

17
T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

283940

GENİTOÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA
C. TRACHOMATİS PREVALANSININ 'EIA' ve GIEMSA
BOYAMA YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI

Mikrobiyoloji Programı

DOKTORA TEZİ

Uzm. Vet. Hek. FATİH KÖKSAL

ANKARA - 1986

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GENİTOÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA
C. TRACHOMATİS PREVALANSININ 'EIA' ve GIEMSA
BOYAMA YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Mikrobiyoloji Programı

DOKTORA TEZİ

Uzm. Vet. Hek. FATİH KÖKSAL

Danışman Öğ.Üyesi : Prof. Dr. Ekrem Gülmezoglu

ANKARA - 1986

İÇ İNDEKİLER

Sayfa No :

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	30
TARTIŞMA	37
ÖZET	44
KAYNAKLAR	45

G İ R İ Ő

Son yıllarda kültür ve laboratuvar yöntemlerinde sağlanan geliŐmeler, etiyolojisi karanlık olan hastalıkların önemli bir bölümünün açıklanmasını saęlamıŐtır. Kadın ve erkeklerin genito-üriner sisteminde görülen infeksiyöz hastalıklar, zaman zaman büyük ataklar göstermeleri ve ciddi komplikasyonlara yol amaları nedeni ile daima ilgi toplamıŐtır.

Uzun yıllar, klasik veneryal hastalıklar olarak tanımlanan gonorrhoea, sifiliz, Őankroid, lenfogradloma venerum ve gradloma inguinale grubu içerisine, günümüzde başta C.trachomatis olmak üzere M.hominis, U.ureolyticum ve Herpes simpleks tip II virus infeksiyonları da dahil edilmiştir. Yine Cytomegalovirus ve hepatit B virus infeksiyonlarının da veneryal olarak geçebildiği gösterilmiştir. Özellikle cinsel yönden aktif genç yetiŐkinlerde görülen C.trachomatis D-K serotipleri: uretrit, epididimit, prostatit, servisit, vulvovaginit, endometrit, salpingit, perihepatit ve peritonit'e yol açabilmektedir.

Hücre kültürü alıŐmaları C.trachomatis infeksiyonlarının gerçek boyutlarının belirlenmesinde çok önemli rol oynamıŐtır. Fakat laboratuvarların çoğunda hal hücre kültürü çalışmalarının yapılmaması, tanıda daha pratik, ucuz ve çabuk sonuçlar verebilen tanı yöntemlerine ihtiyaç doęurmuŐtur.

Bir çok virutik, paraziter ve bakteriyel infeksiyonların tanısında baŐarı ile uygulanan Enzim immunoassay (EIA) teknikleri

Klamidial hastalıkların tanısında da son derece umut verici, duyarlı ve spesifik bulunmuştur.

Bu çalışmamızda bölgemizde genito-üriner sistem şikayetleri bulunan kişilerle sağlıklı papülasyonda C.trachomatis'in servix ve üretrada bulunma sıklığını araştırmayı amaçladık.

Hastalardan aldığımız servikal ve üretral örnekleri EIA tekniği ve giemsa boya metodu ile C.trachomatis intrasitoplazmik inklusyonlar yönünden değerlendirdik. C.trachomatis pozitif hastaları, uygulanan spesifik tedavi sonrası kontrol ederek hastanın klinik bulguları ve EIA tekniği ile elde edilen bulgular arasındaki korelasyon'u da değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

İnsanoğlunun en eski hastalıklarından biri olarak tarihin ilk çağlarından beri tanınmakta olan trahom ile ilgili ilk belgelere Çin (MÖ.27.yy.), Sümer (MÖ.25.yy.) ve Mısır (MÖ.21.yy) kaynaklarında rastlanmaktadır(1,16)

C.trachomatis ile trahom arasındaki ilişki ilk olarak Halberstaedler ve Von Prowazek (1907) tarafından infekte oküler materyalde intrastoplasmik inklusyon cisimciklerinin gösterilmesi ile kurulmuştur (16,77).C.trachomatis'in genital infeksiyonlarla ilişkisi ise ilk defa Lindner (1889) tarafından iddia edilmiştir(56). Fakat ilk somut bulgular Heymann (1910)'ın servisit'li kadınların servikal epitel hücrelerinde tipik intrastoplasmik inklusyonları göstermesi ile elde edilmiştir (34).

Klamidia'ların hücre kültürlerinde üretilebilmeleri ve Wang ile Grayson'un (1970) mikroimmunofloresan tekniğini geliştirmeleri sonucu çalışmalar hız kazanmış,geniş epidemiyolojik çalışmalara yol açılmıştır (29).

Sınıflandırma

Klamidia'ların sınıflandırılmasında başlangıçta bir takım güçlüklerle karşılaşılmıştır.

Halberstaedler ve Prowazek (1907) göstermiş oldukları tra-

hom etkenlerini protozoa'lara benzeterek "Chlamydiazoaea" tanımlamasını kullanmışlardır. Bu tanımlama bazı kavram hatalarına yol açmakla beraber, bakteri terminolojisine öncülük etmiştir (77). Daha sonra bazı araştırmacılara etkenin virus olduğu ileri sürülmüştür (1, 87). R.Y.Stainer ve A.L.Woff'un viruslarla bakteriler arasındaki farklılıkları formülleştirmelerinden sonra klamidia'ların bakteriler içerisinde özel bir grub oluşturdukları kesinlik kazanmıştır (77, 87).

Gordon ve Quan (1965) klamidia genusunda yer alan mikroorganizmaların morfolojik ve kimyasal yapılarını göz önüne alarak A ve B diye iki alt türe ayırmışlardır. Page (1968) C.trachomatis ve C.psittasi tür ayrımının daha sıhhatli olacağını bildirmiştir.

Bugün klamidiales takımını oluşturan bu mikroorganizmaların, Chlamydiae ailesi içerisinde tek bir klamidia cinsini oluşturdukları, bu cinsinde C.psittasi ve C.trachomatis olarak tanımlanan iki türünün olduğu kabul edilmiştir.

C.trachomatis türlerinin inklüzyonlarının C.psittasi inklüzyonlarına oranla glikojen yönünden daha zengin olmasının yanı sıra C.psittasi inklüzyonlarından daha rijid olup konak hücre nükleus'unu sitoplazmanın kenarına itmeleri tür ayrımındaki en önemli kriterlerdir. Ayrıca C.trachomatis türlerinin Sulfonamit'lere duyarlı olmalarına karşılık, C.psittasi türleri dirençlidir.

C.trachomatis türünde ikisi insanlarda infeksiyon oluşturabilen 3 grub etken vardır. Bu gruplar biyolojik farklılıkları yönünden biyotipler olarak kabul edilebilir. Mikroimmünofloresan tek-

niği ile kendi aralarında serotiplere ayrılabilen bu biyotipler:
a- Trahom İnklusyon Konjuntivit etkenleri.TRIC.(serotip A-K), b-
Lenfogradanüloma Venerum etkenleri.LGV.(serotip L₁₋₃), c-Fare pneu-
monia etkenleri MoPn. dir (Tablo-1).

Tablo-1. C.trachomatis biyotiplerinin oluşturduğu hastalıklar ve serotipleri.

Biyotip	Serotip	Bulaşma şekli	Oluşturduğu hastalık.
TRIC	A,B,B _a ,C	İnsan - İnsan	Hiperendemik trahom
	D,E,F,G	İnsan - İnsan	İnklusyon konjunktivit
	H,I,J,K	İnsan - İnsan elle,cinsel temas, doğum kanalı	Genitoüriner sistem infeksiyonları,kısırlık, proktit.
LGV	L ₁₋₂₋₃	İnsan - İnsan cinsel temas.	Genitoüriner sistem infeksiyonları,proktit.
MoPn	MoPn	Fare - Fare	Fare pnömonisi.

LGV biyotipleri makrofajlarda üreyebilmeleri,hücre kültürlerine ekimde santrüfüj ve yüzey şarj değiştiricilerine ihtiyaç duymamaları,farelerde öldürücü etki yapmalarına karşılık,maymunlarda konjunktivit oluşturmamaları ile TRIC biyotiplerinden ayrılırlar.

M o r f o l o j i k v e Ü r e m e Ö z e l l i k l e r i

Klamidia'lar çok iyi özelleşmiş gram (-) bakteriler olup, son derece özelleşmiş bir üreme siklusuna sahiptirler. Üremeleri esnasında iki temel yapı göze çarpar. Bunlardan ilki gelişme siklusunun infeksiyöz devresine işaret eden elementer cisimcikler (E.C), diğeri de infekte bir hücre içerisinde yalnızca çoğalması ile ilgili olan retikulumat cisimcikler (R.C.)dir.

E.C.'ler 250-400 nm. çapında, sferik rijid yapılardır. Mat-rikslerinin DNA ile sıkıca dolu olması elektron mikroskopta elekt-ron yoğun görülmelerine yol açar. Hücre duvarları gram (-) bakte-rilerin hücre duvarlarına benzerse de, periplasmik boşluğun olma-ması ve peptidoglikan yapınının gösterilememesi ile onlardan ayrı-lır (77,80). Hücre duvarının iç yapısında bazılarınının çapı 18 nm. olan ağsal subünitler gösterilmiştir. Bu subünitler peptidoglikan benzeri di-sülfit bağları ile bağlanmış polipeptit polimerlerin-den oluşmuştur (53,87). Antijenik yapıdaki çeşitliliğede bu po-limerik yapılar yol açmaktadır.

Konak hücrenin infeksiyonu E.C.'lerin hücre yüzeyine sıkı-ca yapışmaları ile başlar. Yapışmada özgül fakat tam olarak açık-lanamamış reseptörlere ihtiyaç vardır. Reseptörlerin, nöramini-daz'a duyarlı glikolipid veya sialik asit, protein veya N-asitil glikozamin tabiatında olabileceğini düşündüren bulgular vardır (87). Ayrıca bütün E.C.'lerin yüzeyinde bulunan polipeptit tabia-tındaki çözünür hemaglutinin'lerin de yapıştırıcı özelliği olduğu gösterilmiştir (81).

Reseptör sistemlerinin yanı sıra konak ve mikroorganizma hücre duvarı elektrostatik güçleride birleşmede etkilidir. Bu olay pratikte, materyal ekilmeden önce hücre kültürlerinin DEAE dextran veya poli -L-lizin gibi şarj değiştiricilerle muamelesini gerektirir (21).

