



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

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ'NE BAŞVURAN
HASTALARDA CHLAMYDIA TRACHOMATIS VE
NEISSERIA GONORRHOEAE BAKTERİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**ÖĞRENCİ ADI-SOYADI
BİO. HAMİT KUTLUCA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

SİVAS-2016

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

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ'NE BAŞVURAN
HASTALARDA CHLAMYDIA TRACHOMATIS VE
NEISSERIA GONORRHOEAE BAKTERİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

BİO.HAMİT KUTLUCA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MUSTAFA ZAHİR BAKICI**

SİVAS-2016

“Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalarda *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* bakterilerinin araştırılması” adlı yüksek lisans tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. A. Yasemin ÖZTOP

Üye

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Üye (Danışman)

Prof. Dr. M. Zahir BAKICI

ONAY

Bu tez çalışması, 21.11.2016 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır. Bu tez çalışması Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: T-613).

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamın gerçekleşmesinde destek, özveri ve her türlü yardımlarını esirgemeyen, tez hocam sayın Prof. Dr. Mustafa Zahir BAKICI'ya teşekkür eder , şükranlarımı sunarım.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.D. öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Ömer POYRAZ ve Yrd.Doç. Dr. Cem ÇELİK'e Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. E. Yener GÜLTEKİN'e Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Çağlar YILDIZ'a ve istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Mesleki yaşamımda ve tez çalışması sırasında destek ve motivasyonları için tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın ilk gününden son anına kadar tüm aşamalarında her zaman sonsuz desteğini gördüğüm, sevgili eşim Züleyha ve oğlum Eren Enes'e sonsuz sevgimle çok teşekkür ederim.

“Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-613 proje numarası ile desteklenmiştir”.Verdikleri destekten dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel AraştırmaProjeleri (CÜBAP) birimine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
YÖNERGE	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin tanımı ve önemi.....	1
1.2. Araştırmanın amacı.....	2
2.GENEL BİLGİLER	
2.1.Chlamydia trachomatis	3
2.1.1.Tarihçe	4
2.1.2.Sınıflandırma	6
2.1.3.Morfoloji, boyanma ve üreme siklusu.....	8
2.1.4.Klamidyal genom.....	9
2.1.5.Metabolizma	9
2.1.6. Antijenik yapı ve immünoloji	10
2.1.7.Klamidyal enfeksiyonların histopatolojisi.....	11
2.1.8.Klamidyal enfeksiyonların epidemiyolojisi.....	11
2.1.9.Klamidyal enfeksiyonların laboratuvar tanısı	13
2.1.10.Klamidyal enfeksiyonların dirençliliği.....	19
2.1.11.Klamidyal enfeksiyonlarında korunma ve kontrol	19
2.2.Neisseria gonorrhoeae	20
2.2.1.Tarihçe	21
2.2.2.Sınıflandırma	22
2.2.3. Morfoloji ve boyanma özellikleri	23
2.2.4.Neisseria gonorrhoeae genom.....	27
2.2.5.Metabolizma.....	28
2.2.6.Antijenik yapı	29
2.2.6.1. Pilus antijenleri	29
2.2.6.2.Lipopolisakkarit-Lipooligosakkarit(LOS)	29
2.2.6.3. Dış membran protein bileşenleri	29
2.2.6.3.a.Protein I	29

2.2.6.3.b. Protein II.....	30
2.2.6.3.c. Protein III	30
2.2.6.3.d. Protein H8	30
2.2.7. Gonore enfeksiyonlarının histopatolojisi.....	30
2.2.8. Gonore enfeksiyonlarının epidemiyolojisi.....	31
2.2.9. Gonore enfeksiyonlarının klinik belirtileri ve bulguları.....	33
2.2.10. Gonore enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı.....	35
2.2.11. Gonore enfeksiyonlarında dirençlilik	38
2.2.12. Gonore enfeksiyonlarında korunma ve kontrol.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Araştırmanın tipi.....	40
3.2. Araştırmanın yapıldığı yer ve özellikleri.....	40
3.3. Araştırmanın evreni.....	40
3.4. Araştırmanın örnekleme.....	40
3.5. Bağımlı ve bağımsız değişkenler	41
3.6. Verilerin toplanması ve çalışılması	41
3.6.a. İdrar örneği toplama yöntemi.....	41
3.6.b. Sürüntü örnekleri toplama yöntemleri.....	42
3.6.c. Cepheid GeneXpert CT/NG Real-Time PCR çalışmayöntemi	43
3.7. Verilerin değerlendirilmesi.....	44
3.8. Araştırmanın etik yönü.....	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	55
6.1. Sonuçlar.....	55
6.2. Öneriler.....	55
7. KAYNAKLAR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

ŞEKİL – 1 McCoy hücre kültüründe <i>Chlamydia trachomatis</i> inklüzyon cisimcikleri....	6
ŞEKİL – 2 Nukleus etrafında bulunan <i>Chlamydia trachomatis</i> inklüzyon cisimcikleri...	7
ŞEKİL – 3 Klamidya'nın hücre içerisindeki çoğalma döngüsü.....	9
ŞEKİL – 4 Kadınlarda üretra ve endoservikal kanaldan steril sürüntü alma işlemi.....	15
ŞEKİL – 5 <i>Neisseria gonorrhoeae</i> bakterisi hücre içi görünümü.....	25

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1 <i>C.trachomatis</i> 'in serotipleri, yaptıkları hastalıklar ve bulaş yolları	7
Tablo 2 Gonokok enfeksiyonlarında tedavi şemaları	39
Tablo 3 Klinik örnek materyallerden tespit edilen bakterilerin dağılımı	46



KISALTMALAR

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık	CYBH
Dünya Sağlık Örgütü	DSÖ
Nükleik Asit Amplifikasyon Testi	NAAT
Neonatal İnklüzyon Konjuktivit	NIK
Lenfogradüloza Venerum	LGV
Deoksiribonükleik Asit	DNA
Ribonükleik Asit	RNA
Trachoma İnklüzyon Konjuktivit	TRIC
Major Dış Membran Proteini	MOMP
Elementer Cisimcik	EC
Retiküler Cisimcik	RC
Adenozin Difosfat	ADP
Adenozin Trifosfat	ATP
Ligaz Zincir Reaksiyonu	LCR
Lipopolisakkarit	LPS
Human Leukocyte Antigen	HLA
Center Diseases Control	CDC
Amerika Birleşik Devletleri	ABD
Enzym Linked Immunosorbent Assay	ELISA
Enzim Immüno Assay	EIA
Lipooligosakkarit	LOS
Food And Drug Administration	FDA
Human ImmunodeficiencyVirus	HIV
Human PapillomaVirus	HPV
Polymerase Chain Reaction	PCR
Pelvik İnflamatuar Hastalıkları	PIH

ÖZET

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NE BAŞVURAN HASTALARDA CHLAMYDIA TRACHOMATIS VE NEISSERIA GONORRHOEAE BAKTERİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bio. Hamit KUTLUCA
Yüksek Lisans Tezi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Mustafa Zahir BAKICI
2015, 62 sayfa

İnsanlarda genital ve oküler enfeksiyonlara sebep olan *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* cinsel yolla bulaşan patojenler arasında en sık rastlanan etkindir. Cinsel yönden aktif kadınlar ve erkeklerde sıklıkla asemptomatik seyreden ancak reenfeksiyon ve reaktivasyonlara bağlı olarak, Pelvik inflamatuvar hastalıkları (PİH) , ektopik gebelik, tubal infertilite gibi daha ciddi sıklıkla irreversible komplikasyonlara yol açabilen *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoea* aynı zamanda laboratuvar tanılarında da güçlük yaşatmaktadır. İn-vitro şartlarda üretilmelerinde yaşanan güçlük, hastalarda oluşan antikorların diagnostik öneminin düşük olması nedeniyle bu patojenlerle oluşan hastalıkların tanısında direkt floresan antikor (DFA) ve nükleik asit amplifikasyon bazlı (NAAT) moleküler testlerin kullanımını zorunlu hale getirmiştir.

Çalışmamızda; Hastanemiz Üroloji ve Kadın Doğum Hastalıkları polikliniklerine üretralakıntı,servikalkızarıklık,ektopi,erezyon vb. üretral yada genital enfeksiyon şikayetleri ile 01.12.2014 – 01.09.2015 tarihleri arasında başvuran 25'i erkek 25'i kadın olmak üzere 50 hastanın sabah ilk idrarı ve servikal/üretral sürüntü örneklerinde PCR çalışma yöntemlerinden Real-time PCR yöntemi ile servisit/üretrite neden olan *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* bakterilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Servisit/üretit ön tanılı 50 hastanın endoservikal sürüntü ve sabah ilk idrar örneklerinden yapılan çalışmada hastaların 3'ünde (%6) *C.trachomatis*, 2'sinde (% 4) *N.gonorrhoea* testleri (+) bulunurken, 45 (% 90) hastada ise *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoeae* testleri negatif bulunmuştur.

Sonuç olarak Sivas ve çevre illerden servisit ve üretit ön tanısı ile gelen 50 hasta üzerinde yapmış olduğumuz çalışmada 5(% 10) hastada *C.trachomatis/N.gonorrhoea* pozifliğine rastladık.

ABSTRACT

CUMHURİYET OF UNIVERSITY OF APPLICATION AND RESEARCH HOSPITAL PATIENTS WHO ADMITTED TO CHLAMYDIA TRACHOMATIS AND NEISSERIA GONORRHOEA BACTERIA INVESTIGATION

Bio. Hamit KUTLUCA

Master Thesis

Department of Microbiology

Advisor: Prof. Dr. Mustafa Zahir BAKICI

2015 62 Page

Cumhuriyet University Research and Application Hospital Urology and Gynecology Hospital of the urethral discharge, cervical redness, ectopia, erosion and so on. urethral or presenting with genital infection complaints, 25 were men, 25 were aimed to investigate the midstream urine and cervical swab samples in real-time PCR method with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoea* bacteria from the first urine of the morning from 50 patients, including women. In active women and men sexually is often asymptomatic, but due to reinfection and reactivation of PID (pelvic inflammatory disease), ectopic pregnancy, tubal infertility as more serious often can lead to irreversible complications of *C. trachomatis* and *N. gonorrhoea* the same time in the grave problems in laboratory diagnosis those important sexually transmitted pathogens. In-vitro conditions, the difficulty for their production, direct fluorescent antibody

in the diagnosis of diseases caused those these pathogens is low importance diagnostics of antibodies in patients (DFA) and based nucleic acid amplification (NAAT) have made mandatory the use of molecular tests.

Cepheid will use our study genexpert CT / NG test *chlamydial* and / or *gonoral* urogenital that may help in the diagnosis of *C. trachomatis* (CT) and *N. gonorrhoeae* (NG) will automatically be able to quickly identify and distinguish qualitative in vitro real-time genomic DNA PCR test. Testing of asymptomatic and symptomatic individuals from female and male urine specimens, endocervical swab, and patient samples used for testing a vaginal swab.

Initial / preliminary urine samples, then at least one hour from the previous urine output, preferably to be from the first morning urine days, collected by described to the patient to be at least 15 ml in a sterile container and transported to the laboratory at room temperature.

Female and male urine specimens if Xpert first within 24 hours after collection will be stored at room temperature for CT / NG should be transferred into the urine specimen collection kit. Unprotected urine samples stored for up to 6 days at 4 ° C.

C. trachomatis and *N. gonorrhoeae* cervicitis s of real-time PCR method with the diagnosis of first morning urine samples and endocervical swab 25 women in ten months between study 12.01.2014 with 01.09.2015 date made using samples and 25 men belonging simultaneously received endocervical swab and the first urine samples were assessed by real-time PCR method.

In endocervical swabs and morning urine specimens of 50 patients with preeclampsia / urethritis, *C. trachomatis* was found in 3 (6%) patients, *N.gonorrhoeae* tests (+) in 2 (4%) patients and 45 Whereas *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* tests were negative.

In conclusion, we have studied 50 patients who were diagnosed with cervicitis and urethritis in Sivas and the surrounding provinces. We found a case of *C.trachomatis/N.gonorrhoeae* in 5 (10%) patients.

1.GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

İnsanlarda genital ve oküler enfeksiyonlara sebep olan *Chlamydiae trachomatis* cinsel yolla bulaşan patojenler arasında en sık rastlanan etkidir. Her yıl yaklaşık olarak 99 milyon epizotun görüldüğü klamidyal genital enfeksiyonlar kadınların %50-70'inde erkeklerin ise %30-50'sinde asemptomatik seyreder (Miller 2006).

Fiziki muayenede kadınlarda mukoid akıntı, servikal kızarıklık, ektopi ve erozyon bulguları karakteristiktir. Akut enfeksiyon tablosu, tanı ve tedavideki zorluklar nedeni ile kronik enfeksiyona veya reaktivasyonlara sebep olarak endometrit, salpenjit, Pelvik inflamatuvar hastalıkları (PID), ektopik gebelik ve tubal faktör infertilite gibi pelvik enfeksiyonlara ve irreversible komplikasyonlara sebep olabilir (Samuelson 1999).

C. trachomatis'in neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının sıklığı bölgelere göre değişkenlik gösterir. Pelvik inflamatuvar hastalıklar olarak adlandırılan pelvisin akut iltihabi hastalıkları sonrasında ortaya çıkan post inflamatuvar sekeller, infertilite ve ektopik gebeliğin major sebepleri arasındadır. Bu hastalıklarda özellikle *Chlamydiae trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* spesifik etyolojik etkenler olarak görülürken puerperal sepsis ve septik düşükte *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve anaerob streptokoklardan *Peptostreptococ*'lar, *Bacteroides*'ler ve *Clostridium welchii* etken olarak görülebilmektedir. Genital sistem enfeksiyonlarının spesifik etkenini ortaya çıkarmak amacı ile vajina normal mikroflora/mikrobiyotasının incelenmesi, endojen kaynaklı patojenler kadar, cinsel ilişki ile bulaşan ekzojen kaynaklı patojenlerin de saptanmasını mümkün kılar. Bu patojenlerin saptanması ile ileride oluşabilecek, yukarıda sayılan ciddi sekeller önlenir. Reaktif artrit olgularının önemli bir bölümü cinsel temasla bulaşan hastalıklar sonucunda gelişmektedir. Son 20 yılda yapılan çalışmalar en önemli etkenin *C. trachomatis* olduğunu göstermektedir (George 2003).

Gonore cinsel yolla bulaşan yaygın hastalıklardan biridir. Etkeni *Neisseria gonorrhoeae* bakterisi olup bu bakteri özellikle üreme sisteminin rahimağzı (serviks), rahim, tüpler ve idrar yolları (üretra) gibi sıcak ve nemli bölgelerde kolayca çoğalabilmektedir. Ayrıca ağız, boğaz, göz ve anüs bölgelerinde de saptanabilmektedir. *N.gonorrhoeae*'nin penisilinlere bağıklık kazanmasından beri, tedavide genellikle 3. kuşaksefalosporinlerden seftriaksonkullanılmaktadır (Ryan 2004).

Gonore'nin anal veya oral yolla da bulaşabilmesi nedeniyle homoseksüel ilişkilerle de taşınması söz konusudur. Gonore hastaları partnerleri ile birlikte tedavi edilmezse hastalık tekrar bulaşabilmektedir. Ayrıca hastalık; hamile anneden çocuğa vajinal doğum sırasında da geçebilmektedir. *N. gonorrhoeae*'nin tuvalet kağıdında 3 saat, klozet kenarında ve havluda 24 saate yakın yaşayabildiği de bildirilmiştir (İnanç 2001).

N. gonorrhoeae, çoğalmak için kompleks besiyerlerine ihtiyaç duymakta ve yağ asidi gibi etkenler üremesine olumsuz etkide bulunmaktadır. Gr (-) kok şeklindeki bu bakteriler genellikle çiftler halinde bulunmakta olup ortama, fiziksel ve kimyasal faktörlere karşı çok duyarlıdır. Bu yüzden Thayer Martin, Newyork City ve çikolatamsı agar gibi besiyerlerinde kültürü yapılmaktadır. Optimum çoğalma sıcaklığı 35 °C (±2) dir. Erkek genital bölge enfeksiyonlarının yaklaşık %10'unda *N. gonorrhoeae* semptomlarından hiçbiri görülmemektedir. Ancak, bazı erkeklerde semptomlar, bulaşma sonrası 2-5 gün içinde belirgin hale gelebilirken bu süre 30 günü de bulabilmektedir (Ryan 2004).

