal bireylerde ve BV hastalarındaki oranını belirlemek üzere bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, normal bireylerin %61'inden H_2O_2 üreten laktobasil izole edilirken, ara grup olarak nitelendirilen bireylerde bu oranın %37'ye, BV hastalarında ise %9'a kadar düştüğü rapor edilmiştir. Araştırmacılar özellikle H_2O_2 üreten laktobasillerin vajinal ortamdaki patojenleri baskılayıcı rolüne değinmiş, H_2O_2 üretmeyen laktobasillerin patojenler üzerinde aynı etkiyi göstermediğini belirtmiştir (Hillier et al., 1993). Bu konuyla ilgili yapılan diğer bir çalışmada, normal bireylerdeki H_2O_2 üreten laktobasil oranının %92.5 olduğunu buna karşın BV hastalarında %4.1'e kadar düştüğünü gösterilmiştir (Shopova, 2003).

Diğer taraftan BV hastalarının vajinal örneklerinde yapılan incelemeler sonucunda polimorfonükleer lökosit (PMNL) oranında da önemli miktarda azalma olduğu rapor edilmiştir (Biswas, 1993; Wang, 2000). Al-Mushrif ve ark. hücre kültürü ile yaptıkları in vitro çalışmada BV ilişkili anaerob bakterilerin ürettiği organik asitlerin monositik hücre hattı üzerindeki (Monomac 6) etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, bir organik asit türü olan suksinik asitin monositik hücrelerin kemotaksisini yüksek derecede inhibe etme özelliği gösterdiği, buna karşın asetik asitin inhibisyon özelliğinin daha az olduğu rapor edilmiştir. Laktik asidin ise

hücrelerin kemotaktik hareketleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar özellikle *Prevotella* ve *Mobiluncus* türlerinin çok miktarda suksinik ve asetik asit üretebildiklerini belirtmişlerdir. Bu organik asitlerin BV hastalarının vajinal örneklerinden yüksek konsantrasyonda izole edilebildiği bilinmektedir (Al-Mushrif et al., 2000). Diğer bir çalışmada ise suksinat üretiminin granülositler üzerindeki etkisi ölçülmüş, özellikle *Bacteroides* türlerinin suksinat üretiminde rol aldığı ve granülositlerin kemotaksisini inhibe ettiği belirlenmiştir. Buna karşın *Peptostreptococcus* türlerinin ürettiği organik asitlerin ise pozitif kemotaksise neden olduğu rapor edilmiştir (Sturm, 1989). PMNL'lerin kemotaksisinin inhibe edilmesinin yanı sıra BV-ilişkili mikroorganizmalar tarafından lizis edilebileceği de belirlenmiştir. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada, *G. vaginalis*'in ürettiği sitolitik toksinin nötrofilleri lizise uğratabileceği tespit edilmiştir (Rottini et al., 1990).

2.6.2. Klinik Kriterler

2.6.2.1. Akıntının Karakterizasyonu

Normal vajinal akıntı; içinde küçük beyaz partiküller içeren, viskoz özellikte olup fornikste toplanma eğilimi göstermektedir. Asidik karakterde olan bu akıntının pH'sı 4.5 civarındadır. Buna karşın BV hastalarında; homojen, ince, genellikle gri renkte olan akıntı kendini göstermektedir. Akıntı çok yoğun olmakla beraber balık kokusu tarzında kötü bir kokuya neden olur. Vajen duvarlarında toplanma eğiliminde olan bu akıntının pH'sı 4.5'dan yüksektir (Schreckenberger, 1992; Boris and Barbes, 2000; Famularo et al., 2001).

Akıntıyla beraber kendini gösteren kokunun, menstruasyon döneminde ve koitus sonrasında belirgin hale geldiği bildirilmiştir. Bunun nedeni ise alkali özellikteki kan ve semenin anaerobik bakterilerden salınan amin miktarında artışa neden olmasıdır (Schwebke, 1999; Wang, 2000). BV'nin en belirgin semptomlarından olan balık kokusunun yanı sıra bazı hastalarda hafif bir kaşıntı ve yanmanın da olduğu bildirilmiştir (Biswas, 1993). Bu konuyla ilgili olarak Ryan ve ark. yaptıkları çalışmada, hastalarda görülen semptomlarla mikrobiyolojik bulguları karşılaştırmışlar ve vajinal akıntının daha çok BV ve trichomoniasis görülen

hastalarda yaygın olduğunu, kaşıntının ise mantar enfeksiyonlarının görüldüğü hastalarda en belirgin semptom olduğunu rapor etmişlerdir (Ryan et al., 1998).

2.6.2.2. KOH (Whiff) Testi

BV hastalarında en belirgin semptomlardan olan tipik balık kokusunun vajinal akıntıdaki aminlerden kaynaklandığı bilinmektedir (Mastrobattista et al., 2000). Vajinal akıntıdaki bu uçucu aminlerin belirlenmesi için KOH testi uygulanmakta ve BV tanısında kullanılmaktadır. Bu testte, hastadan alınan vajinal örnek %10'luk KOH ile karıştırılarak balık kokusunun oluşup oluşmadığı belirlenmekte ve buna göre değerlendirme yapılmaktadır. Ancak bulgunun subjektif oluşu bu testin değerini düşürmektedir. Ayrıca BV hastalarının yanı sıra trichomoniasis vakalarında da KOH testinin pozitif sonuç verebildiği bildirilmiştir (Amsel, 1983; Schwebke et al., 1996).

2.6.2.3. Vajinal pH Ölçümü

Normalde 4.5 civarında olan vajinal pH'nın BV hastalarında daha yüksek olduğu bilinmektedir (Overman, 1993; Boris and Barbes, 2000). Ancak vajinal pH; kanama, vajinal yıkama ve yakın zamandaki koitus nedeniyle de yükselebilmektedir. Bu nedenle pH ölçümünde bu faktörler de dikkate alınmalıdır. Uygulanmasının kolay olması ayrıca ekonomik ve hızlı bir test olması, vajinal pH ölçümünün avantajlı yönleridir. BV'nin değerlendirilmesinde en duyarlı testin vajinal pH ölçümü olduğu ancak en düşük özgüllüğe sahip olduğu belirtilmektedir (Biswas, 1993; Gutman et al., 2005).

2.7. Bakteriyel Vajinozun Tanı Metodları

BV'nin oluşumundan, candidiasis ve trichomoniasisde olduğu gibi tek bir etiyolojik ajanın sorumlu olmadığı belirtilmektedir. Bundan dolayı BV tanısında temel bir metodun bulunmadığı ancak yaygın kullanılan bazı metodların olduğu bildirilmektedir (Krohn et al., 1989; Nugent et al., 1991; Zariffard et al., 2002).

2.7.1. Papanicolaou Boyama Metodu

Papanicolaou boyama metoduna göre hazırlanan simirlerde (Pap simir) bakteriyel florayla ilgili değişiklikler, ipucu hücresi ve bulutsu görünümdeki serbest kokobasiller ve koklar tespit edilebilmektedir (Demirezen, 2003b, Eltabbakh et al., 1995). Bu konuyla ilgili olarak yapılan bir çalışmada, BV enfeksiyonu olduğu bilinen hastalara ait 46 Pap simirin 41'inde ipucu hücresinin bulunduğu, sağlıklı olduğu bilinen 99 bireyin tümünün Pap simirlerinin ise normal olduğu ve ipucu hücresinin görülmediği rapor edilmiştir (Biswas, 1993). Ayrıca Pap simirler, saklanabilme ve istenildiğinde tekrar gözden geçirme açısından da avantaj sağlamaktadır.

2.7.2. Gram Boyama

Gramla boyanan vajinal preparatların değerlendirilmesinde ilk kriterleri Spiegel ve ark. ortaya koymuştur. Araştırmacılar; laktobasil, kıvrık basil, gram pozitif kok ve gram negatif basil morfotiplerinin değerlendirmeye alındığı gram boyama kriterleri ile BV enfeksiyonunun klinik kriterleri arasında yüksek bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Spiegel et al., 1983). Daha sonra Nugent ve ark. gram pozitif büyük basil, gram değişken kokobasil ve kıvrık basil morfotiplerinin değerlendirildiği bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu skorlama sistemine göre bireyler; normal, ara dönem ve BV hastası olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirilmektedir (Nugent et al., 1991). Schwebke ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise Nugent kriterleri değerlendirilen gram preparatların duyarlılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, Amsel kriterleri referans olarak kabul edilmiş, gram boyamanın %89 duyarlılığa ve %83 özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (Schwebke et al., 1996). Bu konu üzerine yapılan diğer çalışmalarda da gram preparatların BV'nin klinik tanısının desteklenmesi için kullanılacak en güvenilir testlerden biri olduğu bildirilmiştir (Mazzulli et al., 1990; Schreckenberger, 1992; Zarakolu ve ark., 2004). Ayrıca gram boyamanın belirli standartlara bağlı olarak değerlendirilmesinden dolayı diğer metodlara göre daha objektif olduğu belirtilmiştir (Schwebke et al., 1996). Bazı araştırmacılar gram boyamanın hızlı, ucuz ve kolay uygulanabilir bir test olduğunu ayrıca gramla boyanmış preparatların lamelle kapatıldığı takdirde uzun

süre saklanabilme ve tekrar gözden geçirilebilme imkanı bulunduğundan daha kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir (Biswas, 1993; Mastrobattista et al., 2000).

2.7.3. Taze İnceleme

Bu test hastalardan alınan vajinal sekresyonun lam üzerinde birkaç damla %0.9'luk NaCl ile karıştırılarak mikroskopta direkt olarak incelenmesi esasına dayanır. Preparatın hazırlanması sırasında vajinal sekresyonun fazla dilue edilmemesine özen gösterilmelidir. Mikroskopik inceleme sırasında laktobasillerin ve PMNL'lerin azalması gibi sitolojik kriterlerin yanı sıra preparattaki ipucu hücrelerinin oranının %20'nin üzerinde olmasına dikkat edilerek değerlendirme yapılmaktadır (Amsel et al., 1983). Mastrobattista ve ark Gram boyama ve taze inceleme metodlarını karşılaştırdıkları çalışmada, gram boyamanın BV açısından daha güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (Mastrobattista et al., 2000).

2.7.4. Kültür

G. vaginalis'in BV'de en sık izole edilen mikroorganizma olmasına karşın, enfeksiyonun polimikrobiyal karakterde olması nedeniyle kültürün tanı açısından kullanışlı bir yöntem olmadığı belirtilmiştir (Schwebke, 1999). Ayrıca enfeksiyondan sorumlu olan etiyolojik ajanların normal vajinal florada bulunması nedeniyle bu metodun BV açısından belirleyici olamayacağı kabul edilmektedir. Normal bireylerden alınan vajinal örneklerle hazırlanan kültürlerin %55'inde *G. vaginalis* ürediği bildirilmiştir (Biswas, 1993).

Klinik bulguları BV ile uyumlu olan hastaların vajinal örneklerinden hazırlanan *G. vaginalis* kültürlerinin %94 duyarlılığa sahip olduğu ancak özgüllüğün %50-60 civarında olduğu belirtilmiştir. Özgüllüğün bu kadar düşük olmasının ise *G. vaginalis*'in sağlıklı bireylerin vajinal florasında da bulunmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (Wang, 2000). Krohn ve ark BV tanısı için en uygun olan testi belirlemek üzere yaptıkları çalışmada; Gram boyama, kültür ve gaz-sıvı kromatografi tekniklerini karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, Gram boyama metodunun %95, gaz-sıvı kromatografinin %81 özgüllüğe sahip olduğunu buna karşın BV'nin etken mikroorganizmalarından *G. vaginalis* kültürünün %69,

M.hominis'in %85, *Bacteroides* türlerinin %87 ve *Peptostreptococcus* türlerinin ise %76 duyarlılık gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara göre, kültür yöntemi uygulanan metodlar arasında en düşük özgülüğü gösteren metod olarak belirlenmiştir (Krohn et al., 1989).

2.7.5. Gaz-sıvı kromatografi

Bu yöntemde BV-ilişkili mikroorganizmalar tarafından üretilen ve BV hastalarının vajinal sekresyonlarında yüksek konsantrasyonda bulunan organik asitler tespit edilmektedir. Değerlendirmeye alınan organik asitler arasında; laktobasillerin ürettiği laktik asit, *G. vaginalis*'in ürettiği asetik asit, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides* ve *Mobiluncus* türlerinin ürettiği suksinik asit ve *Peptostreptococcus* türlerinin ürettiği bütirik asit bulunmaktadır (Al-Mushrif et al., 2000). Ayrıca *Porphyromonas*, *Prevotella* ve *Bacteroides* türlerinin bazı suşlarının ürettiği propionik, bütirik ve izovalerik asitler de belirlenebilmektedir. BV hastalarının vajinal sekresyonlarında miktarı en fazla olan organik asitin suksinik asit, en az olanın ise laktik asit olduğu bilinmektedir. Yapılan ölçüm sonucunda, belirlenen suksinik asit miktarı laktik asit miktarına oranlandığında sonuç 0.4'e eşit veya daha büyük çıkıyorsa BV tanısı verilmektedir. Hastadan alınan örnek %0.9'luk NaCl veya distile su içerisine konularak saklanmakta ve daha sonra ölçüm yapılmaktadır (Biswas, 1993; Krohn et al., 1989).

2.7.6. PCR (Polymerase Chain Reaction)

Yapılan çalışmalarda PCR (polymerase chain reaction), Amsel kriterleri ve Gram boyama metodu ile karşılaştırılmış ve bazı avantajlar sağladığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmalarda, PCR'in yüksek duyarlılığa sahip, objektif bir yöntem olmasının yanı sıra az miktardaki örneklerden bile tanı verebileceği bildirilmiştir (Zariffard et al., 2002). Ayrıca gramla boyanan preparatların Nugent skorlama sistemine göre değerlendirilmesi sırasında *G. vaginalis* ve anaerob bakteriler tespit edilirken, hücre duvarı olmayan *Mycoplasma*ların gramla boyanamadığı için saptanamadığı belirtilmiştir. Ancak PCR ile *M. hominis* türünün belirlenebileceği rapor edilmiştir (Obata-Yasuoka et al., 2002; Baczyńska et al., 2004; Karamova et al., 2004).

Bazı çalışmalarda vajinal sekresyonlardaki *G.vaginalis* ve laktobasillerin sayısı, kültür ortamındaki kolonilerin sayılması ile belirlenmiştir. Bu çalışmalarda vajinal sekresyonun mililitresindeki ortalama *G. vaginalis* sayısının $10^{7.6}$ - $10^{8.3}$ aralığında olduğu tespit edilmiştir (Blackwell et al., 1983; Spiegel et al., 1983; Masfari et al., 1986; Hillier et al., 1993). Buna karşın PCR ile yapılan ölçümlerde servikovajinal lavajdaki (CVL) ortalama *G. vaginalis* sayısı ise 10^{10} civarında bulunmuştur. Ortalama bakteri sayısındaki bu farklılığın, her bakterinin kültür ortamında koloni yapma özelliğinde olmaması ve ipucu hücrelerini meydana getiren mikroorganizmaların tek bir koloni oluşturması nedenlerinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. PCR ile yapılan çalışmalarda, vajinal sekresyondaki *G.vaginalis* ve anaerob mikroorganizmaların laktobasillere olan oranına bakılarak değerlendirme yapılmasının BV tanısında sağlıklı sonuç vereceği rapor edilmiştir (Zariffard et al., 2002). Ayrıca PCR yönteminin Nugent skorlama sistemiyle %100 korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Araştırmacılar, PCR yönteminin duyarlılığının %78.4, özgüllüğünün ise %95.6 olduğunu bildirmişlerdir. Bu yöntemin klinik kriterlerle kombine edilerek uygulanmasının BV enfeksiyonunun değerlendirilmesi açısından daha etkili olabileceği belirtilmektedir (Obata-Yasuoka et al., 2002).

2.7.7. Diğer Metodlar

BV enfeksiyonunun tanısı için bazı ticari ürünler de geliştirilmiştir. Bu ürünler bakteriler tarafından oluşturulan metabolitlerin belirlenmesini sağlayan yöntemleri ve oligonükleotid problemlerini içermektedir (Sheiness et al., 1992; Schwebke, 1999). Hastalardan alınan örneklerde bulunan BV-ilişkili mikroorganizmaların ürettiği enzimleri saptamak amacıyla hızlı kart testleri uygulanmaktadır. Bu hızlı kart testlerinden ilki hastaların vajinal sekresyonlarındaki prolin aminopeptidaz aktivitesinin belirlenmesine dayanmaktadır. Bu enzimin BV hastalarının vajinal örneklerinde yüksek konsantrasyonda bulunduğu bilinmektedir (Hillier, 1993). Testin %90 duyarlılığa ve %97 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastanın vajinal sekresyonundaki pH ve amin miktarını belirleyen diğer bir hızlı kart testi daha uygulanmaktadır. Bu testin muayene sırasında kullanılabileceği ve böylece ayrıntılı inceleme gereken hastaların belirlenebileceği rapor edilmiştir (Schwebke, 1999).

2.8. Bakteriyel vajinoz açısından risk taşıyan gruplar

2.8.1. Rahim içi araç (RİA) kullanımı

BV ile RİA arasındaki ilişki bazı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Avonts et al., 1999; Calzolari et al., 2000; Ferraz do Lago et al., 2003). Joseof ve ark. bu konuyla ilgili yaptıkları çalışmada RİA kullananlarda BV oranının %47.2, kullanmayanlarda ise %29.9 olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar, RİA varlığının vajinal florayı BV-ilişkili mikroorganizmaların lehine değiştirebileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca RİA'nın servikovajinal mikroorganizmaların uterusu geçişine yardımcı olabileceğini dolayısıyla pelviğin iltihabi hastalıkları (PID) için zemin hazırlayabileceğini belirtmişlerdir. Özellikle RİA takılması sırasında varolan BV enfeksiyonunun, endometrial boşluğun kontamine olmasına neden olabileceği bu nedenle RİA takılmadan önce mikrobiyolojik tetkiklerin yapılmasının daha uygun olacağını belirtmişlerdir (Joeseof et al., 2001). Diğer bir çalışmada ise Calzolari ve ark RİA kullanımı ve BV arasında pozitif bir korelasyon olduğunu buna karşın OC kullanımı ve BV arasında negatif korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir. OC kullanımının vajinal epitel hücrelerindeki glikojen miktarını yükselttiği dolayısıyla laktobasillerin oranında artışa neden olduğu tahmin edilmektedir. Laktobasiller ise BV-ilişkili mikroorganizmaların üremesini baskılayıcı özelliğe sahip olduğundan floranın dengeye kavuşmasını sağlamaktadır (Calzolari et al., 2000). Ayrıca Shoubnikova ve ark. yaptıkları çalışmada; kontraseptif kullanmayanlarda BV oranının %25.3, OC kullananlarda ise %11.2 olduğunu, bu nedenle OC kullanımının BV enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisinin olabileceğinin bildirmişlerdir (Shoubnikova et al., 1997).