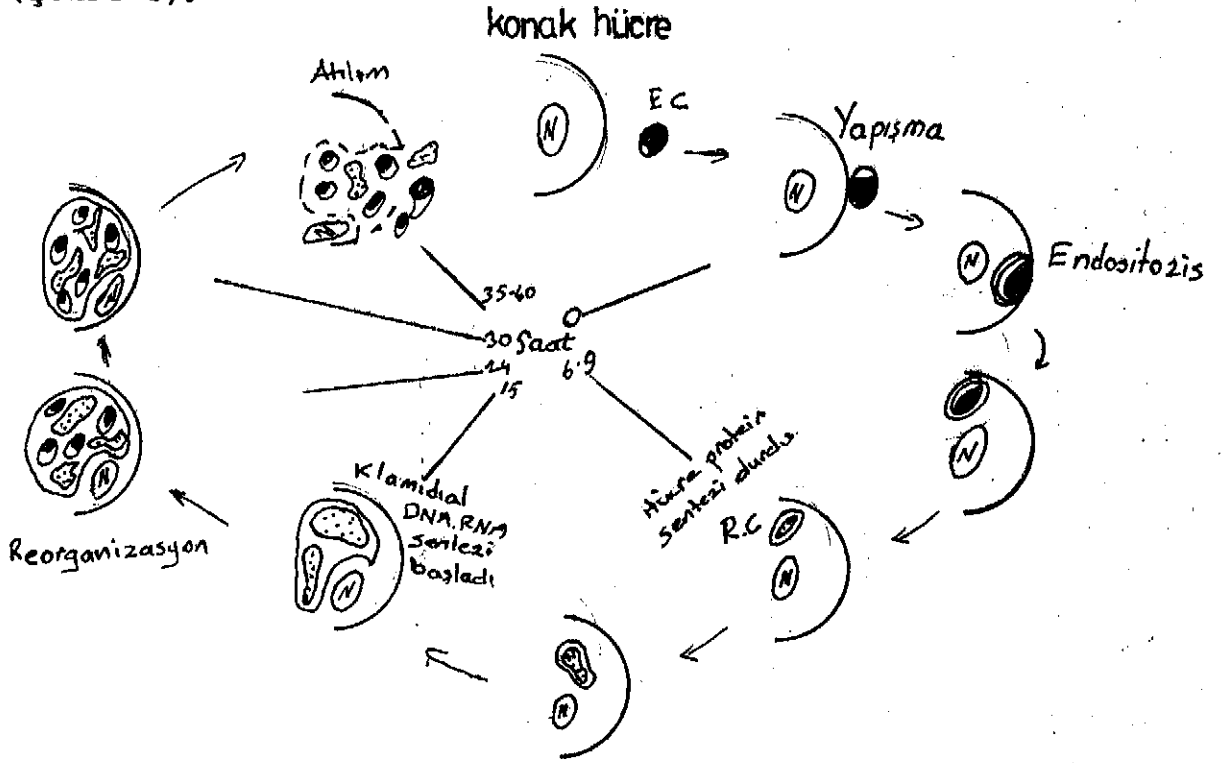
Penatre olmuş EC.'nin konak hücreye alınması endositosis yolu ile olur. Bu sonderece özel bir olay olup klasik fagositoz daki gibi mikroflamanlar olaya karışmaz (82). Hücre içi nükleotid seviyelerini değiştiren prostoglandin gibi komponentler'le guanozin seviyesinin artması hücrelerin daha duyarlı hale gelmelerine yol açmaktadır (87).

Absorbsiyondan 6-9 saat sonra EC'ler büyüyerek RC'leri oluştururlar. Çapları yaklaşık olarak 1000 nm. kadar olan RC'ler metabolik yönden aktif olup ortadan ikiye bölünerek çoğalırlar. Besin maddeleri transportu için gerekli olan enerjiyi kendileri sentezleyemedikleri için, konak hücre ATP'sinden faydalanırlar. Bu özellikleri nedeni ile yüksek enerji parazitleri olarak tanımlanırlar (1, 77).

İnfeksiyondan 20 saat sonra RC'lerden bazıları EC'leri oluşturmak üzere tekrar organize olurlar. RC tekrar organize olurken konak hücre sitoplazmasını kullanarak DNA sentezler. RC'lerin hücre duvarlarında görülen sentez olayı rifampin ve hydroxyureanın yüksek konsantrasyonları ile baskılanabilmektedir (30,66). Penisillin'lerinde DNA sentezini stimüle ettikleri gösterilmiştir (66). RC hücre duvarının aynı zamanda RNA ve protein sentezini gerçekleştirdiği, infekte hücrelerde özgül 23 S, 17.5 S ve 16

S ribozomal RNA görüldüğü bildirilmiştir.

Klamidia'nın olgun inklusyonları konak hücre stoplasmasının 3/4 'ünü kaplar. İnfeksiyonun başlangıcından 48 -72 saat sonra konak hücrenin yırtılması ile klamidial partiküller serbest hale geçer (şekil-1).



Şekil-1. Klamidial üreme siklusu

Klamidial partiküller ya konak hücre plasmalemma'sı ile çevrilerek atılırlar veya inklusyon membranı'nın hücre duvarı ile birleşmesi sonucu tomurcuklanarak hücreden ayrılırlar(87). Her iki halde de hücrenin ölümü söz konusu olmayıp, atılımdan 120 saat sonra hücre eski haline dönmektedir(82). Atılım esnasında artan lizozomal enzimlerin fonksiyonları bilinmemektedir.

A n t i j e n y a p ı s ı

Klamidia'lar bir kaç karakterize edilebilmiş yüzlerce farklı protein'in genetik bilgisini taşırlar ve kompleks bir yapıya sahiptirler (41). Tamamı serolojik testlerle gösterilebilen genüs, tür, alttür, tip ve üretildiği doku kültürüne özel antijenleri vardır (83).

Klamidia genusunun tüm üyelerinde ortak reaksiyon veren asidik polisakkaritler gösterilmiştir. Komplemanı bağlama kapasitesine sahip bu antijenlerin immunodeterminant kısmı 2-keto-3-deoxyoctanoic asittir (29,83). Monoklonal antikor tekniği ile de gösterilebilen 10.000 dalton ağırlığındaki genusa özel polisakkarit antijen RC'lerin hücre duvarı ile ilgilidir (76).

C.trachomatis'in E.C.'leri major dış zar proteini üzerinde Mol. ağırlığı 38.000 - 42.000 dalton olan tipe özel antijenler ilk olarak Grayson ve Wang tarafından mikroimmunofloresan tekniği kullanılarak gösterilmiştir (29). Araştırmacılar TRIC ve LGV biotiplerinde 15 serotipin bulunduğunu belirlemişlerdir. Bu serotipleri A, B, B_a, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L₁, L₂, L₃ olarak göstermişlerdir. Bu serotiplerden bazıları birbirleri ile çapraz reaksiyon verdikleri için kendi aralarında tekrar gruplandırılmıştır. En büyük yakın ilişki grubuna B kompleksi denmiş ve B, B_a, E, D, L₁₋₃ bu gruba dahil edilmiştir. C, J, H, I ve A serotipleri de C kompleksinde toplanmıştır. G, F serotipleri B kompleksi, K, L₃ serotipleri de C kompleksi ile ilgili bulunmuştur.

Bazı araştırmacılar major dış zar proteini üzerinde Mol. ağırlıkları 29.000, 40.000, 58.000, 82.000 ve 115.000 dalton olan

monoklonal antikorlarla gösterilebilen polipeptit antijenik yapılar göstermişlerdir. Bu yapılar major dış zar proteininin disülfid bağları ile bağlanmış polipeptit di, tri ve multimerlerine işaret etmektedir (80).

C.trachomatis türlerinde 30-32.000 dalton, LGV türlerinde 118.000 dalton, C.psittasi türlerinde ise 43.000 dalton ağırlığında türe özel polipeptit antijenlerin varlığı gösterilmiştir.

Yine bazı C.trachomatis kültürlerinde 60.000-62.000 dalton ağırlığında polipeptitlerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (12, 76).

C.trachomatis E.C.'lerinin duvarında serolojik olarak lipid-A toksifor'a benzeyen endotoksinin varlığı gösterilmiştir (87).

P a t o g e n e z v e h i s t o p a t o l o j i

Erkeklerde distal uretradan başlayarak epididimis'e kadar uzanan uretral yol ile kadınlarda ureter ve endoserviks'ten başlayarak tuba'lara kadar uzanan genital yol C.trachomatis türlerine karşı duyarlı olan tek katlı veya yalancı çok katlı silindirik hücrelerle döşenmiştir (34, 56). İnfeksiyon hücrelerin mikroorganizmalarla teması ile başlar. İnfeksiyon bölgesinde inflamasyon, konjesiyon ve lökositöz görülür. Bazan III. dönem lenf follükül'leri ile intraepitelial mikroapselerin olduğu gözlenir. İnfekte hücrelerde intrastoplazmik inklüzyon ve vakuolleşme, nükleusta ise multinükleer değişikliklerle karakterize metaplasi görülür (49, 70, 78).

Olguların % 10-25'inde servikal displasi geliştiği gözlenmiştir(34,35).LGV serotipleri ile oluşan infeksiyonlarda görülen nedbeleşme D-K serotipleri ile oluşan infeksiyonlarda görülmez(18).

K l i n i k

Klamidial infeksiyonlar genellikle akut seyirlidir.Fakat mikroorganizma ile konak arasında bir dengenin oluşması infeksiyonları kronik,semptomsuz veya latent infeksiyon haline dönüştürür.

İnsan hayatında C.trachomatis serotipleri ile ilk temas doğum esnasında,doğum kanalında olmaktadır.C.trachomatis'li annelerden doğan bebeklerin çoğunda C.trachomatis konjunktiva(% 60-70),nazofarenks,trakhea,rektum ve vağina'da lokalize olmaktadır. Bu bebeklerin bir bölümünde,doğumun ikinci haftasında konjunktivit (%25-50),dördüncü haftasında ise pnömoni (pneumonia neanotorum)(%10-20) görülmektedir(26,45,67,68).

Çocukluk ve erginlik dönemlerinde de C.trachomatis infeksiyonlarına sık rastlanmaktadır.Her iki cins'te de göz,boğaz ve orta kulak lokalizasyonları sonucu infeksiyonlar oluşmaktadır(4). Özellikle erginlik öncesi kız çocuklarda vulvovaginit'e yol açtığı gösterilmiştir (8,62).Bu çocuklardaki infeksiyonların gonore infeksiyonları ile birlikte miks infeksiyon şeklinde görüldüğü bildirilmiştir (62,67).

Cinsel yönden aktif olan genç erişkinlerde C.trachomatis hastalıkları veneral hastalık görünümündedir.

Genç erkeklerde cinsel temaston sonra görülen C.trachomatis üretrit'leri, 1-3 haftalık bir kuluçka süresinden sonra üretral irritasyonu, kaşıntı, ağrılı idrar yapma, mukoid veya mukopürülan intraüretral akıntı ile karakterizedir (56, 75). Olguların %27-30'unda bu bulgular görülmeyebilir. Bazı olgularda görülen folliküller tanı koydurucu nitelikte değildir. İdrar sedimentinde 5-15 polimorf nükleer lökosit görülmesi tanı için nonspesifik olmasına rağmen değerli bir kriterdir. Sedimentten hazırlanan preparatın gram boyası ile boyanması sonucu diğer muhtemel etkenlerin, özellikle N.gonorrhoeae'nin elimine edilmesi gerekir. Gonokoksik üretritlerin %40'ından C. trachomatis N.gonorrhoeae ile birlikte izole edilmiştir (19). Gonokoksik üretrit'lerin tedavilerinden sonra görülen post gonokoksik üretrit'lerin %50-80'inden C.trachomatis sorumludur. Heteroseksüel erkeklerdeki C.trachomatis üretrit'leri, homoseksüel erkeklerdeki C.trachomatis üretrit'lere nazaran oldukça fazladır. Buna karşılık homoseksüellerdeki spesifik serum IgG'leri heteroseksüel kişilerdeki kadar yüksek düzeylere varmaktadır. Bu da anorektal infeksiyonlar sonucu oluşan antikor cevabına bağlanmaktadır (75).

Cinsel yönden aktif 35 yaşın altındaki erkeklerde üretrit ile birlikte görülen epididimit'lerde genellikle C.trachomatis düşünülmelidir. Hastada infekte testis ağrılı, şiş ve hassastır. Hassasiyet ve şişlik alt kutuptan başlayarak ilerler ve komşu testiside kaplar ve sonuç olarak testislerin seçilmez

hale gelmesine yol açar (epididimo orşitis). Bilateral tutulmalar obstrüksiyona bağlı olarak infertiliteye neden olur (75).

C.trachomatis üretrit'lerinin nadir ve geç görülen komplikasyonu olarak kronik, abakteriyel prostatit gelişebilmektedir (3, 19, 56). Olguların %5'inde özellikle membranöz üretrada periüretral fibrozis sonucu obstrüktif sendromlar da görülebilmektedir (56).