1.2. Araştırmanın Amacı

Araştırmamızda; Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Sivas Numune Hastanesi ve Sivas Devlet Hastanesi Üroloji ve Kadın Doğum hastalıkları polikliniklerine üretral ve/veya genital enfeksiyon şikayetleri ile başvuran 50 hastada *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* bakterilerinin görülme sıklığı hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Cinsel yünden aktif kadınlar ve erkeklerde sıklıkla asemptomatik seyreden ancak reenfeksiyon ve reaktivasyonlara bağlı olarak, PID (Pelvik inflamatuvar hastalıkları) ektopik gebelik, tubal infertilite gibi daha ciddi sıklıkla irreversible komplikasyonlara yol açabilen *C. trachomatis* ve *N.gonorrhoea* aynı zamanda laboratuvar tanılarında da sıkıntı yaşatan cinsel yolla bulaşan önemli patojenlerdendir. İn-vitro şartlarda üretilmelerinde yaşanan güçlük, hastada oluşan antikorların diagnostik öneminin düşük olması bu patojenlerle oluşan hastalıkların tanısında direkt floresan antikor (DFA) ve nükleik asit amplifikasyon bazlı (NAAT) moleküler testlerin kullanımını zorunlu hale getirmiştir. Yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri birbirine yakın olarak bildirilmiş, tercih büyük ölçüde örnek sayısı, mevcut alt yapı ve personelin birikimine bırakılmıştır. Ancak pelvik muayenede örnek alınması hastanın örnek vermesini zorlaştırdığı için, hasta konforunu gözeterek daha basit, pelvik muayenesini gerektirmeyen örnekleme yöntemleri üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Tanıda endoservikal veya daha rahatsız edici olan üretral sürüntü örneklerine alternatif olarak, sabah ilk idrar veya kadınlarda pedlerin kullanımının kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllükte olduğu bir çok çalışmada gözlemlenmiştir (Gaydos 2011).

2.1. *Chlamydia trachomatis*

2.1.1. Tarihçe

İnsanlık tarihi kadar eski olan hiperendemik trahom, klinik ve epidemiyolojik açıdan bu günkü bilgilerimize yakın olarak antik çağlarda, Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Hipokrat yaz aylarında sineklerle gözden göze bulaşan pannus tablosu ile seyreden ve endemik özellik gösteren göz hastalığını tarif etmiştir. Trahom ve sebep olduğu kalıcı körlükle ilgili problemi anlatan belgelere milattan önce 27.yüzyıla ait Çin ve 19. yüzyıla ait Mısır kaynaklarında da rastlanmaktadır (Kılıç 2003).

Uzun yıllar sadece oküler enfeksiyonlarla ilişkilendirilen, *C. trachomatis* enfeksiyonlarının gerçek spektrumu 19.yy'ın son çeyreği ile 20.yy'ın başlarında genital enfeksiyonlarla *N gonorrhoea* arasındaki ilişki ve gonokoksik neonatal inklüzyon konjunktiviti (NİK) ile non-

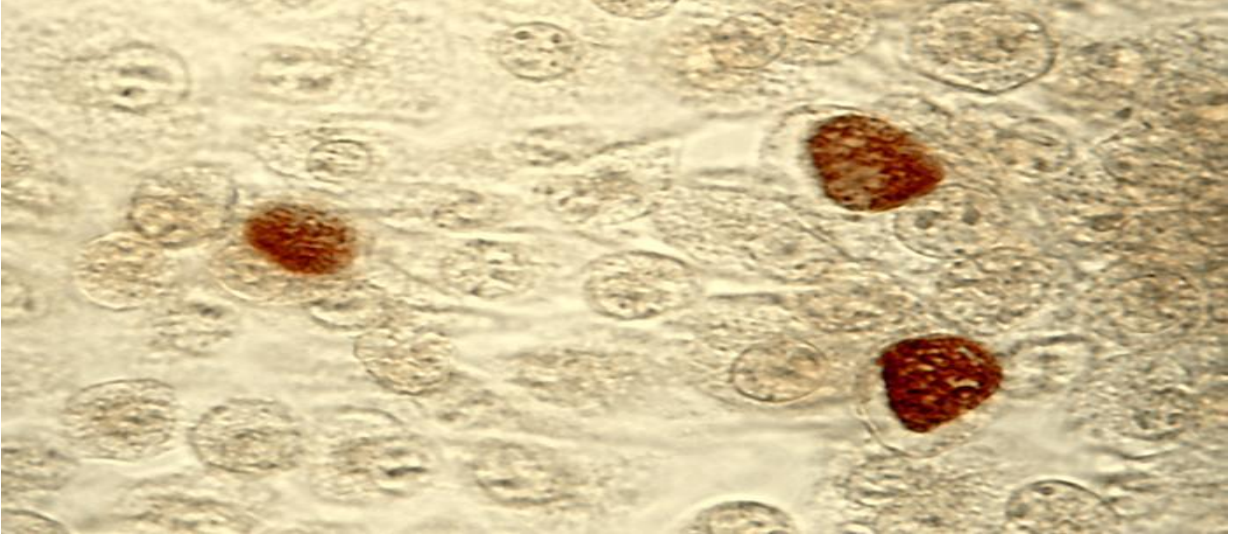
gonokoksik inklüzyon konjuktivit etyolojisinin araştırıldığı yıllarda anlaşılmaya başlamıştır(Özbay 1999).

Tıp literatüründe *Chlamydiae* tanımı ilk kez 1907 yılında Halberstaedter ve Prowazek'in neonatal inklüzyon konjuktivit'li ve trahomlu hastaların konjunktival sürüntüleri ile maymunlarda deneysel olarak oluşturdukları konjuktivitten yaptıkları kazıntılarında elde ettikleri örnekleri giemsa boyama yöntemi ile boyayarak

intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerini göstermeleri ve bunları bir protozoon'a benzeterek Chlamydiazoae adını vermeleri ile olmuştur (Özdağ 2006).

Klamidya Yunanca "chlamys" sözcüğünden gelmekte, çevreyi örten bir perdeyi veya pelerini tanımlamakta ve hücre nükleusu çevresini kaplayan bir vakuol içerisinde üreyen klamidyal popülasyonu tanımlamaktadır. Daha sonra bu yapının bir protozoona ait olmadığı anlaşılmış ve bu intrastoplazmik cisimcik Klamidyal inklüzyon cisimciği olarak şekil-1 de gösterildiği gibi literatüre yerleşmiştir. Klamidya genusuna ait bilinen bir diğer önemli Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık (CYBH) etkeni olan Lenfogradüloz venerum (LGV)'ise ilk kez 1913 yılında Durand, Nicolas ve Favre tarafından tanımlanmıştır. Frei, 1925 yılında bulduğu deri testi ile LGV'ü sifilizden ayırt etmiştir. Genital sistemde hastalık oluşturan diğer suşlarının izolasyonu ise ilk kez 1959 yılında Jones, Collier ve Smith tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu izolasyon, *C. trachomatis* kökenli göz hastalığı ile doğan bir bebeğin annesinin serviks epitelinden yapılmıştır(Özdağ 2006).

Türkiye'de istatistik verilerin net olmaması, erkek ve kadın olguların çoğunda belirtisiz veya çok hafif semptomlarla seyretmesi nedeniyle *C. Trachomatis* enfeksiyonlarının ülkemizdeki gerçek sıklığı bilinmemektedir. *C. Trachomatis* enfeksiyonu kadınların % 75'inde erkeklerin ise en az % 50'sinde asemptomatik seyretmektedir. Ülkemizde de 2005 yılı başından itibaren *C. trachomatis*, cinsel yolla bulaşan hastalık etkeni olarak grup D bildirim zorunlu hastalıklar kapsamına alınmıştır. *C. trachomatis* enfeksiyonu genellikle 15-29 yaş arasındaki gençlerde görülmektedir(Ertem 2008).

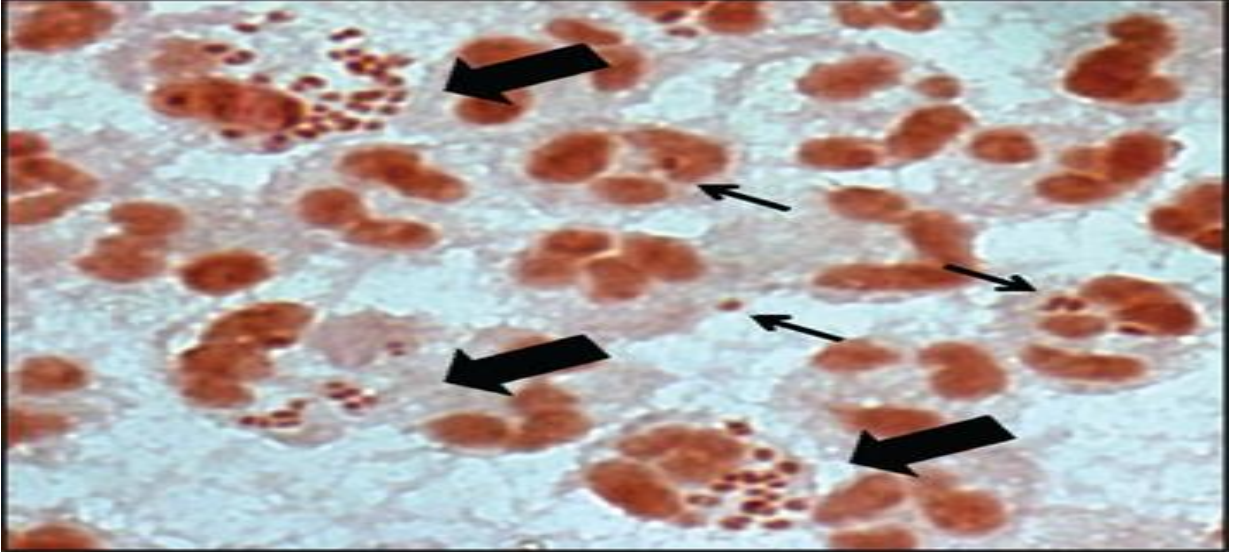


Şekil 1. [McCoy hücre kültüründe](#), [hücrelerin](#) içinde görülmekte olan *Chlamydia trachomatis* [inklüzyon cisimcikleri](#) (kahverengi). (Sherris Medical Microbiology)

2.1.2.Sınıflandırma

Zorunlu hücre içi parazitleri olmaları sebebiyle uzun süre viruslar içerisinde sınıflandırılan Klamidya'lar Stainer ve Wolf tarafından 1917 yılında virüsler ve bakteriler arasındaki farklılıkların şematize edilmesinden sonra hem DNA hem RNA ihtiva etmeleri, ribozomlarının olması, ortadan ikiye bölünerek çoğalmaları ve antibiyotiklere duyarlılıkları dikkate alınarak, bakteriler içerisinde gram negatif bakterilere yakın özel bir grup olarak sınıflandırılmışlardır (Şekil-2) (Öztürk 1995).

Chlamydia cinsi *Chlamydiales* takımının *Chlamydiaceae* ailesi içinde tanımlanmıştır. Ailenin *Chlamydia* ve *Chlamydophila* olarak tanımlanan iki genusu ve bunlarında antijenik yapılarına, intrasellüler inklüzyonlarına, sulfonamidlere duyarlılıklarına ve yaptıkları hastalıklara göre birbirlerinden ayrılabilen *C. trachomatis*, *C. pecorum*, *C. psittacii* ve *C. pneumoniae* olarak dört türü tanımlanmıştır. *C. trachomatis* dışındaki diğer 3 tür bu genera dahil edilmiştir. *C. pecorum* dışındaki diğer türler insanlarda hastalık oluştururken *C. pecorum* tek tırnaklılarda hastalık oluşturmaktadır (Weisburg 1986).



Şekil 2. Nukleus etrafında bulunan *Chlamydia trachomatis* inklüzyon cisimcikleri görülmektedir. (*Journal of Bacteriology*)

İnsanlarda görülen genitooküler ve oküler enfeksiyonların major ajanı olan *C. trachomatis* türü de biyolojik farklılıkları dikkate alınarak kendi içinde *C. trachomatis* biyovar trachoma inklüzyon konjunktivit (TRIC), *C. trachomatis* biyovar lymphogranuloma venereum (LGV) ve *C. trachomatis* biyovar mouse pneumonitis (MOMP) olmak üzere 3 biyotipe ayrılır (Peeling 1996).

C. trachomatis TRIC biyotipinde yer alan suşlar oküler ve genitooküler patojenler olup trachoma ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara neden olurlar. Bu biyotipin A, B, Ba, C, D serotipleri hiperendemik trachomdan sorumlu iken Da, E, F, G, H, I, Ia, J, K, serotipleri yenidoğanda genitooküler inklüzyon konjunktivite yetişkinlerde de yüzme havuzu inklüzyon konjunktiviti olarak adlandırılan konjunktivite sebep olurlar. LGV biyotipinde yer alan suşlar ise serolojik olarak L1, L2, L2a ve L3 serotipleri içine alırken, aynı adla anılan ve inguinal lenf nodlarının hipertrofisi ile karakterize, daha seyrek görülen cinsel yolla bulaşan hastalıklara yol açarlar. *C. trachomatis*'in serotipleri, yaptıkları hastalıklar ve bulaş yolları Tablo 1.'de gösterilmiştir. (Özdağ 2006).

Tablo1.C.trachomatis'in serotipleri, yaptıkları hastalıklar ve bulaşyolları(Özdağ2006)

Bakteri Türü	Serotipi	Hastalık	Bulaş yolu
<i>C.trachomatis</i>	L1, L2, L3	LGV	Cinsel
<i>C.trachomatis</i>	A, B, Ba,C	Endemik trahom (tekrarlayan ya da persistan enfeksiyonlarla körlüğe yol açar)	El-göz teması, sinekler
<i>C.trachomatis</i>	D, E, F, G, H, I, J, K	İnklüzyon konjonktiviti, nongonokokkal üretrit, servisit, salpinjit, proktit, epididimit, yenidoğanda pnömoni ve konjunktivit	El-göz teması, cinsel, perinatal

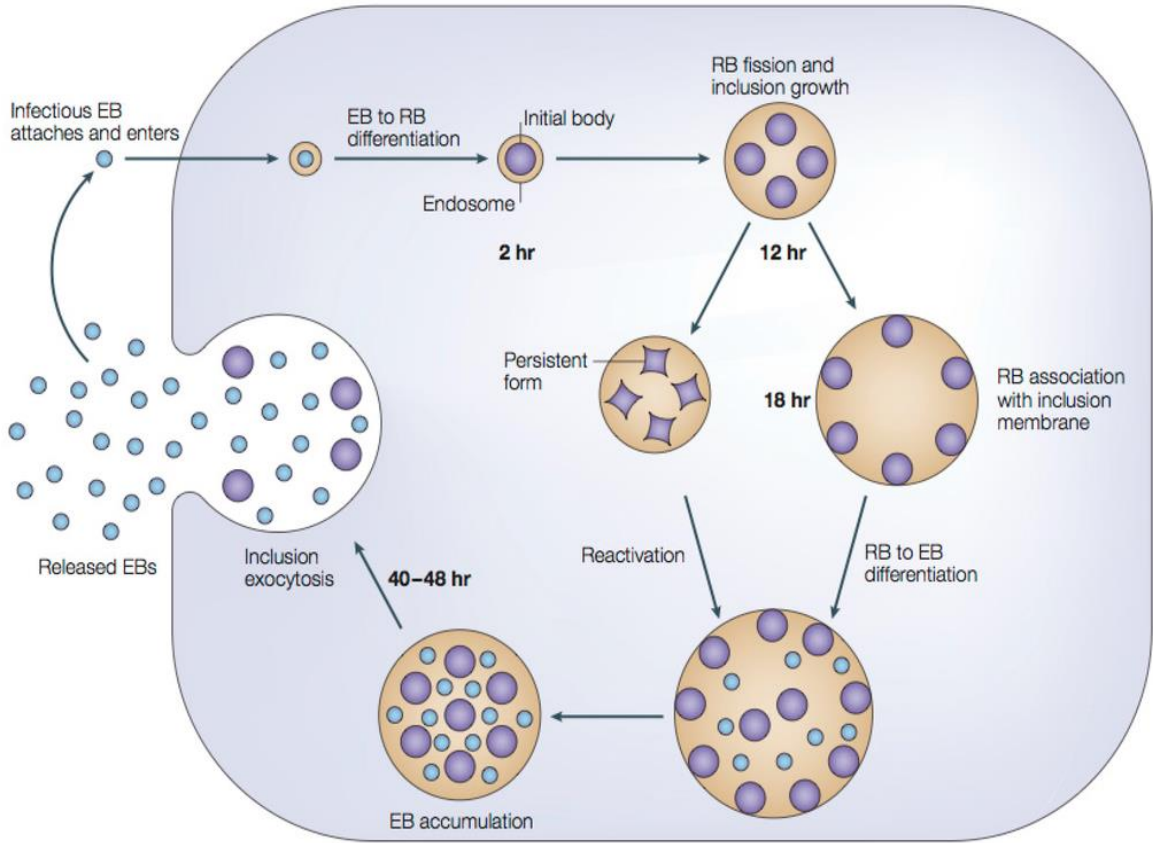
2.1.3.Morfoloji, Boyanma ve Üreme Siklusu

Klamidyalar 250-1000 nm çapında, sferik yapılardır. Oldukça özelleşmiş bir hayat siklusları olup bu siklusda 2 temel yapı görülür. Bunlardan birisi 250-350 nm çapındaki, infeksiyöz DNA yönünden zengin, metabolik yönden inaktif, çoğalmayan elementer cisimcik (EC), diğeri ise enfekte bir hücredeki klamidyal popülasyonu temsil eden, RNA yönünden zengin, metabolik yönden aktif çoğalabilen 650-1000 nm çapındaki non-infeksiyöz retikülat cisimcik(RC)'tir.