2.8.2. Vajinal yıkama

Bazı araştırmacılar vajinal yıkamanın BV enfeksiyonunun oluşumunu etkileyebilecek faktörlerden biri olduğunu bildirmiştir (Hawes et al., 1996; Ness et al., 2001). Ness ve ark yaptıkları çalışmada, hijyen amacıyla uygulanan vajinal yıkamayla *G. vaginalis* ve *M. hominis* varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar, her ay vajinal yıkama uygulayan bireylerde BV görülme sıklığının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Buna karşın gonokokkal veya chlamydial servisitlerle vajinal yıkama arasında ilişki bulunmadığı belirtilmiştir

(Ness et al., 2002). Ancak vajinal yıkama ile gonokokkal ve chlamydial servisitler arasında ilişki bulunduğunu rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (Stergachis et al., 1993; Scholes et al., 1998). Ayrıca literatürde vajinal yıkama uygulayan bireylerde *Trichomonas vaginalis*'in görülme olasılığının 3.5 kat, *G. vaginalis* bulunma olasılığının ise 2.4 kat arttığı belirtilmiştir (Newton et al., 2001). Yapılan çalışmalarda, BV yaygınlığının zenci ırkta beyaz ırka göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bunun vajinal yıkamanın zenci ırkta özellikle Afrikalı bireyler arasında daha yaygın olmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Morris et al., 2001; Ness et al., 2002).

2.8.3. Seksüel aktivite

BV enfeksiyonunun seksüel olarak aktif olan bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Vajinal ortamdaki pH'nın seksüel ilişki nedeniyle değişmesinin BV için fırsat oluşturduğu rapor edilmiştir (Schmid, 1999). Morris ve ark seksüel aktivitenin BV üzerine etkisini incelemek üzere yaptıkları çalışmada, özellikle son üç yılda seksüel partner sayısında artış olan hastalarda BV görülme sıklığının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Morris, 2001).

Bugüne kadar BV'nin seksüel olarak bulaşan bir enfeksiyon olup olmadığını belirlemek amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda BV enfeksiyonunun seksüel olarak bulaşmadığı ancak seksüel aktivitedeki artışın ve partner değişikliğinin vajinal ekosistemdeki dengenin bozulmasını indükleyebileceği dolayısıyla BV için tetikleyici faktörler olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (Moi et al., 1989; Barbone et al., 1990). Bu faktörlerin yanı sıra sigara kullanımının da BV ile ilişkili olduğu, sigaranın immün sistemi baskılayarak enfeksiyonun kendini göstermesine yardımcı olduğu tahmin edilmektedir (Morris et al., 2001; Ness et al., 2001).

2.9. Bakteriyel Vajinozun İlişkili Olduğu Patolojik Durumlar

BV-ilişkili mikroorganizmaların vajina ve serviksten intraamniyotik boşluğa geçerek burada biyokimyasal değişikliklere neden olduğu dolayısıyla erken doğum, erken dönem membran yırtılması, düşük ve koryoamniyonit gibi enfeksiyonlar için zemin

hazırladığı bildirilmektedir (Kurki et al., 1992; Calderas et al., 1999; Koumans and Kendrick, 2001). Yapılan çalışmalarda, BV enfeksiyonunun erken doğum riskini 3.8 kat, erken dönem membran yırtılması olasılığını ise 2.8 kat artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca BV enfeksiyonu olan hamile bireylerde prematüre doğum riskinin 2 kat arttığı rapor edilmiştir (Minkoff, 1984; Goldenberg et al., 1998). BV enfeksiyonu olan bireylerde özellikle hamileliğin ilk 4 ayında görülen bebek kayıplarının oldukça fazla olduğu bildirilmektedir. Buna karşın, hamileliğin daha sonraki dönemlerinde bu oranın giderek düştüğü belirtilmektedir (Leitich et al., 2003). BV enfeksiyonunun düşük ile ilişkisini belirlemek üzere yapılan diğer bir çalışmada ise özellikle *G. vaginalis* ve *M. hominis*'in izole edildiği hastalarda düşük riskinin 5 kat fazla olduğu rapor edilmiştir (Donders et al., 2000a).

Literatürde BV-ilişkili mikroorganizmaların fosfolipaz C ve A2 gibi enzimler salgıladığı, bu enzimlerin ise arakidonik asidin salınımını katalizlediği belirtilmektedir. Üretilen arakidonik asit prostoglandin oluşumunun ilk basamağını meydana getirmektedir. Prostoglandinler ise uterusu kontraksiyonlara neden olarak erken doğum için risk oluşturmaktadır. Bazı araştırmacılar BV hastalarının servikal mukusunda prostoglandinlerin yüksek konsantrasyonda bulunduğu bildirmiştir (Imseis et al., 1997; Donders et al., 2000a; Famularo et al., 2001). BV hastalarındaki fosfolipaz üretimiyle ilgili yapılan bir çalışmada *Prevotella bivia* ve *Prevotella melaninogenica* tarafından üretilen fosfolipazların hücre lizisini indüklediği böylece doku bütünlüğünü bozduğu bildirilmiş, ayrıca arakidonik asit üretiminde de artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Mc Gregor et al., 1991). Govender ve ark ise BV-ilişkili mikroorganizmaların fosfolipaz A2'nin yanı sıra kollogeni parçalayan proteazlar salgıladığını bu nedenle de erken dönemde membran yırtılması, erken doğum ve koryoamniyonit gibi komplikasyonlara yol açabileceğini bildirmişlerdir (Govender et al., 1996). Calderas ve ark ise erken doğum riski taşıyan hamile bireylerle ilgili yaptıkları çalışmada hastalardan aldıkları örnekleri mikrobiyolojik olarak değerlendirmeye almışlardır. Araştırmacılar, hastaların %23.3'ünde BV enfeksiyonu olduğunu ve bu hastalardan en çok izole edilen mikroorganizmaların; *G. vaginalis*, *M. hominis*, *Corynebacterium*, *Prevotella* ve *Mobiluncus* türleri olduğunu bildirmişlerdir (Calderas et al., 1999).

Sitokinler, immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan, konakçının enfeksiyona olan cevabını ve inflamasyonu kontrol eden önemli ara moleküllerdir. Literatürde, erken doğum riski taşıyan hastaların amniyon sıvısında interleukin-1 α (IL-1 α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör α (TNF- α) gibi inflamatör sitokinlerin bulunduğu bildirilmiştir. Amniyon sıvısındaki bu sitokinlerin, anne ve fetusun intrauterine enfeksiyonlara karşı oluşturduğu immün cevabın bir parçası olduğu düşünülmektedir (Romero et al., 1990; Hillier et al., 1993; Famularo et al., 2001). BV enfeksiyonu olan hamile bireylerde IL-1 β ve IL-1 α 'nın yüksek konsantrasyonda bulunduğu, bu sitokinlerin decidual hücreler tarafından prostoglandin üretilmesini stimule ettiği ortaya konulmuştur. Dolayısıyla sitokin üretimi serviksin açılmasına ve miyometrial kontraksiyonun meydana gelmesine neden olabilmektedir (Imseis et al., 1997; Mitchell et al., 1991). Ayrıca bu sitokinlerin erken dönem membran yırtılması ile de ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Cox et al., 1993).

Literatürde BV enfeksiyonunun tübal infertilite, servisit, PID ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca BV-ilişkili mikroorganizmaların salgıladıkları proteaz ve poliamin gibi maddeler nedeniyle vajinal ortamın dengesini bozduğu dolayısıyla *gonokok* ve *chlamydia* gibi patojenlerin yayılımını kolaylaştırabileceği de belirtilmektedir (Peipert et al. 1997;; Soper, 1999; Gaudoin et al., 1999; Liversedge et al., 1999; Wiesenfeld et al., 2003). Bazı araştırmacılar BV enfeksiyonunun histerektomi sonrası cuff selülit ve sezeryan sonrası endometriit gibi operasyon sonrasında gelişen enfeksiyonlarla da ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Soper et al., 1990; Larsson et al., 1991; Persson et al., 1996).

BV enfeksiyonunun servikal sitoloji ile ilişkisini belirlemek incelemek amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, BV-ilişkili mikroorganizmaların ürettiği aminlerin, normal florada bulunan nitritlerle reaksiyona girdiği ve karsinojen olarak bilinen nitrozaminleri meydana getirdiği bildirilmiştir. Bu nedenle, serviksteki kanserler de rol oynayan HPV gibi etkenlerin yanı sıra BV-ilişkili mikroorganizmaların da oluşturdukları metabolitler aracılığıyla servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gibi durumlara yol açabileceği bildirilmiştir (Hudson et al., 1997; Soper, 1999). Platz-Christensen ve ark. ise BV ve ASCUS (Atypical

Squamous Cells of Undetermined Significance) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir (Platz-Christensen et al., 1994).

2.10. Tedavi

2.10.1. Antibiyotik kullanımı

BV'nin tedavisinde oral veya vajinal olarak uygulanan bazı antibiyotikler bulunmaktadır. Bu antibiyotiklerden; metronidazole ve clindamycin oral ve intravajinal olarak uygulanabilmektedir (Joesoef et al., 1995; Wang, 2000; Ugwumadu et al., 2003). Oral metronidazole, 500mg'lık tabletler şeklinde günde iki kez 7 gün süreyle, intravajinal metronidazole (%0.75) günde 1 veya iki kez 5 gün süreyle kullanılmaktadır. Clindamycin (%2) krem ise günde 1 kez olmak üzere 7 gün süreyle uygulanmaktadır. Bu uygulamalara alternatif olarak oral metronidazole'ün 2g'lık tek doz halinde kullanımı da kabul görmektedir. Oral metronidazol kullanımının sindirim sisteminde bazı yan etkilere sahip olduğu ayrıca alkol varlığında disülfiram benzeri reaksiyonlara neden olabileceği bildirilmektedir. Buna karşın intravajinal olarak uygulanan metronidazole'ün oral uygulamada olduğu kadar yan etki göstermediği rapor edilmiştir (Wang, 2000).

Saraçoğlu ve ark yaptıkları çalışmada BV enfeksiyonu olan hastalarda secnidazole, ornidazole ve metronidazole'ün oral ve vajinal uygulamasından elde edilen sonuçları karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, oral ve vajinal tedavi kombinasyonunun intravajinal uygulamaya göre daha etkili sonuç verdiğini, ancak intravajinal uygulamada ise baş ağrısı, baş dönmesi ve bulantı gibi yan etkilerin azaldığını bildirmişlerdir (Saraçoğlu et al., 1998).

2.10.2. Laktobasillerin Kullanımı

Ekzojen laktobasillerin intravajinal olarak kullanımı BV'nin tedavisinde kullanılan bir diğer yöntemdir. Laktobasil içeren asetik asit jeli gibi ticari ürünler veya yoğurt gibi süt ürünleri intravajinal olarak uygulanabilmektedir (Redondo-Lopez et al., 1990). Ancak metronidazole kullanımının, asetik asit jeli ve yoğurt kullanımına göre tedavide daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda yoğurttan izole edilen laktobasillerin vajinal epitel hücrelerine yapışma yeteneğinin, vajen

orjinli laktobasillerden çok daha az olduğu rapor edilmiştir. Dolayısıyla bu ürünlerdeki laktobasillerin H₂O₂ üretme yeteneğine sahip olsa bile, vajinal florada dengenin kurulmasına yardımcı olamayacağı belirtilmektedir (Wood et al., 1985; Fredrcisson et al., 1987). Ayrıca ticari ürünlerde bulunan laktobasil türlerinin H₂O₂ üretme olasılığının düşük olması ve bunun yanı sıra *Enterococcus faecium*, *Streptococcus mitis*, *Clostridium sporogenes* ve *Pseudomonas* türleri gibi bakteriyel kontaminantları içermeye ihtimalinin bulunması bu ürünlerin tercih edilmemesine neden olmaktadır (Hughes et al., 1990; Overman, 1993).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na rutin muayene için gelen ve gebeliği olmayan 200 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastalardan örnek alınmadan önce; yaş, gebelik ve düşük sayısı, geçirdiği jinekolojik operasyonlar, son adet tarihi, RİA kullanımı, hormon tedavisi alıp almadığı, akıntı, kaşıntı ve diğer jinekolojik şikayetleri ile ilgili bilgiler kaydedilmiştir. Hekim tarafından hastalardan alınan simir örnekleri sitolojik inceleme için Papanicolaou boyama metoduna göre boyanmış, mikrobiyolojik inceleme için ise gram boyama ve kültür için preparatlar hazırlanmıştır. Ayrıca balık kokusunun varlığını belirlemek amacıyla KOH (Whiff) testi uygulanmış ve pH ölçümü yapılmıştır. Çalışmamızdaki istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package of Social Sciences) paket 11.5 programında "chi-square" ve "Fisher's Exact Test" kullanılarak yapılmıştır.

3.1. Örneklerin Alınması

Hastalardan örnek alınırken iki farklı yöntem izlenmiştir. İlk olarak, hekim tarafından servikal fırça (cytobrush) yardımıyla ektoserviks ve endoservikal kanaldan alınan örnekler daha önceden temizlenmiş olan lamlara tek yönlü olarak yayılmış ve simir hazırlanmıştır. Simirin hazırlanması sırasında, lama yayılan örneğin üzerinden tekrar geçilmemesine özen gösterilmiştir. Her hasta için üç simir hazırlanmış, bunlardan ikisi sitolojik inceleme için ayrılarak havada kurumadan saf alkolde tespit edilmiştir. Diğer simir ise KOH (Whiff) testi için kullanılmıştır. Ayrıca cytobrush ile alınan örneğin pH ölçümü de yapılmıştır. Mikrobiyolojik inceleme için ise steril eküvyonla ektoserviks ve endoservikal kanaldan alınan örnekler stuart transport besiyeri bulunan tüp içine konularak mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır. Örnekler 2-3 saat içerisinde uygun besiyerlerine ekilmiş ve gram preparat hazırlanmıştır.

3.2. KOH (Whiff) Testi

KOH (Merck) 10mg tartılarak üzerine son hacim 100 ml olacak şekilde distile su eklenmiş ve iyice karıştırılarak çözeltinin homojen hale gelmesi sağlanmıştır.

Hekim tarafından cytobrush yardımıyla hastadan alınan servikovajinal örnek temiz bir lam üzerine yayılmış ve daha sonra üzerine birkaç damla %10'luk KOH damlatılarak balık kokusunun oluşup oluşmadığı kaydedilmiştir. Balık kokusunun oluştuğu örnekler BV pozitif olarak kabul edilmiştir.

3.3. pH ölçümü

Cytobrush ile hastadan alınan örnek 1-14 arası skalaya sahip olan pH indikatör kağıdına (Merck) sürülmüştür. Bir süre beklendikten sonra pH indikatör kağıdı üzerinde renk değişimine karşılık gelen pH değeri kaydedilmiştir.

3.4. Sitolojik Yöntem

Saf alkolde tespit edilen simirler Sitoloji Laboratuvarında rutin Papanicolaou boyama metoduna göre boyanmış ve binoküler mikroskopta incelenmiştir. İnceleme x10 objektifte yapılmış, ayrıntılı incelenmesi gereken alanlarda ise x40 ve x100 objektifler kullanılmıştır. BV açısından önemli olduğu belirlenen alanlar çini mürekkebi ile işaretlenmiş daha sonra fotoğrafları çekilmiştir.

3.5. Mikrobiyolojik Yöntem

Bütün testlerin ve besiyerlerinin kontrolü amacıyla *G. vaginalis* ATCC 14018 kontrol suş olarak kullanılmıştır.

3.5.1. Gram Preparatların Hazırlanması

Stuart transport besiyeri içinde mikrobiyolojisi laboratuvarına ulaştırılan örneklerin sterilliğinin bozulmaması için önce ekimleri yapılmış daha sonra preparatları hazırlanmıştır. Her hasta için iki adet yayma hazırlanmıştır. Temiz bir lam üzerine yayılan örnekler 3 kez alevden geçirilerek tespit edilmiştir. Daha sonra Gram boyama yöntemine göre boyanmıştır.

Bu işlem yapılırken her basamak sonrasında yaymalar musluk suyu ile yıkanmış ve kurumaya bırakılmıştır. Daha sonra preparatın üzerine bir damla immersiyon yağı damlatılarak immersiyon objektifi ile incelenmiştir. Mikroskopik inceleme

sırasında laktobasillerin görülmediği, gram negatif kokobasillerin bol gözleendiği ve ipucu hücresi bulunan preparatlar *G. vaginalis* açısından pozitif olarak değerlendirilmiş ve BV pozitif olarak kabul edilmiştir.

3.5.2. Kültür

Kullanılan besiyerlerinin içerikleri ve hazırlanışı 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

Stuart transport besiyerinin hazırlanması sırasında 1lt distile su içerisine 16g besiyeri eklenerek kaynatılmıştır. Daha sonra besiyeri tüplere konulmuş ve 15dk 121°C'de sterilize edilmiştir.

Kanlı agar (Acumedia):

Trytose.....	1g
Siğır eti özütü.....	3g
Sodyum klorür.....	5 g
Agar.....	15g

İnsan kanlı besiyeri hazırlanırken, 33g besiyeri 1lt distile su içerisine eklenmiş ve çözünmesi sağlanmıştır. Daha sonra 15dk 121°C'de sterilize edilmiştir. Besiyeri, 50°C'ye soğuyana kadar su banyosunda bekletilmiş ve üzerine konsantrasyonu %5-10 olacak şekilde steril insan kanı eklenmiştir. Hazırlanan besiyeri 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 supplement (Oxoid):

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

Bu besiyerinin hazırlanması sırasında, 39g toz karışım 1lt distile su içerisinde karıştırılarak çözülmüştür. Daha sonra 15dk 121°C'de sterilize edilmiştir. Sterilizasyondan sonra besiyeri 50-55°C'ye kadar soğutulmuştur. Daha sonra son konsantrasyonu %5-7 olacak şekilde insan kanı ve 4ml distile su içerisinde çözülmüş olan *G. vaginalis* selektif supplement Columbia agara eklenmiştir.

Hastalardan alınan ve transport besiyerinde mikrobiyoloji laboratuvarına getirilen örnekler, rutin laboratuvarında inceleneceği için sırasıyla; çukulata agar, kanlı agar, Columbia agar ve MacConkey agara ekilmiştir. Ekim işlemi sırasında eküvyondaki servikovajinal örnek önce agarın bir bölgesine sürülmüş daha sonra öze ile tek koloni yöntemiyle ekim yapılmıştır. Ekilen besiyerleri %5-10 CO₂'li ortamı sağlayan mumlu kavanozda 37°C'de 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra Columbia agarda β hemoliz yapan, toplu iğne başı büyüklüğünde, yuvarlak koloniler oluşturan bunun yanı sıra kanlı agarda ince, şeffaf üreyen β hemolitik kolonilerin bulunduğu kültürler *G. vaginalis* incelemesi için değerlendirmeye alınmıştır. Bu besiyerlerinde üreyen kolonilerden özeyle alınıp lam üzerinde bir damla suyla karıştırılarak preparat hazırlanmış ve Gram boyama yöntemine göre boyanarak gram negatif kokobasillerin varlığı araştırılmıştır. Gram negatif kokobasiller oksidaz ve katalaz reaksiyonu yönünden incelenmiş, negatif sonuç veren örnekler Columbia ve kanlı agara tekrar pasaj yapılarak saf kültür elde edilmiştir. Mikrobiyolojik tanının kesinleşmesi için bu örnekler hippurat ve SPS disk testi uygulanmış, bu testlerde pozitif sonuç veren örnekler *G.vaginalis* açısından pozitif olarak değerlendirilmiş ve BV pozitif olarak kabul edilmiştir.

3.5.3. Hippurat testi

Hippurat solüsyonu:

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

Ninhidrin solüsyonu:

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

Sodyum hippurat distile su içerisinde tamamen çözüldükten sonra bu karışımdan steril endorf tüplere 0.4'er ml olacak şekilde dağıtılmış ve kullanılabilece kadar -20°C'de saklanmıştır. Uygulamadan önce tüplerin oda ısısına gelmesi beklenmiştir. Columbia agarda β hemoliz oluşturan koloniler öze yardımıyla alınarak hazırlanan hippurat çözeltisi içinde süspansiyon edilmiştir. Her test yapılışında pozitif kontrol olarak *G. vaginalis* ATCC 14018 negatif olarak ise *S. pyogenes* ATCC 19615 suşu kullanılmıştır. Tüpler 4 saat 37°C'de inkübe edilerek hazırlanan ninhidrin solüsyonundan 2-3 damla eklenmiştir. Daha sonra tüpler 37°C'de 10 dk. inkübasyona bırakılmış mor renk oluşumunun gerçekleştiği tüpler *G. vaginalis* açısından pozitif kabul edilmiştir.