Klamidial üretrit'li erkeklerin eşlerinin %38-60'ının servikslerinden C.trachomatis izole edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar C.trachomatis infeksiyonlarının %25'inin seksüel temasla bulaştığını göstermektedir. Bu bulgular C.trachomatis infeksiyonlarının epidemiyolojisinde kadının önemli bir kaynak olduğunu göstermektedir (43).

İnfekte kadınlarda C.trachomatis primer olarak endoserviks ve üretrada lokalize olmaktadır. Servikal şikayeti olan kadınlardaki servisitlerde C.trachomatisin rolü %6-23 dolaylarında bulunmuştur (15, 24, 34).

C.trachomatisle oluşan servikal infeksiyonlarda konjesyon, eritem, endoservikte anormal eksuda ve ektopi tanıya götürücü semptomlardır. C.trachomatis servisit'lerinde görülüp N.gonorrhoeae servisit'lerinde görülmeyen servikal ektopi, hastalığın tanısında en değerli kriterdir. Bazı olgularda görülen 3. devre lenfoid folliküller C.trachomatis infeksiyonları için spesifik bir bulgu değildir (19,24,34,41,79).

C.trachomatis serviksten mukozal bir yayılma ile pelvis organlarını infekte ederek pelvisin iltahabi hastalıkları adı

altında gruplandırılan, endometrit ve salpingite yol açar. Prevalans çalışmaları pelvisin iltihabi hastalıklarınının %30-67'sinden C.trachomatisin sorumlu olduğunu göstermiştir.

Servikal hastalığın rahim kanalına yayılışında serviks'in mekanik, hidrodinamik, immunolojik ve sekretuar faktörleri etkilidir. Ayrıca intrauterin ve oral koruyucuların kullanılması (57,69,88, 89,91), sezeryan, küretaj (7), tıbbi düşükler (50) ve histerosalpingo grafi gibi tıbbi girişimlerde infeksiyonun yayılmasında etkili faktörlerdir. C.trachomatis'in E.C lerinin spermatozoa'lara penetrasyonu in-vitro olarak gösterilmiştir. İnfeksiyonun yukarılara yayılmasında spermlerin etkili olabileceği düşünülmüştür (25,33). İnfekte spermlere penatre olmuş E.C'lerin prezervasyon işlemlerine dayanıklı olduğu gösterilmiştir (71). Bu özellikle sperm bankaları için ciddi bir problemdir. Fakat serviksteki E.C.'lerin spermlerin hareketlerini etkilemediği yapılan post-koital testlerde gösterilmiştir (6).

C.trachomatis endometrit ve salpingit'lerine 15-25 yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlanmaktadır (57). Hastalık genellikle iyi huyludur. Hastalarda yaklaşık 7 gün süren pelvis ağrısı şikayetleri vardır. Ateş nadirdir (%29) ve fazla yükselmez. Eritrosit sedimentasyon oranı genellikle yüksektir (%64,7 sinde 30 mm/saat) (91). Olguların %39,7'sinde adet düzensizliği görülmüştür (72). Hastaların serum IgG ve IgM seviyelerinde spesifik, belirgin bir artış görülür. Hastalığın sık tekrarlamasına bağlı olarak genç kadınların %17'sinde kısırılık ve ektopik gebelik gelişir. Kısırılığa yol açan tubal hasar infeksiyonun

ilk yedi günü içerisinde şekillenmektedir (39). Laparoskopik ve histeroskopik muayenede infeksiyonun lokalize olduğu tüp veya tüplerde hidrosalpinks (%40) ödem, deformasyon (%38) ve yapışmalar gözlenir (%35) (27,32,39).

C.trachomatis akut salpingit'lerinden sonra sıklıkla Fitz-Hugh-Curtis sendromu gelişebilmektedir. Akut kolesistiti taklit eden hastalıkta en belirgin semptom sağ üst kadrındaki şiddetli ağrıdır. Daha az olarak hastalarda bulantı, ateş, abdominal hassasiyet ve spazm şikâyetleri vardır (51,59).

Hamile kadınlarda hormonal değişiklikler özellikle gebeliğin 2. ve 3. trimestrinde C.trachomatis infeksiyonlarının prevalansında artmaya yol açmaktadır (41). Gebelerdeki C.trachomatis infeksiyonları düşük kilolu bebek doğumları, erken membran yırtılması, gelişme geriliği ve ölü doğumlara neden olmaktadır (71). C.psittasi infeksiyonu sonucunda hamile kadınlarda düşük olabileceği gösterilmiştir (36). C.trachomatisin düşüklere yol açtığına ait yayına rastlanmamaktadır.

Kadınlarda sık ve ağrılı idrara çıkma ve piüri ile seyreden akut üretral sendrom olgularında %25-50 oranında C.trachomatis izole edilmiştir. Olguların %21-50'sinde etken hem serviks hem de üretradan izole edilmiştir (9, 32).

Östrojenin etkisinin olmadığı hallerde C.trachomatis vajinal skuavmöz hücreleri de infekte edebilmektedir (28). Postmenapozal ve histerektomi yapılmış kadınlarda etkenin vajinaya yerleşmesi sonucu vulvo vajinit oluşturduğu gösterilmiştir (5, 28).

C.trachomatis rektum'a yerleşerek proktit'e yol açabilmektedir. Bu hastalarda genellikle ateş, titreme, konstipasyon ve kilo kaybı görülür. Rektum mukozası hiperemik ve ödemlidir. Ağır olgularda biyopside ülseratif koliti taklit eden bulgulara rastlanır. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olgularında C.trachomatisin rolünün belirlenmesi için yapılan çalışmalarda Crohn'luların %14-48'i ile ülseratif kolitli'lerin %21-54ünün serumlarında yükselen antikor titreleri tespit edilmiştir (18,52,64).

C.trachomatis (D-K) serotiplerinin göze taşınması sonucu oküler sendromlar inklüzyon konjunktiviti veya paratrahom (84), elle veya oral sekse bağlı olarak farenks'e taşınması sonucu da farenjit oluşturduğu görülmüştür (38).

C.trachomatis'in periferik ve aksiyal artrit vak'alarından da sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Genitoüriner C.trachomatis infeksiyonlarının seyri esnasında vak'aların yaklaşık %35'inde artrit gelişmekte, buna konjunktival ve diğer lezyonların da iştiraki ile tipik Reiter sendromu oluşmaktadır. Bazı olgularda Sacroileit ve spondilit bulguları birlikte görülebilir (40).

C.trachomatis infeksiyonlarını takiben görülen artritlerin, HLA-B27 antijenine sahip kişilerde daha sık görülebileceğine dair yayınlar yapılmıştır (27,34,40).

B a ğ ı ŝ ı k l ı k

C.trachomatis infeksiyonları sırasında hastada hücresel ve sıvısal tip immün cevap gelişmektedir. Sıvısal cevap, serumda IgG, IgM, IgD ve IgE türü, lokal salgılarda ise IgA ve IgG türü antikorların açığa çıkması ile gösterilir. Lokal salgılardaki IgG'lerin kan akımı ile mi salığya geçtiği yoksa lokal immünositler yoluyla mı sentezlendiği açıklık kazanmamıştır (49).

Açığa çıkan hücresel ve sıvısal immün cevapların hastalığın seyri üzerindeki etkileri konusundaki bilgiler sınırlıdır. Bu bilgiler hayvan modelleri ve hücre kültürü çalışmalarını sonucu elde edilir.

C.trachomatis infeksiyonlarında hücresel immün cevabın varlığını gösteren cilt testleri gelişkili sonuçlar vermektedir. Buna karşılık lenfositik stimülasyonun ölçüldüğü invitro testler (lenfositik stimülasyon, migrasyon inhibisyon) ümit verisi ve özgüldür (49). Polimorf nüveli lökositler oksijene bağımlı veya bağımsız mekanizmalarla C.trachomatisin gelişmesini önledikleri halde C.trachomatis makrofajlar içerisinde çoğalabilme yeteneğindedir. Makrofajların lenfokinlerle sürekli stimüle olması EC'lerin hücre içine alınmasını engellemekte fakat hücre içi çoğalmaları durdurmaktadır. Makrofajların fazla miktarda C.trachomatisle infekte olması sitotoksik hasara yol açmaktadır (10). Bu olayda da sitotoksik lenfoid hücrelerin rolünün olduğu, enfekte farenden alınan dalak hücrelerinin infekte makrofajlar için toksisitesinin gösterilmesi ile açıklanmıştır Etkili lenfokinlerin

alfa interferon yönünden zengin olduğu gösterilmiştir (65).

Sıvısal immün cevapla ilgili kobaylar üzerinde yapılan çalışmalarda lokal IgA'nın serum IgG'sine oranla infeksiyonu nötralize etmede daha etkili olduğu gösterilmiştir (47, 49). Lokal IgA'nın IgG'ye göre daha hidrofilik oluşu IgA kaplı mikroorganizmanın hücre içine girişini engellemekte mukus bariyerinde kalmasını sağlamaktadır (49).

Birden fazla infeksiyon geçirenlerde kısmi koruyucu immünite geliştiği bilinmektedir. Aşılama çalışmaları ile koruyucu immünite sağlanması konusunda deney hayvanları ile yoğun çalışmalar yapılmıştır. Fakat sonuçlar ümit verici bulunmamıştır. Trahom aşılı kısa süreli koruyucu etkilerin yanısıra hipersensitiviteye bağlı olarak gelişen reaksiyonlarla hastalığın seyri ve sonuçlarının ağırlaşmasına yol açmaktadır (16, 37, 49). Klamidial polipeptitleri daha iyi tanımlanması ve polivalen serotip aşı hazırlanması için yapılan çalışmalar devam etmektedir.

L a b o r a t u v a r T a n ı s ı

Klamidial infeksiyonların tanısı infekte materyalden etkenin direkt olarak gösterilmesi veya izolasyonu ile konur. Hastada oluşan immün cevabın ölçüldüğü serolojik testler tanı için ümit verici olup, duyarlılıklarının arttırılması için çalışılmaktadır.

Etkenin infekte materyalde direkt gösterilmesi

Etkenin infekte materyalde direkt gösterilmesine dayalı tanı en eski yöntemdir (1, 21, 77).

Örnekler temiz bir lam üzerine alınıp, havada kurutulur. Kullanılacak metodun özelliğine göre aseton, metanol veya etanol gibi tesbit edicilerden birisi ile tespit edilir. Preparatlar Giemsa, iyodin, immünofloresan, immünoperoksidaz, immunoferritin veya papanicoleu boya yöntemlerinden birisi ile boyanır (14, 21, 22, 23). Immünofloresan tekniği giemsa ve iyodine göre daha duyarlı olup daha çok kullanılmaktadır (46). Papanicolau ile yapılan boyamalar hücrelerdeki metaplastik değişikliklerin gösterilmesinde oldukça başarılıdır (70).

Etkenin izolasyonu

Klamidiaların invitro kültürü için 3 sistem kullanılmıştır, a) deney hayvanları (fare), b) embriyonlu yumurta c) hücre kültürleri. İzolasyon için en duyarlı ve değerli olan hücre kültürü sistemleridir (21,44,48).

Hücre kültürleri için örnekler ucu pamuk veya süngerli ekiviyonlarla alınmalıdır. Kalsiyum alginat'lı ekiviyonlar toksik olmaları ve absorpsiyona izin vermeleri nedeni ile tercih edilmemektedir.

Örnekler lokal temizlik yapıldıktan sonra infeksiyonun yerine göre konjuktiva, urethra, serviks veya rektumdan alınır. Epididimiste kese içerisine enjektörle 1 ml. steril tuzlu su verilip hemen geri alınır. Örneklerin taşınmasında 0,2 mol/l. sükroz-fosfat besiyeri veya içerisinde %10 sorbitol bulunan besiyerleri kullanılmalıdır.