Klamidyalar, endositoz yolu ile enfekte ettikleri duyarlı hücrelerin sitoplazmalarında inklüzyon oluşturarak çoğalırlar. Hücre dışı infeksiyöz form olan EC duyarlı konak hücreye yapışır. Bu yapışmadan reseptörlerin mi yoksa bakteri yüzey proteinlerinin mi sorumlu olduğu tam olarak açıklanamamaktadır. Bakteri hücreye fagositoz, pinositoz veya reseptöre bağlı endositozla girer.Hücre dışı EC yaklaşık 350 nm çapındadır. Hücre içerisine girdikten sonra aktif çoğalan form olan 800-1000 nm çapındaki RC'lere dönüşürler. Bakteriler konakta yüksek enerjili fosfat olarak ATP depolarlar. Bu yüzden enerji paraziti olarak bilinirler. Aynı

zamanda aminoasitlere de ihtiyaç duyarlar. Hücre içerisine alınan EC de değişimi başlatan ilk metabolik olay ATPaz aktivasyonu ve sisteinden zengin proteinler arasındaki disülfit bağlarının parçalanmasıdır. Bu bağlardaki redüksiyon EC-RC dönüşümün başlangıcındaki anahtar faktördür. Bu dönüşüm endositozdan 7-8 saat sonra gerçekleşir.RC, ozmotik olarak stabil değildir ve infekte etme yeteneği yoktur, ikiye bölünerek çoğalır ve endozomların iini doldurur.

İnfeksiyonun başlamasından ortalama 18-20 saat sonra hücre stoplazmasının 2/3'n kaplayan inklüzyon, konak hücre metabolizmasının yetersizliğini algılar ve RC'ler yeniden EC'e dnşrlenir.Daha sonra inklüzyon membranı köken aldığı stoplazmik membrana bağlanır ve membranda açılan delikten EC ler yeni bir duyarlı hücreyi infekte etmek üzere hücre dışına bırakılırlar. Bu ekzositoza benzer bir olaydır (şekil-3). Kimyasal kompozisyonunun %35 protein,%40-50 lipid olduğu, lipidlerin büyük çoğunluğunu fosfolipidlerin oluşturduğu bildirilmiştir. Bu cins içinde yer alan dört türün inklüzyon morfolojisi, antibiyotiklere duyarlılığı, konak hücre seçimi farklıdır. *C.trachomatis*'in tüm suşları slfonamitlere duyarlı iken, *C.pneumoniae* ve *C.psittaci*'nin çoğu suşu dirençlidir. Yalnız *C.trachomatis*'in inklüzyonları glikojen içerir ve iyodin ile boyanır. Bu bakterilerde gram reaksiyonu negatif olup, tanı için anlam taşımamaktadır. (Drew Lawrence 2006).



Şekil 3. Klamidya'nın hücre içerisindeki çoğalma döngüsü. (*Nature Reviews/Immunology*)

2.1.4. Klamidyada Genom

Klamidya'lar da genetik bilgi 1.042.519 bp büyüklüğündeki DNA da kodlanır. Ayrıca *C. trachomatis* türlerinin çoğunda 7510bp büyüklüğünde bir kriptik plazmid yer alır. Bazı suşlarda plazmid zaman içerisinde kaybolur ve geri kazanılabilir. *C. pneumoniae*'nin ekstrakromozomal genetik materyali yoktur (Jones 2000).

2.1.5. Metabolizma

Klamidyalar metabolizmaları için gerekli yüksek enerji bileşiklerini sentezleyecek yeterli enzimleri olmadığından konak hücrenin ADP ve ATP'sine ihtiyaç duyarlar. Konak hücrenin yüksek enerji kaynaklarını kullanarak replike olurlar. Bu sebeple bunlara 'yüksek enerji paraziti' denir. Enerji metabolizmalarındaki eksiklikleri nedeniyle klamidyalar yalnız canlı hücrelerde çoğalırlar. Kendileri için gerekli aminoasit ve nükleotidleri konak organizmadan alırlar. Klamidya'lar özel hücre kültürlerinde, embriyonlu yumurta sarı kesesinde ve deney hayvanlarından fare, hamster ve domuzlarda üretilebilirler (Gürel 2004).

2.1.6. Antijenik yapı ve İmmünoloji

Klamidya'ların hücre duvarında çok sayıda antijenik determinant bulunur. Bu determinantların büyük bir bölümü protein yapısında olup hücre duvarında yer alır(Shokovhızadeh 1998).

Klamidya'ların hücre duvarında beş sabit bölgenin arasına yerleştirilmiş sirküler protein yapıda dört değişken bölge yer alır. Bu değişken bölgeler Klamidya'lardaki serolojik identifikasyonda kullanılan cins, tür, alt tür ve serovar spesifik antijenik epitoplara kodlar ve diagnostik öneme sahiptir. Son zamanlarda major dış membran proteini(MOMP) geninin (OMP1) nükleotid dizilimine göre serovarlar arasında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bu trahomonun, genital enfeksiyonunun moleküler epidemiyolojisinin tanımlanmasında önemlidir. Cinsine spesifik epitoplara MOMP'deki 60 kD ağırlığındaki CRP ve 60 kD ağırlığındaki ısı şok proteini (heat shock protein, HSP60) gösterilmiştir. Ancak baskın cins spesifik epitoplara KBR ile gösterilen 2-keto, 3 deoxycutalosonic-asid yapısındaki lipopolisakkaritlerdedir. (Schachter 1998)

Cinsine ait antijenler ısıya, nükleazlara ve proteinazlara dirençlidir. *C. trachomatis* enfeksiyonları esnasında hastada humoral ve sellüler tipte immün cevap gelişmektedir. Humoral tip immün cevapta serumda klamidyal dış membran proteinleri ve LPS'lere karşı dolaşımda IgG, IgM, IgD ve IgE türü antikorlar, lokal salgılarda ise IgA ve IgG türü antikor cevabı görülmektedir(Stamm 2005).

LPS antijenler, dolaşımdaki monositler, doku makrofajları gibi antijen sunan hücreler tarafından yüzeyde bulunan IgM reseptörleri ile tanınırlar ve ilk açığa çıkan cevap, bu antijenlere karşı oluşan immün cevap olup kısa sürelidir. LPS'lerin bol miktarda eksprese edilmesi halinde antijen sunan hücre MHC veya HLA yarıkları ile eksprese edilerek IgG başta olmak üzere diğer immünglobülin türleri cevabına da sebep olabilirler(Mabey 2003).

2.1.7.Klamidya Enfeksiyonlarının Histopatolojisi

C.trachomatis'in inflamasyon ve doku hasarı yapma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Klamidya'lar kadınlarda prepübertede ektoserviksi, vulvovajeni, pübertede ise endoserviks, endometrium ve salpingsleri döşeyen skuamoz veya pseudoskuamoz epitel hücrelerini, erkeklerde ise, distal üretradan başlayarak epididimis'e kadar uzanan yolu örten benzer yapıdaki hücreleri infekte ederler. Karakteristik histopatolojik bulgular, mono nükleer infiltrasyon, milier apseler gelişimi ile granüler formasyondur. Daha sonra bu apseler nekrotik hal alır(Essig 2007).

2.1.8.Klamidya Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

C.trachomatis biovar TRIC oküler ve okülogenital hastalıklara neden olur. Bulaşma genellikle infekte el,havlu veya mendil gibi göze temas eden materyaller, hiperendemik bölgelerde sinekler, seksüel temas ve maternal kanal doğum esnasında göze temas veya havuzlardan göze temas şeklinde olmaktadır. Oküler trahom yapan suş gözden göze parmaklar, havlu, mendil gibi eşyalar ve uçan sineklerin ayakları ile mekanik olarak taşınmaktadır. İnklüzyon kojunktivit enfeksiyonunun gözden göze geçmesi nadirdir. İnfeksiyon yenidoğanın gözüne annenin genital yolundan bulaşmaktadır. İnfekte kadın ve yenidoğan ile temas eden sağlık personeline hastalık geçebilmektedir. İnfekte kişilerin genital yolundan gelen salgılarla yüzme havuzu sularından enfeksiyon sağlam kişilere bulaşabilir (Jones 2000).

Dünyada yaklaşık 500 milyon insanın trahomlu olduğu tahmin edilmektedir ve bunların 7-9 milyonunda körlük oluşmuştur. *C.trachomatis* ayrıca yenidoğan pnömonisi, infertilite, ektopik gebelik ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi genital sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Tubal etkileri nedeniyle gelişmiş ülkelerde tubal infertilitenin en sık sebebidir. Uluslararası bir takip ve raporlama olmadığı için güvenli epidemiyolojik bilgiler yoktur. Ancak, Center Diseases Control (CDC) tahminlerine göre her yıl dört milyon yeni *C.trachomatis* enfeksiyonu vakası oluşmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) seksüel yönden aktif kadınlarda bu oran ortalama %15 iken, seksüel yönden aktif asemptomatik erkeklerde ortalama % 10 oranında görülmektedir. LGV dünyanın her yerinde görülen bir hastalıktır. Hastalığın başlıca kaynağı erkek homoseksüeller olup, Afrika ve

Güney Amerika'da yaygındır. Akut LGV erkeklerde, asemptomatik LGV ise kadınlarda daha sık görülmektedir (Kılıç 2003).

Kadınlarda üretrit ve servisit ile başlayan *C. trachomatis* enfeksiyonları daha sonra komşu organlara (Skene ve Bartholin glandları) ve üst genital traktusa ilerler. *C. trachomatis* enfeksiyonları kadınlarda genelde asemptomatik seyrederek. Belirtiler hafiften şiddetliye doğru; dizüri, akıntı, kasıklarda sancı ve subfertil ateştir. Endometrit olgularında adet düzensizlikleri görülebilir. Servisit olgularında postkoital kanama görülebilir. *C. trachomatis*' in etken olduğu pelvik inflamatuvar hastalıkları olgularında kasıklarda sancı ve ağır olgularda peritonizm bulguları (palpasyonla ağrı, rebound, Rosing belirtileri) görülür. Semptomlar genellikle subakut olarak mens sırasında veya menstrüel siklusun ilk iki haftasında ortaya çıkar (Cates 1991).

Erkeklerde *C. trachomatis* enfeksiyonlarında en sık görülen belirtiler ; sabah idrara çıkmadan önce gün içindekinden daha belirgin seyreden üretra akıntısı, dizüri, sık idrara çıkma veya idrara gitme hissi, skrotumda ağrı ve hassasiyet ve prostatit olgularda perinede dolgunluk hissi verir (Altınok 2008).

Gebede ve yenidoğanda *C. trachomatis* enfeksiyonunun en sık görüldüğü yaş aralığı, gebeliğin en sık izlendiği dönemle aynı aralıktadır. Kronik *C. trachomatis* olan bir kadın gebe kalabileceği gibi, gebelik sırasında *C. trachomatis* bulaşma olasılığı da mümkündür. Tedavi edilmediği takdirde yenidoğanda körlüğe kadar gidebilen konjunktivite ve diğer göz enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir (Altınok 2008).

C. trachomatis enfeksiyonu olan hastaların küçük bir bölümünde reaktif artrit gelişebilir. Bu durum erkeklerde 5 kat fazla görülebilir. Artrit tablosu *Chlamydia* enfeksiyonu sonrası 1-3 hafta sonra başlar, asimetrik poliartrite neden olur. Alt ekstremitelerde tutulumu daha sıktır. Avuç içleri ve ayak tabanlarında döküntüler görülebilir. Göz tutulumu, mukokutanöz lezyonlar, kalp, merkezi ve periferik sinir sistemi tutulumu görülebilir (Miller 2006).

Türkiye'de semptomlu hastalarda *C. trachomatis* pozitifliğinin araştırıldığı yayınlarda kadınlarda bu oranın %2.1 ile %25 arasında değişmekte olduğu belirtilmektedir (Çiçek 2006).

Verapol Chandeying ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Tayland'lı 1011 kadın incelenmiş ve *C.trachomatis* oranı % 17,6 bulunmuştur (Verapol 2002).

Siren Haugland ve arkadaşları tarafından 600 hastada yapılmış bir çalışmada en sık *C.trachomatis* pozitifliği görülen grubun 235 hasta (%39) ile 20-22 yaş arasında olduğunu tespit etmişlerdir (Siren 2010).

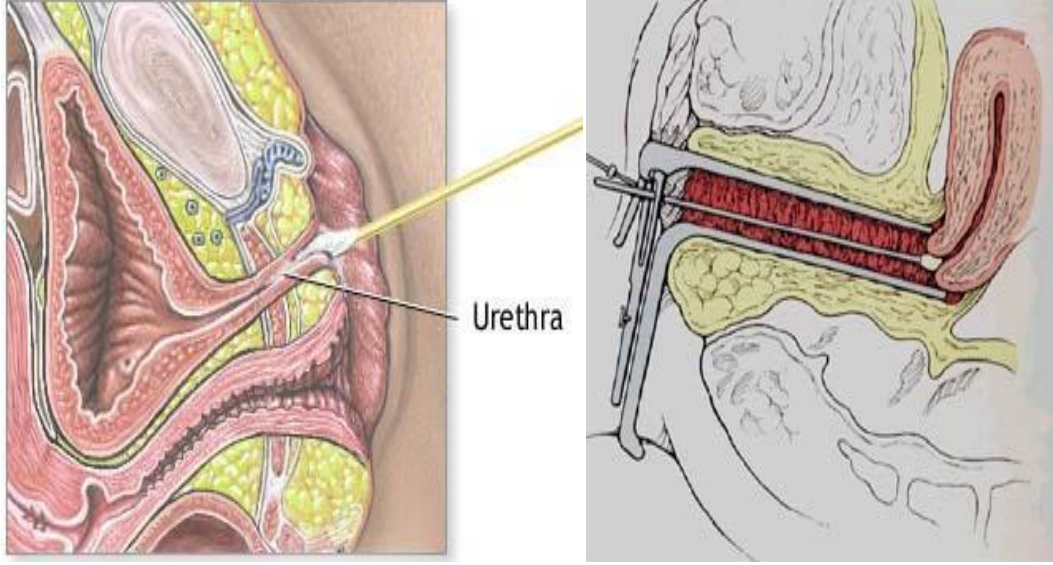
L. Falk ve arkadaşları tarafından yapılan *C.trachomatis* pozitifliğinin araştırıldığı çalışmada ise 171 *C. trachomatis*'li hastanın yaş ortalamasının 21 olduğunu tespit edilmiştir (Falk 2010).

2.1.9.Klamidyal Enfeksiyonların Laboratuvar Tanısı

Centers for Disease Control (CDC) 25 yaş ve altı cinsel yönden aktif kadınlarda ve daha ileri yaşlarda olup, risk gruplarına giren kadınlarda yıllık *C.trachomatis* taraması yapılmasını önermektedir. Pelvik inflamatuvar hastalıklarının (PİH) tedavisinin ve infertilite ile sonuçlanan olgularda uygulanan Yardımla Üreme Teknikleri'nin (YÜT) yol açtığı ekonomik kayıp göz önüne alındığında *C.trachomatis* taramasının getireceği maliyetin daha düşük olduğuna ilişkin veriler mevcuttur (Honey 2002).

Dizürisi olan kadın veya erkek hastada ilk istenen tetkik genelde tam idrar tahlili (TİT)'dir. TİT'te her sahada ve her büyütmeye >5 lökosit görülmesi ve bakteri görülmemesi özellikle erkeklerde *C.trachomatis* enfeksiyonuna işaret edebilir. *C.trachomatis* yalnızca kolumnar epitelinde enfekte ettiğinden örnekler kadınlarda üretra ve endoservikal kanaldan alınmalıdır (Şekil -4).

Endoservikal kanaldan örnek alınması sırasında salgıyı değil, hücreleri alacak şekilde çubuk kanal mukozasına sıkıca bastırılmalıdır. Çubuk kendi eksenini etrafında sağa ve sola çevrilerek alınan örneğin tam olarak sürüntü çubuğuna değiştirilmesi önemlidir (Hannah 2000).