Hippurat testinin biyokimyasal mekanizması şu şekilde açıklanabilir; hipurikaz enzimine sahip olan bakteriler sodyum hippuratu metabolize ederek glisin aminoasidini oluşturmaktadır. Oluşan glisin ortama eklenen ninhidrin ile reaksiyona girerek mor rengin oluşmasını sağlamaktadır.

3.5.4. SPS (Sodium polyanethol sulphonate) disk testi

G. vaginalis açısından pozitif bulunan örneklerin saf kültürlerinden öze ile koloniler alınmış daha sonra kanlı agarın bütün yüzeyine steril eküvyon ile yayılmıştır. Agarın ortasına 1mg SPS disk (Oxoid) yerleştirilmiş ve mumlu kavanozda 37°C'de 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra SPS diskleri etrafında 12mm ve daha büyük zon çapı varsa duyarlı olarak kabul edilmiş ve bu plaklar *G. vaginalis* pozitif olarak kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

Çalışma kapsamındaki 200 servikovajinal örnek mikrobiyolojik ve sitolojik yöntemlerle incelenmiş ve her iki yöntemle elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmeleri ayrı ayrı yapılmıştır. Ayrıca pH ölçümü ve KOH (Whiff) testi de uygulanmıştır.

4.1. Servikovajinal Örneklerin Sitolojik Yöntemle İncelenmesi ve İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Hastaların servikovajinal örneklerinin sitolojik olarak incelenmesi sonucunda 200 hastanın 21'i (%10.5) BV pozitif [BV(+)] olarak saptanmıştır. Mikroskopik inceleme sırasında BV (+) olan 21 hastanın tümünde (%100) ipucu hücresi saptanmış buna karşın BV negatif olan [BV(-)] 179 hastanın ancak 10'unda (%5.59) ipucu hücresi görülmüştür (Çizelge 4.1). Şekil 4.1'de üzeri tamamen kokobasillerle kaplı olan, Şekil 4.2'de ise koklarla kaplı olan ipucu hücresi görülmektedir. Ayrıca BV (+) hastaların tümünde ipucu hücrelerinin yanı sıra serbest kokobasillerin de gözlenmiş olması dikkati çekmiştir (Şekil 4.3). Serbest koklar ise BV (+) olan 21 hastanın 12'sinde (%57.14) görülmüştür. Önemli bir bulgu olarak da BV (+) olan 21 hastanın 17'sinde laktobasil görülmemiş (%80.95), 4'ünde ise (%19.05) çok az laktobasil olduğu saptanmıştır. Ayrıca BV (+) olan 21 hastanın 9'unda PMNL olmadığı (%42.85), diğer 12'sinde ise (%57.15) nadir sayıda PMNL olduğu belirlenmiştir. BV (+) hastalarda PMNL oranının çok düşük olduğu gözlenirken buna karşın BV (-) olan 179 hastanın 153'ünde (%85.47) PMNL olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.1). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda BV pozitifliği ile PMNL ve laktobasil yokluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

BV (+) hastalarda dikkati çeken diğer bir sitolojik bulgu da ipucu hücrelerinin eritrositlerle olan ilişkisidir. Şekil 4.2'de ipucu hücresinin zarına bitişik birkaç eritrosit görülmektedir. Eritrositlerle ipucu hücre zarlarının çok sıkı bağlantıda olduğu dikkati çekmektedir. Şekil 4.4'de ise bazı eritrositlerin hücre zarının çevredeki kokobasillerden dolayı içeri doğru çöküntü oluşturduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda BV (+) olan 21 hastanın 8'inde (%38.09) eritrosit olduğu tespit edilirken, BV (-) olan 179 hastanın ise 49'unda (%27.37) eritrosit olduğu

belirlenmiştir. Ancak BV (+) ve BV (-) hastalar arasında eritrosit varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Hastalardaki diğer bir sitolojik bulgu olan makrofaj varlığı da değerlendirmeye alınmış ancak BV(+) hastaların 6'sında (%28.57), BV(-) hastaların ise 60'ında (%33.52) makrofaj olduğu belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda BV pozitifliği ile makrofaj varlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

Ayrıca, BV (+) olan bir hastanın preparatında hem sitoplazmik polimorfizm hem de multinukleasyonun bir arada görülmüş olması önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (Çizelge 4.2, Şekil 4.5 ve 4.6). Hücrede görülen değişikliklerden bir diğeri olan perinükleer hale ise BV (+) 21 hastanın 6'sında (%28.57) tespit edilmiştir (Çizelge 4.2). İstatistiksel açıdan BV pozitifliği ile perinükleer hale arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

BV (+) olan 21 hastanın 4'ünde ise başka enfeksiyon etkenleri de görülmüştür. Bunlardan birinde *Trichomonas vaginalis* diğer ikisinde *Candida albicans*, birinde ise *leptothrix* olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.7, Şekil 4.8). Şekil 4.9 'da Candidal hifler, Şekil 4.10'da ise ipucu hücresi ve PMNL'ler arasında Candidal blastospor görülmektedir.

Çizelge 4.1. Hastaların Pap simirlerinin incelenmesi sonucunda elde edilen sitolojik bulgular

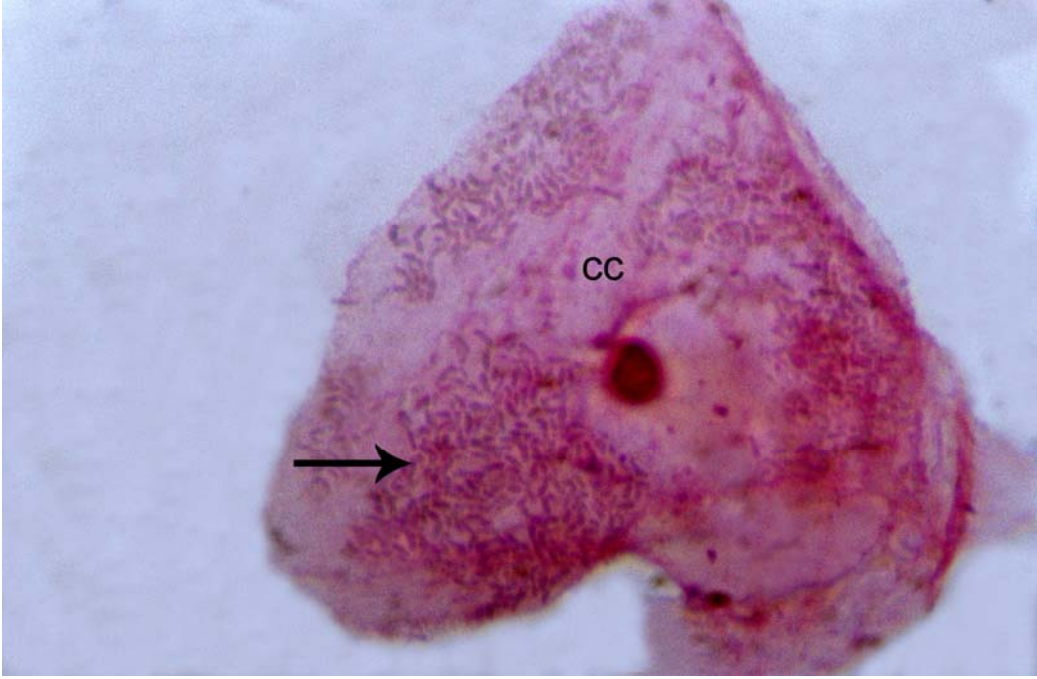
Sitolojik bulgular	BV (+) Hastalar (n=21)	BV (-) Hastalar (n=179)
İpucu hücresi *p<0.05		
VAR	21 (%100)	10 (%5.59)
YOK	0 (%0)	169 (%94.41)
Laktobasil *p<0.05		
VAR	4 (%19.05)	107 (%59.78)
YOK	17 (%80.95)	73 (%40.22)
PMNL *p<0.05		
VAR	12 (%57.15)	153 (%85.47)
YOK	9 (%42.85)	26 (%14.53)
Kokobasil *p<0.05		
VAR	21 (%100)	46 (%25.70)
YOK	0 (%0)	133 (%74.30)
Kok *p<0.05		
VAR	12 (%57.14)	27 (%15.08)
YOK	9 (%42.86)	152 (%84.92)
Eritrosit p>0.05		
VAR	8 (%38.09)	49 (%27.37)
YOK	13 (%61.91)	130 (%72.63)
Makrofaj p>0.05		
VAR	6 (% 28.57)	60 (%33.52)
YOK	15 (%71.43)	119 (%66.48)

*İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar

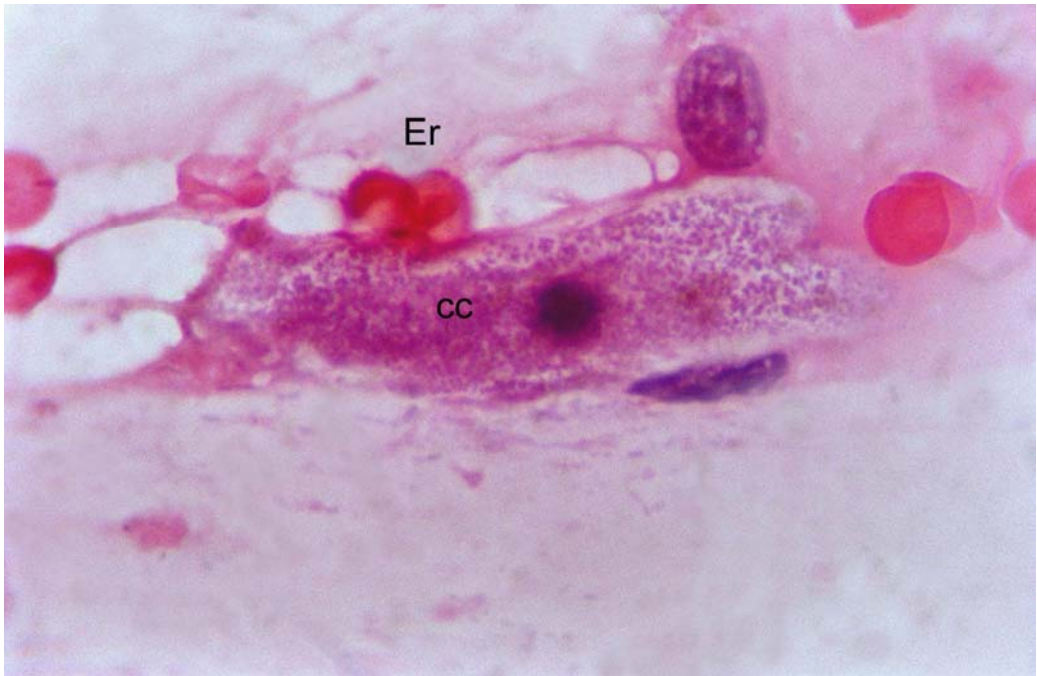
Çizelge 4.2 Hastaların Pap simirlerinin incelenmesi sonucunda hücrelerde görülen değişiklikler

Hücrelerde görülen Değişiklikler	BV (+) Hastalar (n=21)	BV(-) Hastalar (n=179)
Perinükleer hale *p<0.05		
VAR	6 (%28.57)	21 (%11.73)
YOK	15 (%71.43)	158 (%88.27)
Binükleasyon ve Multinükleasyon p>0.05		
VAR	1 (%4.76)	7 (%3.91)
YOK	20 (%95.24)	172 (%96.09)
Sitoplazmik polimorfizm p>0.05		
VAR	1 (%4.76)	4 (%2.23)
YOK	20 (%95.24)	175 (%97.77)

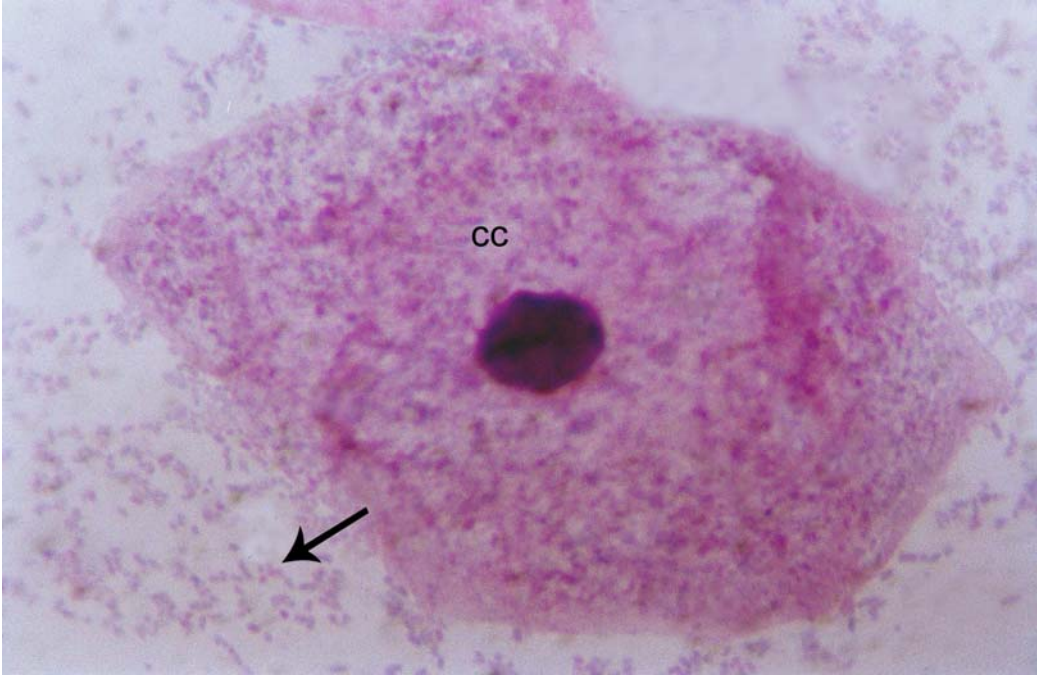
* İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişiklikler



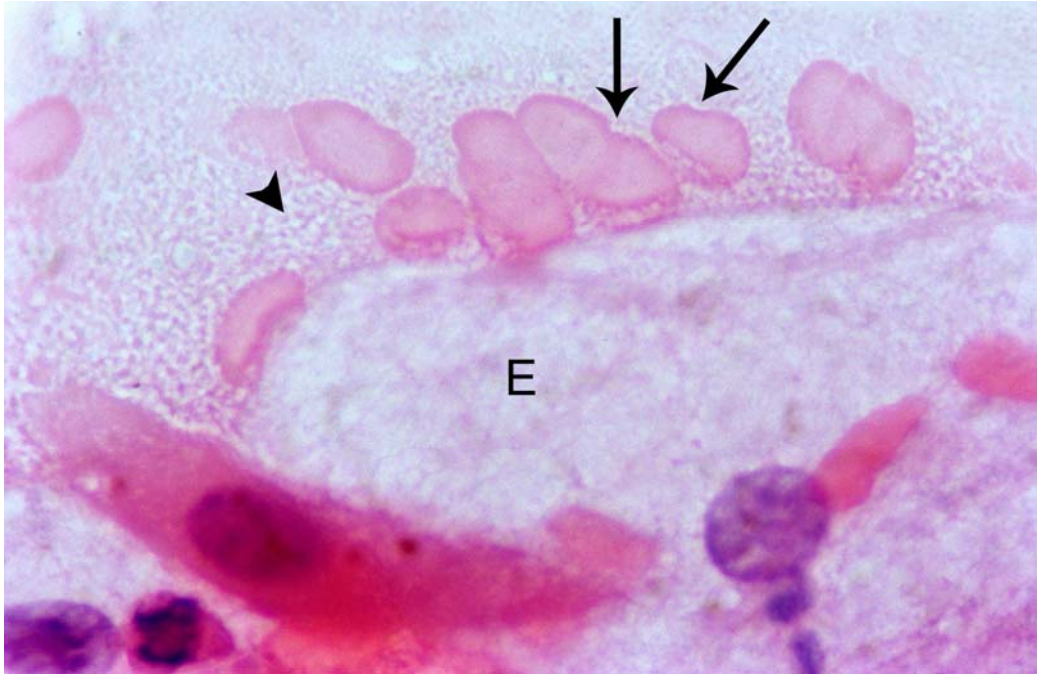
Şekil.4.1. Kokobasillerle (ok) kaplı olan ipucu hücresi (clue cell) (cc). (Papanicolaou x 1250)



Şekil.4.2. Koklarla kaplı olan ipucu hücresi (cc) ve hücreyle sıkı bağlantıda olan eritrositler (Er). (Papanicolaou x 1250)



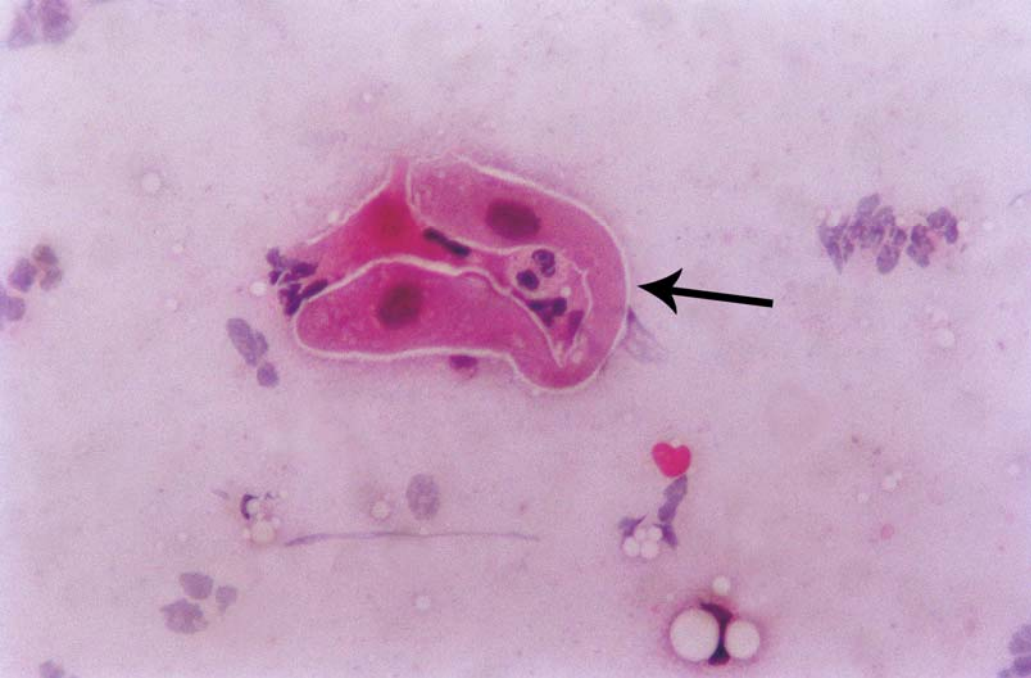
Şekil.4.3. İpucu hücresinin görünümü (cc) ve etrafındaki boş alanlarda bulunan serbest kokobasiller (ok). (Papanicolaou x 1250)



Şekil.4.4. Hücre sınırında içeri doğru girintiler gözlenen eritrositler (ok) ve çevrelerinde yoğunlaşmış serbest kokobasiller (ok başı). (Papanicolaou x 1250)