Günümüzde ençok kullanım alanı bulan hücre sistemleri Mc Coy hücreleri, HeLa-229, BHK-21, primer insan troid, primer

İnsan amnion ve yeşil maymun böbrek hücreleridir. Hücre kültürüne ekimde prensip, metabolizması düşürülmüş ve yüzey şartı değiştirilmiş, tek katlı hücreler üzerinde klinik örneğin santrifugasyon gibi mekanik yardımla inoküle edilmesidir. Hücre metabolizmasının düşürülmesi için radyasyon, 5-iodo 2-deoksiuridin (IUDR), stokalosin-B, sicloheximide, kortizon ve emetin kullanılmaktadır (14, 21, 44, 48, 82, 90).

Hücre kültür sistemleri şişelerde mikroplaklarda ve düz dipli tüplerde hazırlanabilmektedir (49,51). Ekim yapılmış kültürler 35 veya 37°C'de 24 veya 72 saat inkübe edilirler. Üremelerin gösterilebilmesi için 3 temel prensip altında toplanan değişik boya metodları gösterilmiştir.

a) Histokimyasal boyalar : Giemsa, iyodin, koramin, metilen mavisi-nötral kırmızı, PAS ve papanikolau boya metodları bu amaçla kullanılır. Bu boya metodları inklüzyonlarının glikojen yönünden fakir olması nedeni ile C.psittaci için kullanılmaz (83, 46).

b) İmmünohistokimyasal boyalar : Bu amaçla Florescein isotiosiyonat (FITC) ve peroxidaz'la işaretlenmiş monoklonal antikorlar kullanılmaktadır (14, 21, 22).

c) Nükleik asit boyaları : Inklüzyonlardaki DNA'nın Bisbenzimid trihydrochloride ile boyanması mümkündür.

Serolojik testler

Klamidialara karşı oluşan antikorlar aglutinasyon, hemaglutinasyon, immünodifüzyon, jel hemoliz, radyoizotop presipitasyon, Kompleman Birleştirme Deneyi (KBD) ve Enzym immüno assay (EIA) teknikleri ile araştırılmaktadır (11,20,23,42,61,83).

KBD C.psittasi ve LGV suşlarına karşı oluşan antikorları araştırmada son derece duyarlıdır. Genusa özel olması C.trachomatis infeksiyonlarının tanısı için kullanılmasını engeller (1, 83).

İndirekt mikroimmunofloresan tekniği Wang ve Grayson tarafından serotip'lerin belirlenmesi amacı ile geliştirilmiş(29), daha sonra metod antikör araştırmak üzere modifiye edilmiştir. Teknik KBD'ne göre son derece duyarlı ve tipe özgüdür. Modifiye edilerek pratikte kullanılabilirliği arttırılmıştır. En fazla kullanım alanı bulan modifikasyonları :

a) Tek serotip EC antijenleri kullanılması. L₂ serotipinin EC'leri kullanılmaktadır (79, 83).

b) Tek serotip inklusyon antijenleri kullanılması. Bu teknikte hücre kültürlerinde oluşan bütün klamidial inklusyonlar antijen olarak kullanılmaktadır. Genusa özel olması kullanım alanını daraltmaktadır (59, 83).

c) Tek serotip retikulat cisim antijenlerinin kullanılması. C.trachomatis'in C serotipinin RC.'leri için kullanılmıştır (83).

İndirekt immunoperoksidaz tekniği antikörlerin gösterilmesinde oldukça duyarlı ve basit bir yöntemdir (14).

Radioisotop presipitasyon, radioimmunoassay yöntemleri duyarlılık yönünden immunofloresan tekniğine benzer olmasına karşılık, uygulaması güç ve teknik zorlukları olan yöntemlerdir (11).

Zıt yönlü immunoelktroforez yöntemi duyarlı olmasına rağmen LGV serotipleri ile çapraz reaksiyonlar vermesi nedeni ile tercih edilmemektedir (12).

Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA-EIA) yöntemi, C. trachomatis infeksiyonlarının araştırılması ve prevalans çalışmaları için ümit verici, basit, duyarlı ve çabuk sonuç veren bir yöntemdir. ELISA yöntemi, antijen veya antikordan birisinin enzimle bağlandığı antijen antikor reaksiyonudur. Enzimlerin katabolik etkileri, hem enzim substrat reaksiyonu esnasında immüno- lojik reaksiyonun hızlanmasını, hem de immüno- lojik reaksiyonun spesifikliğini sağlar (17,85,86). EIA'nın uygulamadaki kolaylığı enzimatik hidroliz sonucu renkli bir ürünün açığa çıkmasıdır.

EIA yöntemi 3 şekilde uygulanabilir. a/ antikorun arandığı, enzim bağlı anti-antikor ve antijen kaplanmış yüzeylerin kullanıldığı dolaylı yöntem. b/ antijenin arandığı, antikor absorbe ettirilmiş yüzeyler, bilinen antikor ve enzim bağlanmış anti-antikor (Ig) ların kullanıldığı çift antikor (sandviç) yöntemi, c/ antijen aranan, bir yüzeye bağlanmış antikor, enzim bağlanmış bilinen antijen ve bilinmeyen antijen solüsyonlarının değişik oranlarda reaksiyona sokulduğu antijen rekabet yöntemi. Bütün yöntemlerde taşıyıcı yüzeyler polisitren ve polivinilden yapılmış tüp mikrotitrasyon plak'ları veya boncuklardır.

EIA'da genellikle Alkalen fosfatase veya peroksidaz (yaban turpu) enzimleri kullanılır. Ucuz ve yüksek aktivitesi olması sebebi ile yaygın olarak kullanılan peroksidaz enzimi 5-aminosalisilik asit ile kırmızı, ortophenilendiamine ile kahverengine dönüşür. Alkalen fosfatase enziminde de p-nitrophenil substratı kullanılır ve reaksiyon sonucu sarı renk oluşur. Enzim substrat reaksiyonu genellikle 30 - 60 dakika içinde tamamlanır. Reaksiyon NaOH veya H₂SO₄ ile durdurulur. Sonuçlar gözle veya spektrofotometre -

tometre ile değerlendirilir. Eğer tek bir sulandırım ile sonuca gidilecekse önce bilinen (+) ve (-) kontrollerle "extinction value" tespit edilir. Sonuçlar spektrofotometre ile 400-600 dalga boylara arasında okunur. EIA testi günümüzde Radioimmuna Assay tekniğinin yerini almıştır.

Klamidial infeksiyonların tanısında EIA tekniği ilk defa Lewis tarafından Chpsittaci infeksiyonlarının araştırılması için kullanılmıştır. Daha sonra Evans ve Taylor EIA tekniğini C.trachomatis SA2 F serotipinden saflaştırdıkları genusa özel antijenler kullanarak, serum IgG ve IgM'lerini araştırmak için uyarlamışlar ve (20, 83) EIA tekniğinin mikro-IF tekniği ile aynı KBD tekniğinden de 10 misli daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (20). Bugün C.trachomatis infeksiyonlarının tanısı için kullanılan EIA sistemleri hem antijen hem antikor aramaya yönelik olarak geliştirilmiştir. Poliklonal ve monoklonal antikorların kullanıldığı EIA sistemlerinin genito üriner sistem infeksiyonlarında - Özellikle servikal infeksiyonlarda - son derece duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir (2, 13, 31, 51). Ayrıca ortama ikinci bir sistem ilavesi ve enzim floresan bağlanmış antikorların kullanıldığı (ELFA) modifikasyonlar yapılmıştır(54,55,61).

T e d a v i

C.trachomatis'e karşı etkili antiklamidial etkenler hücre kültür sistemleri ve vaka-kontrol çalışmaları ile belirlenmektedir.Yapılan birçok araştırma sonunda tetrasiklinler ve makrolit

lerin anti-klamidial etkilerinin tartışılmaz olduğu ve tedavide tartışılmaksızın kullanılacakları belirtilmiştir. Rifampisin, trimethoprim-sulfametoksazol ve klindamisin'in de in-vitro etkili olmalarına rağmen klinikte aynı derecede başarılı olmadıkları görülmüştür.

Genellikle Tetrasiklin hidroklorid 4 x 250 mg., yeni tetrasiklinlerden Minosiklin 2 x 100 mg ve deksisiklin'de 3 x 100 mg olarak kullanılmaktadır. Klasik uygulamada tedavi 7 gündür. Aktivi sonucun en az 10 veya 14 günlük bir uygulamadan sonra alınabileceği de iddia edilmektedir(13,34,59,79).

Tetrasiklin kullanılmasının sakıncalı olduğu hallerde E-ritromisin bas 4 x 250 mg veya Eritromisin stearat 2 x 500 mg. ve depo sulfonamid'ler 4 x 500 mg olarak 10 gün süre ile kullanılabilir(72).

Tedavide dikkat edilmesi gereken en önemli nokta evli çiftlerin mutlaka birlikte tedavi edilmesini sağlamaktır.

G E R E Ç ve Y Ö N T E M

Bölgemizdeki C.trachomatis prevalansını belirlemek amacı ile hasta grubu olarak, 325 sarvisit'li kadın ile 55 uretrit'li erkek, risk grubu olarak 83 genel kadın ve eşlerinde C.trachomatis servikal infeksiyonu belirlenen 10 erkek ve kontrol grubu olarakta her hangibir yakınması bulunmayan 75 kadın ile 52 erkekten alınan toplam 600 örnek EIA ve giemsa boyama yöntemi ile değerlendirilmiştir (Tablo-2).

Tablo-2. Değerlendirilen örneklerin çalışma gruplarına dağılımı

	HASTA	RİSK GRUBU	KONTROL	TOPLAM
KADIN	325 (A)	83 (B)	75 (C)	483
ERKEK	55 (D)	10 (E)	52 (F)	117
TOPLAM	380	93	127	600

Ayrıca örnekler diğer mikroorganizmaların varlığı yönünden değerlendirilmiştir.

Örnekler Ç.Ü.Tıp Fakültesi Numune Hastanesi, SSK Adana hastanesi, 400 yataklı Adana Askeri hastanesi Kadın Doğum ve Üroloji poliklinikleri ile hastane personeli ve genel kadınlardan sağlanmıştır.

Örneklerin toplanmasında bir öncelik olmamasına rağmen değerlendirilen örneklerin 20-35 yaş gruplarında yoğunlaştığı görülmüştür (Tablo-3).

Tablo-3.Örneklerin yaş grublarına göre dağılımı.