Üretra

Endoservikal kanal

Şekil 4– Kadınlarda üretra ve endoservikal kanaldan steril silgiç ile sürüntü alma işlemi. (Rutin Laboratuvar Uygulamaları kitabı 1. Cilt, Genital Kültürler)

C.trachomatis enfeksiyonlarında antijen aranmasında hazır kitler kullanılmaktadır. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile lipopolisakkaride (LPS) karşı antikorlar, Direkt Florasan Antikor (DFA) ile major dış membran proteinine (MOMP) karşı antikorlar kullanılmaktadır. Lipopolisakkarit ile çapraz reaksiyonların sık görülmesi nedeniyle, ELISA ile taramada pozitif sonuç elde edildiği takdirde tanı DFA ile doğrulanmalıdır (Sağlık bakanlığı 2004).

C.trachomatis enfeksiyonlarının sitolojik tanısı daha çok yeni doğan konjunktivitinde ve erişkinde trahom kuşkusu olan olgularda, alınan materyal, HeLa hücrelerine ekilerek, immünfloresan veya giemsa boyama sonrası intrastoplazmik inklizyon cisimi varlığı araştırılır. Aynı yöntem serviksten alınan örneklerde de kullanılabilir. Ancak bu yöntemde değerlendirme güç, özgüllük ve duyarlılığı oldukça düşüktür. Hücre kültüründe izolasyonda ise McCoy ve HeLa hücreleri kullanılmaktadır. *C.trachomatis* için hücre kültüründe izolasyon en kesin tanı yöntemidir (özgüllük ve duyarlılık % 100'dür). Bu nedenle bu yöntem genellikle adli vakalarda (tecavüz, cinsel taciz) uygulanmaktadır. (Leigh 1991).

C.trachomatis'in moleküler tanısında nükleik asit problemleri (Gen Probe), amplifikasyon bazlı teknikler (PCR, LCR) kullanılmaktadır. Ürogenital akıntılardan, endoserviksten alınan örnekler ile erkeklerden alınan idrar örneklerinde *C.trachomatis* tanısında duyarlılık ve özgüllükleri yüksektir. Semptomatik olgularda moleküler tanı testlerinin pozitif olması kesin tanı anlamına gelir. Nükleik asit amplifikasyon bazlı yöntemler ile örneklerdeki 1 fg(femtogram:10⁻¹⁵gram) yani 1 klamidyal cisimciğin tespiti mümkün olmaktadır. İdrar örneklerinden NAAT ile klamidyal enfeksiyonların tanısında %50-99 oranlarında değişen duyarlılıklar bildirilmiştir. Vajinal sürüntü örnekleri ile yapılan çalışmalarda bu oran %75-100 olarak bildirilmiştir. Örnek alınmasındaki duyarlılık, hastanın yaşı ve semptomlar ile inflamasyonun duyarlılıklar üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Gerek endoservikal ve üretral sürüntü gerekse vulvo-vajinal sürüntü örneklerinde NAAT'lerinin duyarlılığının inflamasyonun şiddeti ile paralellik gösterdiği, benzer şekilde idrarda lökosit esteraz aktivitesi tespit edilen hastalara ait örneklerde duyarlılığın arttığı bildirilmiştir. Bu duyarlılık artışının inflamasyonun hemoglobinin klamidyal üreme üzerine olan inhibitör etkisini baskılamasından ve yüksek pH'da klamidyalarda daha kolay üreyebilme yeteneklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Kaya 2002).

Trahom, *C. trachomatis*'in A, B, Ba ve C serotipleritaraftından oluşturulan kronik bir enfeksiyondur. Gözkonjonktivasında granülasyonlar ve korneanın epiteltabakası içinde lenfosit infiltrasyonu, göz kapağının büzülmesi ve şeklinin bozulması ile belirgindir. Korneada damarlaşma, hücresel infiltrasyon ve keratit sonucu görme bozukluğu ve körlük gibi komplikasyonlardan dolayı olabilir (Mabey 2003).

Afrika, Orta-Doğu Asya, Güney Amerikagibi bölgelerde trahom hastalığı endemiktir. WHO verilerine göre ortalama 1.3 milyon insan trahomabağılı önlenebilir körlük ile karşı karşıyadır (Essig 2007).

Yetişkinlerdeki inklüzyon konjonktiviti alt göz kapağını tutan, mukopürülan akıntının eşlik ettiği folliküler konjonktivittir. Sıklıkla keratitle birlikte görülür ve genellikle spontan olarak iyileşir. Ancak enfeksiyonlar sonucu kronikleşebilir ve deformeitelere de yol açabilir (Ward 2007)

C.trachomatis bakterisinin yenidoğan pnömonisinde belirtileri 3-11. hafta içinde, burunda tıkanıklık ve/veya akıntı, takipne ve öksürük ile birlikte ortaya çıkar. Solunum sesleri

genellikle normaldir, nadiren rallerduyulabilir. Akciğer grafisinde çift taraflı interstisyelinfiltrasyon görülür. Tedavi edilmez ise apnelere vesolunum yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca ilk 6 ay içindeklamidyal pnömoni geçiren bebeklerde yaşamlarının sonraki dönemlerinde enfeksiyonu geçirmeyenlere oranladaha fazla obstrüktif solunum yolu hastalıkları ve astımgeliştiği gözlenmiştir (Stamm 2005).

C.trachomatis enfeksiyonları arasında sadece trahom olan hastanın klinik ve fiziki bulguları ile epidemiyolojik verileri dikkate alınarak klinik de konulabilmektedir. Kadınlarda endoservikal fragilite, mukopürülan akıntı ve servikal ektopi tanı koydurucudur. Trahom dışındaki diğer klamidyal enfeksiyonların tanısı; konjuktiva ve genital sürüntü veya ilk idrar örnekleri gibi klinik materyallerdeki mikroorganizmanın yada antijenlerinin varlıklarının; hücre kültüründe üretilmesi veya PCR gibi direkt yöntemlerle tanımlanması dışında hasta serumunda klamidyal antijenlere karşı oluşan spesifik antijenlerin gösterildiği; ELISA, IFAT vb. indirekt yöntemler kullanılarak konulmaktadır (Öztürk 1995).

Klamidyal genitoüriner sistem enfeksiyonlarında ilk idrar veya vulvo-vaginal sürüntü örneklerinde moleküler yöntemler yardımı ile klamidyal genoma ait spesifik hedef dizilerin gösterilmesinin bir artısıda; noninvaziv olup pelvik muayeneyi gerektirmemesidir. Bu hasta konforu açısından sağladığı avantajlar sebebi ile testin daha çok tercih edilebilirliğe sahip olduğunu gösterilmiştir. Endoservikal ve üretral sürüntü örneklerinden eş zamanlı olarak klamidyal ve gonokok DNA'sındaki hedef dizilerin çoğaltılabildiği otomatize veya yarı otomatize sistemlerde örnek olarak idrarın da kullanılabilmesinde hasta konforu açısından büyük avantajdır (Essig 2007).

Cinsel yönden aktif, 35 yaş altında ve üretriti olanerkeklerde eğer epididimit bulguları da varsa etken olarak*C. trachomatis* akla getirilmelidir. Klamidyalarabağlı olarak epididimit genellikle tek taraflıdır; skrotal ağrı,hassasiyet, şişlik ve ateş ile birlikte seyreden bir süreçtir. Bu enfeksiyonunsperm kalitesi üzerinde olumsuz etkilerinin olduğununbilinmesine rağmen infertiliteye yol açıp açmadığıkesin olarak bilinmemektedir. *C. trachomatis*'in, etkenolduğu üretritli hastaların prostat sekresyonlarındanizole edilmesine rağmen akut ve kronik prostatitetiyojisindeki rolü net olarak bilinmemektedir (Ertem 2008).

Klamidyal enfeksiyonlar reaktif artritleri tetiklerve meydana gelen reaktif artritlerin üçte birindeReiter Sendromu gelişir. Reiter Sendromu tedaviedilmemiş klamidyal üretritlerden

sonra gelişen;üretrit, konjonktivit, artrit ve mukokütanöz lezyonlarla karakterize bir hastalıktır. Olguların %69'unda *C. trachomatis* üretradan izole edilebilmektedir (Essig 2007).

C. trachomatis'in servikal displazi ya da kanser ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda *C. trachomatis* enfeksiyonu varlığında servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) bulunma yüzdesinin yüksek olduğu saptanmış ve invaziv kanser gelişiminde *C. trachomatis*'in G, I ve D serotiplerinin aktif rol aldığı belirtilmiştir (Anttila 2006).

Klamidyal enfeksiyonlu hastalarda periferik dolaşımda mononükleer hücre sayısında artış, sedimentasyon yükselmesi gibi non-spesifik kan bulguları görülür. Diğer bir test olan ve A.B.D.'de sık kullanılan mikroimmüno floresan testidir. Bu test'te serovarların her birinin EC'i antijen olarak kullanılır ve organizmanın hücre duvar yapısına karşı oluşan antikorlar tespit edilir. Ticari olarak sunulan hızlı testler pratik yöntemler olmakla beraber duyarlılık ve özgüllükleri halen araştırılmaktadır (Özdağ 2006).

2.1.10. Klamidyal Enfeksiyonların Dirençliliği

Klamidyalar sıcaklık ile çabuk inaktive olurlar. İnfektiviteleri 60°C da 10 dakikada tamamen kaybolur. Ancak -50°C ile -70°C de infektivitelerini yıllarca korurlar. Eter ile 30 dakika da, %0,5'lik fenol ile 24 saatte inaktive oldukları halde klorlanmış havuz suyunda 24 saat canlı kalırlar. Birçok antibiyotik Klamidya'ların replikasyonunu inhibe eder (Gürel 2004).

Chlamydiae içinde yer alan dört türün inklüzyon morfolojisi, antibiyotiklere duyarlılığı, konak hücre seçimi farklıdır. *C. trachomatis*'in tüm suşları sulfonamitlere duyarlı iken, *C. pneumoniae* ve *C. psittaci*'nin çoğu suşu dirençlidir. Yalnız *C. trachomatis*'in inklüzyonları glikojen içerir ve iyodin ile boyanır (Peeling 1996).

2.1.11.Klamidyal Enfeksiyonlarından Korunma ve Kontrol

Klamidyal semptomatik enfeksiyonlu ve asemptomatik taşıyıcılar tedavi edilerek, şüpheli kişilerle cinsel ilişkide kondom ve germisidli vajinal köpükler kullanılması ve cinsel eş sayısının azaltılması sağlanarak korunmada başarı elde edilebilir. Yüzme havuzlarının klorlanması, inklüzyon konjuktivit enfeksiyonlarının önlenmesinde önemlidir. Klamidyal enfeksiyonların kontrolünde başarısızlık; birçok olguların asemptomatik oluşuna, tanıda uygulanan testlerin pahalı olmasına ve eşlerin tedavi kurallarına uymamasına dayanmakta ve bu nedenle enfeksiyonun insidansı artmaktadır.Korunma cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklarda olduğu gibidir. Cinsel eşler sağaltılmalı, toplum cinsel yolla bulaşan hastalıklar yönünden eğitilmelidir. Özellikle tedaviye dirençli erezyone kronik servisitli olgularda mutlaka *C.trachomatis* taraması önerilmektedir (Açar 2008).

2.2. *Neisseria gonorrhoeae*

Gonore hastalığının etkeni olup, cinsel temasla bulaşan hastalıkların en sık rastlanılanıdır. İnsan ve hayvanların mukoz membranlarından soyutlanabilir. Gram negatif koklar genel olarak Neisseriaceae familyası içinde toplanırlar. Bu bakteriler kok yada kokobasiller şeklinde, çift çift veya zincirler meydana getirmiş şekilde görülürler. Sporsuz, hareketsiz, aerop, gram negatif, oksidaz pozitifler. Neisseriae cinsi içerisinde çeşitli türler bulunur. Bunların en önemlileri *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'tir. *Neisseria*'lar 0.6 – 1.0 µm çapında diplokoklardır. Sadece *N. elongata* kısa çomacık, ikili kokobasil ve kısa zincirler halinde görülebilir. *Neisseria*'lar genelde kok şeklinde olduklarından iki dik boyutta bölünerek diplokok dışında tetrad gibi de görülebilirler. Gonokoklar tıpkı meningokoklar gibi sadece insanda hastalık yapar. Gonore genel olarak cinsel yoldan bulaşmakta ise de yeni doğanlar doğum sırasında enfekte olabilir. Gonore erkekte genel olarak belirtili iken kadınlarda çoğunlukla belirtisizdir. Anorektal bölge ve farenks enfeksiyonları tıpkı genital kanal enfeksiyonları gibi organizma için bir kaynak olabilir. Mukoza hücresi yüzeylerine bağlanmaya aracılık edişi ve antifagositik olmasından ötürü pili en önemli virulans faktörlerini oluşturur. Pili gonokoklar genel olarak virulan iken pilisiz suşlar avirulandır (Warrenlevinson 2004).

Pek çok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de gerçek sıklığı bilinmemektedir. Bunun nedenleri arasında epidemiyolojik çalışmaların yetersizliği, kişilerin tek doz antibiyotik tedavisi ile kendi kendilerini tedavi etmeleri yolunu seçmeleri ve kadınlarda genelde asemptomatik seyir göstermesi sayılabilir. Risk grupları genel olarak CYBH risk grupları ile aynıdır. T.C. Sağlık Bakanlığı gonore surveyansına önem vermekte, gonore, bir indikatör enfeksiyon gibi düşünüldüğünde surveyansın aynı zamanda; toplumdaki seksüel geçişli enfeksiyon probleminin büyüklüğünü ortaya koyacağını ve alınması gereken önlemlere yol gösterici olacağını ifade etmektedir (Sağlık Bakanlığı 2004).

Gonore bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıklar arasında A kategorisinde yer almaktadır. Gonore olgularının önemli bir kısmında *C. trachomatis* enfeksiyonu da bulunmaktadır. Gonore olan erkeklerin % 20'sinin, kadınların % 42'sinin aynı zamanda *C. trachomatis* ile enfekte olduğu bildirilmiştir (Department of Health U.K. 1998).

2.2.1.Tarihçe

Gonore, cinsel yolla ve perinatal olarak bulaşan ve çok eski çağlardan beri bilinen bir bakteriyel enfeksiyondur. Halk arasında bel soğukluğu olarak bilinen gonore, önceleri sifilizin üretrit şeklindeki bir belirtisi olarak kabul edilmiş, 1831'den sonra ayrı bir hastalık olarak bildirilmiştir. Etken *Neisseria gonorrhoeae* (gonokok) olup bilinen tek doğal konakçısı insandır. Başta üretra, endoserviks gibi alt genital sistem organların mukozası olmak üzere rektum, orofarinks ve konjonktivayı direk olarak etkileyebilir. Enfeksiyonun üst genital organlara yerleşmesi önemli komplikasyonlara yol açar. Kadınlarda endometrit, salpinjit, peritonit ve bartolinit, erkeklerde peri üretral apse ve epididimite neden olabilir. Gonore kadın infertilitesinin başta gelen sebeplerinden biridir. Artrit, tenosinovit, dermatit, endokardit, hepatit ve menenjit gonorenin bakteriyemik komplifikasyonlarıdır. İnfekte anneden bebeğe bulaş sonucu yenidoğan konjonktivite neden olabilmektedir (Judson 1990).

Gonore Hipokrat'dan beri bilinen bir genital enfeksiyon olup, Latince de gonorrhoe, tohum akışı anlamında tanımlanmıştır. Neisser Albert isimli alman doktor 1879 yılında gonoreli hastaların cerehatında daima aynı tip kokların varlığına dikkat çekmiş, bunların enfeksiyon ile ilişkilerinin olabileceğini ileri sürmüştür. Bu mikroorganizmanın saf kültürü 1885 tarihinde Bumm tarafından yapılmış ve gönüllülere inoküle edilerek bu mikroorganizmanın gonorenin etyolojik etkeni olduğu gösterilmiştir. Ancak organizma hakkındaki gelişmeler takip eden 80 yıl boyunca yavaş seyretmiş ve gonokoklar hakkındaki yeni bilgiler 1970'lerde edinilmeye başlanmıştır. 1990'ların başında ise gonokokların moleküler biyolojisi ve patogenezi hakkında çok şey öğrenilmiştir (Akan 1993).