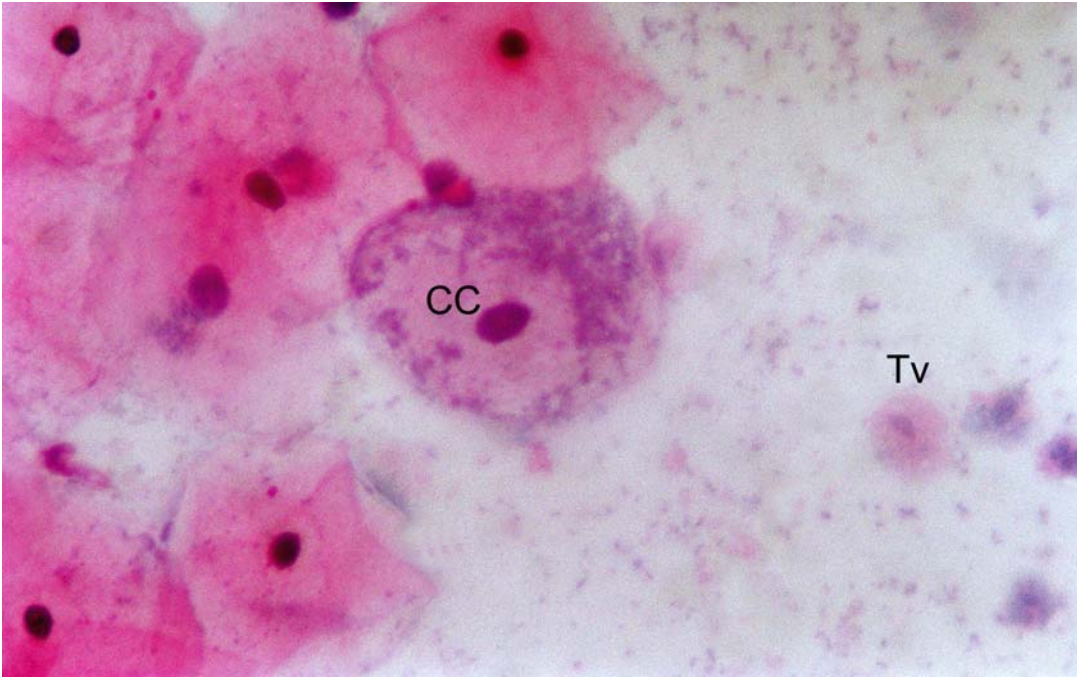
Şekil.4.5. Epitel hücresinde (E) gözlenen multinuklesyon durumu (ok). (Papanicolaou x 1250)



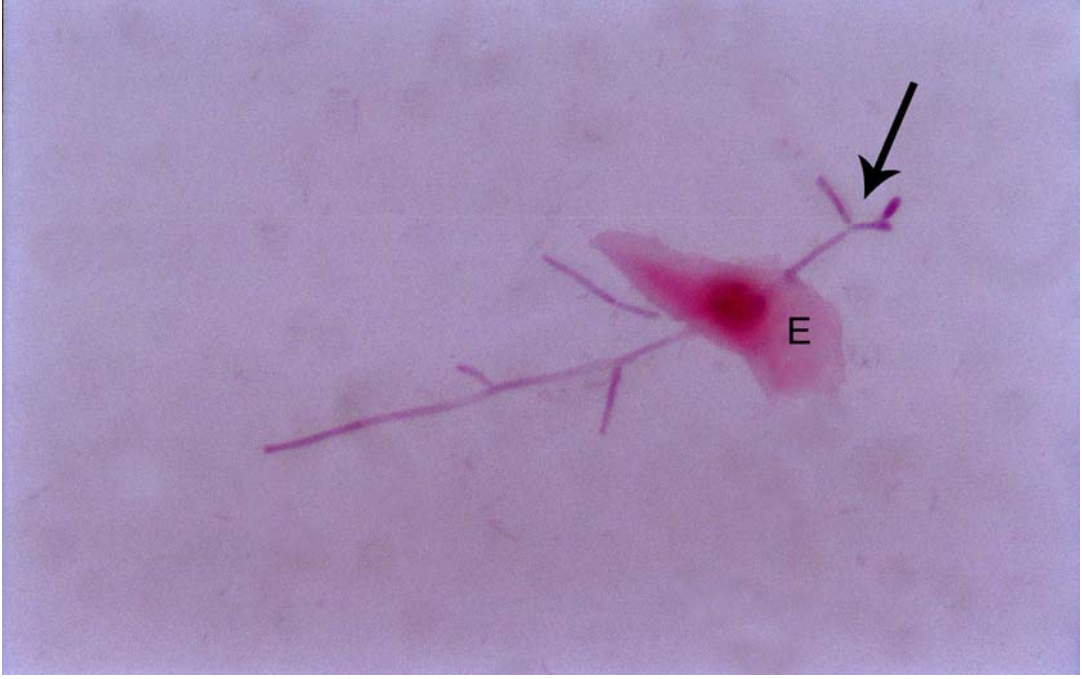
Şekil.4.6. Epitel hücrelerinde görülen sitoplazmik polimorfizm (ok). (Papanicolaou x 500)



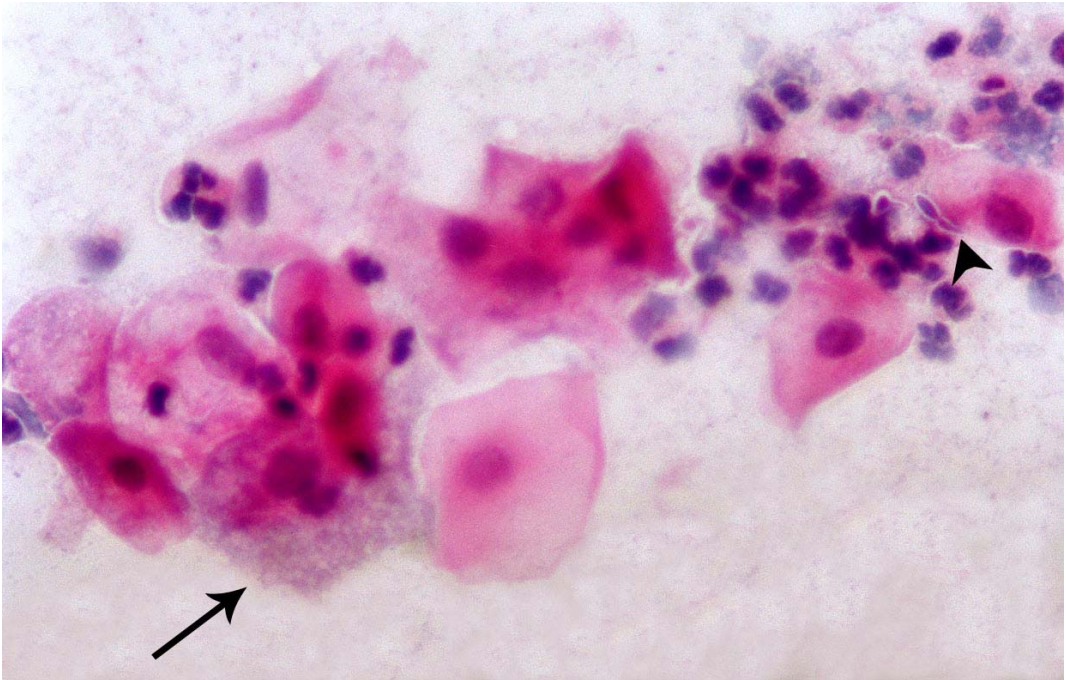
Şekil.4.7. Epitel hücreleri ve aralarında bulunan *leptotrix* (ok). (Papanicolaou x 500)



Şekil.4.8. İpucu hücresi (cc), eozinofilik boyanmış *Trichomonas vaginalis* (Tv) ve hücrelerin aralarına dağılmış serbest kokobasiller. (Papanicolaou x 500)



Şekil.4.9. *Candida albicans* hifi (ok) ve epitel hücresi (E). (Papanicolaou x 500)



Şekil.4.10. *Candida albicans* blastosporu (ok başı) ve ipucu hücresi (cc) (ok). (Papanicolaou x 500)

4.2. Servikovajinal Örneklerin Mikrobiyolojik Yöntemle incelenmesi ve İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Mikrobiyolojik inceleme sonucunda 200 hastanın 16'sının servikovajinal örneğinde *G.vaginalis* bulunduğu ve BV (+) olduğu kabul edilmiş, 184 hastada ise *G. vaginalis* üremediği belirlenmiş ve bu hastalar BV (-) olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastaların direkt preparatlarının mikroskopik olarak incelenmesi aşamasında, BV (+) hastalardaki en önemli bulgu ipucu hücresi görünümündeki hücrelerin yaygın olarak saptanmış olmasıdır. BV (+) hastalardaki ipucu hücrelerinin oluşumunda rol oynayan en belirgin bakteri morfolojilerinin; gram negatif kokobasiller, gram pozitif koklar ve gram pozitif kıvrık kokobasiller olduğu belirlenmiştir. Mikroskopik değerlendirme sonucunda, BV (+) olan ve 16 hastanın 11'inde (%68.75) gram negatif kokobasil tarzındaki *G.vaginalis*'lerle (Şekil 4.11), 4'ünde (%25) *G.vaginalis* ve gram pozitif koklarla (Şekil 4.12), 1'inde (%6.25) ise *G.vaginalis* ve gram pozitif kıvrık kokobasillerle (Şekil 4.13) kaplı olan ipucu hücreleri görülmüştür. Ayrıca BV (-) olan 184 hastanın 2'sinin (%1.08) direkt preparatlarında sadece gram pozitif kokobasillerle kaplı ipucu hücreleri gözlenmiş ancak *Mobiluncus* türlerine ait olduğu tahmin edilen bu mikroorganizmaların aerop kültürde ürememesi nedeniyle tür tayini yapılamamıştır (Şekil 4.14, Çizelge 4.3).

G. vaginalis üreyen ve BV (+)(n=16) olarak kabul edilen hastalara ve BV (-) olan (n= 184) hastalara ait mikroskopik bulgular gösterilmiştir (Çizelge 4.4). *G. vaginalis* üreyen ve BV (+) olarak kabul edilen 16 hasta laktobasil yönünden incelendiğinde 15'inde (%93.75) laktobasil görülmediği, 1 hastada (%6.25) ise nadir laktobasil bulunduğu belirlenmiştir. BV (+) hastalar PMNL yönünden incelendiğinde 7'sinde (%43.75) PMNL bulunduğu, 9'unda ise (%56.25) PMNL olmadığı belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda laktobasil yokluğu ve BV varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p<0.05). Ancak BV (+) olan hastalardaki PMNL oranıyla ve BV (-) olan hastalardaki PMNL oranı arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (p>0.05). Şekil 4.15'de görüldüğü gibi BV (+) bir hastanın preparatında içinde gram negatif kokobasillerin bulunduğu ve epitel hücrelerinin zarına bitişik yerleşmiş bir PMNL dikkatimizi çekmiştir. Epitel hücresi çevresinde de yoğunlaşmış olan gram negatif kokobasillerin bulunduğu gözlenmiştir.

Önemli olan bulgularımızdan bir diğeri de ipucu hücresi görünümündeki hücrelerin sınırlarında ileri derecede düzensizliklerin saptanmış olmasıdır. Şekil 4.11'de görülen ipucu hücresinde hücre zarının son derece düzensiz olduğu, bazı bölgelerin içeri doğru girintiler yaptığı ve hücre zarının hemen altındaki sitoplazmik bölgede irili ufaklı boşluklar olduğu görülmektedir. Şekil 4.16'da ise üzerinde gram negatif kokobasil tarzında *G.vaginalis*'lerin bulunduğu epitel hücresinin membranında ileri derecede düzensizlikler olduğu, hücrenin belirli bölgesinde bütünlüğün kaybolduğu gözlenmiştir. Okla gösterilen hücre kısmındaki sitoplazma adeta bu bakteriler tarafından yenmiş hissi vermektedir çünkü hücre içeri doğru çöküntü yapmıştır.

G. vaginalis üremeyen ve BV (-) olarak kabul edilen 2 hastanın birinde *Candida albicans*'a ait hif ve çevresinde serbest kokobasiller, diğesinde ise gramla boyanmış olan *Trichomonas vaginalis* ve çevresinde serbest kokobasiller görülmüştür. *Trichomonas vaginalis*'in nötrofil lökositte uyacak şekilde kavis yapmış olduğu görülmektedir. (Şekil 4.17 ve Şekil 4.18).

Çizelge 4.3. İpucu hücresi saptanan BV (-) ve BV (+) hastalardaki bakteri morfolojileri ve gram özellikleri

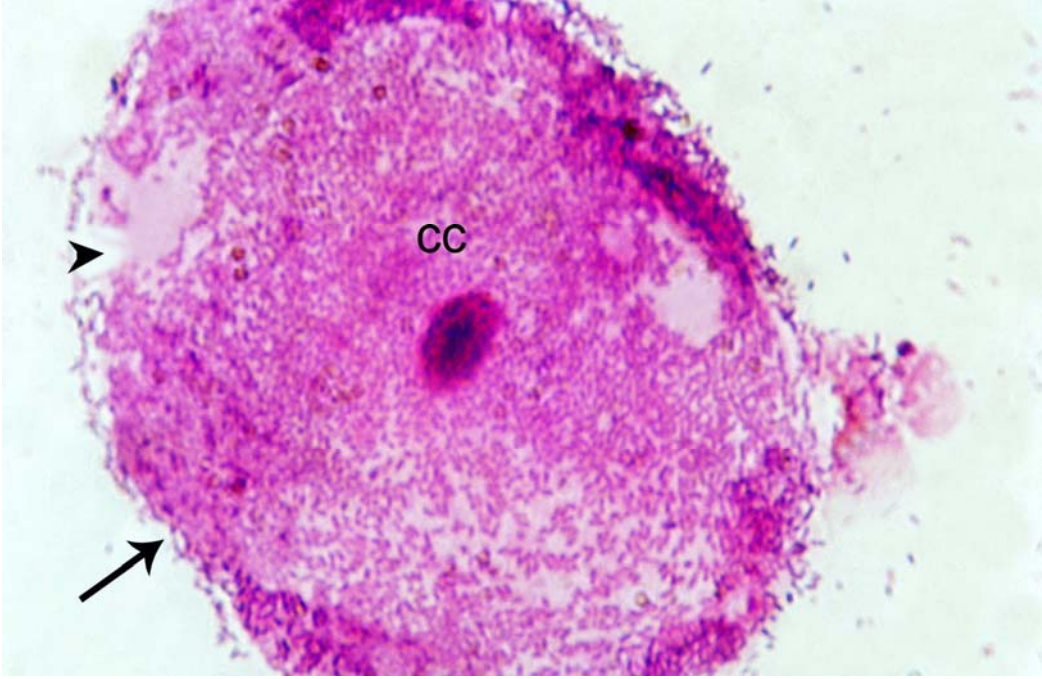
Mikroorganizma morfolojileri ve gram özellikleri	BV (-) ve ipucu hücresi	BV (+) ve ipucu hücresi
Gram (-) kokobasil	0	11
Gram (+) kokobasil	2	0
Gram (+) kok ve Gram (-) kokobasil	0	4
Gram (-) kokobasil ve Gram (+) kokobasil	0	1

Çizelge 4.4. Gramla boyanmış preparatların incelenmesiyle elde edilen mikroskopik bulgular

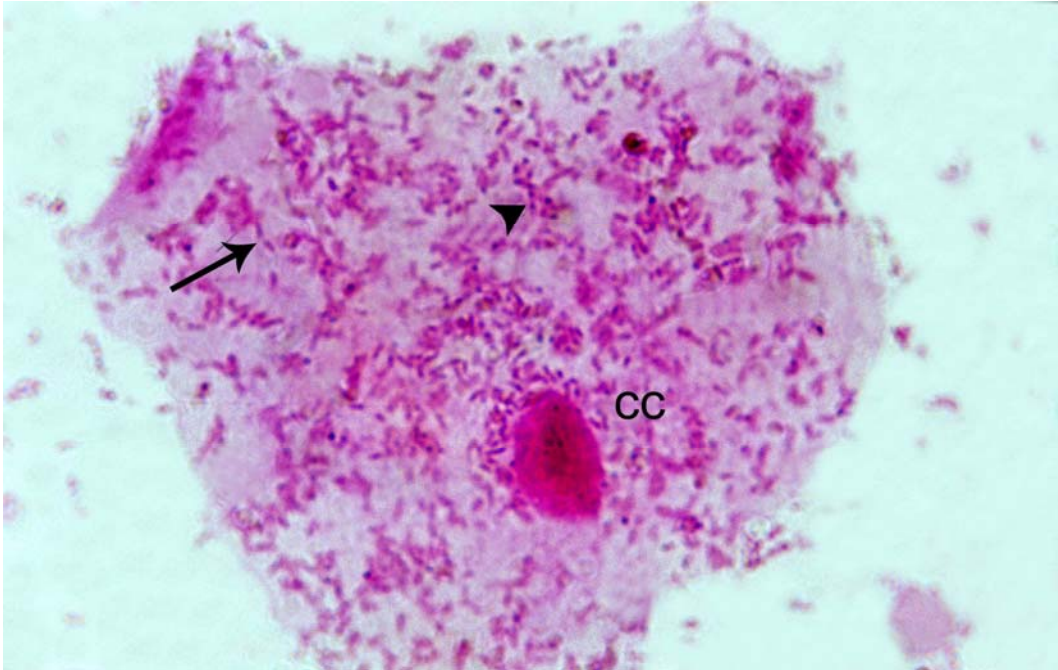
Mikrobiyolojik Bulgular	BV pozitif Hastalar (n=16)	BV negatif Hastalar (n=184)
İpucu hücresi *p<0.05		
VAR	16 (%100)	2 (%1.09)
YOK	0 (%0)	182(%98.91)
Laktobasil *p< 0.05		
VAR	1 (%6.25)	129 (%70.11)
YOK	15 (%93.75)	55 (%29.89)
PMNL p>0.05		
VAR	7 (%43.75)	81 (%44.02)
YOK	9 (%56.25)	103 (%55.98)

* İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar

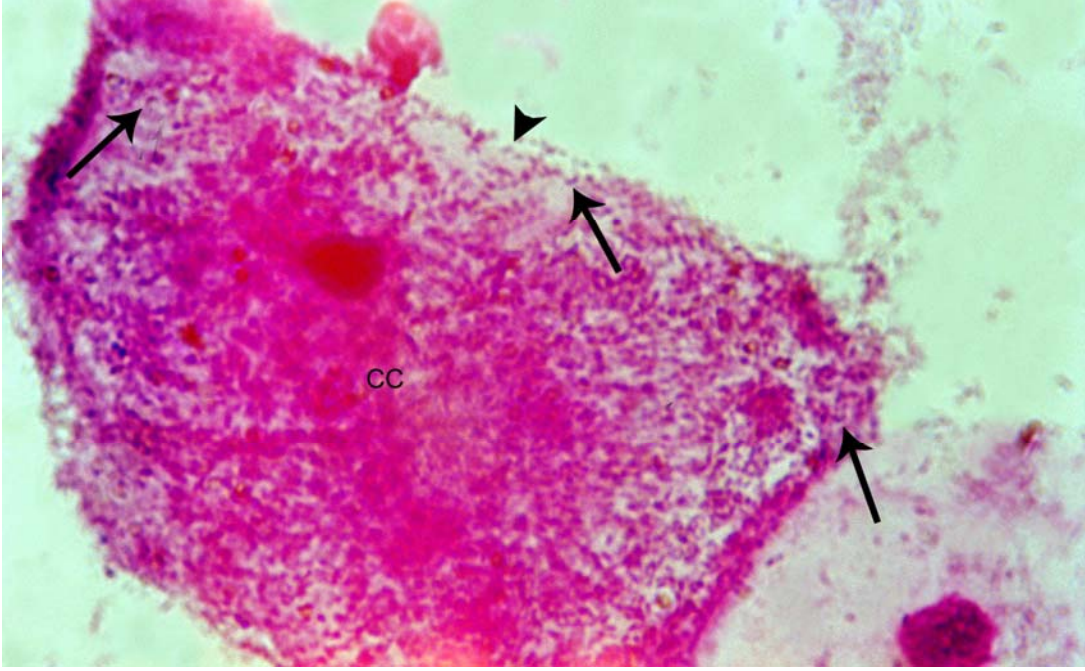
Hastaların direkt preparat ve kültürlerinin birlikte incelenmesiyle BV uyumlu olduğu belirlenen örneklerde tanının verilmesi için Hippurat testi ve SPS disk testi uygulanmıştır. Mikrobiyolojik inceleme sırasında 16 hastanın 4'ünde hippurat testi uygulanmış ve pozitif sonuç elde edilmiştir (Şekil 4.19). Diğer 12 hastada ise SPS disk yöntemi ile pozitif sonuç elde edilmiştir.