GRUBU	15-20	20 - 25	25 - 30	30 + 35	35 üzeri	TOPLAM
A	11	76	92	87	59	325
B	-	9	23	26	25	83
C	1	13	30	19	6	75
D	4	25	16	6	4	55
E	-	-	1	4	5	10
F	42	3	3	3	1	52
TOPLAM	58	126	165	145	100	600

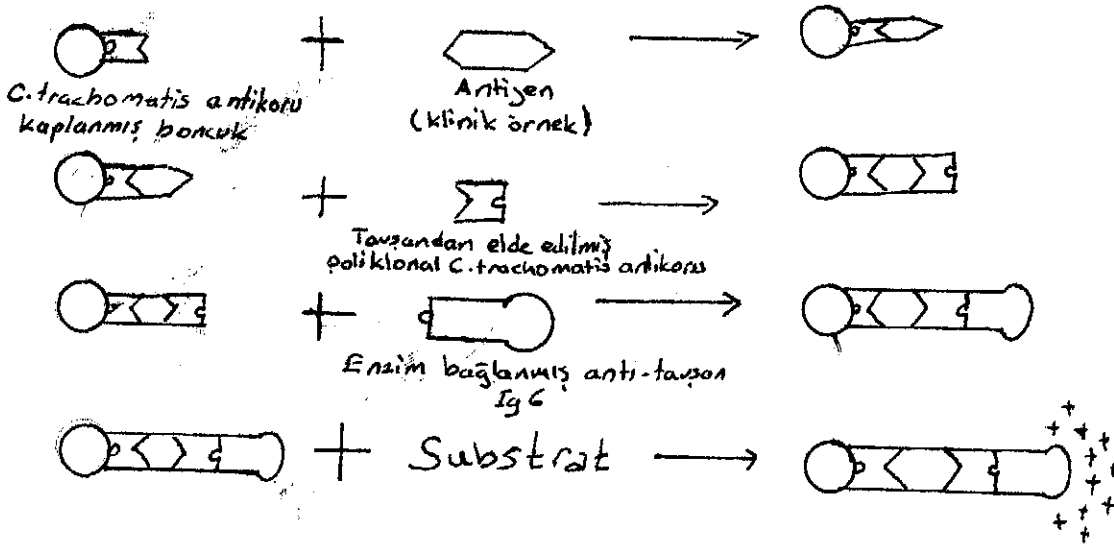
Örnekler, 1 tanesi EIA testi, 1 tanesi giemsa için yayma yapılmak üzere ve 1 tanesinde rutin kültür tetkikleri için olmak üzere 3 ekivi-yon yardımı ile alınmıştır. EIA için kullanılan ekivi-yonlar Abbott fir-masından hazır olarak alınmıştır. Bu ekivi-yonlar erkekler için alimin-yumdan, kadınlar için de plastikten yapılmış olup ,içerisinde 0.1 ml taşıyıcı solusyon bulunan tüplerle birlikte satılmaktadır.

Giemsa boyamaları için alınan örnekler temiz lensler üzerine ya-yılarak havada kurutulmuş ve metanol ile 10 dakika tespit edilmiştir.

Rutin kültür tetkikleri için alınan örnekler Stuart besi yeri içiresinde taşınmıştır. Örnekler Kanlı besiyeri, Newyork city agar besi-yeri, Ludo besiyeri, Çukolata besiyeri ve Saboraud Dextrose Agar besiyer-lerine ekilmiştir. N.gonorrhoeae için ekim yapılan Newyork city agar(OXOID-G.C :CM 367) ve Çukolata besiyeri %10 CO₂ içeren atmosferde 48 saat inkube edilmiştir(93). Besiyerlerinde üreyen kolonilerin makros-

kopik ve mikroskopik özellikleri incelenerek, tür tayini için fermentasyon, oksidaz, katalaz testleri ile jerm tüp deneyleri yapılmıştır (93).

EIA testi için kullanılan sistem ' Chlamydiazyme ' ticari adı ile Abbott firmasından kit olarak sağlanmıştır. Sistem çift antikor-Sandviç- prensibi ile çalışmakta olup 4 saat içerisinde sonuç vermektedir (Şekil-2).



Şekil-2. EIA çalışma prensibi.

Kit içerisinde : poliklonal C. trachomatis antikorları ile kaplanmış polistiren boncuklar, PBS 'te hazırlanmış pozitif ve negatif kontrol, sulandırıcı (PBS), tavşanlardan elde edilmiş poliklonal C. trachomatis antikorları, peroksidaz enzimi bağlanmış anti-tavşan IgG'si ile ortophenilendiamine 2HCL (OPD) tabletleri ve tabletlerin sulandırımı için %0.02 H₂O₂ içeren sitrat fosfat tampon solusyonu ve reaksiyonun durdurulması için 1N H₂SO₄ bu-

lanmaktadır. OPD tabletleri değerlendirilecek örnek sayısına göre kullanılmadan hemen önce sulandırılmalıdır.

Spekülum yardımı ile endoserviksten ve 3-5 cm. girilerek urethradan tekniğine uygun olarak alınan örnekler +4°C de saklanarak en geç 5 gün içerisinde değerlendirilmiştir. Çalışma sırasında örneklerin tümü oda ısısında 5 dakika bekletilmiş ve üzerlerine 1 ml PBS ilave edilmiştir. Örneklerle birlikte, her çalışma için 3 negatif 1 pozitif çalışma zorunluluğu olup, kontroller 1 ml PBS içerisinde 200 mikrolitre olarak hazırlanmıştır. Tüm örnekler ve kontroller vortex yardımı ile 5 dakika karıştırılmış, örnek tüplerinden ekiviyonlar atılmıştır. Daha sonra sırası ile :

- Üzerinde 20 kuyu bulunan reaksiyon plaklarına ,ilk üç kuyuya negatif, 4. kuyuya pozitif kontrol olmak üzere örneklerden de 200 mikrolitre konmuştur. Tüm kuyulara boncuk konup 37°C' de 60 dakika su banyosunda bekletilmiştir.
- İnkubasyon sonunda kuyular 5 defa distile su ile yıkanmış, her kuyuya 200 mikrolitre C. trachomatis antikor'u ilave edilerek tekrar 37°C'de 1 saat inkubasyona bırakılmıştır. Süre sonunda yıkama işlemi tekrarlanmıştır.
- Bu defa her kuyuya 200 mikrolitre peroxidase enzim'i bağlanmış anti-tavşan IgG 'sinden ilave edilerek yine 37°C'de 1 saat su banyosunda inkubasyona bırakılmıştır. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra boncuklar tüplere geçirilmiştir.
- Boncuk geçirilen tüplere sulandırılmış OPD tabletleri solusyonundan 300 mikrolitre konarak oda ısısında ve karanlıkta 30 dakika inkube edilmiştir. Reaksiyon süre sonunda 1 ml

1 N.H₂SO₄'ün ilavesi ile durdurulmuştur. Ayrıca boş bir tüp içerisine 1 ml. H₂SO₄ konarak kör olarak kullanılmıştır.

Sonuçlar Quantum II (Abbott) ile 492:600 dalga boyunda kör'e karşı sıra ile değerlendirilmiştir.

Sistem kullanılan kontrol'lere göre cutoff değerini belirlemede, sonuçları bu değer üzerinden kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirmektedir. Sistemin yapıma payı pozitif değerler için %25 negatif değerler içinde %15 olarak belirlenmiştir (2, 58).

B U L G U L A R

EIA tekniği ile 600 örnek,C.trachomatis'in prevalansının belirlenmesi için değerlendirilmiştir.Kadın hastaların 39'unda,erkek hastalarında 4'ünde C.trachomatis pozitif bulunmuştur.Ayrıca risk grubunu oluşturan 4 kadın ve 3 erkek ile kontrol grubuna dahil 2 kadında da pozitiflik tespit edilmiştir(Tablo : 4).

Tablo : 4 . EIA testi ile pozitif bulunan olguların çalışma gruplarına dağılımları ve % oranları.

GRUBU	(+) OLGU SAYISI	% ORANI
A	39	12.00
B	4	4.81
C	2	2.66
D	4	7.27
E	3	30.00
F	-	-

Bulguları cutoff değerine yakın olan pozitif hastalardan bulabildiğimiz 4'ünden tekrar örnekler alarak değerlendirdik.Bu hastalardan 3'ünde pozitif değerde artış gürölürken 1'inde cutoff değerine yakın sonuç alındı (Tablo : 5 - 6).

Tablo : 5 .EIA testi ile (+) bulunan olgularla,(-) bulunan olguların en yüksek ve en düşük değerleri.

.TARİHİ	ÖRNEK S.	(+) OLGU GRUBU	ADI,S.ADI	CUTOFF	SONUÇ	(-) OLGU MAX.	MİN
17.11.85	12	-	-	132	-	102	24
23.11.85	68	B(1)	A.K.	148	393	113	32

Ç.TARİHİ	ÖRNEK S.	(+) OLGU		CUTOFF	SONUÇ	(-) OLGU	
		GRUBU	ADI, S.ADI			MAX.	MİN.
23.11.85	12	B(2)	M.A	158	1217	113	32
		B(3)	E.A		2000		
		A(1)	V.D.		954		
		A(2)	H.K		1204		
30.11.85	52	D(1)	E.Ö	146	2000	105	26
		A(3)	U.K		1682		
		A(4)	Y.C		2000		
		A(5)	G.G		177		
		A(6)	E.Ö		389		
		A(7)	H.G		791		
		A(8)	S.Ö		391		
		A(9)	T.E		2000		
		A(10)	A.İ		172		
		A(11)	Ş.T		958		
6.12.85	64	B(4)	S,S	145	390	102	17
		D(2)	T.K		1705		
13.12.85	73	A(1:)	A.K	156	455	112	20
		A(13)	A.K		495		
		A(14)	M.D		489		
14.12.85	21	E(1)	B.C	140	142	55	12
19.12.85	21	-	-	137	-	33	83
27.12.85	54	E(2)	A.K	142	2000	101	32
		A(15)	M.K		1722		
		A(16)	F.D		2000		
		A(17)	G.Ş		2000		

Ç.TARİHİ	ÖRNEK S.	(+) OLGU		CUTOFF	SONUÇ	(-) OLGU	
		Grubu ADI,	S.ADI			MAX.	MIN
27.12.85	54	A(18)	H.K	142	312	101	32
		A(19)	G.A		701		
		A(20)	D.A		276		
3.1. 86	27	A(21)	F.Y	134	229	110	21
		A(22)	S.K		149		
		A(23)	F.D		670		
		C(1)	G.B		148		
		A(24)	A.K		492		
		A(25)	K.Ö		142		
C(2)	E.C	282					
A(26)	E.Ö	177					
A(27)	N.Ç	319					
A(28)	N.D	166					
A(29)	M.Ç	183					
17.1 86.	77	A(30)	M.S	136	176	111	22
		A(31)	F.K		367		
		A(32)	G.Y.		955		
25.1.986	48	A(33)	H.A.	140	166	103	29
31.1.986	48	E(3)	İ.K	145	490	76	24
		D(3)	A.K.		1068		
13.2.986	18	A(34)	A.L	142	1175	85	26
		A(35)	G.K		682		
		A(36)	S.Y		472		
		A(37)	H.D		1650		
		D(4)	Ü.C		2000		
24.2.986	15	A(38)	S.C	127	704	79	21
		A(39)	H.T		467		

Tablo : 6 . Sonuçları kuşkulu bulunan hastalara ait tekrarlanan çalışma sonuçları.

Olgu	İlk değerler		İkinci değerler	
	Cut off	Sonuç	Cut off	Sonuç
A 22	134	149	127	173
A 26	142	177		860
A 29	142	183		1550
A 33	140	166		893

Giemsa ile boyanan preparatlarda C.trachomatis inklüzyonları görülememiştir.

C.trachomatis en yüksek oranda 15-20 yaş grubunda görülmüştür. Diğer yaş gruplarında görülme sıklığı ise birbirine yakın bulunmuştur (Tablo-7).

Tablo 7- C.trachomatis pozitif olan olguların yaş grublarına göre dağılımı.

Grubu	15-20 %	20-25 %	25-30 %	30-35 %	35-40 %	40 %
A	2/11 (18.18)	12/75 (15.78)	12/92 (13.04)	8/87 (9.18)	3/28 (10.71)	2/31 (6.45)
B	-	-	-	2/26 (7.96)	1/15 (6.66)	1/10 (10.00)
C	-	1/13 (7.69)	1/30 (3.33)	-	-	-
D	-	3/25 (12.00)	1/15 (6.66)	-	-	-
E	-	-	1/1	-	2/9	-
F	-	-	-	-	-	-

C.trachomatis pozitif olan olgulardan 43'ü evli, 4'ü bekâr5'i

de duldur (Tablo-8).

Tablo-8. C.trachomatis pozitif olan olguların medeni hallerinin dağılımı.