2.2.2. Sınıflandırma

Âlem: Bacteria

Şube: Proteobacteria

Sınıf: Beta Proteobacteria

Takım: Neisseriales

Familya: Neisseriaceae

Cins: Neisseria

Tür: N.gonorrhoeae

2.2.3. Morfoloji Ve Boyanma Özellikleri

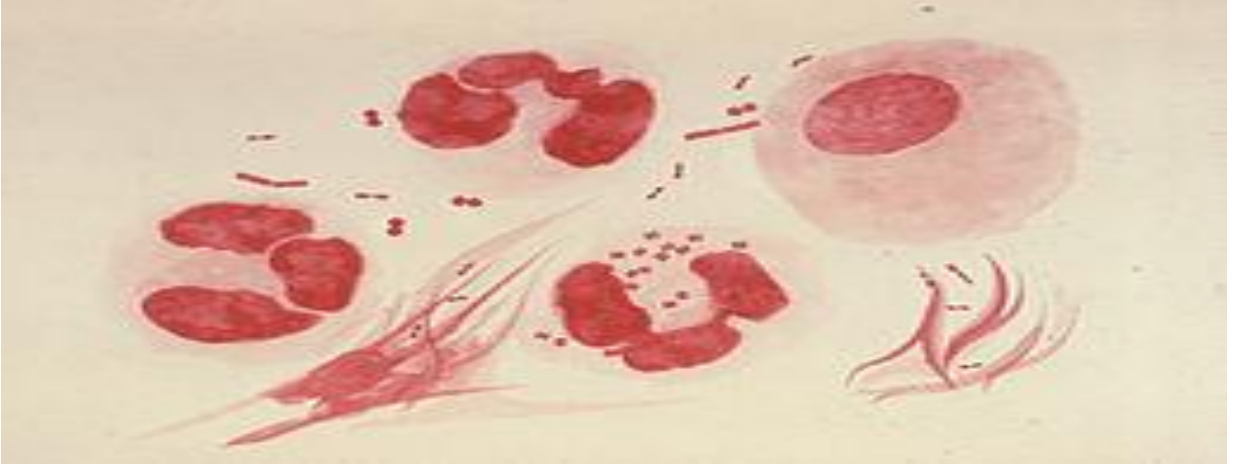
N.gonorrhoeae hareketsiz, sporsuz, Gram negatif boyanan, oksidaz ve katalaz pozitif, kapnofilik diplokoklardır (Öztürk 1995). Kültür besiyerlerinde üreyen bakterilerden yapılan gram boyamalarında oval veya kok şeklinde görülebileceği bildirilmiştir (Şekil-5). Gonokoklar kuruluğa dayanıksız olduklarından hastalardan alınan örneklerin, hızlı bir şekilde kültürleri yapılmalıdır. Gonokoklar normal besiyerlerinde üreyemezler. Soğuk ve eskimiş besiyerleri üremeyi olumsuz etkiler. Birkaç saat oda ısısında bekletilerek oda ısısına ulaşmış, zenginleştirilmiş, taze ve nemli besiyerleri, 35 °C (±2)'lik ısı ve % 5-% 10 CO₂'lik ortam en iyi üreme için gereken şartlardır. Neisseria'lar oksidaz testinin esasını oluşturan dimetil veya tetrametil parafenilen diamini hızla okside ederler. Gonokoklar, seçici besiyerinde üreyebilmeleri, glukozu kullanmaları fakat maltoz, sukroz ve laktozu kullanmamaları, nitritleri indirgemeleri, düşük ısılarda ve adi besiyerlerinde üreyememeleri gibi özellikleri ile diğer Neisseria'lardan ayrılırlar. Uygun besiyerinde uygun şartlarda 18 – 48 saatte oluşan tipik kolonilerin kalış süresi oldukça kısadır. 48 saat sonra otolize bağlı olarak bu koloniler hızla kaybolur (Sparling 2000).

Gonokokların üremesi yağ asitleri tarafından engellendiğinden dolayı besiyerlerindeki yağ asitleri, nişasta bileşikleri veya diğer maddelerle absorbe edilmelidirler. Üreyebilmeleri için gereken kompleks besiyerleri, birkaç vitamin, amino asitler, demir ve diğer faktörleri içerir. Farinks, serviks, rektum gibi örnek alınacak sahaların yüksek konsantrasyonda saprofit

mikroorganizmalar içermesi nedeni ile gonokokların bu sahalardan izolasyonu zordur. Burada normal flora bakterilerinin üremesini engellemek amacı ile besiyerlerine antimikrobiyal ajanlar ilave edilir. Vankomisin, kolistin ve nistatin ilave edilmiş çikolatamsı agar, trimetoprim ilave edilmiş Tayer – Martinagar besiyeri (modifiye Tayer-Martin agar besiyeri), yarı şeffaf ve vankomisin, kolistin - trimetoprim ve nistatin veya amfoterisin B içeren New York City agar besiyeri gonokokların izole edilebileceği seçici besiyerleridir. Kan, eklem sıvısı ve beyin omurilik sıvısı gibi steril vücut sahalarından yapılacak kültürlerde antibiyotiksiz besiyerleri kullanılabilir (Koneman 1997).

N.gonorrhoeae akut enfeksiyon sırasında makroskobik olarak eksüdatif ve pürülan lezyonlar oluşturur. Bu dönemde bakterinin yol açtığı doğrudan hücre hasarı ve buna yanıt olarak nötrofil infiltrasyonu ön plandadır. Bu nötrofil kümeleri birleşerek mikroabseler oluşturur. Doku iskeletinin daha da yıkılmasıyla abseler meydana gelir. Bu abseler hem akut dönemin sonunda hem de kronik dönemde görülebilir. Gonokoklar dış yüzeylerindeki pililerle özellikle kolumnar epitele tutunur. Gonorede görülen hücre hasarının bakterinin direkt sitotoksitesinden çok, iltihabi aşırı yanıtı bağlı olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca *N.gonorrhoeae*'nin neden olduğu salpings hasarında, immün sistemin bir parçası olan TNF α 'nın da rolü olduğu bildirilmiştir. TNF α *N.gonorrhoeae*'den salınan peptidoglikan ve endotoksinlere cevap olarak üretilmektedir. TNF α çok yüksek miktarda üretildiğinde şok ve multi organ yetmezliği gibi sistemik tablolar ortaya çıkmaktadır. (McGee 1992).

Erkeklerde gonokoksik abseler nadir görülüp, temel patoloji üretrada ödem ve inflamasyondur. Mikroabse oluşumu epididim, prostat ve seminal veziküllerde görülebilir. Kadınlarda ise abse oluşumu genellikle Bartholin ve Skene glandlarını etkiler. Eksüdatif ve pürülan akıntılar ise genellikle serviks tutulumu şeklinde görülebilir. Akut dönemde tedavi edilemeyen olgular kronikleşir. Kronik dönem bilindiği üzere mikroskobik olarak lenfosit infiltrasyonu, makroskobik olarak ise fibrozis ile karakterizedir. Fibroz yapışiklıklar tubalarda bir taraftan mekanik olarak geçişi engelleyerek infertiliteye neden olurken, diğer taraftan siliyaların aktivitesini bozarak anaerop bakterilerin çoğalmasında zemin hazırlar (Samuelson 1999).



Şekil 5. Şekilde hücre içinde ve dışında Gr (-) diplokoklar şeklinde *N.gonorrhoeae* görülmektedir. (Ryan KJ; Ray CG (2004). Sherris Medical Microbiology, 4th ed.)

Bakteri oldukça dayanıksızdır ve kuruluk ısı,güneş ışığı,birçok dezenfektan, düşük yoğunlukta anyon varlığı gibi şartların varlığında hızla ölür. 55 °C sıcaklığa 5 dakika, %1'lik fenole de 1-2 dakika dayanırlar. Alafranga tuvalet kapaklarında 18 saat, ıslak havluda 10-24 saat yaşayabileceği bildirilmiş olmakla birlikte bunlar istisna olarak kabul edilmelidir (Ağaçfidan 1999).

N. gonorrhoeae'nin kuluçka dönemi 2-8 gün olup, erkeklerde şiddetli dizüri, pürülan akıntı, idrar projeksiyonunda değişim (çatal işeme), iç çamaşırında lekelenme, inguinal ağrı ilk belirtiler arasındadır. Akıntı kanlı olabilir. Akut epididimit genellikle tek taraflıdır. Akut olgularda glansta şişlik ve kızarıklık (balanit) görülür. Makroskobik olarak gonokokkal ve nangonokokkal üretritler ayırt edilemez (Woods 2005).

Servisit gelişen olgularda akıntı, dispareni ve kasıklarda ağrı başlıca semptomlardır. Endometrit geliştiğinde düzensiz kanamalar görülebilir. Akıntı diğer etkenlerin oluşturduğu akıntılara kıyasla daha yoğun ve pürülandır. Akut salpenjit gelişen olgularda vajinal tuşede serviks hareketleri ağrılıdır ayrıca adnekslerde kitle palpe edilebilir. Hastanın ateşinin yüksek olması, lökosit sayısının yüksek olması, eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olması akut salpenjit açısından uyarıcı olmalıdır. Pelvik peritonit olursa bulantı ve kusma görülebilir. Bu yakınmalarla gelen kadınlardan anamnez alınırken, partnerlerinin riskli gruplara girip girmediği ve menstruasyon anemnezi sorgulanmalıdır (Chacko 1995).

N. gonorrhoeae'nin gerek kadın, gerekse erkekte yerleştiği diğer bölgeler ; farinks, rektum ve gözdür. Proktit, anal ilişki sonrası gelişir ve sıklıkla asemptomatik seyreder. Farenjit semptomları arasında geniz akıntısı ve servikal lenfadenopati sayılabilir. Gözdeki enfeksiyon belirtileri ise konjiktivit belirtileri olan konjesyon, akıntı, çapaklanma, batma hissi ve pürülan akıntıdır. *N. gonorrhoeae* yassı epitel hücrelerini tutmadığı için doğurganlık yıllarında vajina enfeksiyonu görülmez. Ancak puberte öncesi ve menapoz sonrası dönemlerde vajinadaki yassı epitelin bazal hücrelere kadar gerilemesi nedeniyle bu dönemlerde gonokoklar vajinayı enfekte edebilir (Chacko 1995).

N. gonorrhoeae nadir de olsa diğer sistemlere de bulaşabilir. *N. gonorrhoeae*'nin bakteriyemi ile sistemik enfeksiyon yapması 'Dissemine Gonokok Enfeksiyonu' (DGE) olarak adlandırılır. DGE sağlıklı kişilerde nadir görülmekle birlikte, kompleman eksikliği (C6-C9) olan kişilerde daha sık rastlanmaktadır (Tabak 2003).

Gonore olgularında nadiren perihepatit (Fitz Hugh Curtis sendromu) görülmektedir. Bu nadir görülen olgularda fiziki muayene esnasında abdominal palpasyonda sağ üst kadranda hassasiyet dikkati çeker (Ram 2001).

Kadınlarda gonorenin önemli komplikasyonlarından biri de yenidoğana bulaşma ve oftalmia neonatorum'dur. Ayrıca gebelikte gonore enfeksiyonu prematürite, erken membran rüptürü ve düşük doğum ağırlığı riskinde artışa neden olabilir. Bazı ülkelerde örneğin ABD'nin bazı eyaletlerinde gebelerin gonore taramasından geçirilmesi zorunludur. Oftalmia neonatorum genellikle *N. gonorrhoeae* veya *C. trachomatis* enfekte anneden vajinal doğum sırasında veya membranların yırtılmasından 6 saat sonra asendan yolla bulaşma ile olur. Yenidoğan da erken tanı konularak tedavi edilmediği takdirde körlüğe kadar gidebilen hastalık tablolarına neden olabilir. Bu hastalık tabloları arasında artrit, dermatit, menenjit, endokardit ve perihepatit sayılabilir (Woods 2005).

2.2.4. Neisseria gonorrhoeae genomu

N. gonorrhoeae, dairesel bir DNA genomuna sahiptir. Gonore'de genetik bilgi 2.153.922 bp büyüklüğündeki DNA'da kodlanır. 67 adet yapısal RNA'sı ve 2002 adet proteini içerir.

2.2.5. Metabolizma

N. gonorrhoeae gram negatif diplokok olup, hareketsiz, oksidaz ve katalaz pozitifdir. Karbonhidratlardan fermentasyonla değil oksidasyonla asit oluştururlar. Sadece glikoza etki eder. Güç üreyen bir bakteridir. Thayer Martin agar, New York City agar ve Çikolatamsı agar gibi zengin besiyerinde, nemli ve %3-7 CO₂'li ortamda 35 °C (±2)'de 48-72 saatte ürer (Elias 2011).

Dış ortam şartlarına son derece dayanıksız bir bakteri olan *N. gonorrhoeae* sadece insanda patojendir. Belirti vermese de bireyde *N. gonorrhoeae* saptanırsa, kesinlikle patojen kabul edilir (Forbes 2007).

2.2.6. Antijenik Yapı

N. gonorrhoeae'nin antijenik yapısı oldukça karmaşıktır. Yüzeyinde en az 3 ana antijen bulunur. Bunlar; Pilus antijenleri, Lipopolisakkarit-Lipooligosakkarit ve Dış Membran Protein Bileşenleri'dir.

1-Pilus antijenleri:

Pili, pilin adı verilen benzer protein alt ünitelerinden oluşmuştur. *N. gonorrhoeae*'nin pilileri serolojik olarak heterojendir. Pililer *N. gonorrhoeae*'nin konak hücreye yapışmasında rol oynarlar ve bakteriyi fagositoza karşı korurlar. *N. gonorrhoeae*'nin pilileri antijenik varyasyona uğrar.

2-Lipopolisakkarit-Lipooligosakkarit(LOS):

Dış membranında yer alan lipopolisakkarit, enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtında önemlidir. Serumun, bakterisidal işlevi ile bağlantısı olan esas yüzey antijenidir. *N. gonorrhoeae* lipooligosakkaritlerinde, LPS'de görülen tekrarlayan O₂ antijenik yan zincirleri yoktur ve bu sebeple de molekül ağırlığı daha düşüktür. Gonokok enfeksiyonlarındaki toksisite daha çok LOS'un endotoksik etkilerine bağlıdır.

3-Dış Membran Protein Bileşenleri:

Hücre duvarı birkaç protein içerir. Dış membran ağırlığının %60'ını protein oluşturur.

Bu proteinlerden en önemlileri önceden protein I olarak tanımlanan porin (por) proteinler, protein II olarak tanımlanan (opa) proteinler ve protein III olarak tanımlanan redüksiyon modifiye edilebilir (Rmp) proteinlerdir.

3.a. Protein I (Por proteinleri) : Porinler aracılığı ile dış membrandan sağlanır ve patogeneze önemli roller vardır. Porinler Por A ve Por B olmak üzere iki major antijenik sınıfa sahiptir. Sabit bir yapıya sahip olan Por, gonokokların serotiplendirilmesinde kullanılır. Gonokokkal aşı çalışmalarında Por önemli bir araştırma materyalidir. Protein I'in moleküler ağırlığı ile *N.gonorrhoeae*'nin neden olduğu hastalığın tipi arasında bağlantı bulunmuştur. Düşük moleküler ağırlıklı Protein I içeren *N.gonorrhoeae* suşları serumun öldürücü etkisine dirençlidir ve yaygın hastalık yaparlar. Yüksek moleküler ağırlıklı Protein I içerenler genellikle semptomatik genital enfeksiyonlar yaparlar.

3.b. Protein II(Opa proteinleri):Bu proteini içeren kökenler opak koloni yaparlar.

Opa geni tarafından kodlanırlar ve mat kolonilerin meydana gelmesine neden olurlar. Opa içermeyen koloniler şeffaf görünümündürler. Mukozal yüzeylerden izole edilen gonokoklar Opa içerirken , menstruasyon sırasında servikal izolatların çoğu ve fallop tüpleri, kan ve sinoviyal sıvı gibi steril sahalardan elde edilen izolatlar Opadan yoksun oldukları için şeffaf koloniler meydana getirirler. Opa proteinleri gonokokların kendi aralarında ve fagositik hücreler dahil bir çok ökaryotik hücreye bağlanmasını artırır. Ökaryotik hücrelerde iki sınıf opa reseptörü vardır ; heparin related bileşikler ve CD66.

3.c. Protein III (reduction modifiable protein):

Protein I ile por oluşumunda rol alır. IgG blokan antikorlarının esas bağlanma bölgesini oluşturur. *N. gonorrhoeae*' ye karşı gelişen serum bakterisidal etkisini azaltan blokan antikorları stimüle edici bir etkiye sahiptir. Böylece infekte bir şahısta cinsel ilişkiden sonra reenfeksiyon gelişebilir. Bu proteinlerin dışında birkaç dış membran protein daha vardır ve bazıları sadece anaerop koşullarda yapılır. Anaerop olarak üreyen gonokoklar pelvik inflamatuvar hastalıktan sorumlu tutulmaktadır. *N. gonorrhoeae*'nin peptidoglikan tabakası inflamatuvar cevaba katkıda bulunur. Gonokoklar, kapsül benzeri fonksiyonu olan bir yüzey polifosfatına sahiptir (Kenneth2004).

3.d. Protein H8: Aşı geliştirme çalışmalarında yararlanılabilecek yapılardır. *N. gonorrhoeae* ve *N. meningitidis*'te görülürken *N. sicca* ve *N. flavescens* türlerinde bulunmaz (Geo 2010).