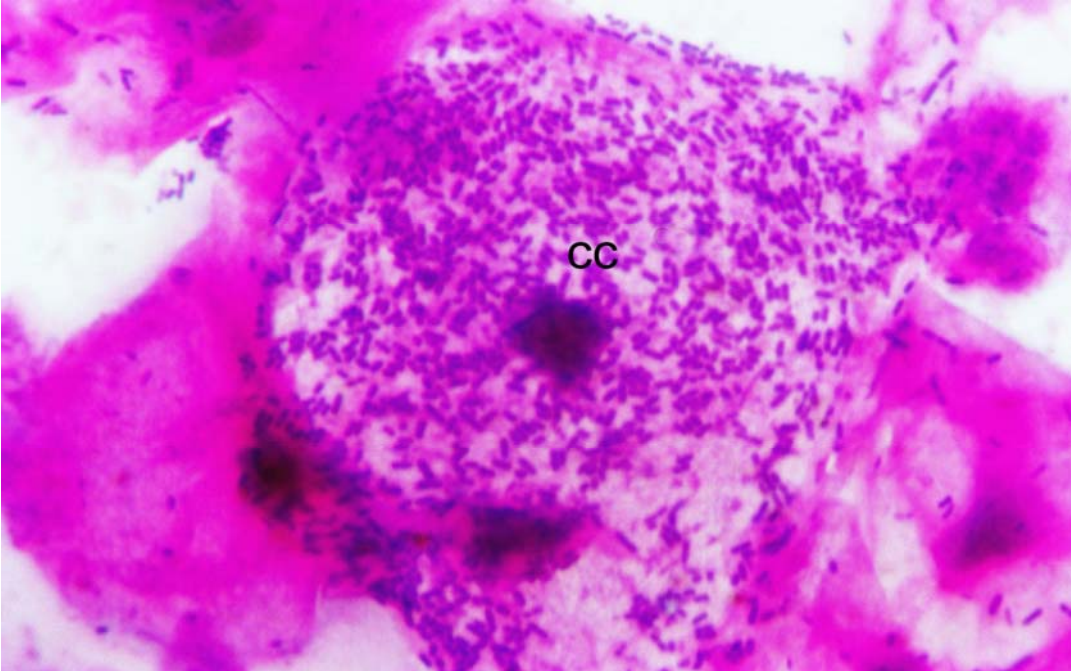
Şekil 4.11. Hücre zarında düzensizlikler (ok) ve sitoplazmik boşluklar (ok başı) gösteren, *G. vaginalis* (gram negatif kokobasiller) ile kaplı ipucu hücresi (cc). (Gram x 1250)



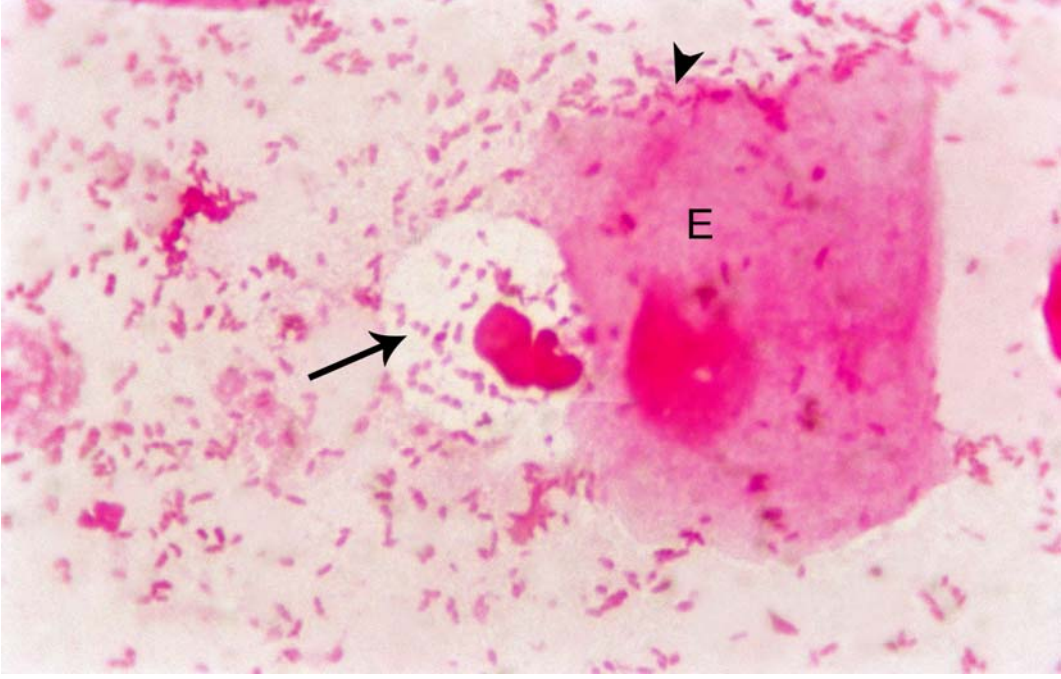
Şekil.4.12. Gram negatif kokobasiller (ok) ve gram pozitif koklar (ok başı) bulunan ipucu hücresi (cc). (Gram x 1250)



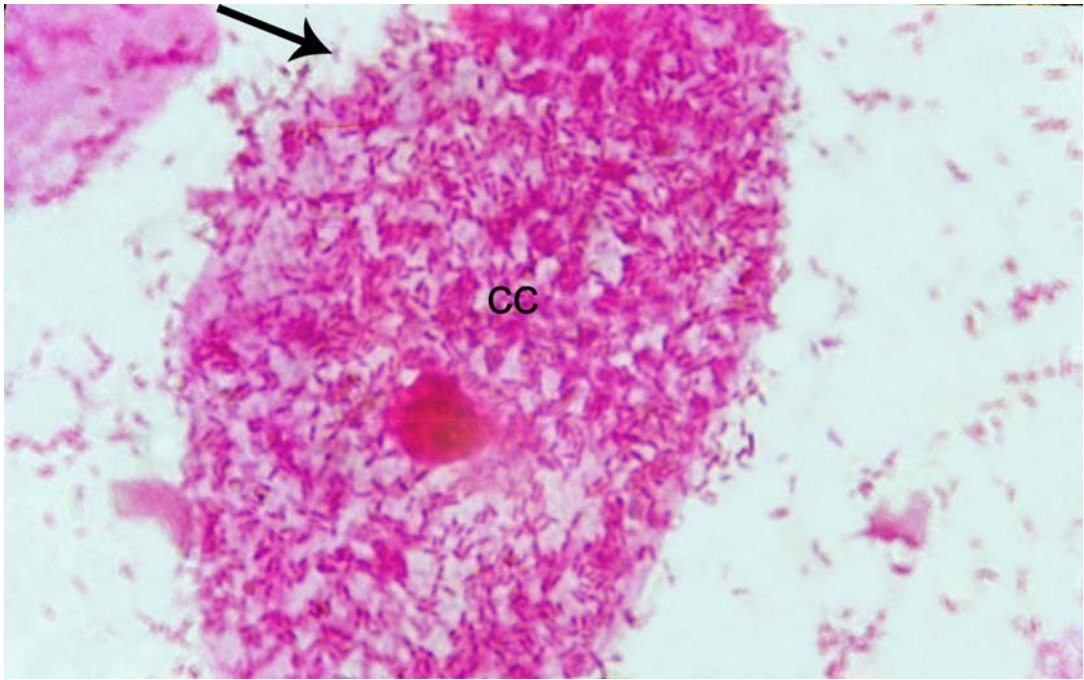
Şekil.4.13. Gram negatif kokobasiller (ok başı) ve gram pozitif kıvrık kokobasiller (ok) görülen ipucu hücresi (cc). (Gram x 1250)



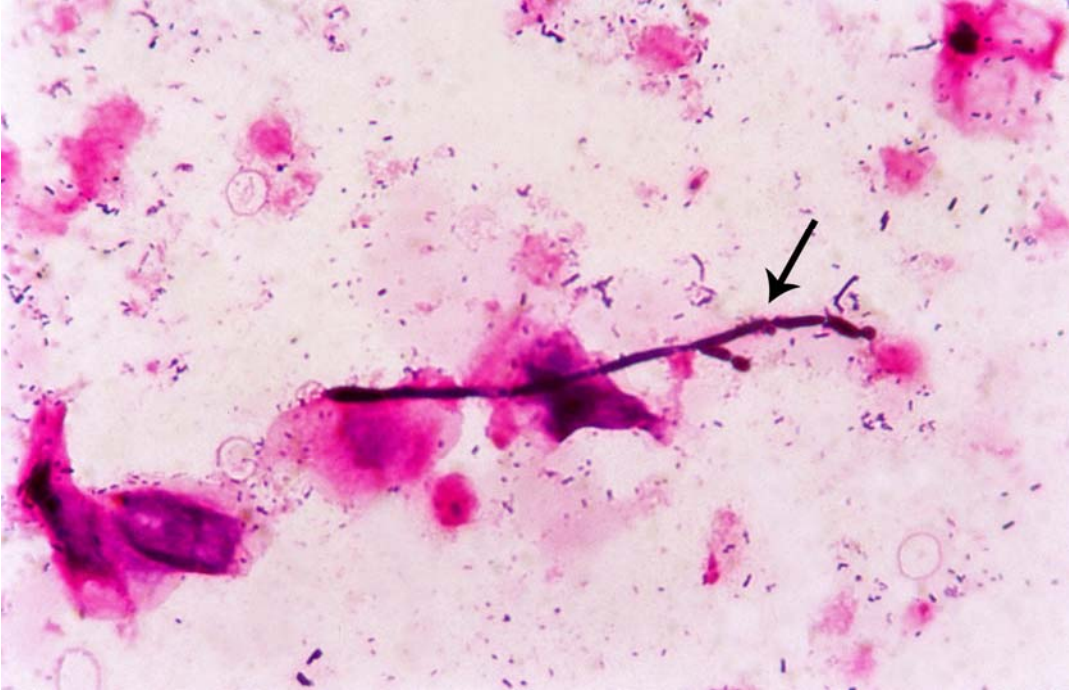
Şekil.4.14. Gram pozitif kokobasillerle kaplı ipucu hücresi (cc). (Gram x 1250)



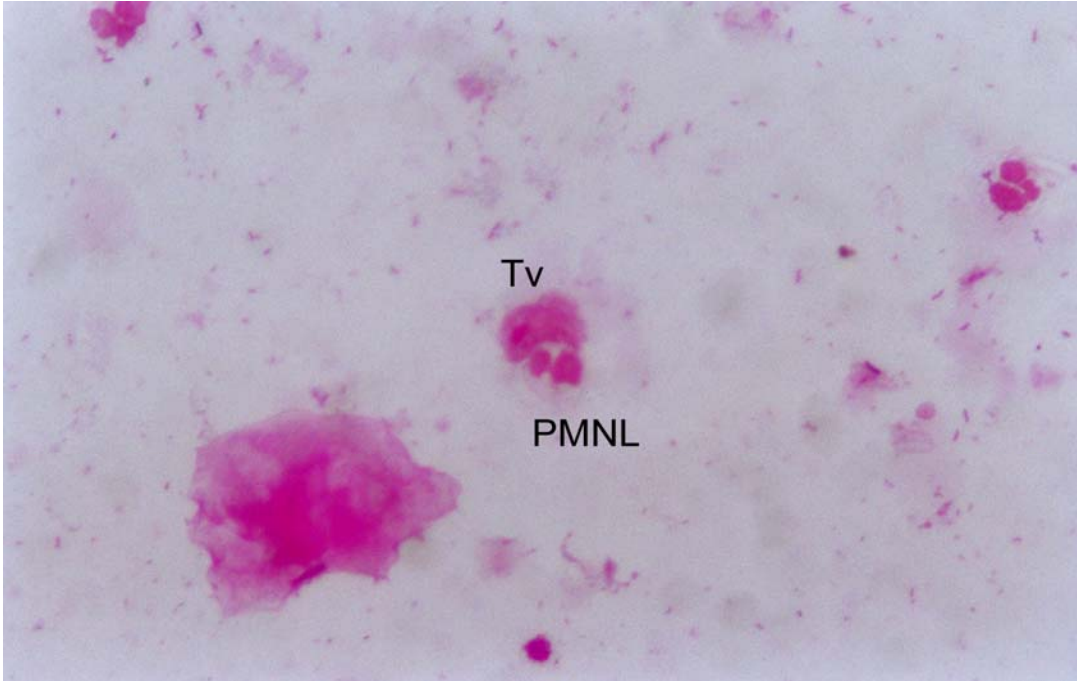
Şekil.4.15. PMNL içinde gram negatif kokobasiller (ok) ve epitel hüresinin (E) sınırında yoğunlaşma gösteren gram negatif kokobasiller (ok başı). (Gram x 1250)



Şekil.4.16. Hücre zarında içeri doğru girintiler (ok) gözlenen *G. vaginalis*'le kaplı ipucu hücresi (cc). (Gram x 1250)



Şekil.4.17. *Candida albicans* hifi (ok) ve boş alanlarda bulunan serbest kokobasiller. (Gram x 500)



Şekil.4.18. PMNL'nin hücre sınırına uygun olacak şekilde kavis almış *Trichomonas vaginalis* (Tv) ve boş alanlarda görülen serbest kokobasiller. (Gram x 500)



Şekil 4.19. Uygulanan hippurat testi sonucunda negatif kontrol (-), *G. vaginalis* pozitif (GV) ve pozitif kontrol (+) tüplerinin görünümü.

4.3. Servikovajinal örneklerin KOH (Whiff) Testi ile İncelenmesi ve İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan servikovajinal örnekler, BV için tipik olan balık kokusunun oluşup oluşmadığını belirlemek amacıyla KOH (Whiff) testi ile değerlendirmeye alınmıştır. Bu testle 200 hastanın 7'sinin (%3.50) KOH (+) olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.5). Yapılan istatistiksel analizler sonucunda sitolojik olarak BV (+) olan hastalarla KOH testi sonucunda pozitif bulunan hastalar arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

4.4. Servikovajinal örneklerde pH Ölçümü ve İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

BV tanısı için önemli kriterlerden bir diğeri olan pH ölçümü sonucunda 200 hastanın 112'sinin (%56.00) servikovajinal örneğindeki pH değerinin 5'den büyük olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.5). Sitolojik yöntemle BV (+) olduğu bulunan 21 hastanın 16'sinin (%76.19) pH değerinin 5'den büyük olduğu saptanmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda sitolojik yöntemle BV (+) olduğu saptanan hastalarla 5'den yüksek olan pH değeri arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Ayrıca BV pozitifliği açısından sitolojik yöntemle mikrobiyolojik yöntem arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan istatistiksel analiz sonucunda iki yöntem arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Sitolojik olarak BV (+) bulunan 21 hastanın 13'ünün mikrobiyolojik olarak da BV (+) olduğu saptanmıştır.

Çizelge 4.5. Sitolojik yöntemle elde edilen bulguların diğer yöntemlerle karşılaştırılması.

Yöntem	Sitolojik Yöntem	
	BV (+) Hastalar (n=21)	BV (-) Hastalar (n=179)
Mikrobiyolojik yöntem p<0.05		
pozitif	13 (%61.90)	3 (%1.68)
negatif	8 (%38.10)	176(%98.32)
KOH Testi p<0.05		
pozitif	4 (%19.05)	3 (%1.68)
negatif	17 (%80.95)	176 (%98.32)
pH ölçümü p<0.05		
>5	16 (%76.19)	96 (%53.63)
<5	5 (%23.81)	83 (%46.37)

4.5. Klinik Bilgiler ve İstatistiksel olarak değerlendirilmesi

Klinik bilgilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sırasında her iki yöntemle BV (+) bulunan 13 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Araştırma kapsamındaki 200 hastanın yaş sınırları 21-78 yaşları arasında olup yaş ortalaması $43,41 \pm 0,81$ bulunmuştur. Her iki yöntemle BV(+) bulunan 13 hastanın yaşları ise 31-48 arasında olup yaş ortalaması $39,46 \pm 1,59$ olarak belirlenmiştir. BV (-) olan 187 hastanın yaşları ise 21-78 arasında olup yaş ortalaması $43,68 \pm 0,85$ olarak saptanmıştır.

İstatistiksel açıdan değerlendirilecek olan jinekolojik şikayetler; akıntı, adet düzensizliği ve kanama başlıkları altında incelenmiştir (Çizelge 4.6). Değerlendirmeye alınan hasta grubunun jinekolojik yakınmaları arasında olan akıntının BV (+) olan 13 hastanın 7'sinde (%53.85) bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca BV (+) olan hastaların 2'sinde (%15.38) adet düzensizliği, 1'inde (%7.70) ise kanama olduğu tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda akıntı varlığı ile BV arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Ancak, adet düzensizliği ve kanama ile BV arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$).

Klinik bilgilerin istatistiksel değerlendirmesinde ise abortus, hormon kullanımı, miyom, operasyon geçirip geçirmediği ve RİA kullanımıyla ilgili bilgiler incelenmiştir (Çizelge 4.7). Yapılan istatistiksel analizde her iki yöntemle BV (+) olduğu belirlenen hastalarda gözlenen abortus oranının istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Ancak hormon kullanımı, miyom, operasyon ve RİA kullanımı ile BV arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$).

Çizelge 4.6. Hastaların jinekolojik yakınmaları

Jinekolojik yakınmalar	Sitolojik+Mikrobiyolojik Yöntem	
	BV(+) Hastalar (n=13)	BV(-) Hastalar (n=187)
Akıntı *p<0.05		
VAR	7(%53.85)	36(%19.25)
YOK	6 (%46.15)	151(%80.75)
Adet düzensizliği p>0.05		
VAR	2 (%15.38)	18 (%9.63)
YOK	11 (84.62)	169(%90.37)
Kanama p>0.05		
VAR	1 (%7.70)	8 (%4.28)
YOK	12 (%92.30)	179 (%95.72)

*İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar

Çizelge 4.7. Hastaların klinik bilgileri

Klinik Bilgiler	Sitolojik+Mikrobiyolojik Yöntem	
	BV(+) Hastalar (n=13)	BV (-) Hastalar (n=187)
Abortus *p<0.05		
VAR	4 (%30.76)	12 (%6.42)
YOK	9 (%69.24)	175 (%93.58)
Hormon kullanımı p>0.05		
VAR	0 (%0)	20 (%10.70)
YOK	13 (%100)	167(%89.30)
Miyom p>0.05		
VAR	3 (%23.07)	21 (%11.23)
YOK	10 (%76.92)	166(%88.77)
Operasyon p>0.05		
VAR	1 (%7.70)	16 (%8.56)
YOK	12 (% 92.30)	171 (%91.44)
RİA kullanımı p>0.05		
VAR	1 (%7.69)	9 (%4.81)
YOK	12 (%92.30)	178 (%95.19)

* İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar

5. TARTIŞMA

BV, fertil dönemdeki kadınlarda görülen en yaygın vajinal enfeksiyonlardan biri olarak kabul edilmektedir (Zariffard et al., 2002). Enfeksiyonun polimikrobiyal kökenli olması ve çeşitli komplikasyonlar meydana getirmesi bu konuya olan ilginin daha da artmasına neden olmuştur (Imseis et al. 1997; Koumans and Kendrick 2001). Literatürde, her yıl 3 milyon kadının BV enfeksiyonuna yakalandığı belirtilmektedir (Wang, 2000). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar sonucunda, BV yaygınlığının %4.9-34 arasında değiştiği, özellikle gelişmekte olan ülkelerde bu oranın %50'lere kadar çıktığı bildirilmiştir. Cinsel hastalıklar kliniğine gelen hastalarda bu oranın %64'lere kadar çıkabildiği rapor edilmiştir (Holst et al., 1987; Platz-Christensen, 1995; Cristanos,1996; Wawer et al., 1999).