GRUBU	EVLİ	BEKAR	DUL	TOPLAM
A	37	1	1	39
B	-	-	4	4
C	2	-	-	2
D	1	3	-	4
E	3	-	-	3
TOPLAM	43	4	5	52

C.trachomatis pozitif olan servisit'li kadın hastalarda mukoid veya mukopürülan endoservikal akıntı en sık rastlanan klinik bulgu olarak dikkati çekmiştir. Daha az olmakla beraber e-rezyon ve kasık-bel ağrısı da sık görülen bulguları oluşturmaktadır (Tablo-9).

C.trachomatis pozitif olan urethrit'li erkek hastalarda da akut ve ağrılı idrara çıkma en sık rastlanan klinik bulgu olmuştur (Tablo-10).

C.trachomatis pozitif olan hastalarla kontrol ve risk grubundaki pozitif olgular spesifik tedaviye alınıp tedaviden 15 gün sonra tekrar kontrole çağırılmıştır. Tedavi şekilleri tedavi eden hekim tarafından hastanın şikayetleri de dikkate alınarak belirlenmiştir. Olgulardan bir kısmı tedaviden sonra kontrole gelmedikleri için değerlendirilememiştir (Tablo-11). Tedavi edilen hastalarda kesin şifa gözlenmiştir.

Tablo-9. C.trachomatis pozitif kadınlarda klinik bulgular.

Grup	PREZYON	AKINTI		HASSASİYET	ATEŞ	A.düzensiz	Kasık-bel ağrısı	Kaşıntı	Bulantı	Üriner yakınma
		Mükoid	M.pürülan							
A	24 %61.54	24 %64.86	6 %6.21	11 %29.72	4 %16.81	6 %16.21	16 %43.24	1 %2.7	1 %2.7	1 %2.7
B	1	1	-	-	1	-	1	-	-	-
C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo-10. C.trachomatis pozitif erkeklerde görülen klinik bulgular.

Grubu	AKINTI		ATEŞ	İdrar zorluğu	İdrarda yanma	Sık idrara çıkma	Değişen cinsel ilişki
	Mükoid	M.pürülan					
D	4 %100	-	2 %50.0	-	4 %100	3 %75.6	1 %25
E	-	-	-	-	1 %33.3	-	-

Tablo-11. Tedavi sonuçları izlenen C.trachomatis pozitif olgu sonuçları.

Grubu	Tetrasiklin uygulananlar		Eritromisin uygulananlar	Sonuç
	4x500 7 gün	2x500 15 gün	4x250 3 hafta	
A	17	-	-	17/17
B	2	1	1	4/4
D	3	-	-	3/3
F	-	3	-	3/3

Rutin tetkikler sonucunda C.trachomatis'in servisit ve uretrit'li hastalarda görülme sıklığı diğer önemli patojen olan N.gonorrhoeae'ya göre oldukça yüksek bulunmuştur (Tablo-12).

Tablo-12. C.trachomatis ve diğer izole edilebilen infeksiyon ajanlarının çalışma gruplarına göre dağılımı.

Grubu	C.trachomatis (+)	N.gonorrhoeae (+)	H.vaginalis (+)	E.coli (+)	Proteus	C.albi.
A	39	13	4	16	2	2
B	4	1	-	-	-	-
C	2	-	1	-	-	-
D	4	1	-	-	-	-
E	3	-	-	-	-	-
F	-	-	-	-	-	-

T A R T I Ş M A

Çalışmamızda 11.11.1985 - 21.2.1986 tarihleri arasında 380'i hasta, 127'si kontrol ve 93 risk grubuna ait olmak üzere toplam 600 uretral ve servikal örnek C.trachomatis prevalansını belirlemek amacı ile değerlendirilmiştir. Ayrıca örnekler başta N.gonorrhoeae olmak üzere diğer mikroorganizmaların varlığı yönünden rutin kültür metodları ile incelenmiştir. C.trachomatis tanısı için EIA ve giemsa boya yöntemi kullanılmıştır. EIA testi ile hastalardan 43, risk grubundan 7 ve kontrol grubundan da 2 kadın pozitif bulunmuştur. Giemsa boya yöntemi ile hazırlanan preparatlarda klamidial inklüzyonlara rastlanmamıştır (Tablo-4, 5). Rutin kültür çalışmaları sonunda da C.trachomatis'in prevalansının diğer mikroorganizmalardan daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo-12).

Toplumumuzdaki C.trachomatis prevalansı elde etmek için süratli, duyarlı ve özgül olan EIA yöntemini kullandık. C.trachomatis infeksiyonların tanısında kullanılan EIA teknikleri hem serumda oluşan özgül antikorları, hem de endoserviks ve uretra- dan klamidial türe özgül antijenleri aramaya yönelik olarak geliştirilmiştir (2, 13, 20, 31, 51). Bizim kullandığımız, klinik örneklerden klamidial antijenlerin arandığı çift antikor sandviç yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğü, hücre kültürleri ile yapılan bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Mumtaz ve arkadaşları " Chlamydiazyme" in Mc.Coy hücre kültürlerine göre 92.5 % duyarlı ve 97.6 % ' da özgül olduğunu göstermişlerdir (51). Amortegui ve arkadaşları da benzer bir çalışmada Chlamydia-

zyme'in Mc.Coy hücre kültürlerine göre özgüllüğünün % 98.1, duyarlılığının da sub kültürlerle göre % 97 olduğunu bildirmişlerdir(2). Hambling ve arkadaşları da testin özgüllüğünün % 97.0, duyarlılığında % 85.5 olduğunu tespit etmişlerdir. Bu araştırmacılar duyarlılıktaki düşüklüğü hücre kültüründeki yanlış sonuçlara bağlamışlardır(31). Coal ve arkadaşları ise monoklonal antikörlerin kullanıldığı EIA testi sonuçlarını hücre kültür sistemine göre % 95 duyarlı, %99 özgül olarak bulmuşlardır(13). Benzer bir çalışma ülkemizde yapılmış ve hücre kültür'ü sonuçlarına benzer sonuçlar alınmıştır (58)

EIA testinde sonuçlar kalitatif ve 0 -2000 gibi geniş bir spektrum içerisinde kantitatif olarak değerlendirilmektedir. Bizim pozitif bulgularımızın çoğu da cutoff değerinin üzerinde geniş bir spektrum da dağılmıştır. Kaldığı biz pozitif ve negatif yanılma payını göz önüne alarak cutoff değerine yakın sonuçlu hastalardan 4'ünü 10 gün sonra tekrar değerlendirdik. Bu hastalardan 3'ünde ilk değere göre artış kaydedilirken, birinde ilk değere yakın sonuç elde edilmiştir(Tablo-5,6). Boncukların özgül antikorla kaplanmış olması özgül olmayan antijen bağlanmalarına izin vermemektedir.

Giemsa ile boyanmış preparatların hücre kültürlerindeki üremelerle konjunktival örneklerdeki inklusyonların gösterilmesi için duyarlı olmasına karşı, genitoüriner sistem infeksiyonları için duyarlılığının % 10 -30 dolaylarında olduğu bildirilmiştir(46, 69,70). Bizim incelediğimiz yaymaların hiç birinde klamidial inklusyon'u gösterir bulgu yoktu. Bu yöntemin duyarlılığının düşüklüğünün yanı sıra alınan smear'ler deki yetersiz materyaldende kaynaklanmaktadır.

C.trachomatis genitoüriner sistem infeksiyonlarının prevalansı, semptomatik kadın ve erkeklerde %6-35, asemptomatik kadın erkeklerde %3-5, eşinde klamidia infeksiyonu bulunanlarda ise %45-70 olarak belirlenmiştir (15,19,24,34,50,56,75). Biz C.trachomatis prevalansını hasta kadınlarda %12.0, hasta erkeklerde %7.27 risk grubu genel kadınlarda %4,81 ve eşinde C.trachomatis infeksiyonu belirlenen kadınların kocalarında da %30 olarak bulduk.

Genel olarak bulgularımız bizimle aynı yöntemi kullanarak çalışan Amortegui ve arkadaşlarının 514 kadınla yaptıkları çalışmada elde ettikleri %7.1'lik sonuçtan yoksektir(2). Yine aynı yöntemle çalışan Mumtaz ve arkadaşları 61 gonokok dışı üretrit'li erkek hasta ile bunlarla temas halindeki 79 kadın dan aldıkları örnekleri değerlendirmişler, prevalans oranını erkeklerde %42.6 kadınlarda ise %15.2 olarak belirlemişlerdir (15). Caut ve arkadaşları da aynı yöntemle inceledikleri 103 kadın ile 88 erkek hastaya ait örnekte %33 dolaylarında pozitif sonuç elde etmişlerdir (13). Pugh ve arkadaşları da aynı yöntemle değerlendirdikleri 212 kadında %22.1, 100 erkekte de %44 olarak bulmuşlardır (61). Yine Hambling ve arkadaşlarının 225 servikal örnekle yaptıkları çalışmada %27.6-31.4'lük sonuçlar elde etmişlerdir (61). Özkuyumcu aynı yöntemle risk grubu kadınlarda %3.86 oranında pozitiflik bulmuştur. C.trachomatis prevalansının bizim bulgularımızdan yüksek olduğu çalışmalardan, Caut ve arkadaşları Liverpool'da, Mumtaz ve arkadaşları Londra'da Pugh ve arkadaşları Cmbridge'de Hambling ve arkadaşları ise Oxford ve Leeds'te yaptıkları çalışmalardır. Pek çok Avrupa ülkesinde olduğu gibi İngilterede'de cinsel yönden büyük bir serbestlik vardır. Bu durum genel olarak

bu ülkelerdeki veneryal hastalıkların prevalansının yükselmesine yol açmaktadır. Toplumumuzdaki ahlak anlayışı ve halkın kendi kendini kontrol etmesi genel olarak bizdeki veneryal hastalıkların daha az görülmesinin en önemli nedenidir. Amortegui'nın pensilivanya Üniversitesinde yaptığı çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımızdan düşüktür. Bu araştırmacı grubun değerlendirdiği örneklerden yalnız %23'ünün hasta kadınlara ait olduğu göz önüne alınırsa elde ettikleri sonucun düşük sayılamayacağı görülür.

C.trachomatis prevalansının genitouriner sistem yakınması bulunan kadınlarda, 20 yaş altında oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. Prevalans oranının yaşla ters orantılı olarak azaldığı ve 40 yaş üzerinde "0" a yaklaştığı belirtilmiştir (79,88,90). Bizim bulgularımızda da 20 yaş altında prevalans oranında yükseklik (%18.18) dikkati çekmektedir. Fakat diğer yaş gruplarının prevalans oranları ile aradaki fark literatürde belirtildiği gibi yüksek değildir (Tablo-7). Literatür sonuçlarının 20 yaş altında çok yüksek olması yine cinsel özgürlükler ve evlilik öncesi oral koruyucu kullanımı yaygınlığından kaynaklanmaktadır (89). İleri yaşlardaki düşük sonuçlarda prevalans çalışmalarının çoğunda hücre kültürlerinin kullanılması sonucudur. Birden fazla infeksiyon geçirenlerde izolasyon şansının çok düştüğü bilinmektedir (49). Halbuki canlı veya ölü vücut yapılarının arandığı EIA testinde immun cevabın sonuçlar üzerine etkisi daha azdır.

C.trachomatis servisit'lerinde en sık rastlanan klinik bulguların, hipertrofik erezyon (34), mukoid veya mukopürülan endoservikal akıntı (9), duyarlı ve fragil serviks, abdominal bölgede ağrı ve uretral yakınmalar olduğu bildirilmiştir (15,19,24,34).

Daha az olarak adet düzensizliği, bulantı ve kusma görülebilmektedir. Bizim pozitif olgularımızda da en çok göze çarpan bulgu mukoid ve mukopurulan akıntı ile servikal erezyon olmuştur (Tablo-9).