Gonokoklar, serotiplendirme ve oksotiplendirme (biotiplendirme) olmak üzere iki metod ile tiplendirilirler. Uygulamalarda her iki tiplendirme birlikte kullanılır. Gonokokların çoğu konjugatif plazmidde sahiptir. Bir çok gonokok Pcr adı verilen ve TEM -1 tipi beta-laktamaz (penisilinaz) üretimini belirleyen bir plazmid taşır. Gonokoklar Pcr plazmidini *Haemophilus ducreyi*'den edinmiştir. Bu drenç plazmidi, konjugatif plazmidlerle diğer gonokoklara taşınabilir. Tetrasikline, plazmidde bağımlı yüksek seviyede direnç gösteren gonokoklar konjugatif plazmitlerinde 'tet M transpozonları' taşırlar. Tet M determinantları streptokok, mikoplazma, *Gardnerella vaginalis* ve *Ureaplasma urealyticum* gibi birçok genital organizmanın tetrasiklin direncinden de sorumludur. Tet M transpozonları konjugatif plazmidlerle diğer gonokoklara taşınabilir. *N. gonorrhoeae*, tetrasiklin ve betalaktam antibiyotiklere bir dizi mutasyon sonucunda kromozomal direnç geliştirebilir. Böylece organizmanın dış membran geçirgenliği değişmekte ve penisilin bağlayıcılığı protein-2'nin (PBP-2) penisiline afinitesi azalmaktadır. Gonokoklarda bakteriyofaj yoktur (Douglas 2007)

2.2.7.Gonore Enfeksiyonlarının Histopatolojisi

N. gonorrhoeae akut enfeksiyon sırasında makroskopik olarak eksüdatif ve pürülan lezyonlar oluşturur.Bu dönemde bakterinin yol açtığı doğrudan hücre hasarı ve buna yanıt olarak nötrofil infiltrasyonu ön plandadır.Bu nötrofil kümeleri birleşerek mikro abseler oluşturur. Doku iskeletinin daha da yıkılmasıyla abseler meydana gelir. Abse hem akut dönemin sonunda, hem de kronik dönemde görülebilir.Gonokoklar dış yüzeylerindeki pililerle özellikle kolumnar epitele tutunur.Gonore'de görülen hücre hasarının bakterinin direkt sitotoksitesinden çok, iltihabi aşırı yanıtla bağlı olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca *N. gonorrhoeae*'nin neden olduğu salpings hasarında ümmin sistemin bir parçası olan TNF α 'nın da rolü olduğu bildirilmiştir.TNF α *N. gonorrhoeae*'den salınan peptidoglikan ve endotoksinlere cevap olarak üretilmektedir. TNF α çok yüksek miktarda üretildiğinde şok ve multiorgan yetmezliği gibi sistemik tablolar ortaya çıkmaktadır(Elias 2011).

Erkeklerde gonokok abseleri daha nadir görülür.Erkeklerde temel patoloji üretrada ödem ve inflamasyondur. Mikroabse oluşumu; epididim, prostat ve seminal veziküllerde görülebilir. Komplikasyonlar; striktür ve buna bağlı dizüri, idrar retansiyonu, infertilite, dissemine gonokok enfeksiyonu olarak ortaya çıkabilmektedir.Kadınlarda ise abse oluşumu özellikle Bartholin ve Skene glandlarını etkiler. Eksüdatif ve prülan akıntılar ise genellikle serviks tutulumu eşliğinde görülür. Akut dönemde tedavi edilmeyen olgular kronikleşir. Kronik dönem bilindiği üzere mikroskopik olarak lenfosit infiltrasyonu ve makroskopik olarak fibrozis ile karakteristiktir. Fibröz yapışıklıklar tubalarda bir taraftan mekanik olarak geçişi engelleyerek infertiliteye neden olurken, diğer taraftan siliyaların aktivitesini bozarak anaerop bakterilerin çoğalmasında zemin hazırlar.Gonokokların erkeklerde ilk oluşturduğu enfeksiyon üretrit kadında da yine üretrit ve servisittir. Genelde erkeklerde semptomlar oldukça gürültülü olduğundan erken tanı ve tedavisi mümkündür.

Kadınların büyük bölümünde asemptomatik seyir veya hafif semptomlar söz konusu olduğundan, tedavinin geçikmesi nedeniyle hastalık sinsice üst genital traktusa ulaşır(endometrit, pelvik inflamatuvar hastalık). İyileşme sürecinde dokularda oluşan hasar yapışıklıklar şeklinde kendini gösteririr.Kadında bu yapışıklıkların sonuçları disparoni, kronik ağrılar, infertilite, dış gebelik,pelvik kitle oluşumu, tuboovaryen abse, hidrosalpinks, sepsis olabilir (Sue 2006).

2.2.8. Gonore Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

N.gonorrhoeae için doğal konak sadece insandır. Gonore bütün dünyada görülen bir hastalık olmasına rağmen bildirimlerin yetersiz yapılması nedeni ile gerçek insidansı bilmek zordur. ABD ve Avrupa ülkelerinin çoğunda özellikle son on yılda belirgin bir gerileme olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde gonorenin komplikasyonları sık, insidansı ise yüksektir. Ülkemizde ise gerçek insidansı net olarak bilinmemekle birlikte hala sık görülen bir hastalıktır. Gonore her yaşta görülmekle birlikte vakalar 15–24 yaşlar arasında yoğunlaşmaktadır. Düşük sosyo ekonomik düzey, kötü eğitim, kırsal kesimde yaşama, bekar olma, genç yaşta yeni partnerler edinilmesi, hayat kadını ve ilaç bağımlılığı, hastalığın erken fark edilememesi, saklanması veya asemptomatik seyretmesi, gonoreyi arttırıcı faktörlerdir. Gonokok enfeksiyonlarına karşı bağışıklık ya çok az ya da hiç yoktur (Hedges 1999).

Esas olarak cinsel temasla bulaşan bir hastalık olan gonore, perinatal olarakta taşınabilmektedir. İnfekte kadından erkeğe bulaşma riski tek ilişkide % 20 dolayında iken, dört veya daha fazla ilişkide risk % 60- 80'e ulaşabilmektedir. Erkekten kadına bulaşma riski ise tek ilişkide % 50, üç veya daha fazla ilişkide ise % 90'ın üzerindedir. Rektal yoldan ilişki önemli bir bulaş yolunu oluştururken, oral seks ile bulaş yolu çok düşüktür. Her iki cinste de partner ve ilişki sayısı arttıkça enfeksiyonun gelişim ve yayılma riski artmaktadır (Sparling 2000).

Gonore sıklığı çeşitli gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. 24 yaş altı, çok eşli, korunma yöntemleri uygulamayan, alt gelir grubundan, bekar, hayat kadını olan kişiler gonore açısından risk altındadır. Tedavinin ucuz ve kolay olmasına rağmen gonorenin hala sorun olmasının nedeni asemptomatik taşıyıcılığın sıklığıdır. Gonoreli olduğu bilinen eşlerle ilişkiye girmiş erkeklerde yapılan araştırmalarda asemptomatik enfeksiyon oranı %40-79, kadınlarda %90 olarak bildirilmiştir. Bu olgular yayılma nedenidir (Ağaçfıdan 1999).

N.gonorrhoeae ana bulaşma yolu olan her türlü cinsel ilişki dışında; cinsel taciz, doğum sırasında enfekte anneden de bulaşır. Gonore'nin enfekte kadından erkeğe tek cinsel ilişki ile bulaşma oranı % 35, enfekte erkekten kadına tek cinsel ilişki ile geçme oranı %50-60 olarak bildirilmiştir. Taşıyıcıların saptanması ve uygun tedavi en önemli mücadele yöntemidir (Gürel 2004).

2.2.9. Gonore Enfeksiyonlarının Klinik Belirtileri ve Bulguları

Gonore kadınlarda ve erkeklerde farklı klinik görünüşlerde seyreder. Erkeklerde gonokokkal enfeksiyonda, heteroseksüel erkeklerde, gonokokkal enfeksiyon esas olarak üretrayı etkilemekle birlikte % 5 dolayında oral seksle ilişkili olarak faringeal gonore görülebilmektedir. Eşcinsel erkeklerde, gonore üretra, anal kanal ve farenksi etkilemekte ve anorektal ve faringeal enfeksiyon bir arada bulunabilmektedir. Gonokokkal üretritin inkübasyon süresi ortalama 2-7 gündür. Başlangıçta az ve mukoid fakat birkaç gün içerisinde bol ve pürülan olan akıntı (olguların % 80'inde), dizüri (% 50) ve meatusta eritem en önemli belirtileridir. Vakaların % 10'unda asemptomatik enfeksiyon olabilir ve bunlarda üretrit belirtisi yoktur. Tedavi edilmemiş olgularda gonorenin komplikasyonları gelişebilmektedir. Günümüzde nadir görülen bu komplikasyonlar, epididimit, prostatit, penil ödem ve lenfanjit, periüretral apse, seminal vesikülit ve üretral strüktürdür. Bugün için esas problem olan komplikasyon, dissemine gonokokkal enfeksiyondur (Sherrard 1996).

Kadınlarda gonokokkal enfeksiyonlarda ensık rastlanılan enfeksiyon yerleri endoserviks, üretra, rektum ve farenks'tir. Kadınlarda gonokoksik enfeksiyonlar genellikle *C.trachomatis* ve *T. vaginalis* gibi diğer patojenlerle koenfeksiyon şeklinde seyrettiğinden gonorenin kadınlardaki klinik seyri erkeklerdeki kadar iyi anlaşılammıştır. Enfekte kadınların % 50'si asemptomatiktir veya çok az semptomla sahiptir. Kadınlarda gonorenin inkübasyon süresi değişken olmakla birlikte enfekte olduktan sonra 10 gün içinde semptomlar ortaya çıkmaktadır. Servisit (bazen üretrit) semptomları ön plandadır. Pürülan vasıflı vajinal akıntı ensık semptom olup olguların % 50'sinde görülür. Dizüri, menstrüasyon arası kanamalar görülür. Abdominal ve pelvik ağrı genellikle salpinjit lehinedir. Faringeal enfeksiyon genellikle asemptomatiktir. Gonore'li kadınların % 10- 20'sinde endometrit, salpinjit, tuboovaryan apseler, pelvik peritonit gibi üst genital enfeksiyonlar meydana gelebilir. Bu enfeksiyonlara pelvik inflamatuvar hastalıklar (PİH) adı verilir. Genç kızlarda ve rahim içi araç (RİA) kullanan kadınlarda PİH riski diğer kadınlardan daha fazladır. PİH'in en önemli semptomu alt genital sistem enfeksiyonuna ait semptomlara ilaveten karında genellikle

iki taraflı olan ağrıdır. Başlangıç genellikle menstrüasyonu izleyen birkaç gün içindedir. Hastaların bazılarında yüksek ateş, titreme, bulantı, kusma, fizik incelemelerde adnekslerde, servikte ve fundusta duyarlılık, lökositöz, sedimantasyon ve CRP'de artış

vardır. Hastaların üçte birinde ise bu bulgular yoktur ve ancak laporoskobik olarak tanı konulabilmektedir. Gonokokkal PİH'in en önemli sekeli fallop tüplerinde obstrüksiyon ve bunun sonucunda gelişen infertilitedir. Bir kez geçirilen hastalıktan sonra infertilite riski % 15-20 iken üç veya daha fazla tekrarlayan enfeksiyonlardan sonra % 50-80'e ulaşabilmektedir. Gebe kadınlarda gonore spontan abortus, premature doğum, erken membran rüptürü ve perinatal infant mortalite riskini artırır (Barlow 1996).

Anorektal gonore'de ise gonokokkal enfeksiyon kadınlarda, eşcinsel erkeklerde ve yenidoğanda görülmektedir. Semptomları, anal kaşıntı, rektal ağrı, tenezm, konstipasyon, müköpürülan rektal akıntı ve rektal kanamalarıdır. Anoskopik incelemede rektal mukozada inflamatuvar değişiklikler ve mukoprulan akıntı görülür. Anorektal enfeksiyon bazen asemptomatik olabilir. Faringeal gonokokkal enfeksiyonlar oral seks sonucunda gelişir ve esas olarak kadınlarda ve eşcinsel erkeklerde görülür. Gonoreli kadınların ve eşcinsel erkeklerin % 10 – 20'sinde faringeal enfeksiyon varken, heteroseksüel erkeklerin % 3-7'sinde meydana gelir. Farinksten diğer bireylere yayılım son derece nadirdir. Ancak farinks sistemik yayılım için odak oluşturabilir. Perihepatit *N. gonorrhoeae*'nin fallop tüplerinden karaciğer kapsülüne ve peritona direk yayılımı ile bazen de lenfatik ve bakteriyemik yayılım sonucu akut perihepatit meydana gelir. Kadınlarda daha sık görülür ve genellikle PİH ile birliktedir. Genital gonoreli kişilerde konjonktivanın otoinokülasyonu ile göz enfeksiyonları akut jinjivit, genital lezyonlardan yayılan deri enfeksiyonları gelişebilir (Sparling 2000).

Dissemine gonokok enfeksiyonu (DGİ) gonokok bakteriyemisinin bir sonucudur. Enfekte hastaların % 0.5 – 3'ünde meydana gelir. Septik artrit ve poliartrit-dermatit sendromu ensık rastlanan klinik görünüşlerdir. DGİ'lerin diğer komplikasyonları menenjit, osteomyelit, Waterhouse – Friederichsen sendromu ve infektif endokardit olup günümüzde çok nadir görülürler. Kompleman eksikliği, cinsiyet, menstrüasyon, faringeal gonokokkal enfeksiyon ve gebelik disseminasyona zemin hazırlayan faktörlerdir. Gonokoksik artrit – dermatit sendromunda hastalarda gezici tarzda eklem ağrısı vardır. Aynı anda birden fazla eklem etkilenebilir. Özellikle diz, dirsek ve daha uç eklemler etkilenir. Hastaların % 75'inde hemorajik püstüler ve papüler tarzda, bazende ektima gangrenozumu andıran lezyonlar şeklinde görülen dermatit vardır. Tedavi edilmeyen hastalarda septik bir tablo gelişir. Poliartrit-dermatit evresinde etken kan kültüründen izole edilebilmesine rağmen sinoviyal sıvıdan izole edebilmek zordur. Bu devrede sinoviyal sıvı genellikle steril olup lökosit sayısı 20.000/mm³ dolayındadır. Septik gonokok artritinde,

sinoviyal sıvıda lökosit sayısı 50.000/mm³'ün üzerinde olup kültürler genellikle pozitifdir. Kan kültürleri ise genellikle negatiftir. Tüm DGI vakalarının sadece yarısında kan veya sinoviyal sıvı kültürleri pozitifdir. Gonokok artrit-dermatit sendromunun, meningokoksemi, infektif artritler, inflamatuvar artritler, reaktif artritler ve Reiter sendromu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (Sparling 2000).

Yenidoğan ve çocukta ise Gonore'yi enfekte anne uterus içinde, doğum sırasında veya doğum sonrası dönemde bebeklerine bulaştırabilirler. Yenidoğanda ensık görülen gonore enfeksiyonu oftalmia neonatarum'da denilen konjonktival enfeksiyondur. Genellikle iki taraflı olup, doğumdan iki üç gün sonra gelişen pürülan akıntı ile seyrederek. Bu sekresyonlardan yapılan yaymaların gram boyası ve mikroskopisinde gonokokların görülmesi tanıyı kesinleştirir. Önemli bir körlük sebebidir. Doğumdan sonra rutin olarak yenidoğana uygulanan % 1'lik gümüş nitrat göz damlaları oftalmia neonatarum için çok etkili bir proflaksidir. Yenidoğanda görülen diğer gonokokkal enfeksiyonlar, farinks, solunum sistemi, anal kanal enfeksiyonları ve sepsistir. Çocuklar ise genellikle enfekte ebeveynlerden göz ve vajina kontaminasyonu ile enfekte olurlar (Sparling 2000).

2.2.10. Gonore enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı

Gonokokların kolumnar epitele tutunup, yassı (skuamöz) epiteli enfekte edememesi nedeniyle örnekler erkekte uretradan, kadında uretra ya da intraservikal kanaldan alınmalıdır. İdeal tanı, kuşkulanan lokalizasyondan örnek alınıp seçici besiyerine ekilerek etkenin üretilmesidir. Akıntısı olmayan erkeklerde örnek, uretranın 2 cm içine kadar sokulabilen çok ince, steril pamuklu çubuklarla alınabilir. Kadında uretradan örnek alınması istenirse, aliminyum şaftlı, steril ince dakron uçlu eküvyon ile uretra orifisinden girilir. 2-4 cm kadar girilerek steril eküvyon çubuk kendi eksenine etrafında döndürülür. Bu sırada vajina tuşe edilerek simfizis pubisten uretraya doğru masaj yapılmalıdır. Kadınlarda serviks spekulum yardımıyla görülür hale getirilir. Steril bir eküvyon çubuk yardımıyla örnek intraservikal kanaldan alınır. Materyal alınır alınmaz en kısa süre içerisinde modifiye Thayer – Martin, Martin – Lewis, New York City Medium besiyeri gibi seçici bir besiyerine veya çikolatamsı agara ekilmelidir. Seçici agar ve karbondioksit üreten sistemlerin birlikte bulunduğu kültürlerde, besiyeri tabakası modifiye Thayer – Martin besiyeri içermekte CO₂ ihtiyacı da sodyum bi karbonat ve sitrik asit içeren tabletlerden sağlanmaktadır. Besiyerine inokülasyon sonrası, CO₂üreten

tablet besiyeri ile birlikte ağız kilitli plastik bir poşete konulmakta, bu şekilde iyi bir kültür ortamı elde edilmektedir (Bailey & Scott's 2007).