Çalışmamızda, rutin incelemeler amacıyla kliniğe başvuran 200 hastanın servikovajinal örnekleri hem sitolojik hem de mikrobiyolojik yöntemle BV açısından incelenmiştir. İncelemeye alınan 200 hastanın 21'i (%10.5) sitolojik yöntemle, 16'sı (%8) ise mikrobiyolojik yöntemle BV (+) bulunmuştur. Bu oranın literatürdeki BV yaygınlığından daha az olduğu görülmektedir. Bu durumun, çalışma grubundaki hastaların sosyoekonomik düzeyinin yüksek olması ve rutin incelemeler amacıyla düzenli olarak kontrole gelen hastalar olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

BV (+) hastaların sitolojik olarak saptanmasında ki kriterlerimizden birisi laktobasil bulunup bulunmadığının değerlendirilmesi olmuştur. Çalışmamızda sitolojik yöntemle BV (+) olan 21 hastanın 17'sinde (%80.95) hiç laktobasil bulunmadığı 4'ünde (%19.05) ise nadir laktobasil bulunduğu tespit edilmiştir. Buna karşın BV (-) hastaların 107'sinde (%59.78) laktobasil bulunduğu belirlenmiştir. Mikrobiyolojik incelemede ise 16 hastanın 15'inde (%93.75) laktobasil bulunmadığı 1'inde (%6.25) ise nadir laktobasil görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca BV (+) hastaların değerlendirilmesinde yer alan sitolojik kriterlerimizden bir diğeri de simirdeki serbest kok ve kokobasillerin tespit edilmesi olmuştur. BV (-) hastalarda az oranda serbest kok (%15.08) ve kokobasil (%25.70) bulunurken, BV (+) hastaların hepsinde serbest kokobasiller, %57.14'sinde ise serbest koklar görülmüştür.

Literatür bilgilerine göre normal vajinal florada %85-95 arasında değişen oranlarda laktobasiller bulunmakta, %5-15 oranında ise kok ve kokobasiller bulunmaktadır.

BV (+) hastalarda izole edilen laktobasil oranının ise %12'lere kadar düştüğü ve BV-ilişkili diğer mikroorganizmaların baskın hale geldiği bilinmektedir (Hillier et al. 1993; Wang, 2000; Shopova 2003). Bizim çalışmamızda da hem sitolojik hem de mikrobiyolojik yöntemle elde ettiğimiz bulgular literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir.

BV'nin patogenezinde ve ipucu hücrelerinin oluşumunda; *G.vaginalis*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Porphyromonas* ve *Peptostreptococcus* türleri ile *M.hominis* ve *U.urealyticum* türleri gibi birçok etiyolojik ajanın rol oynadığı bilinmektedir (Nieves, 1999; Aviles et al. 1999; Schwebke, 2000). Bizim çalışmamızda da BV'nin en önemli sitolojik kriterlerinden biri olan ipucu hücrelerinin varlığı hem sitolojik hem mikrobiyolojik olarak BV (+) olan bütün hastalarda tespit edilmiştir. Mikrobiyolojik olarak *G. vaginalis* izole edilen ve BV (+) olarak değerlendirilen 16 hastanın tümünün direkt yaymasında gram negatif kokobasiller tespit edilmiş ayrıca bazı hastalarda gram pozitif koklar ve gram pozitif kıvrık kokobasiller de görülmüştür. Ancak tür belirlemek amacıyla laboratuvar olanakları dahilinde sadece *G.vaginalis*'in kültürü yapılabilmektedir. Buna ek olarak, BV'de etken olan gram negatif kokobasil morfortipindeki diğer mikroorganizmaların tür tayini yapılamadığı için BV (+) 16 hastada görülen bu gram negatif kokobasil tarzındaki bakteriler içinde *G.vaginalis*'in yanı sıra bu mikroorganizmayla benzer morfortipe sahip olan *Prevotella*, *Bacteroides* ve *Porphyromonas* türlerinin de bulunabileceği tahmin edilmiştir. Ayrıca *G. vaginalis* belirlenen ve BV (+) olarak kabul edilen 16 hastanın 4'ünün (%25) direkt yaymasında görülen gram pozitif kokların BV-ilişkili mikroorganizmalardan olan *Peptostreptococcus* türüne, 1 hastada görülen (%6.25) gram pozitif kıvrık kokobasillerin ise *Mobiluncus* türüne ait olabileceği tahmin edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.3). Ancak bu türlerin saptanabilmesi için ileri tetkiklerle tür tayininin yapılması gerekmektedir. Sitolojik yöntemle de BV (+) hastaların tamamında belirlenmiş olan ipucu hücrelerinin üzerindeki mikroorganizmaların morfolojik olarak kok ve kokobasil tarzında olduğu büyük büyütmelerle belirlenmiştir.

BV'nin tanısında önemli olan diğer bir sitolojik kriter ise BV (+) hastaların simirinde PMNL'lerin çok az oranda görülmesi veya hiç görülmemesi olarak belirlenmiştir. Literatürde BV-ilişkili mikroorganizmaların asetik asit, suksinik asit ve bütirik asit

gibi bazı organik asitler ve sitolitik toksinler ürettiği, bu maddelerin ise nötrofil lökositlerde negatif kemotaksise ve lizise neden olduğu belirtilmiştir (Sturm, 1989; Rottini et al., 1990; Al-Mushrif et al., 2000). Çalışmamızda bu yazarların bulgularıyla uyum sağlayacak şekilde sitolojik olarak BV (+) olan 21 hastanın 9'unda (%42.85) hiç lökosit bulunmadığı 12'sinde (%57.15) ise nadir lökosit bulunduğu belirlenmiştir. Buna karşın BV (-) olan 179 hastanın 153'ünde (%85.47) bol lökosit bulunduğu, 26'sında (%14.53) ise az sayıda lökosit olduğu belirlenmiştir (Bkz. Çizelge 4.1). Ortamdaki BV-ilişkili etken mikroorganizmaların salgıladığı litik enzimlerin PMNL'leri parçalayarak, organik asitlerin ise negatif kemotaksise neden olarak PMNL oranının düşmesine yol açtığı bu nedenle BV (+) hastalarda az oranda lökosit görüldüğü düşünülmüştür. Ayrıca literatürde BV-ilişkili mikroorganizmalardan sadece *Peptostreptococcus* türlerinin pozitif kemotaksise neden olabileceği de belirtilmiştir. Ancak çalışmamızda gram pozitif kokların bulunduğu BV (+) hastalarda PMNL oranı açısından önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür. Easmon ve ark. ise yaptıkları çalışmada *G.vaginalis*'in insan nötrofil lökositleri tarafından fagosite edilerek böylece ortamdaki uzaklaştırıldığını göstermişlerdir (Easmon et al., 1985). Çalışmamızda da ilginç olarak *G.vaginalis* izole edilen bir hastanın direkt preparatında az oranda PMNL görmüş olmamıza rağmen bazı nötrofil lökositlerin sitoplazmasında çok sayıda gram negatif kokobasillerin olduğu görülmüştür (Bkz. Şekil 4.15).

Çalışmamızda mikrobiyolojik ve sitolojik yöntemler arasında BV (+) hastaların saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. BV (+) hastaların değerlendirilmesinde mikrobiyolojik olarak görülen bulgular sitolojik olarak da saptanmıştır. Mikrobiyolojik yöntemde BV-ilişkili mikroorganizmalardan sadece *G.vaginalis* tespit edilmiştir. Mikrobiyolojik olarak *G.vaginalis* izole edilen ve BV (+) olduğu saptanan 16 hastanın 13'ünün sitolojik yöntemle de BV (+) olduğu belirlenmiştir. Bu 13 hastanın simirinde saptanan en tipik sitolojik bulgular; ipucu hücresi ve serbest kokobasillerin bulunması, nötrofil lökositlerin ve laktobasillerin görülmemesi veya nadir olarak görülmesidir. Sitolojik olarak BV (+) olan ve simirlerinde PMNL bulunan diğer 8 hasta ise başka enfeksiyon etkenleri açısından değerlendirildiğinde; hastaların 1'inde *Leptothrix*, 2'sinde Candidal hücreler, 1'inde ise *Trichomonas vaginalis* görülmüştür. Bu enfeksiyon etkenleri hastaların mikrobiyolojik yaymalarında da görülmüş ve Candidal hücrelerin türleri

saptanmıştır. Bu 4 hastadan alınan örneklerin mikrobiyolojik incelemesinde de *G.vaginalis* üremediği ancak başka bakteri morfolojilerinin olduğu belirlenmiştir. *Candida albicans* görülen 2 hastada gram pozitif kıvrık kokobasiller ve gram pozitif koklar bulunduğu, *T.vaginalis* ve *leptothrix* görülen hastalarda ise gram pozitif kıvrık kokobasiller olduğu belirlenmiştir. BV (+) olan bu hastalarda nötrofil lökositlerin daha fazla görülmesinin bu enfeksiyon etkenlerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Literatürde BV (+) hastaların *Candidal* türlere olan hassasiyetinin daha az olduğu ileri sürülmüştür (Famularo et al., 2001). Ancak bizim çalışmamızda BV (+) olan iki hastada *Candida albicans*'ın belirlendiği görülmektedir. Ayrıca Franklin ve ark. ise *T.vaginalis* enfeksiyonunun olduğu bireylerde BV'nin sık görülebileceğini belirtmişlerdir (Franklin and Monif, 2000).

Yapılan çalışmalarda, vajinal pH'nın yükselmesinin özellikle *G.vaginalis* ve BV-ilişkili diğer mikroorganizmaların epitel hücrelerine yapışma ve üreme kabiliyetini artırdığını göstermiştir. Bakterilerin adezyon yeteneğinin artması ise ipucu hücrelerinin sayısında artışa neden olmaktadır (Nieves, 1999; Wang, 2000). Çalışmamızda BV (+) hastalarda özellikle gram negatif kokobasil tarzındaki *G.vaginalis* ve koklarla kaplı ipucu hücrelerinin yüksek oranda bulunduğu hastalarda pH değerlerinin genellikle 5'in üstünde olduğu belirlenmiştir. Bu açıdan bulgularımız literatürdeki çalışmalarla uyum göstermektedir.

BV-ilişkili mikroorganizmaların litik enzimler ürettiği bilinmektedir (Cauci, 1996; Cauci et al., 2003). BV (+) hastaların preparatlarında bazı ipucu hücrelerinin sınırlarında ileri derecede düzensizlikler gözlenmiş, hücrenin bazı bölgelerinde sitoplazmik boşlukların olduğu görülmüştür. Hücre sınırındaki ve sitoplazmasındaki bu düzensizliklerin ipucu hücrelerinin üzerindeki mikroorganizmalardan salınan litik enzimler nedeniyle olduğu düşünülmüştür (Bkz. Şekil 4.11 ve 4.16).

Literatürde BV-ilişkili mikroorganizmalardan *G.vaginalis*'in hemoglobin ve katalaz gibi demir içeren bazı bileşiklere bağladığı ve eritrositlerin hücre zarında por oluşturabilen bazı ekzotoksinler salgıladığı belirtilmiştir (Jarosik, 2001b; Jarosik, 2000; Cauci et al., 1993). Bizim çalışmamızda da bu yazarların bulgularıyla paralellik gösteren sonuçlar elde edilmiştir. BV (+) olan hastaların %38.09'unun

Pap simirlerinde eritrosit olduğu gözlenmiş ayrıca bu simirlerden bazılarında eritrositlerle ipucu hücresi arasında sıkı bir ilişki olduğu, ipucu hücrelerinin membranıyla eritrosit membranı arasında adeta bir kaynaşma meydana geldiği görülmüştür (Bkz. Şekil 4.2). Ayrıca BV (+) olan bazı simirlerde eritrositlerin membranında bazı düzensizlikler saptanmış, hücre membranının bazı kısımlarında bütünlüğün bozulduğu ve içeri doğru girintiler oluştuğu belirlenmiştir. Bu eritrositlerin çevresinde yoğun olarak bulunan serbest kokobasil ve kokların ortama verdiği ekzotoksinleri ve hemoglobin bağlayıcı bileşikler sayesinde eritrositlerin membranında bu düzensizliklerin oluştuğu tahmin edilmiştir (Bkz. Şekil 4.4).

BV'nin ayrıca ASCUS gibi hücresel boyutta değişikliklere neden olan durumlara yol açabileceğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. (Cassisi et al., 2000; Platz-Christensen et al., 1994). BV (+) hasta grubumuz bu açıdan değerlendirildiğinde ASCUS benzeri hücresel değişikliklerin hiçbir simirde görülmediği saptanmıştır. Hastalardan sadece birinde hem multinukleasyon hem de sitoplazmik polimorfizm bulunduğu belirlenmiştir (Bkz. Şekil 4.5 ve 4.6). Ancak çekirdek büyümesi, çekirdekte düzensizlik ve kromatin yoğunlaşması gibi durumlar hiçbir hastada saptanmamış ve metaplazik değişikliklerle BV pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda elde edilen bulgulara göre BV'nin epitel hücrelerinde önemli bir değişikliğe yol açmadığı düşünülmüştür.

Literatürde BV'nin özellikle fertil dönemdeki bireylerde prepubertal ve menopozal bireylere göre daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Enfeksiyonun gebe olan ve olmayan bireylerdeki yaygınlığının ise birbirine yakın olduğu bildirilmektedir (Menolascina et al. 1999; Simoes et al. 2001). Gebe olmayan bireylerin değerlendirmeye alındığı bu çalışmada, BV (+) olan hasta grubumuzdaki yaş ortalaması 39.46 ± 1.59 olup yaş aralığı ise 31-48 arasında bulunmuştur. Ayrıca BV (+) olan 13 hastanın 12'sinin fertil dönemde olduğu ancak sadece 1'inin menopozda olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın BV(-) hastalardaki yaş ortalaması daha yüksek olup 43.68 ± 0.85 olarak saptanmış, yaş aralığı ise 21-78 olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre BV (+) hastaların yaş grubunun literatürde belirtildiği gibi fertil dönemde olduğu belirlenmiştir.

Yapılan alışmalar hastaların %50'ye yakınında enfeksiyonun asemptomatik seyrettiğini, semptomatik hastalarda ise en belirgin başlıca şikayetin balık kokusuyla karakterize akıntı olduğu bildirilmektedir. Bunun yanı sıra kaşıntı, yanma ve ağrı gibi belirtiler de verebildiği ancak bu belirtilerin daha az görüldüğü rapor edilmiştir (Holst et al., 1987; Eschenbach et al., 1988; Livengood et al., 1990; Schwebke, 1999; Wang, 2000). Bizim alışma grubumuzda her iki yöntemle BV(+) bulunan hastalardaki en yaygın semptomun akıntı olduğu bu şikayetin de BV (+) olan 13 hastanın 7'sinde (%53.85) görüldüğü belirlenmiştir. Buna karşın BV (-) olan 187 hastanın 36'sında (%19.25) akıntı olduğu saptanmıştır. Ancak kaşıntı ve yanmanın BV (+) olan hiçbir hastada görülmediği tespit edilmiştir. Bulgularımız bu yönden literatürdeki bilgilerle paralellik göstermektedir. Literatürde kanama ve BV arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu özellikle *Mobiluncus* türlerinin izole edildiği hastalarda kanamanın görüldüğü belirlenmiştir. BV'nin tedavi edilmesinden sonra ise kanamayla ilgili düzensizliklerin ortadan kalktığı rapor edilmiştir (Larsson and Bergman, 1986; Larsson and Platz-Christensen, 1990). Bizim alışmamızda da BV (+) olan 13 hastanın 1'inde kanama olduğu, 2 hastada ise menstrual kanamaların uzun sürdüğü belirlenmiştir. Bu 3 hastanın sadece 1'inde gram pozitif kokobasillerin görüldüğü belirlenmiş, ancak tür tayini yapılamadığı için bu mikroorganizmaların *Mobiluncus* olup olmadığı netleştirilememiştir.

BV (+) hastalarda en belirgin semptomlardan balık kokusunun vajinal sekresyondaki uçucu aminlerden kaynaklandığı, normalde uçucu olmayan bu aminlerin pH'nın yükselmesiyle beraber uçucu özellik kazandığı bildirilmektedir. Tanıda kullanılan KOH testi de pH'nın yükselmesine neden olarak bu kokunun daha da belirgin hale gelmesini sağlamaktadır (Schreckenberger, 1992; Schwebke, 1999). Araştırmamızda sitolojik olarak BV (+) olan 21 hastanın 9'unun akıntı şikayetinin olduğu, bu 9 hastanın da 4'ünün KOH ile pozitif sonuç verdiği belirlenmiştir. BV (-) olan 179 hastanın ise 3'ünün KOH ile pozitif sonuç verdiği saptanmıştır. Ancak bu 3 hastada sitolojik ve mikrobiyolojik yöntemle ipucu hücresi saptanamadığı için hastalar BV (-) olarak kabul edilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda, *G.vaginalis*'in amin üretmediği, dolayısıyla tipik balık kokusunun oluşmasından *G.vaginalis* dışındaki diğer BV-ilişkili mikroorganizmaların sorumlu olduğu belirtilmiştir (Biswas, 1993; Pybus and Onderdonk, 1999). Bizim

çalışmamızda ise KOH (+) bulunan 7 hastanın direkt preparatında *G.vaginalis*'in yanısıra gram negatif kokobasiller ve gram pozitif koklar görülmüştür. Bu sonuca göre amin üretmediği bilinen *G.vaginalis*'le birlikte görülen gram pozitif kokların ve gram negatif kokobasillerin amin üretiminden sorumlu olduğu ve KOH (+) sonuç vererek tipik balık kokusunu oluşturduğu düşünülmüştür. Ayrıca literatürde KOH testinin trichomoniasis vakalarında da pozitif sonuç verebildiği bu nedenle yanılmaya yol açabileceği belirtilmiştir (Biswas, 1993). İncelemeye aldığımız 200 hastada 3 trichomoniasis (%1.50) enfeksiyonu saptanmış ayrıca bunlardan birinin BV (+) olduğu belirlenmiştir. Ancak bu hastaların hepsi KOH ile negatif sonuç vermiştir. Yaptığımız istatistiksel değerlendirmede sitolojik ve mikrobiyolojik yöntemle KOH testi arasında BV pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle KOH testinin BV tanısında güvenilir sonuç verdiği ancak tek başına tanıya yeterli olmadığı ve daha çok tanıyı destekleyici özellik taşıdığı, beraberinde diğer tanı kriterlerinin de aranmasının daha uygun olacağı düşünülmüştür.