Literatürde erkeklerde C.trachomatis üretrit'lerinin görülme sıklığının %5-25 dolaylarında olduğu bildirilmektedir (43,75). Gonokokdışı ve gonokok sonrası üretrit'lerde bu oran %60-80'lere kadar çıkabilmektedir (15,75). Biz üretrit'li erkeklerde C.trachomatis prevalansını %7,27 olarak bulduk (Tablo-4). Bulgumuz literatür bulgularının alt sınırına yakındır. Servisitli kadınlardaki bulduğumuz prevalans oranı da dikkate alınırca erkeklere ait bulgularımızın düşük olmakla beraber toplumumuzdaki gerçek prevalansı yansıttığı söylenebilir.

C.trachomatis'in neden olduğu üretrit'lerde de klinikte en çok görülen bulguların mukoid veya mukopurulan akıntı, üretral irritasyon ve kaşıntı olduğu bildirilmiştir (43,56). Bizim erkek hastalarımızda da mukoid akıntı ve üretral irritasyon en belirgin klinik bulgu olarak dikkati çekmiştir (Tablo-10).

C.trachomatis'in cinsel temasla geçme riskinin %28-70 dolaylarında olduğu bildirilmektedir (15,56). Genel kadınlar klamidial infeksiyonlar yönünden önemli bir risk grubu oluşturmaktadır. Bizim risk grubunu oluşturan genel kadınlardaki bulduğumuz %4.81'lik prevalans oranı düşük olmakla beraber özkuyumcunun benzer bir gruba yaptığı ve %3.86 olarak elde ettiği bulgu ile benzerlik göstermektedir. Sonuçların düşük olmasında kadınların muayene günlerini önceden bilerek lokal temizlik yapmaları ve çeşitli antibiyotikler kullanmalarının rolü vardır. Eşlerinin servikslerinde C.trachomatis belirlenen erkeklerde risk

grubu olarak değerlendirilmiş ve kontrole gelenlerden %30'unda C. trachomatis üretral örneklerde gösterilmiştir.

Hastaneye gebelik muayenesi veya intrauterin koruyucu tak-
tırmak için başvuran kadınlarla, hastane personelinden seçilmiş
sağlıklı erkekler kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Bu grupta-
ki kadınlarda C.trachomatis prevalansı %2.66 olarak bulunmuş, er-
kek kontrollerde ise pozitif sonuç elde edilememiştir (Tablo-4).
Bu grup içerisinde değerlendirilen örnek sahiplerinin hiç birinde
yakın tarihe kadar geçirilmiş genitoüriner sistem infeksiyonuna
işaret edecek bulguların ve şüpheli cinsel temas öyküsünün bulun-
mamasına dikkat edilmiştir.

C.trachomatis pozitif olan olgulara önerimiz üzerine Tet-
rasiklin ve Eritromisin tedavisi uygulanmıştır. Hastaların tümü
tedavi bitiminden 15 gün sonra kontrole çağırılmış olmasına kar-
şı yalnız 27 hasta kontrole gelmiştir. Olguların 26'sında Tetra-
siklin l'inde de Eritromisin tedavisi uygulanmış (Tablo-11) ve
hepsinde de sonuçların negatifleşmesine paralel olarak klinik tab-
loda da kesin düzelme görülmüştür.

Bulgularımıza göre toplumumuzda genitoüriner sistem infek-
siyonlarında C.trachomatis prevalansı, ABD. ve bazı Avrupa ülke-
lerine oranla oldukça yüksektir. Biz C.trachomatis prevalansını N.
gonorrhoeae prevalansından oldukça yüksek bulduk. Uzun yıllar ge-
nitoüriner sistem infeksiyonlarından primer etyolojik etken olarak
sorumlu tutulan N.gonorrhoeae'nın prevalansının C.trachomatisten da-
ha düşük olduğunu bildiren yayınlar artmaktadır. Benzer bir çalışmada

Moller ve arkadaşları iki ayrı grupta değerlendirdikleri toplam 943 kadından %5.3 ve 4.9'unda C.trachomatis bulmalarına karşın %1.2 ve 1.'inde N.gonorrhoeae bulmuşlardır (50). Yine Weishmeier ve arkadaşları da 638 servisit'li kadından %6.6'sında C.trachomatis, %0.8'inde de N.gonorrhoeae bulduklarını bildirmişlerdir(90). Bu sonuçlar bizim bulgularımızla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

C.trachomatis prevalansının toplumumuzda, literatürde bildirilen oranların alt sınırları içerisinde olmasında toplumumuzun ahlak yapısının önemi büyüktür. Fakat genitoüriner klamidial infeksiyonlarının tamamının veneryal olabileceğini düşünmekte doğru olmayacaktır. Prepubertal dönemde de infeksiyon oluştuğu ve latent infeksiyonların olabileceğinin gösterildiği dikkate alınır- sa, genitoüriner infeksiyonların bir kısmının aktive olan eski infeksiyonlar sonucu olabildiği akla gelmektedir.

Bulgularımız C.trachomatis genitoüriner sistem infeksiyonlarının prevalansının daha erken yaşta seks'e başlayan A.B.D. ve Avrupa ülkelerine oranla daha düşük göstermektedir. Yine toplumumuzda klamidial infeksiyonların gonokoksik infeksiyonlardan daha yüksek oranda olduğu ve klamidial infeksiyonlarda tetrasiklin ve eritromisin uygulamasının kesin şifa ile sonlandığı tespit edilmiştir.

Ö Z E T

Bölgemizde görülen genitouriner sistem infeksiyonlarındaki C.trachomatis'in prevalansını belirlemek amacı ile üretrit ve servisit'li hastalardan aldığımız 380 örneği EIA ve giemsa boyama yöntemi ile değerlendirdik. Ayrıca risk grubunu oluşturan 83 genel kadın, eşinde C.trachomatis infeksiyon belirlenen 10 erkek ve genitouriner yakınması bulunmayan 75 kadın ile 52 erkeğide kontrol grubu olarak inceledik. Pozitif olgularımızı özgül tedaviye alarak sonuçlarını bulgularımızla karşılaştırdık.

C.trachomatis'in prevalansını servisit'li kadınlarda %12.00 üretrit'li erkeklerde %7.27, risk grubu kadınlarda %4,81, erkeklerde %30, kontrol grubu kadınlarda da %2,66 olarak bulduk. Özgül tedaviye alınan müspet olgularımızın, uygulanan tedaviye olumlu cevap verdiklerini gözledik.

Kanaatimizce EIA testi C.trachomatis infeksiyonlarında son derece spesifik sonuçlar veren pratik ve uygulanabilir bir tanı yöntemidir.

K A Y N A K L A R

- 1 - Akan E., Özel Viroloji. Ç.Ü.Tıp Fakültesi yayınları 1982
- 2 - Amortegui A.J., Mayer M.P. Enzyme Immunoassay for detection of C.trachomatis from the Cervix. Obstet. gynecol. 65:523-526. 1985
- 3 - Ballard R.C., Block C., Kornhof H.J., Haitas B. Delayed hypersensitivity to C.trachomatis: cause of chronic prostatitis. Lancet. i: 1305-1306. 1979
- 4 - Banks J.R., Driesen G.V., Stark L. C.trachomatis in smears from eyes, ears and throats of children with chronic otitis media. Lancet ii. 278, 1985
- 5 - Barton S.E., Thomas E.J., Robinson D.T., Goldmeier D. Detection of C.trachomatis in the vaginal vault of women who have had hysterectomies. Br.Med.J. 291:250, 1985.
- 6 - Battin D.A., Barnes R.B., Hoffman D.I., Schachter J., Yonekura G.S. C.trachomatis is not an important cause of abnormal post-coital tests in ovulating patients. Fertil. Steril. 42:233-236 1984.
- 7 - Blanco J.D., Diaz K.C., Lipscomb K.A., Braun D., Gibbs R.D. C.trachomatis isolation in patients with endometritis after cesarean section. Am.J. Obstet.Gynecol. 152:278-279, 1985.
- 8 - Bump R.C. trachomatis as a cause of prepubertal vaginitis. Obstet. gynecol. 65:384-388, 1985.
- 9 - Bump R.C., Copeland W.L. Urethral isolation of the genital mycoplasmas and C.trachomatis in women with chronic urologic complaints. Am.J. Obstet Gynecol. 152:38-41. 1985
- 10 - Byrene G.I., Faubion C.L. Lymphokin mediated mikrobistatic mechanism restrict C.pittaci growth in macrophages. J.Immunol. 128:469-473, 1982.

- 11- Caldwell H.D., Kuo C.C. Serologic diagnosis of LGV by CIE with a C.trachomatis protein antigen. J. Immunol. 118:442-443, 1977
- 12- Caldwell H.D.Kuo C.C. Purification of a C.trachomatis specific antigen by immunoadsorption with monospecific antibody. J.Immunol. 118:437-441, 1977.
- 13- Caut E.O., Paul I.D.Monoclonal antibody based ELISA for detecting C.trachomatis. Lancet i.:279, 1985
- 14- Cevenini R.Rumpanesi F., Donati M., Sarov I. Rapid immunoperoxidase assay for the detection of specific IgG antibodies to C.trachomatis. J.Clin. Pathol.36:353-356, 1983.
- 15- Chacko M.R., Lovchik J.C., C.trachomatis infection sexually active adolescents, prevalence and risk factors. Pediatrics. 73:836-846. 1984.
- 16- Darougar S., Jones B.R. Trachoma. Br.Med. Bull.39:117-122, 1983.
- 17- Engvall E. Perlman P. ELISA. J.Immunol. 109:129-135, 1972
- 18- Elavathil L.J., Qizilbash A.H., Ciok J. Mahoney J.B., Chernesky M.A. C.trachomatis proctitis. Arch.Pathol. Lab.Med. 108:5-6, 1984.
- 19- Eschenbach D.A. Acute PID. Urol. Clin. North.Am.11:65-83, 1984
- 20- Evans R.T., Robinson D.T., Development and evaluation of an ELISA. using chlamydial group antigen to detect antibodies to C.trachomatis. J.Clin. Pathol. 35:1122-1128,1982
- 21- Evans R.T. Detection of Chlamydiae by isolation and direct examination Br.Med.Bull.39:181-186. 1983.
- 22- Forster G.E., Cooney I. Investigation into the value of papanicolaou stained cervical smears for the diagnosis of Chlamydial cervical infection J.Clin.Pathol.38:399-402, 1985.
- 23- Francis R.A., Abbas A.M.A. Fluorescent conjugated monoclonal antibodies to detect C.trachomatis in smears.Lancet i.:222, 1985

- 24- Fraser J.J., Rettig F.J., Kaplan D.W. Prevalence of cervical C.trachomatis and N.gonorrhoea in female adolescent. Pediatrics. 71:333-336. 1983.
- 25- Friberger J., Gleicher N., Suarez M. Chlamydia attached to spermatozoa. J.infect. dis. 152, 854. 1985.
- 26- George T., Isolation of C.trachomatis from infants lung tissue. New. Eng. J.Med. 296:1150-1152, 1977
- 27- Gibson M., Gump D., Ashikaga T., Hall B. Patterns of adnexal inflammatory damage : Chlamydial intrauterine device and history of PID. Fertil. steril. 41:47-51. 1984.
- 28- Goldmeier D., Ridgway G.L.Oriel J.D. Chlamydial vulvovaginitis in a postmenoposal woman. Lancet ii.:476-477. 1981.
- 29- Grayson J.T., Wang S.P. Human serology in C.trachomatis infection with mikroimmunoflourescence. J. Infect. Dis. 130: 388-397. 1974.
- 30- Gutter B., Rozenkrans H., Becker Y. Studies on the developmental cycle of C.trachomatis, Selective inhibition by hydroxyurea. J.Bacteriol. 115:692-702, 1973.
- 31- Hamblin M.H., Kurtz J.B. Preliminary evaluation of an EIA test for the detection of C.trachomatis. Lancet i.53, 1985
- 32- Hanssen P.W., Mard P.A., Svensson L., Weström L. Laparoscopy in women with Chlamydial infection and pelvic pain: a comparison of patients with and without salpingitis. Obstet.gynecol 61:299-303, 1983.
- 33- Hanssen P.W., Mardh P.A. In vitro test of the adherence of C.trachomatis to human spermatozoa. Fertil. steril. 42:102-107. 1984.
- 34- Hare M.A., Thin R.N. Chlamydial infection of the lower genital tract of women. Br.Med.Bült. 39:138-144. 1983.
- 35- Hare M.A., Robinson D.T., Cooper P. Evidence for an association between C.trachomatis and cervical intraepithelial neoplasia. Br.Obstet. gynecol 89:489-492, 1982.
- 36- Johnson F.W.A., Matheson B.A., Williams H., Vandial J., Halliday G.T. (et.al). Abortion due to infection with C.psittaci in a sheep farmer's wife. Br.Med.J. 290:592-594. 1985.