Hızlı tanı yöntemlerinden ise ELISA ve nükleik asit problemleri kullanılmaktadır. ELISA 2-3 saat içinde, nükleik asit problemleri yaklaşık 2 saat içinde sonuç vermektedir. *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis*'in tanısında kullanılan iki yeni yöntem: Nükleik asit hibridizasyon testleri ve nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT)'dir. NAAT aynı anda hem *N. gonorrhoeae*'yi hem de *C. trachomatis*'i tanıyabilir. NAAT haricindeki testler ise *C. trachomatis*'i tanıyamaz. Bunun klinik kullanımında yararı şudur, NAAT ile *Chlamydia* enfeksiyonu ekarte edilen olgularda, gonore tedavisine *Chlamydia* için antibiyotik eklemeye gerek yoktur (Centers for Disease Control 2002).

N. gonorrhoeae'de materyalin direkt olarak metilen mavisi ile boyanıp inversiyon yağı damlatılıp objektifte incelenmesinde % 50 olguda yanlış negatif sonuç vermektedir. Gram boyamada aynı şekilde endoservikal örneklemede % 25 olguyu kaçırmaz, diğer bir deyişle, her 4 olgudan birinde yanlış negatif sonuç alınır. Farinksin doğal florasında diğer patojen olmayan *Neisseria* türleri de bulunduğundan farinks örneklemelerinde gram boyama anlamlı sonuç vermez. Bu nedenle endoserviks, rektum ve farinks örneklemelerinde kültür kullanılmalıdır. Kültür yapıldığında antibiyotik duyarlılığının araştırılabilmesi bu yöntemin bir diğer avantajıdır. Üretradan alınan örneklerde ise gram boyamanın % 99 spesifik ve % 95 sensitif olduğu bildirilmiştir. Semptomatik erkek olguda gram boyamada *N. gonorrhoeae* tespit edilmesi anlamlıdır. Buna rağmen asemptomatik erkek olguda, gram boyamada *N. gonorrhoeae* görülmemesi gonoreyi tek başına ekarte ettirmez. *N. gonorrhoeae* enfeksiyonlarında kan kültürü dissemine gonokok enfeksiyonları dışında genellikle kullanılmamaktadır. Gonorede tarama testleri sadece yüksek riskli olgularda uygulanmaktadır. 25 yaşından genç olgular, önceden geçirilmiş gonokok enfeksiyonu, diğer CYBH'lardan birinin olguda bulunması, çok sayıda cinsel partner, kondom kullanılmaması, uyuşturucu kullanımı yüksek risk faktörleridir. Düşük riskli gruplarda tarama testi kullanılmamaktadır (U.S.A Preventive Services Task Force 2005).

Gonore tanısı için enfeksiyonun klinik özelliklerine göre materyal alınması gerekir. Cinsiyete, hastaların cinsel uygulamalarına ve klinik görünümüne dikkat edilmelidir. Bu maksatla üretra akıntısı, endoserviks sürüntüsü, konjunktiva akıntısı, kan, anorektal sürüntü materyal olarak kullanılır (Gürel 2004).

Son yıllarda kadınlarda vulvovaginal sürüntü ile her iki cinsiyet grubundaki hastalardan alınan ilk idrar örneklerinin, özellikle nükleik asit amplifikasyon bazlı testler için en az diğer örnekler kadar kaliteli ancak daha az invaziv , daha konforlu olması sebebi ile tercih sebebi olduğu bildirilmiştir (Junyong 2008).

Kadınlarda vulvovaginal sürüntü ile her iki cinsiyet grubundaki hastalardan alınan ilk idrar örneklerinden gonokoklar için özel besiyerine ekim yapılır aynı zamanda preparat hazırlanarak gram boyası ile boyanır. Preparatta çok sayıda polimorf nükleuslu lökosit ve bu lökositlerin sitoplazmalarında fagosite edilmiş durumda birbirine bakan yüzleri düz veya hafif konkav gram negatif diplokokların görülmesi muhtemel bir gonokok enfeksiyon tanısı koydurur (Akan1993).

N.gonorrhoea enfeksiyonlarında NAAT tanıda hız, duyarlılık ve özgüllüğü artırmıştır. In-house PCR'ın yanı sıra LCR, SDA, TMA ve QCR gibi yarı otomatize ve otomatize sistemler ile süre 2 saate kadar düşürülmüş, duyarlılık ve özgüllük % 95-99'a kadar yükseltilmiştir. Bu sistemler ile aynı örnekten *N. gonorrhoea*'nın yanı sıra eş zamanlı olarak *C. trachomatis* hedef dizilerinin tespiti mümkün olmaktadır. NAAT ile tanıda örnek olarak endoservikal, üretral, ve rektal sürüntü örnekleri kullanılmaktadır (William 2007).

Son yıllarda vulvo vaginal ve ilk idrar örneklerinin de en az sürüntü örnekleri kadar yüksek duyarlılıkta sonuçlar ürettiği ve hasta konforu açısından tercih edilebileceği söylenmiştir. FDA'dan kısa bir süre önce onay alan bir NAAT bazlı tanı testinin duyarlılığı, endoservikal örnekler için %89-97; vulvo-vajinal örnekler için % 90-95 ilk idrar içinde % 65-93 olduğu bildirilmiştir(Kerndt 2013).

Junyong Fang ve arkadaşları adolesanlar üzerinde çalışmışlardır. 342 adolesan kadın çalışmaya alınmış ilk akım idrar ve servikal sürüntü karşılaştırılmıştır. *N. gonorrhoea* saptamada servikal sürüntü %100 sabahın ilk akım idrarında ise %88.6 olarak bulunmuştur. Endoservikal örnek alınamayan olgularda ilk akım idrar örneğinin kullanılabilmesi belirtilmiştir. P. R. Kerndt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1129 hasta örneği PCR ile çalışılmış *N. gonorrhoea* için ilk akım idrar ve servikal swap örneklemelerinde her ikisinde de %100 bulunduğunu bildirmişlerdir(Geo 2010)

2.2.11. Gonore enfeksiyonlarında dirençlilik

1930'larda tedavide ilk kullanıldığında sulfonamidlere duyarlı olan gonokoklarda kısa sürede direnç gelişmiştir. Uzun yıllar etkili olan penisilin 1970'lerde Filipinler'de ve Batı Afrika'da saptanıp yayılan beta laktamaz yapan kökenler nedeniyle tedavide başka seçenekler aranmasına neden olmuştur. Son yıllarda çoklu dirençli (penisilin, tetrasiklin ve kinolonlara direnç) kökenler saptanmaktadır. Ülkemizde Doğu Karadeniz bölgesinde %70.5 oranında penisilinaz yapan gonokok kökenleri bildirilmiştir. Penisiline direnç gelişimi sonrasında kullanılan spektinomisine de direnç gelişimi olmuştur. Günümüzde gonore tedavisinde 2.-3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar kullanılmaktadır (Tosun 2005).

2.2.12. Gonore enfeksiyonlarında tedavi, korunma ve kontrol

Gonore tedavisinde antibiyotik seçilirken bazı faktörler göz önünde tutulmalıdır. Bu faktörler:

1. Gonokoklarda, kromozomal mutasyonlar sonucu penisillin ve tetrasikline, plazmid kontrolünde beta-laktamaz üretimi ile penisilinlere direnç (PPNG) gelişmiş durumdadır. Kromozomal direnç düşük düzeyli olmasına rağmen, PPNG suşları oldukça yaygındır. Ülkemiz içinde önemli bir sorun olan PPNG oranı, yapılan bir çalışmada % 70,5 olarak bulunmuştur. PPNG suşları genellikle sefalosporinler ve spektinomisin başta olmak üzere birçok antibiyotiğe duyarlıdır. Bu nedenle izole edilen gonokoklara duyarlılık testleri yapılmalı ve ampirik tedavilerde bölgenin veya ülkenin duyarlılık durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

2. Gonore ile birlikte cinsel temasla bulaşan diğer hastalıklarda araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Gonokokkal enfeksiyonlarla birlikte görülen hastalıkların başında klamidyal enfeksiyonlar gelmektedir. Bu nedenle bu iki enfeksiyonun birlikte görülme oranı istatistiksel olarak belirlenmeli ve koenfeksiyonun fazla olduğu yerlerde her iki enfeksiyona yönelik tedavi rejimleri uygulanmalıdır. Gonore ile birlikte bulunabilecek bir diğer hastalık sifilizdir. Bu nedenle gonore tanısı konulan bütün hastalarda serolojik testlerle sifiliz araştırılmalı ve varlığında tedavi edilmelidir.

3. Cinsel yolla bulaşan tüm hastalıklarda olduğu gibi gonore nedeni ile tedavi edilen hastaların eşlerine de aynı tedavi şeması uygulanmalıdır. Tedavi şemaları tablo 2’de özetlenmiştir (Hedges 1999).

Tablo 2- Gonokok enfeksiyonlarında tedavi şemaları(CDC 2002)

Tanı	Tedavi
Erişkinlerde komplike olmamış gonore	Seftriakson 250 mg, tek doz veya Sefiksim 400 mg, tek doz veya Siprofloksasin 500 mg, tek doz veya Ofloksasin 400 mg, tek doz beraberinde Azitromisin 1 gr, tek doz veya Doksisiklin 100 mg, günde 2 doz 7 gün
Gebelikte gonore	Seftriakson 250 mg, tek doz.Non-gonokoksik üretit varsa beraberinde Eritromisin 2 gr oral/gün , 7 gün
Pelvik inflamatuvar hastalık Yatan hasta	Sefoksitin 2 gr, 6 saat ara ile veya Sefotetan 2 gr, 8 saat ara ile verilir. Hasta iyileştikten sonra en az 48 saat devam edilir. Beraberinde Doksisiklin 100 mg, 12 saat ara ile 14 gün süre ile verilir.
Poliklinik hastası	Seftriakson 250 mg, tek doz veya Sefoksitin 2 gr, tek doz beraberinde Doksisiklin 100 mg, 12 saat ara ile 14 gün süre ile veya Ofloksasin 400 mg, günde ikikez beraberinde Klindamisin 450 mg, günde 4 kez veya Metronidazol 500 mg, günde iki kez 14 gün
Dissemine gonokkal enfeksiyon	Seftriakson 1 gr, 7-10 gün veya Spektinomisin 2 gr, günde iki kez 7-10 gün

Sefiksım 400 mg, günde iki kez 7-10 gün

Erişkinlerde komplike olmamış gonore tedavisinde ise *N. gonorrhoeae*'nin klasik tedavisinde yer alan antibiyotiklere direnç kazanması ve birlikte klamidyal enfeksiyonların artış göstermesi nedeni ile tedavi yeniden şekillendirilmiştir. Komplike olmamış gonokoksik enfeksiyonların yeni tedavi şekilleri içerisinde yer alan antibiyotikler içerisinde yeni sefalosporinler, kinolonlar, karbapenem ve monobaktam antibiyotikler sayılabilir. Bu antibiyotiklerin her biri üretral, servikal, rektal ve faringeal enfeksiyonlara etkilidir. Önerilen tedavi seçeneklerinin başında, tek doz, 250 mg seftriakson gelmektedir. Seftriakson, gebelikte güvenle kullanılabilir. Sifilize karşı da koruyucudur. Diğer sefalosporinler de gonore tedavisinde kullanılabilir. Tek doz siprofloksasin 500 mg ve ofloksasin 400 mg oral yoldan kullanılacak diğer seçeneklerdir. Ancak bu ilaçlar gebelikte kullanılamaz ve sifilize de etkili değildir. Daha da önemlisi 1990'ların başında Uzakdoğu'dan bildirilen kinolon dirençli gonokoklar artık dünyanın birçok yerinden sporadik olarak bildirilmektedir. Bu nedenle kinolon direnci mutlaka bakılmalı ve epidemiyolojik olarak araştırılmalıdır. Özellikle Asya'da edinilmiş gonokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kinolonlardan kaçınılmalıdır. Diğer kinolonların bu ilaçlara üstünlüğü yoktur. Spektinomisin 2 gr genital ve rektal gonoreye etkilidir. Eğer penisilin direnci yoksa 4.8 milyon ünite prokain penisilin G tek doz uygulanabilen geleneksel tedavi şeklidir (Centers for Disease Control 2002).

Tek doz tedavilerin dez avantajı non-gonokoksik veya postgonokoksik üretritlere etkili olmamasıdır. Bu nedenle gonokoksik ve non-gonokoksik üretritlerin koenfeksiyon şeklinde görüldüğü yerlerde bu iki etken birlikte tedavi edilmelidir. Önerilen rejimlerden biri doksisisiklin 100 mg günde iki doz oral yoldan 7 gün, diğeri azitromisin 1 gr oral yoldan tek doz şeklindedir. 1 gr azitromisinin gonokoklara etkisi sınırlıdır. 2 gr azitromisin gonokoksik ve non-gonokoksik üretritlerde etkili olmasına rağmen gastrointestinal yan etkisi fazladır ve çok pahalı bir tedavidir. Bu iki ilacın kullanılmadığı durumlarda ve gebe hastalarda eritromisin günlük 2 gr oral olarak bölünmüş dozlarda 7-10 gün kullanılabilir (Hansfield 1994).

Pelvik inflamatuvar hastalıkta gonokokların yanı sıra diğer bakterilerde etken olabilir. Başlangıçta etkeni belirlemek zordur. Tedavide parenteral antibiyotikler kullanılmalıdır. Yatırılarak izlenecek hastalarda sefoksitin (2 gr/6 saat ara ile), sefotetan (2 gr/8 saat ara ile) +

doksisiklin (100 mg/12 saat ara ile oral) kombinasyonu *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* ve diğer patojenlere etkili bir seçenektir. Klindamisin + aminoglikozit: ayaktan izlenen hastalarda sefalosporin + doksisiklin, ofloksasin + klindamisin kombinasyonları diğer tedavi seçenekleridir. Bu tedavilere 14 gün süre ile devam edilmelidir (Sparling 2000).

Akut epididimit tedavisinde *C. trachomatis*'i de kapsayacak şekilde seftriakson 250 mg olarak doksisiklin ile birlikte 10 gün süre ile kullanılır. Diğer bir seçenek, ofloksasinin 300 mg oral yoldan 10 gün süre ile kullanılmasıdır. Gonokokkal artrit-dermatit sendromunun tedavisinde seftriakson günde 1 gr , diğer 3. kuşak sefalosporinler, spektinomisin (2 gr, günde iki kez) 7-10 gün süre ile önerilmektedir. Septik artrit yoksa oral sefiksim (400 mg, günde iki kez), siprofloksasin (500 mg, günde iki kez) 7-10 gün süre ile kullanılabilir. Gonokokkal endokardit tedavisine 4 hafta süre ile parenteral antibiyotiklerle devam edilmelidir. Seftriakson ve diğer 3. kuşak sefalosporinler tercih edilmelidir. Menenjit tedavisinde ise seftriakson ve benzeri ilaçlarla 14 gün devam edilmelidir (Sparling 2000).

Kondom kullanımı sadece gonore için değil cinsel temasla bulaşan hastalıkların çoğu için önemli bir korunma aracıdır. Spermisidler gonoreye karşı koruyucu olmakla birlikte kandida vulvo vajiniti riskini arttırmaktadır. Cinsel ilişkiden önce ve hemen sonra antibiyotik alımı hem gonore hemde sifilizden korur. Ancak bu uygulamanın, dirençli gonokokların gelişme ve yayılması gibi önemli bir riski vardır. Bu nedenle rutin bir uygulama değildir. Seksüel olarak aktif kişilerin, özellikle risk grubu kadınların taranması önemli bir kontrol yöntemidir. Halk eğitimi ve kişisel korunma yollarının öğretilmesi, çok eşlilikten kaçınılması sadece gonore'den değil cinsel temasla bulaşan bütün hastalıklardan korunmada esastır (Kenneth 2010).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma, sonuç çıkarıcı araştırma özelliğindedir.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Araştırmada, “Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Sivas Numune ve Sivas Devlet hastaneleri Üroloji ve Kadın Doğum Hastalıkları Polikliniklerine üretral yada genital enfeksiyon şikayetleri ile başvuran hastalarda *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* bakterilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini Sivas ve çevre illerden gelen hastalar oluşturmaktadır.