BV tanısında pH ölçümü bir çok araştırmacı tarafından kullanılmış özellikle 4.5'den yüksek olan pH değerinin bu enfeksiyon açısından önemli olduğu belirtilmiştir. Ancak bazı yazarlar 5'in üstündeki pH değerlerinin dikkate alınmasının enfeksiyonun değerlendirilmesi açısından daha sağlıklı olacağını vurgulamışlardır (Morris et al., 2001; Amsel et al., 1983). Hasta grubumuzun pH ölçümünde 5'den büyük olan değerler dikkate alınmış ve BV açısından anlamlı olarak değerlendirilmiştir. BV (+) 21 hastanın 16'sının (%76.19) pH değeri 5'in üstünde bulunmuş buna karşın BV (-) olan 179 hastanın ancak 96'sında (%53.63) pH değerinin 5'in üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bu testin özellikle BV açısından ileri tetkiklerin yapılması için uyarıcı özellik taşıyabileceği düşünülmüştür.

Doğum kontrol yöntemlerinden özellikle RİA kullanımının BV ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Calzolari ve ark. oral kontraseptif kullanımının BV enfeksiyonuna yakalanma riskini azaltabileceğini, Joesoef ve ark ise RİA'nın BV enfeksiyonuna yakalanma olasılığını artırabileceğini belirtmişlerdir (Calzolari et al., 2000; Joesoef et al., 2001). Castro ve ark. ise BV pozitifliği ile oral kontraseptif veya RİA kullanımı arasında ilişki bulunmadığını rapor etmişlerdir (Castro et al., 1999). Araştırmamızda her iki yöntemle BV (+) olan 13 hastanın hiçbirinin oral

kontraseptif kullanmadığı, 1'inin (%7.70) ise RİA kullandığı tespit edilmiştir. Ancak RİA kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle, BV pozitifliği ve RİA kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlenmiştir. Araştırmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu açıdan Castro ve ark.nın bulgularıyla uyum göstermektedir.

BV enfeksiyonunu etkileyen diğer bir faktörün ise hormonal değişiklikler olduğu, özellikle östrojen düzeyinin yükseldiği menstruasyonun hemen sonrasındaki dönemde BV görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Keane et al., 1997). Sobel ve ark. ise BV-ilişkili mikroorganizmaların epitel hücrelerine yapışma yeteneğini menstrual siklusla karşılaştırmış ancak bu ikisi arasında ilişki olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda Keane ve ark. 'nın bulgularına paralel olarak sitolojik yöntemle BV (+) bulunan 21 hastanın 9'unun postmenstrual dönemde olduğu, bu nedenle östrojen artışı ile BV arasında pozitif bir ilişki olabileceği düşünülmüştür.

BV'nin hamilelerde düşük, erken doğum, fetal membranda erken dönemde meydana gelen yırtılmalara ve prematüre doğuma neden olabileceğini belirten bir çok çalışma bulunmaktadır (Kurki et al., 1992; Donders et al., 2000b; Koumans and Kendrick, 2000). Leitich ve ark. 20232 hastanın değerlendirmeye alındığı geniş çaplı bir araştırma yapmış ve BV (+) hastalarda düşük riskinin sağlıklı bireylere göre 10 kat fazla olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmamızda her iki yöntemle BV (+) olan hastalardaki düşük oranı %30.76 olarak belirlenirken, BV (-) hastalardaki düşük oranı %6.42 olarak saptanmıştır. Buna göre BV pozitifliği ile düşük arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir. Literatürde BV-ilişkili mikroorganizmaların salgıladıkları fosfolipazlar, proteazlar ve sitokinler gibi maddelerin yukarıda belirtilen komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmektedir. BV (+) olan hastalarda bu maddelerin abortusun meydana gelmesinde rol oynamış olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak; BV enfeksiyonunun değerlendirilmesinde sitolojik ve mikrobiyolojik yöntem beraber kullanılmış, bu iki yöntem arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Mikrobiyolojik yöntemle olduğu kadar Pap simirlerin incelenmesiyle de BV enfeksiyonuna ait değişikliklerin saptanabileceği belirlenmiştir. Kullanılan pH ölçümü ve KOH testi gibi diğer yöntemlerin ise tanıyı

destekleme açısından değer taşıdığı ve gerekli olan daha ileri tetkiklerin yapılması için uyarıcı rol oynayabileceği düşünölmüştür.

6. KAYNAKLAR

- Al-Mushrif S., Eley A., Jones BM., 2000, Inhibition of chemotaxis by organic acids from anaerobes may prevent a purulent response in bacterial vaginosis, 49(11), 1023-1030.
- Alnaif B., Drutz HP., 2000, Bacterial vaginosis increases in pessary users, Int Urogynecol J., 11: 219-223.
- Amsel R., Totten PA., Spiegel CA., 1983, Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations, Am J Med., 983(74), 14.
- Aviles AGP., Zaragoza MCO., Coria Al., 1999, Bacterial vaginosis: a "broad overview", Rev Latinoam Microbiol., 41(1), 25-34.
- Avonts D., Sercu M., Heyerick P., Vandermeeren I., Meheus A., Piot P., 1999, Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral contraception or an intrauterine device: a prospective study, Sex Transm Dis., 17: 23-29.
- Baczynska A., Svenstrup HP., Fedder J., Birkelund S., Christiansen G., 2004, Development of real-timePCR for detection of *Mycoplasma hominis*, BMC Microbiol., 6, 4(1), 35.
- Bahar H., Torun MM., Demirci M., Kocazeybek B., 2005, Antimicrobial resistance and beta-lactamase production of clinical isolates of *prevotella* and *porphyromonas* species, Chemotherapy, 51(1), 9-14.
- Barbone F., Austin H., Louv WC., Alexander WJ., 1990, A follow-up study of methods of contraceptions, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis, Am J Obstet Gynecol., 163: 510-514.
- Barrow GI., Feltham RKA., 1993, Manual of the identification of medical bacteria, Cambridge University Press, 339-341.
- Beikler T., Peters U., Prior K., Ehmke B., Flemmig TF., 2005, Sequence variations in *rgpA* and *rgpB* of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis, J Periodontal Res., 40(3):193-198.
- Biswas MK., 1993, Bacterial vaginosis, Clinical obstetrics and Gynecology, 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. Barbés C., 2000, Role played by lactobacilli in controlling the populaion of vaginal pathogens, Microbes and Infection, 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.
- Brook I., 2005, Bacteroides infection, <http://www.emedicine.com/med/topic2945.htm>
- Brook I., 2004, Intra-abdominal, retroperitoneal, and visceral abscesses in children, *Eur J Pediatr Surg.*, 14(4), 265-273.
- Brooks GF., Butel JS., Ornston LN., Jawetz E., Melnick JL., Adelberg EA., 1995, *Medical microbiology*, Appleton Lange, 192, 252s.
- Burns FM., Gould IM., Patterson A., Wood WJ., 1992, Diagnosis of bacterial vaginosis in a routine diagnostic laboratory, *Med Lab Sci.*, 49, 8.
- Calderas H., Nieves B., Quintana A., 1999, Preterm labor associated with bacterial vaginosis, *Anaerobe*, 5, 403-404.
- Calzolari E., Masciangelo R., Milite V., Verteramo R., 2000, Bacterial vaginosis and contraceptive methods, *International Journal of Gynecology Obstetrics*, 70: 341-346.
- Carlone GM., Thomas ML., Arko RS., Guerrant GO., Moss CW., Swenson JM., Morse SA., 1986, Cell wall characteristics of *Mobiluncus* species, *Int J Syst Bacteriol.*, 36,288.
- Cassisi JA., Davis J., Clark P., Duff P., 2000, The association between abnormal cervical cytology and bacterial vaginosis, 95(4), 53.
- Castro E., Dominguez M., Navarrate P., Boggiano G., Zemelman R., 1999, Prevalence of bacterial vaginosis in women attending Family Planning Clinics, *Anaerobe*, 5: 399-401.
- Catlin BW., 1992, *Gardnerella vaginalis*: characteristics, clinical considerations and controversies, *Clin Microbiol Rev.*, 5, 213.
- 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: implications for adverse pregnancy outcomes, 41(1), 435-438.
- Cauci S., Driussi S., Monte R., Lanzafame P., Pitzus E., Quadrifoglio F., 1998, Immunoglobulin A response against *Gardnerella vaginalis* hemolysin and sialidase activity in bacterial vaginosis, *Am J Obstet Gynecol.*, 178(3), 511-515.
- Cauci S., Scrimin F., Driussi S., Ceccone S., Monte R., Fant L., Quadrifoglio F., 1996, Specific immune response against *Gardnerella vaginalis* hemolysin

- in patients with bacterial vaginosis, *Am J Obstet Gynecol.*, 175(6): 1601-1605.
- Cauci S., Mante R., Ropele M., Missero C., Not T., Quadrifoglio F., Menestrina G., 1993, Pore-forming and haemolytic properties of the *Gardnerella vaginalis* cytotoxin, *Mol Microbiol.*, 9(6), 1143-1155.
- 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.
- Collee JG., Duguid JP., Fraser AG., Marminon BP., 1989, *Practical Medical Microbiology*, Churchill Livingstone, 343, 345, 559s.
- Cox S., King M., Casey M., MacDonald P., 1993, Interleukin-1 β , -1 α , and -6 and prostoglandins in vaginal, cervical fluids of pregnant women before and during labor, *J Clin Endocrinol Metab.*, 77, 805-815.
- Cristiano L., Coffetti N., Dalvai G., Lorusso L., Lorenzi M., 1989, Bacterial vaginosis: prevalence in outpatients, association with some microorganisms and laboratory indices, *Genitourin Med.*, 65, 382.
- Defalco J., Cannilo J., Nath K., 1990, Isolation and restriction endonuclease analysis of *Gardnerella vaginalis* chromosomal DNA. *Journal of Microbiological Methods*, 207-216.
- 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.
- Doh K., Barton PT., Korneeva I., Perni SC., Bongiovanni AM., Tuttle SL., Skupski DW., Witkin SS., 2004, Differential vaginal expression of interleukin-1 system cytokines in the presence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women, *Infect Dis Obstet Gynecol.*, 12(2), 79-85.
- Domingues D., Tavora Tavira L., Duarte A., Sanca A., Prieto E., Exposto F., 2003, Genital mycoplasmas in women attending a family planning clinic in Guine-Bissau and their susceptibility to antimicrobial agents, *Acta Trop.*, 86(1), 19-24.
- Donders GGG., Vereecken A., Bosmans E., Dekeersmaecker A., Salembier G., Spitz B., 2002, Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis, *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109, 34-43.

- Donders GGG., Bosmans E., Dekeersmaecker A., Vereecken A., Bulck VB., Spitz B., 2000a, Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora, *Am J Obstet Gynecol.*, 182(4), 872-878.
- Donders GGG., Bulck BV., Caudron J., Londers L., Vereecken A., Spitz B., 2000b, Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion, *Am J Obstet Gynecol.*, 183, 431-437.
- Döderlein A., 1892, *Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das puerperal fieber*, Leipzig.
- Dunkelberg WE., Skaggs R., Kellog DS, 1970, Method for isolation and identification of *Corynebacterium vaginale* (*Haemophilus vaginalis*), *Appl Microbiol.*, 19, 47.
- Easmon CS., Clark L., Crane JP., Gren R., 1985, Phagocytosis and killing of *Gardnerella vaginalis* by human neutrophils, 38(7), 747-749.
- Eltabbakh GH., Eltabbakh GD., Broekhuizen FF., Griner BT., 1995, Value of wet mount and cervical cultures at the time of cervical cytology in asymptomatic women, 85, 499-503.
- Eschenbach DA., 1989a, Bacterial vaginosis: emphasis on upper genital tract complications, *Obstet Gynecol, North Am*, 16, 593-610.
- Eschenbach DA., Davick PR., Williams BL., Klebanoff SJ., Young-Smith K., Critchlow CM., Holmer KK., 1989b, Prevalence of hydrogen peroxide producing *Lactobacillus* species in normal women and women with Bacterial vaginosis, *J Clin Microbiol.*, 27, 251-256.
- 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., Siakavellas E., 2000, *Bacteroides*, *Prevotella*, and *Porphyromonas* species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options, *International Journal of Antimicrobial 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, *Medical Hypotheses*, 56(4), 421-430.
- Ferraz do Lago R., Simoes JA., Bahamondes L., Camargo RS., Perrotti M., Monteiro I., 2003, Follow-up users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections, *Contraception*, 68: 105-109.
- Finegold SM., 1995, Overview of clinically important anaerobes. *Clin. Infect. Dis.* 20, 205–207.

- Franklin TL., Monif GRG., 2000, *Trichomonas vaginalis* and Bacterial vaginosis, J Reprod Med., 45, 131-134.
- Fredricsson B., Englund K., Weintraub L., Olund A., 1987, Ecological treatment of Bacterial vaginosis, (letter), Lancet 1, 276.
- Gardner HL., Dukes CD., 1955, *Haemophilus vaginalis* vaginitis, Am J Obstet Gynecol., 69, 962.
- Gaudoin M., Rekha P., Morris A., Lynch J., Acharya U., 1999, Bacterial vaginosis past Chlamydial infection are strongly and independently associated with tubal infertility but do not affect in vitro fertilisation success rates, Fertil Steril., 72: 730-732.
- Gmür R., Thurnheer T., 2002, Direct quantitative differentiation between *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* in clinical specimens, Microbiology, 148, 1379-1387.
- Goldenberg RL., Iams JD., Mercer BM., Meis PJ., Moawad AH., Copper RL., 1998, The preterm prediction: the value of new us Standard risk factors in predicting early and spontaneous preterm births, Am J Public Health, 88, 233- 238.
- Govender L., Hoosen AA., Moodley J., Sturm AW., 1996, Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy. International Journal of Gynecology Obstetrics, 55, 23-28.
- Greenwood JR., Pickett MJ., 1979, Salient features of *Haemophilus vaginalis*, J Clin Microbiol., Feb, 200-204.
- Greenwood JR., Pickett MJ., 1980, Transfer of *Haemophilus vaginalis* Gardner and Dukes to a new genus, *Gardnerella*: *G. vaginalis* (Gardner and Dukes) comb. nov., Int J Syst Bacteriol., 30, 170.
- Gutman RE., Peipert JF., Weitzen S., Blume J., 2005, Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis, Obstet Gynecol., 105(3), 551-556.
- Hardham J., Dreier K., Wong J., Sfintescu C., Evans RT., 2005, Pigmented anaerobic bacteria associated with canine periodontitis, Vet Microbiol., 20, 106(1-2), 119-128.
- Hashemi FB., Ghassemi M., Roebuck KA., Spear GT., 1999, Activation of human immunodeficiency virus type I expression by *G. vaginalis*, J Inf Dis., 179, 924-930.
- Hawes SE., Hillier SL., Benedetti J., Stevens CE., Koutsky LA., Wolner-Hanssen P., Holmes KK., 1996, Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections, J Infect Dis, 174, 1058-1063.

- Hill GB., Eschenbach DA., Holmes KK., 1985, Bacteriology of the vagina, Scand J Urol Nephrol., 86: 23-39.
- Hill LH., Ruperelia H., and Embil JA., 1983, Nonspecific vaginitis and other genital infections in three clinic populations, Sex Transm Did., 10, 114-118.
- Hillier S., Witkin S., Krohn M., Watts D., Kiviat N., Eschenbach D., 1993, The relationship of amniotic fluid infection, histologic choriarnionitis, and choriarnion infection, Obstet Gynecol., 81, 941-948.
- Hillier S., Critchlow C., Stevens C., 1991, Microbiological, epidemiological and clinical correlates of vaginal colonisation by *Mobiluncus* species, Genitourin Med, 67, 26-31.
- Hillier SL., Nugent RP., Eschenbach DA., Krohn MA., Gibbs RS., Martin DH., 1995, Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant, N Engl J Med., 333, 1737-1742.
- Hillier SL., Krohn MA., Rabe LK., Klebanoff SJ., and Eschenbach DA., 1993a, The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and Bacterial vaginosis in pregnant women, Clinical Infectious Diseases, 16. 273-281.
- Hillier SL., 1993b, Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis, Am J Obstet Gynecol., 169, 455.
- Hillier SL. Eschenbach DA., 1986, Bacterial vaginosis: role of *Mobiluncus* species, IDN., 5(9), 65-68.
- Hoeprich PD., Lawrence RM., Pickering LK., Stratton CW., 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: 536.
- Holt SC., Kesavalu L., Walker S., Genco CA., 1999, Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*, Periodontol., 2000 20, 168-238.
- Hudson M., Tidy J., McCulloch T., Rogstad K., 1997, When is bacterial vaginosis not bacterial vaginosis? –A case of cerviac carcinoma presenting as recurrent vaginal anaerobic infection, Genitourin Med., 73: 306-307.
- Hughes VL., Hillier SL., 1990, Microbiologic characteristics of Lactobacillus products used for colonization of the vagina, Obstet Gynecol., 75, 244-248.
- 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, 90-94.

- Jarosik GP., Land CB., 2001a, Binding of heme by *Gardnerella vaginalis*, 41(1), 37-43.
- Jarosik GP., 2001b, Identification of a *Gardnerella vaginalis* hemoglobin binding protein, *Curr Microbiol.*, 42(1), 49-52.
- Jarosik GP., 2000, Binding of catalase by *Gardnerella vaginalis*, 190, 191-194.
- Jawetz E., Melnick JL., Adelberg EA., Brooks GF., Butel JS., Ornston NL., 1987, Review of medical microbiology, Prentice-Hall International, Inc.
- jo@anaesthetist.com, 2000, *Bacteroides fragilis*, <http://www.anaesthetist.com/icu/infect/bacteria/anaerobe/bfrag.htm>.
- Joesoef MR., Karundeng A., Runtupalit C., Moran JS., Lewis JS., Ryan CA., 2001, High rate of bacterial vaginosis among women with intrauterine devices in Manado, Indonesia, *Contraception*, 64: 169-172.
- Joesoef MR., Hillier SL., Wiknjosastro G., Sumampouw H., Linnan M., Narojono W., Idajadi A., Utomo B., 1995, Intravaginal Clindamycin treatment for bacterial vaginosis: Effects on preterm delivery and low birth weight, *Am J Obstet Gynecol.*, 173, 1527-1531.
- 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.
- Keane FE., Thomas BJ., Gilroy CB., Renton A., Taylor-Robinson D., 2000, The association of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* with bacterial vaginosis: observations of heterosexual women and their male partners, *Int J STD AIDS*, 11(6), 356-360.
- Keane F., Ison C., Robinson TD., 1997, A longitudinal study of the vaginal flora during the menstrual cycle of healthy female volunteers, *Int J STD AIDS*, 8,10.
- Klein RD., Greary TG., Gibson AS., 1999, Reconstitution of a bacterial/plant polyamine biosynthesis pathway in *Saccharomyces cerevisiae*, *Microbiology*, 145, 301-307.
- Koneman EW., Allen SD., Janda WM., Schreckenberger PC., Winn WC., 1997, Diagnostic microbiology, Lippincott, 687s, 749s.
- Koumans EH., Kendrick JS., 2001, Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis , sexually transmitted diseases, 28(5), 292-297.