- 37- Jones B.L. Observation and feature trends in Chlamydial research. Br.Med. Bült. 39: 201-203. 1983.
- 38- Jones R.B., Rabinovitch R.A., Katz B.P., Batteiger B.L., (et. al). C.trachomatis in the pharenx and rectum of heterosexual patients at risk for genital infection. Ann. Intern. Med. 102: 757-762. 1985.
- 39- Kane L.J., Woodland R.M., Forsey T., Darougar S., Elder M.G. Evidence of Chlamydial infection in infertile women with and without fallopian tube obstruction. Fertil. Steril. 42:843-847. 1984.
- 40- Keat A., Chlamydial infectin in the aetiology of arthritis. Br. Med.Büll. 39:168-174. 1983.
- 41- Knurana C.M. Prevalence of C.trachomatis the prognant cervex Obstet. gynecol. 66:421-443. 1985.
- 42- Krech T., Hoffman N., Miller S.M. Interference of S.aureus in the detection of C.trachomatis by monoclonal antibodyes. Lancet i.:161-162. 1985.
- 43- Kræger J.N. Biology of STD.Urol. Clin. North.Am.11:15-17. 1984.
- 44- Mallison H., Sikotra S., Arya O.P. Cultural method for large-scale screening C.trachomatis genital infection. J.Clin. Pathol. 34:712-718. 1981.
- 45- Marc O.B. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia sendrome in infants infected with C.trachomatis, N.Eng.J.Med. 296:306-310. 1977.
- 46- Milton R.T., Stamm W.E. Cultur independed diagnosis of C. trachomatis useing monoclonal antibodies. N.Eng.J.Med. 310: 1146-1152, 1984.
- 47- Modabber F., Bear S.E., Cerny J. The effect of cyclophosphamide on the recovery from a local Chlamydial infection. Immunol. 30:929-933. 1976.
- 48- Mohammed N.R.S., Hillary I.B. Improved method for isolation and growth of C.trachomatis in Mc Coy cells treaded with Cycloheximide using polyethilen glycol. J.Clin.Pathol.38:1052-1054. 1985.
- 49- Mohnicendam M.A. Immune responses and Chlamydial infection. Br.Med.Büll.39:187-193. 1983.

- 50- Moller B., Ahrons.S., Laurin J., Nord P.H. Pelvic infection after elective abortion associated with C.trachomatis. Obs-
ted Gynecol. 59:210-213. 1982.
- 51- Mumtaz G., Mellars B.J., Ridgway G.Y., Oriel J.D. IIA for the
detection of C.trachomatis antigen in urethral and cervical
swabs, J.Clin. Pathol.38:740-742. 1985
- 52- Munro J., Mayyberi F.J., Mathhews N., Rhodes J. Chlamydia
and Crohn diseases Lancet. i:45-46. 1979.
- 53- Newhall W.J., Jones R.E. Disulfide-linkend oligomers of the
MOMP of Chlamydia. J.Bacteriol. 154:998-1001. 1983.
- 54- Numanzaki K., Chiba S., Morobochi T., Kudoh T., Yamanaka T.,
Nakao T., Comparison of ELISA and ELFA for detection of an-
tibodies againts C.trachomatis. J.Clin pathol. 38:345-350.
1985.
- 55- Numarzaki K., Chiba S., Yamanak T., Moroboshi T., Aoki K.,
Naka O.T. Detection of IgM antibodies againts C.trachomatis
by ELFA. J.Clin pathol. 38:733-739. 1985.
- 56- Oriel J.D., Ridgway G.L. Genital infection in men. Br. Med.
Büll. 39. 133-137. 1983.
- 57- Osser S., Persson K., Epidemiologic and serodiagnostic as-
pects of Chlamydial salpingitis. Obstet gynecol. 59:206-210.
1982.
- 58- Özkuyumcu C. Genital infeksiyonlarda C.trachomatis'in sitolo-
ji, IFA, hücre kültürü ve ELISA yöntemleri ile gösterilmesi.
Uzmanlık tezi. H.Ü.Tıp Fak.Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 1985.
- 59- Paavonen J., Saikku D., Knorrning J.Ü. AHO K, Wang S.P. Asso-
ciatia of infection with C.trachomatis with Fitz. Hugh.Cur-
tis Syndrome J.Infect. dis. 144: 176. 1981.
- 60- Per Anders. M. C.trachomatis infection in patients with a-
cut salpingitis N.eng.J.Med. 296:1377-1379. 1977.
- 61- Pugh S.F., Skick R.C.B., Caul L.O., Paul I.D. Appleton P.N.
Gatley S., Enzyme amplified immunoassay. A novel technique
applied to direct detection of C.trachomatis in clinical spe-
cimens. J.Clin.Pathol.38:1139-1141. 1985.

- 62- Retting P.J., Nelson J.D., Genital tract infection with *C. trachomatis* in prepubertal children. *Pediatrics*. 99:206-210, 1981.
- 63- Richmand S., Forsey T. Immunoflorescence testing for chlamydial antibodies *Lancet i*. 1016. 1977.
- 64- Robinson T., Tomas B.J. O.Morsin C.A. Levi A.J. Low frequency of Chlamydial antibodies in patients with crohn's disease and ulcerative colitis. *Lancet i.*:1162-63, 1979.
- 65- Rothermel C.D., Rubin B.Y., Murray H.W., Y. interferon is the factor in Lymphokine that activates human macrophages to inhibit intracellular *C.psittaci* replication *J.immunol.* 131: 2542-2546, 1983.
- 66- Rozenkrantz H.S., Gutter B., Becker Y., Studies on the developmental cycle of *C.trachomatis*: Selective inhibition by hydroxyurea. *J.Bacterial.* 115:682-689, 1973.
- 67- Schachter J., Grossman M. Holt J., Sweet R., Spector. S. Infection with *C.trachomatis*. Involvement of multiple anatomic sites in neonates. *J.infect. dis.* 139. 232-234, 1979.
- 68- Schachter J. Holt J. Goodner A., Gaossman M., Sweet R. Mills J. prospective study of chlamydial infection in neonates. *Lancet ii.*: 377-379. 1979.
- 69- Shafer M., Beck A., Blain B., Dole P., Irwin C., Sweet R., Schachter J. *C.trachomatis* important relationships to race, contraception, lower genital tract infection and papanicolaou. *Smear J.Pediatr.* 104: 141-146, 1984.

- 70- Shafer M., Chew K.L., Krombhout L.K., Beck A. Sweet R.L. Schachter J., King E.B. Chlamydial endocervical infections and cytologic findings in sexually active female adolescents. Am. J. obstet gynecol 151:765-771, 1985
- 71- Sherman J.K., Jordon G.W., Cryosurvival of C.trachomatis during cryopreservation of human spermatozoa Fertil steril 43: 664-666. 1985.
- 72- Silbert T. Jakops R.P. Arya O.P., Hobson D. Treatment for N. gonorrhoeae and C.trachomatis N.Eng. J.Med. 311:124-125,1984.
- 73- Stamm. W.E. Urethral infection men and women Ann. rew Med. 34:337-358, 1983.
- 74- Stamm W.E., Harrison H.R., Alexandre E.R. Ctes L.D., Spence M.R., Quinn T.C. Diagnoss of C.trachomatis infection by direct IF. staining of genital secretions. Ann. Inter. Med. 101:638, 1984
- 75- Stamm W.E., Koutsky L.A., Benedetti J.K., Jourden J.L. Brunham R.C., Holmes K.K. C.trachomatis urethral infection in Men. Ann. intern. Med. 100: 47-51, 1984.
- 76- Stephens R.S. Tam M.R., Kuo C.C., Nowinski R.C. Monoclonal antibodies to C.trachomatis Antibody specificite and antigen characterization J. Immunol. 128:1083-1089, 1982
- 77- Storz J. Chlamydia and Chlamydial included diseases. Charles C. Thomas Publisher S: 9-45, 1971.
- 78- Swanson J. Eschenbach D.A. Alexandre L.R. Holmes K. Light and electron microscopic study of C.trachomatis infection of the uterine cervix J.inf.dis. 131:678-687, 1975.
- 79- Sweet R.L., Schachter J. Londers D.V. Chlamydial infections in obstetres and gynecology Clin.obstet gyne col. 26:143-161, 1983.

- 80- Tamura A., Tanaka A, Manire G.D. Separation of the polypeptides of chlamydia and its cell walls by polyacrilamide gel electrophoresis J.Bacteriol. 118:139-143, 1974.
- 81- Tamura A., Manire G.P., Hemagglutinin in cell walls of *C.psittaci*. J.Bacteriol. 118:144-148, 1974.
- 82- Todd J.W. Caldwell H.D. The interaction of *C.trachomatis* with host cells. Ultrastructural studies of the Mechanism of release of a biovar II. strain from HeLa 229 cells. J.infect. dis. 151: 1037-1043, 1985.
- 83- Treharne J.D., Forsey T. Chlamydial serology. Br.Med.Bull. 39:194-200, 1983.
- 84- Viswalinyam N.D., Wishard M.S. Paratrachoma Br.Med.Bull. 39:122-127, 1983.
- 85- Voller A., Bidwell D.E. Bartlett A. EIA in diagnostic medicine Bull. WHO. 53: 55-65.
- 86- Voller A., Bidwell D.E. Edwards R. A comparison of isotopic and EIA for tropical parasitic diseases. Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 71:431-439, 1977.
- 87- Ward M.E. Chlamydial classification, development and structure Br.Med. Bull. 39: 109-115, 1983.
- 88- Washington A.E. Gove S. Schachter J. Sweet R.L. Oral contraceptives, *C.trachomatis* infection and PID, Jama 253:2246-2250, 1985.
- 89- Washington A.E. Gove., Schachter J., Sweet R.L. Gall S.A. Oral Contraceptives and chlamydial infections Jama 255: 38, 1986.

- 90- Weismeyer E., Lovett M.A. Forsythe A.B., C.trachomatis isolation in a symptomatic University student population obstet gynocol. 63: 81-84, 1984.
- 91- Westrom L., Mardh P.A. Chlamydial salpingitis Br. Med.Bull. 39: 145-150, 1983.
- 92- Wilkaws D.M. Schochter J., Drutz D.J., Sumaya C.V. pneumonia due to C.trachomatis in the immunocompromised Mouse. J.Infect. dis. 143: 238-241, 1981.
- 93- Yiğit S. Laboratuvarımızda izole edilen değişik kökenli Neisseria'ların tiplendirilmesi. Doktora tezi. Ç.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. 1983.