- Koutsky LA., Stamm WE., Brunham RC., Stevens CE., Cole B., Hale J., Davick P., Holmes KK., 1983, Persistence of *Mycoplasma hominis* after therapy: importance of tetracycline resistance and of coexisting vaginal flora, Sex Transm Dis., 11, 374-381.
- Krohn MA., Hillier SL., Eschenbach DA., 1989, Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women, J Clin Microbiol., 27: 1266-1271.
- Kurki T., Sivonen A., Renkonen OV., Savia E., Yliokorkola O., 1992, Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome, Obstet Gynecol., 80, 173-177.
- Lamont RJ., Jenkinson HF., 1998, Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*, Microbiol. Mol. Biol., 62, 1244-1263.
- Larsson PG., Platz-Christensen JJ., Forsum U., Pahlson C., 1991, Clue cells in predicting infections after abdominal hysterectomy, Obstet Gynecol., 77, 450-452.
- Larsson PG., Platz-Christensen JJ., 1990, Enumeration of clue cells in rehydrated air-dried vaginal wet smears for the diagnosis of bacterial vaginosis, Obstet Gynecol., 76: 727-730.
- Larsson PG., Bergman B., 1986, Is there a causal connection between motile curved rods, *Mobiluncus* species and bleeding complications?, Am J Obstet Gynecol., 154, 107.
- Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M., Kaider A., Egarter C., Husslein P., 2003, Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis, Am J Obstet Gynecol., 189, 139-147.
- Limeres-Posse J., Tomas-Carmona I., Fernandez-Feijoo J., Martinez-Vazquez C., Castro-Iglesias A., Diz-Dios P., 2003, Rev Neurol., 37(3), 201-206.
- Livengood Ch. H., Thomason JL., Hill G., 1990, Bacterial vaginosis: Diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy, Am J Obstet Gynecol., 163(2): 515-520.
- Liversedge NH., Turner A., Horner PJ., Keay SD., Jenkins JM., Hull MG., 1999, The influence of bacterial vaginosis on in vitro fertilisation and embryo implantation during assisted reproduction treatment, Hum Reprod., 14: 2411-2415.
- Masfari AN., Duerden BI., Kingborn GR., 1986, Quantitative studies of vaginal bacteria, Genitourin Med., 62: 256-63.

- Mastrobattista JM., Bishop KD., Newton ER., 2000, Wet smear compared with Gram stain diagnosis of Bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women, *Obstet Gynecol.*, 96, 504-506.
- 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.
- McGregor, French JI., Seo K., 1991, Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: results of a double-blind, placebo-controlled trial, *Am J Obstet Gynecol.*, 165: 867-875.
- McGroarty JA., Reid G., 1988, Detection of a *Lactobacillus* substance which inhibits *Escherichia coli*, *Can J Microbiol.*, 34: 974-978.
- Menolascina A., Nieves B., Calderas Z., Sanoja CL., 1999, Adherence and cytotoxicity capacity of *Mobiluncus* strains isolated from patients with Bacterial vaginosis, 5, 487-489.
- Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, Hua YX, Tamaya T., 2000, Vaginal microflora in healthy women with *Gardnerella vaginalis*, *J Infect Chemother.*, 6(3),173-177.
- Minkoff H., Grunebaum AN., Schwarz RH., Feldman J., Cummins M., Crombleholme W., Clark L., Pringle G., McCormack WM., 1984, Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol.*, 150: 965-972.
- Minkoff H., 1983, Infection as an etiologic factor, *Obstet Gynecol.*, 62, 137-144.
- Mitchell M., Dudley D., Edwin S., Schillier S., 1991, Interleukin-6 stimulates prostoglandin production by human amnion and decidual cells, *Eur J Pharmacol.*, 192, 189-191.
- Moi H., Fredlund H., Tornqvist E., Danielsson D., 1991, *Mobiluncus* species in bacterial vaginosis: aspect of pathogenesis, 99(11), 1049-1054.
- Moi H., 1990, Prevalence of bacterial vaginosis and its association with genital infections, inflammation, and contraceptive methods in women attending sexually transmitted disease and primary health clinics, *Int J STD AIDS.*, 1(2), 86-94.
- Moi H., Erkkola R., Jerve F., 1989, Should male consorts of women with bacterial vaginosis be treated?, *Genitourin Med.*, 65, 263-268.
- Morris MC., Rogers PA., Kingborn GR., 2001, Is bacterial vaginosis a sexually transmitted infection?, *Sex Transm Inf.*, 77, 63-68.

- Morris M., Nicoll A., Simms I., Wilson J., Catchpole M., 2001, Bacterial vaginosis: a public health review. 108, 439-450.
- Murray PR., Baron EJ., Pfaller MA., Tenover FC., Tenover RH., 1999, Manual of clinical microbiology, ASM Press, Washington.
- Ness RB., Hillier SL., Richter HE., Soper DE., Stamm C., McGregor J., Bass DC., Sweet RL., Rice P., 2002, Douching in relation to Bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina., *Obstet Gynecol.*, 100(4), 765-772.
- Ness RB., Soper DE., Holley RL., Peipert J., Randall H., Sweet RL., 2001, Douching and endometritis: Results from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study, *Sex Transm Dis.*, 28: 240-245.
- Newton ER., Piper JM., Shain RN., Perdue ST., Peairs W., 2001, Predictors of the vaginal microflora, *Am J Obstet Gynecol.*, 184, 845-855.
- Nieves B., 1999, Bacterial vaginosis, *Anaerobe*, 5, 343-345.
- 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: 297-301.
- Obata-Yasuoka M., Ba-Thein W., Hamada H., Hayashi H., 2002, 100(4), 759-764.
- Ocana VS., Nader-Macias ME., 2002, Vaginal lactobacilli: self- and co-aggregating ability, *Br J Biomed Sci.*, 59(4), 183-190.
- Olczak T., Simpson W., Liu X., Genco CA., 2005, Iron and heme utilization in *Porphyromonas gingivalis*, *FEMS Microbiol Rev.*, 29(1), 119-44.
- Onderdonk AB., Delaney ML., Hinkson PL., Dubois AM., 1992, Quantitative and qualitative effects of douche reparations on vaginal microflora, *Obstet Gynecol.*, 80: 333-338.
- Overman BA., 1993, The vagina as an ecologic system, 38(3), 146-151.
- Owen MK., Clenney TL., 2004, Management of vaginitis, *American Family Physician*, 70(11), 2125-2132.
- Peipert J., Montagno A., Cooper A., Sonug C., 1997, Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract, *Am J Obstet Gynecol.*, 177, 1184-1187.
- Perni SC., Vardhana S., Korneva I., Tuttle SL., Paraskevas LR., Chasen ST., Kalish RB., Witkin SS., 2004, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in midtrimester amniotic fluid: Association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome, 191(4), 1382-1386.

- Persson E., Bergstrom M., Larsson PG., Moberg P., Platz-Christensen JJ., Schedvins K., Wolner-Hanssen P., 1996, Infections after hysterectomy: a prospective nation-wide Swedish study, the study group on Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology within the Sweden Society of Obstetrics and Gynecology, *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 75, 757-761.
- Piot P., Dyck EV., Peeters M., Hale J., Totten PA., Holmes KK., 1984, Biotypes of *Gardnerella (Haemophilus) vaginalis*, *J Clin Microbiol.*, 20, 677.
- Platz-Christensen JJ., Larsson PG., Sundstrom E., Wiqvist N., 1995, Detection of bacterial vaginosis in wet mount, Papanicolaou stained vaginal smears and in gram stained smears, *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 74: 67-70.
- Platz-Christensen JJ., Sundstrom E., Larsson PG., 1994, Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia, *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 73, 586-588.
- Pybus V., Onderdonk AB., 1999, Microbial interactions in the vaginal ecosystem with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis, *Microbes and Infection.*, 1, 285-292.
- Pybus V., Onderdonk AB., 1998, A commensal symbiosis between *Prevotella bivia* and *Peptostreptococcus anaerobius* involves amino acids: potential significance for the pathogenesis of bacterial vaginosis, *FEMS Immunol Med Microbiol.*, 22, 317-327.
- Pybus V., Onderdonk AB., 1997, Evidence for a commensal symbiotic relationship between *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis *J Infect Dis.* 175, 406-413.
- Redondo Lopez V., Cook R., Sobel JD., 1990, Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora, *Rev Infect Dis.*, 12, 856-872.
- Reid G., Burton J., 2002, Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria, *Microbes and Infection*, 4, 319-324.
- Riggio MP., Lennon A., 2003, Identification of Oral Peptostreptococcus Isolates by PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of 16S rRNA Genes, *Journal of Clinical Microbiology*, 41(9), 4475-4479.
- Rigottier Gois L., Rochet V., Garrec N., Suau A., Dore J., 2003, Enumeration of *Bacteroides* species in human faeces by fluorescent in situ hybridisation combined with flow cytometry using 16S rRNA probes, *Syst Appl Microbiol.*, 26(1), 110-118.
- Romero R., Avila C., Santhanam U., Sehgal P., 1990, Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor. *J Clin Invest.*, 85, 1392-1400.

- Romero R., Brody D., Oyarzun E., 1989, Infection and labor ; Interleukin-1 : A signal for the initiation of parturation. Am J Obstet Gynecol., 160: 1117-1123.
- Rosenstein IJ., Margon DJ., Sheehan M., Lamont RF., Taylor-Robinson D., 1996, Bacterial vaginosis in pregnancy: distribution of bacterial species in different gram-stain categories of the vaginal flora, J Med Microbiol., 45, 120-126.
- 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*, 58(11), 3751-3758.
- Ryan CA., Courtois BN., Hawes SW., Stevens CE., Eschenbach DA., Holmes KK., 1998, Risk assessment, symptoms, and as predictors of vulvovaginal and cervical infections in an urban us STD clinic: implications for use of STD algorithms, Sex Transm Inf, 74(1), 59-76.
- Sakamoto M., Umeda M., Benno Y., 2005, Molecular analysis of human oral microbiota, J Periodontal Res., 40(3), 277-285.
- Saraçoğlu F., Göl K., Şahin I., Türkkani B., Atalay C., Öztopçu C., 1998, Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole, International Journal of Gynecology Obstetrics, 62, 59-61.
- Schmid GP., 1999, The epidemiology of bacterial vaginosis, International Journal of Gynecology Obstetrics, 67, 17-20.
- Scholes D., Stergachis A., Ichikawa LE., Heidrich FE., Holmes KK., Stamm WE., 1998, Vaginal douching as a risk factor for cervical *Chlamydia trachomatis* infection, Obstet Gynecol., 91: 993-997.
- Schreckenberger PC., 1992, Diagnosis of Bacterial vaginosis by Gram-stained smears, Clinical Microbiology Newsletter, 14(16), 126-128.
- Schröder R., 1921, Zentrabl. Gynak, 45 :1350.
- Schwebke JR., 2000, Asymptomatic bacterial vaginosis: Response to therapy, Am J Obstet Gynecol., 183, 1434-1439.
- 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, 568.

- 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., Mar(Pt 3), 475-480.
- Sekowska A., Bertin P., Dauchin A., 1998, Characterization of polyamine synthesis pathway in *Bacillus subtilis*, Mol Microbiol., 29, 851-858.
- Sewankambo N., Gray RH., Wawer MJ., Paxton L., McNairn D., Wabwire-Mangen F., 1997, HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis, Lancet, 350, 546-550.
- Shah HN., Collins DM., 1990, *Prevotella*, a new genus to include *Bacteroides melaninogenicus* and related species formerly classified in the genus *Bacteroides*. Int. J. Syst. Bacteriol., 40, 205-208.
- Sheiness D., Dix K., Watanabe S., Hillier SL., 1992, High levels of *Gardnerella vaginalis* detected with an oligonucleotide probe combined with elevated pH as a diagnostic indicator of bacterial vaginosis, J Clin Microbiol., 30, 642.
- Shopova E., 2003, Hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in healthy women and in women with bacterial vaginosis, Akush Ginekol, 42(1), 12-15.
- Shoubnikova M., Hellberg D., Nilsson S., Mardh P., 1997, Contraceptive use in women with bacterial vaginosis, Contraception, 55: 355-358.
- Simoës JA., Aroutcheva A., Heimler I., Shott S., Faro S., 2001, Bacteriocin susceptibility of *G. vaginalis* and its relationship to biotype, genotype, and metronidazole susceptibility, Am J Obstet Gynecol, 185, 1186-1190.
- Smayevsky J., Caniga LF., Lanza A., Bianchini H., 2001, Vaginal microflora associated with bacterial vaginosis in non pregnant women: reliability of sialidase detection, Infect Dis Obstet Gynecol., 9(1), 17-22.
- Sobel JD., 1997, Vaginitis, N Engl J Med., 337: 1896-1903.
- Sobel JD., 1989, Bacterial vaginosis- an ecologic mystery, Ann Intern Med., 111, 551-553.
- Sobel JD., Schneider J., Kaye D., Levison ME., 1981, Adherence of bacteria to vaginal epithelial cells at various times in the menstrual cycle, Infect Immun., 32(1), 194-197.
- Soper DE., 1999, Gynecologic sequelae of bacterial vaginosis, Gynecology Obstet., 67, 25-28.

- Soper DE., Bump RC., Hurt WG., 1990, Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy, *Am J Obstet Gynecol.*, 163, 1016-1023.
- Spiegel CA., 1991, Bacterial vaginosis, *Clin Microbiol.*, 4, 485.
- Spiegel CA., Roberts M., 1984, *Mobiluncus* gen. nov., *Mobiluncus curtisii* subspecies sp. nov., *Mobiluncus curtisii* subspecies holmesii subsp. nov., and *Mobiluncus mulieris* sp. nov., curved rods from the human vagina, *Int J Syst Bacteriol.*, 34, 177.
- Spiegel CA., Amsel R., Holmes KK., 1983, Diagnosis 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.
- Stergachis A., Scholes D., Heidrich FE., Sherer DM., Holmes KK., Stamm WE., 1993, Selective screening for *Chlamydia trachomatis* infection in a primary care population of women, *Am J Epidemiol.*, 138: 143-153.
- Sturm AW., 1989, Chemotaxis inhibition by *Gardnerella vaginalis* and succinate producing vaginal anaerobes: composition of vaginal discharge associated with *Gardnerella vaginalis*, 65(2), 109-112.
- Tarnberg M, Jakobsson T, Jonasson J, Forsum U., 2002, Identification of randomly selected colonies of lactobacilli from normal vaginal fluid by pyrosequencing of the 16S rDNA variable V1 and V3 regions, *APMIS.*, 110(11), 802-810.
- Ter Steege JC., Forget PP., Burman WA., 1999, Oral spermine administration inhibits nitric oxide-mediated intestinal damage and levels of systemic inflammatory mediators in a Mouse endotoxin model, *Shock*, 11: 115-119.
- Thomasen JL., Gelbart SM., Scaglione NJ., 1991, Bacterial vaginosis: Current review with indications for asymptomatic therapy, *Am J Obstet Gynecol.*, 165(4), 1210-1217.
- Tsanadis G., Kalantaridou SN., Kaponis A., Paraskevaides E., Zikopoulos K., Gesouli E., Dalkalitsis N., Korkontzelos I., Mouzakioti E., Lolis DE., 2002, Bacteriological cultures of removed intrauterine devices and pelvic inflammatory disease, *Contraception*, 65: 339-342.
- Ugwumadu A., Manyonda I., Reid F., Hay P., 2003, Early clindamycin treatment for asymptomatic bacterial vaginosis reduced the risk of miscarriage or preterm birth, *Evidence-based Obstetrics Gynecology*, 5, 156-157.
- Ustaçelebi Ş., *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş Kitabevi, 115, 595, 656, 657, 661, 662s.

- Uuskula A., Kohl PK., 2002, Genital mycoplasmas, including *Mycoplasma genitalium*, as sexually transmitted agents, *Int J STD AIDS.*,13(2), 79-85.
- Vasquez A., Jakobsson T., Ahrne S., Forsum U., Molin G., 2002, Vaginal lactobacillus flora of healthy Swedish women, *J Clin Microbiol.*, 40(8), 2746-2749.
- Velraeds MM., van de Belt-Gritter B., van der Mei HC., Reid G., Busscher HJ., 1998, Interference in initial adhesion of uropathogenic bacteria and yeasts to silicone rubber by a *Lactobacillus acidophilus* biosurfactant, *J Med Microbiol.*, 47(12), 1081-1085.
- Waites KB.,2005, Mycoplasma infections,
<http://www.emedicine.com/med/topic1540.htm>.
- Wang J., 2000, Bacterial vaginosis, *Prim Care Update Ob/Gyns*, 7(5), 181-185.
- Wawer MJ., Sewankambo N., Serwadda D., Quinn T., Paxton L., Kjellberg L., 1999, Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda: a randomised community trial, *Lancet*, 353, 525-535.
- Wiesenfeld HC., Hillier SL., Krohn MA., Landers DV., Sweet RL., 2003, Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection, *Clin Infect Dis.*, 36(5): 663-668.
- Wood JR., Sweet RL., Catena A., Hadley WK., Robbie M., 1985, In vitro adherence of *Lactobacillus* species to vaginal epithelial cells, *Am J Obstet Gynecol.*, 153: 740-743.
- Wu CC., Johnson JL., Moore WEC., Moore LVH., 1992, Emended descriptions of *Prevotella denticola*, *Prevotella loescheii*, *Prevotella veroralis*, and *Prevotella melaninogenica*. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 42, 536-541.
- Yoon BH., Romero R., Lim JH., Shim SS., Hong JS., Shim JY., Jun JK., 2003, The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor, *Am J Obstet Gynecol.*,189(4), 919-924.
- Yoshida A., Tachibana M., Ansai T., Takehara T., 2005, Multiplex polymerase chain reaction assay for simultaneous detection of black pigmented *Prevotella* species in oral specimens, *Oral Microbiol Immunol.*, 20(1), 43-46.
- Zarakolu P., Hodoglugil NNS., 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, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 48, 77-80.

Zariffard MR., Saifuddin M., Sha BE., Spear GT., 2002, Detection of bacterial vaginosis-related organisms by real-time PCR for Lactobacilli, *Gardnerella vaginalis* and *Mycoplasma hominis*, 34: 277-281.

Zheng HY., Alcorn TM., Cohen MS., 1994, Effects of H₂O₂-producing lactobacilli on *Neisseria gonorrhoeae* growth and catalase activity, 170, 1209-1215.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ayşegül Küçük
Doğum Yeri: Ankara
Doğum Tarihi: 1978
Medeni Hali: Bekar
E-mail: aygulse@yahoo.com

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise: 1992-1995 Keçiören Kalaba Lisesi
Lisans: 1997-2002 H. Ü., Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü
Yüksek Lisans: 2002- H. Ü. Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü
Yabancı Dil: İngilizce

ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDEKİ YAYINLAR

Ayşegül Küçük, Doç. Dr. Şayeste Demirezen, Prof. Dr. M. Sinan Beksaç, 2004, Apoptoz; Hücrede Meydana Getirdiği Morfolojik Değişiklikler ve Tanı Metodları, Klinik Bilimler & Doktor, 10(1), 122-126.

ULUSAL VE ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA VE BİLDİRİ KİTABINDA YAYINLANMIŞ OLAN POSTER BİLDİRİLERİ

Prof. Dr. Şayeste Demirezen, Ayşegül Küçük, Prof. Dr. Mehmet Sinan Beksaç, “Erken Dönem Gebelik Kayıpları ve Candidiyazis İlişkisi”, Fetal Tıp ve Prenatal Tanı Kongresi, Antalya, Türkiye, 2005.

KONGRELER, KURSLAR

1) GATA Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD. İle Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. Başkanlıkları tarafından düzenlenen “II. Ulusal HPLC ve Diğer Separasyon Teknikleri Sempozyumu” 07-09 Ekim, 2004, Ankara.

2) Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği'nin “Fetal Tıp; Prenatal Tanı 2005 Kongresi”, 30 Nisan-2 Mayıs, 2005, Antalya.

3) Leica Microsystem tarafından düzenlenen “Basic Imaging and Image Processing Application Including; Leica IM 50 Image Manager, DM Operation (LAS Software)” kursu, 28 Mart 2005, Ankara.