3.4. Araştırmanın Örnekleme

Bu araştırmada kullanılan örneklem büyüklüğü güç analizi $\alpha:0.05$, $\beta:0.20$ ($1 - \beta : 0.80$) olarak alındığında 50 hastanın çalışmaya alınmasına karar verildi ve testin gücü $P : 0.8024$ bulundu.

3.5. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

3.5.1. Bağımsız Değişkenler:

Örnek materyal alınan hastaların yaş aralığı.

3.5.2. Bağımlı Değişkenler:

Hasta sayısı, hasta cinsiyeti, bayan hastalarda mens dönemi, örnek materyal alınacak hastalarda hastalık şüphesinin bulunması durumu ile Sivas ve çevre illerden gelen hastaların olması.

3.6. Verilerin Toplanması ve çalışılması

Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Sivas Numune ve Sivas Devlet hastaneleri Üroloji ve Kadın Doğum Hastalıkları Polikliniklerine üretral yada genital enfeksiyon şikayetleri ile başvuran 25 erkek ve 25 kadın olmak üzere 50 hastadan sabah idrarı ve üretral/servikal sürüntü örneklerialınmıştır.Erkeklerden alınan örneklerin 10'u sürüntü, 15'i idrar örnekleri iken kadınlardan alınan örneklerin 17'si sürüntü, 8'i idrar örnekleridir.

Çalışmamızda kullandığımız Cepheid GeneXpert CT/NG testi klamidyal ve/veya gonoral ürogenital hastalığın tanısında yardımcı olabilen *Chlamydia trachomatis(CT)* ve *Neisseria gonorrhoeae (NG)* genomik DNA'larının otomatik olarak hızlı tespitini ve ayrımını yapabilen kalitatif in-vitro gerçek zamanlı PCR testidir. Test asemptomatik ve semptomatik bireylerden alınan kadın ve erkek idrar örneği, test kitinin spesifik/özel endoservikal ve/veya vajinal sürüntü çubukları ile alınan örnekler teste alınmıştır.

3.6.a. İdrar örneği toplama yöntemi

İlk/ön idrar örnekleri, bir önceki idrar çıkarımından en az bir saat sonra, tercihen de günün sabah ilk idrarından olacak şekilde, steril kaplar içerisinde en az 15 ml olacak şekilde hastaya tarif edilerek alınmış hemen laboratuara gönderilmiş ve işleme alınmıştır. Kadın ve erkek ilk idrar örnekleri laboratuvara ulaştığında Xpert CT/NG ürine örnek toplama kiti içine transfer edilerek oda sıcaklığında 24 saate kadar tutulabileceği de bilinmesine rağmen hemen çalışmaya alındı.

İdrar örneği alma prosedüründe ise ilk çıkan idrarın yaklaşık 20-50 mL kadarını idrar kabına toplamasıhastaya söylendi. Fazla idrar hacimleri örneğin seyrelmesine yolaçabilir. Hastaya örneği vermeden en az bir saat öncesine kadar idrara çıkmamış olması ve örnek vereceği bölgeyi temizlememesi gerektiği anlatıldı. Kitin içinde bulunan tek kullanımlık transfer pipeti ambalajından çıkartıldı. Sarı kapaklı transfer tüpünün kapağı açıldı. İdrar kabından alınan

yaklaşık 7 mL idrar örneği pipet ile transfer tüpüne aktarıldı. Tüpün sarı kapağı kapatıldı. Örnek ve reaktifin karıştırılmasına emin olmak için transfer tüpü 3-4 defa alt üst ederek karıştırıldı. Tüpe hasta bilgileri ve tarihi yazılarak etiketlendi ve laboratuvara getirildi.

3.6.b.Sürüntü örnekleri toplama yöntemleri

Kadın hastalardan pelvik muayenesi esnasında endoserviksten özel sürüntü çubuğu yardımı ile epitelyum yüzeyinden en az 3 defa tam rotasyon yaptırılarak aldığımız örneklerXpert CT/NG swap transport reagent tüpleri ile 2 - 30 °C'de saklanarak laboratuvara transport edilmiştir. Xpert CT/NG testi ile analiz öncesi, Xpert CT/NG swap transport reagent tüplerinde saklanan sürüntü örnekleri 2 - 30 °C'de 60 güne kadar stabil kalabildiği bilinmektedir.

Endoservikal/üretal örnek alma işleminde; Xpert CT/NG Vajinal/Endoservikal ve üretal örnek toplama kiti içeriğindeki ambalajlı olan büyük temizleme çubuğu ile endoservikal kanaldaki fazla mukus temizlendi ve çubuk atıldı. İçinde pembe kapaklı transfer tüpü bulunan paket ve ambalajlı olan sürüntü çubuğu açıldı. Sürüntü çubuğunun ambalajı işaretli yerden açıldı. Sürüntü çubuğu baş parmak ve işaret parmağınız çubuğun ortasına gelecek şekilde işaretli yerden tutuldu. Örnek toplamak için sürüntü çubuğu ile kadın hastalarda spekulum kullanılarak rahim ağzına kadar ilerlendi . Çubuk saat yönünde 10-30 saniye boyunca çevrildi. Erkek hastalarda sürüntü glanstan ve iç çamaşırlarına gelen mukoid akıntıdan alındı. Transfer tüpünün kapağı açıldı ve alınan örnek sürüntü çubuğu aracılığıyla zaman kaybetmeden tüpün içine konuldu. İşaretli yerden çubuk kırıldı ve kalan bölümü atıldı. Transfer tüpünün kapağı sıkıca kapatıldı, tüpün üzerine hasta bilgisi ve tarihi yazılarak etiketlendi ve laboratuvara getirildi.

3.6.c. Cepheid GeneXpert CT/NG Real-Time PCR çalışma yöntemi

Çalışmada Cepheid GeneXpert CT/NG Real-Time PCR yöntemi ile çalışıldı. Real-time PCR yöntemi, nükleik asit amplifikasyonu ile eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalinin ölçülmesiyle, kantitatif sonuçlanabilen bir PCR yöntemidir. Sıcaklık döngüleri ve floresan

okunması aynı cihaz içinde ve aynı tüp içinde gerçekleşmektedir. Böylece hedef bölge, elektroforeze gerek kalmadan kısa bir süre içinde saptanabilmektedir. Aynı cihaz içerisinde hem çoğaltma işleminin, hem de çoğaltılan ürünlerin saptama işleminin yapılabilmesi, bu yöntemi çok pratik bir yöntem haline getirmiştir. Ayrıca tüpler açılmadan test tamamlandığı için kontaminasyon riski de azalmaktadır. (Saunders N. 2004)

Real-time PCR'da amplifikasyon sonrasında elde edilen ürün varlığının saptanması çeşitli şekillerde yapılabilir. Bunlardan birincisi özgül olmayan bir yöntem olan çift zincirli DNA boyalarının kullanılmasıdır. Bu amaçla en sık kullanılan boya SYBR Green I'dir. Primerlerin bağlanmasını takiben gerçekleştirilen polimerizasyon aşamasında hedef DNA'nın çift sarmal hale gelmesiyle DNA'ya bağlanan boya miktarı artar ve buna bağlı olarak yayılan floresans miktarında artış gözlenir. Elde edilen floresansın istenen hedef bölgenin amplifikasyonu yapıldığı, yoksa non-spesifik bir ürün mü olduğunu anlayabilmek için "melting curve" (erime eğrisi) analizi yapılır. Çoğaltılan hedefin özgül olarak saptanması amacıyla işaretli prob kullanılır. Prob formatları arasında en sıklıkla FRET (Fluorescens Resonance Energy Transfer), Taqman ve "Molecular Beacons" yer almaktadır (Saribaş Z. 2005)

Xpert CT/NG kartuş hazırlığında; bir adet doğru etiketlenmiş ve toplanmış endoservikal/vajinal sürüntü veya idrar örneği Xpert CT/NG tüpüne alındı. Bir adet Xpert CT/NG kartuşu ve transfer pipeti alındı. Kartuşun kapağı açıldı. Transfer tüpü içindeki örneğin karışabilmesi için hafifçe 3-4 defa alt-üst edilerek karıştırıldı. Tüpün içindeki örnek materyal pipetin üstünde gösterilen yere kadar (yaklaşık 2 mL) dolduruldu. Pipetin içindeki örnek materyal örnek kutucuğuna boşaltıldı. Xpert kartuşun kapağı kapatılıp kartuş cihaza yüklendi. Cihaz real-time PCR yöntemi ile çalışmakta olup 90 dakika sonunda çalışma sonuçları elde edildi.

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmanın istatistiksel değerlendirmeleri SPSS (veri 14.0) istatistiksel değerlendirmelerde; Khi-kare testi kullanılarak ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

3.8. Araştırmanın Etik Yönu

Araştırmanın her aşaması etik ilkelere uygun olarak yürütölmüştür. Uygulamaya geçmeden önce 25.11.2014 tarihli ve 11/15 sayılı etik kuruldan ve çalışmanın yapılacağı kurumdan 05.02.2015 tarihli ve 96938840.949/48 sayılı yazılarla izin alınmıştır.



5. BULGULAR

Çalışmada 01.12.2014 -01.09.2015 tarihleri arasındaki on aylık süreçte servisit veya üretrit ön tanılı 25 kadın ve 25 erkekte sabah ilk idrar örneği veya endoservikal/üretral sürüntü örneklerinde Real-time PCR yöntemi ile *C. trachomatis* ve *N.gonorrhoeae* bakterilerinin varlığı araştırılmıştır. Bu hastalardan alınan örneklerle yapılan çalışmalarda 3(% 6)'ü *C.trachomatis*, 2(% 4)'si *N.gonorrhoeae* olmak üzere 5 (% 10) farklı hastada pozitiflik bulunmuştur.

(Tablo-3)

Tablo 3. Klinik örnek materyallerden tespit edilen bakterilerin dağılımı

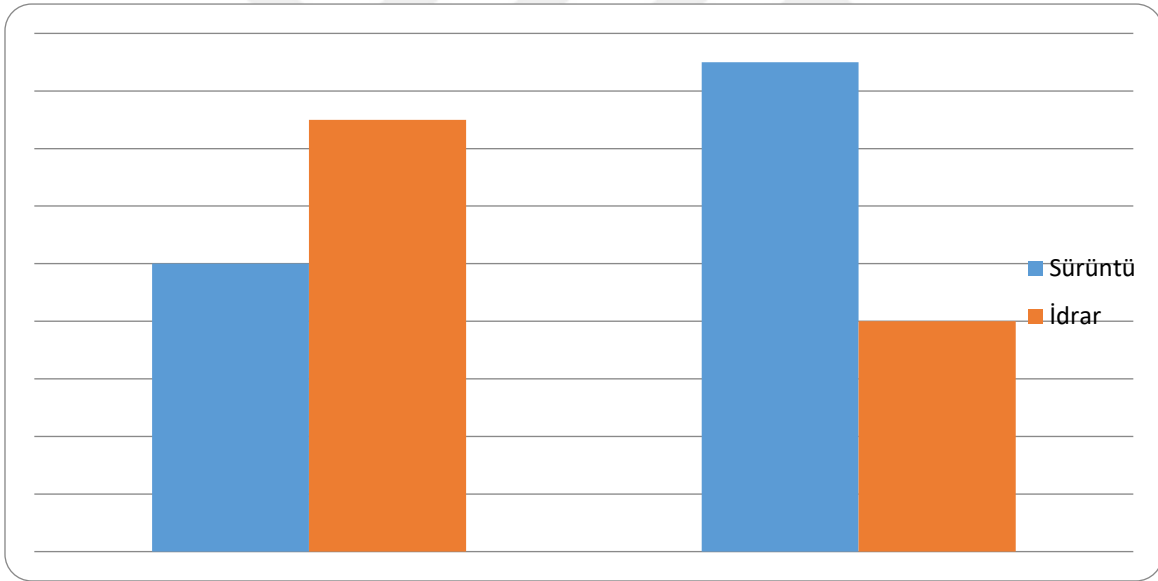
Örnek türü	Bakteri adı								
	Hasta sayısı			<i>C.trachomatis</i>			<i>N.gonorrhoeae</i>		
	Erkek	Kadın	Toplam	Pozitif vaka sayısı (%)			Pozitif vaka sayısı (%)		
	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam
İdrar	15 (%30)	8 (%16)	23 (%46)	1 (%6,67)	0 (% 0)	1 (%4,34)	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)
Sürüntü	10 (%20)	17 (%34)	27 (%54)	1 (%10)	1 (%5,88)	2 (%7,41)	2 (%20)	0 (% 0)	2 (%7,41)
Toplam	25	25	50	2 (%8)	1 (% 4)	3 (% 6)	2 (%8)	0 (% 0)	2 (%8)

Endoservikal sürüntü ve/veya sabah ilk idrar örnekleri çalışılan 25 kadın hastadan 1(%4)'inde *C. trachomatis* pozitif bulunurken hiçbirinde *N. gonorrhoeae* tespit edilememiştir. Sabah ilk idrar ve üretral sürüntü örnekleri çalışılan 25 erkek hastadan ise 2(%8)'sinde *C. trachomatis* pozitif bulunurken, farklı 2(%8) hastada da *N.gonorrhoeae* pozitif bulunmuştur. Diğer 21 hastada ne *N.gonorrhoeae* ne de *C.trachomatis* tespit edilememiştir.

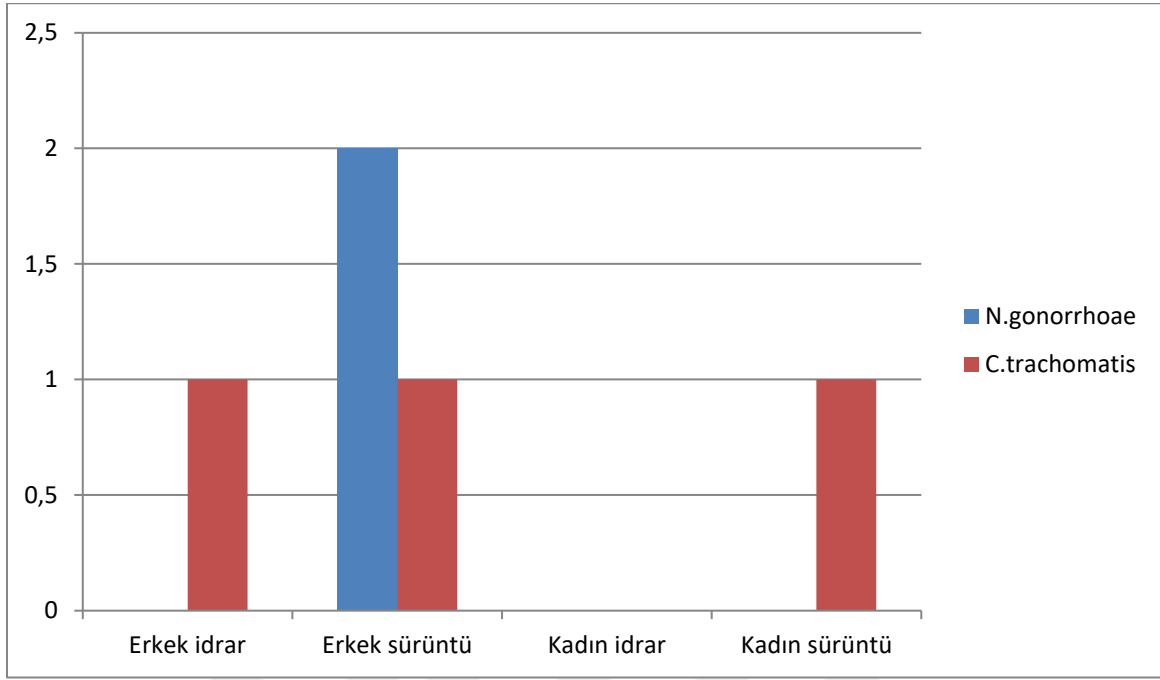
Çalışmamızda 25 kadın hastanın 17'sinde (% 68) endoservikal sürüntü örneği kullanılırken 8'inde (% 32)ise sabah ilk idrar örneği kullanılmıştır. Kadın hastalardan 1'inde (% 5,9) endoservikal sürüntü örneğinde *C. trachomatis* pozitif bulunmuş olup, bu hastanın da mukoid akıntı şikayeti ile başvurduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 25 erkek hastanın 15'inde (%60) idrar örneği kullanılırken, 10'unda (%40)ise hastanın iç çamaşırına bulaşan akıntıdan sürüntü örneği kullanılmıştır. Sabah ilk idrar örneği ile çalışılan 15 erkek hastanın 1'inde (% 6,7) *C. trachomatis* pozitifliği bulunurken, aynı hastada *N. gonorrhoeae* yönünden pozitiflik görülmemiştir. Ancak sürüntü alınan 10 (% 40) erkek hastadan 1'inde (% 10) *C. trachomatis*, 2'sinde (% 20) *N. gonorrhoeae* pozitifliği görülmüştür. Bu hastaların da hastaneye/polikliniğe idrarda yanma ve akıntı şikayetleri ile başvurduğu tespit edilmiştir.

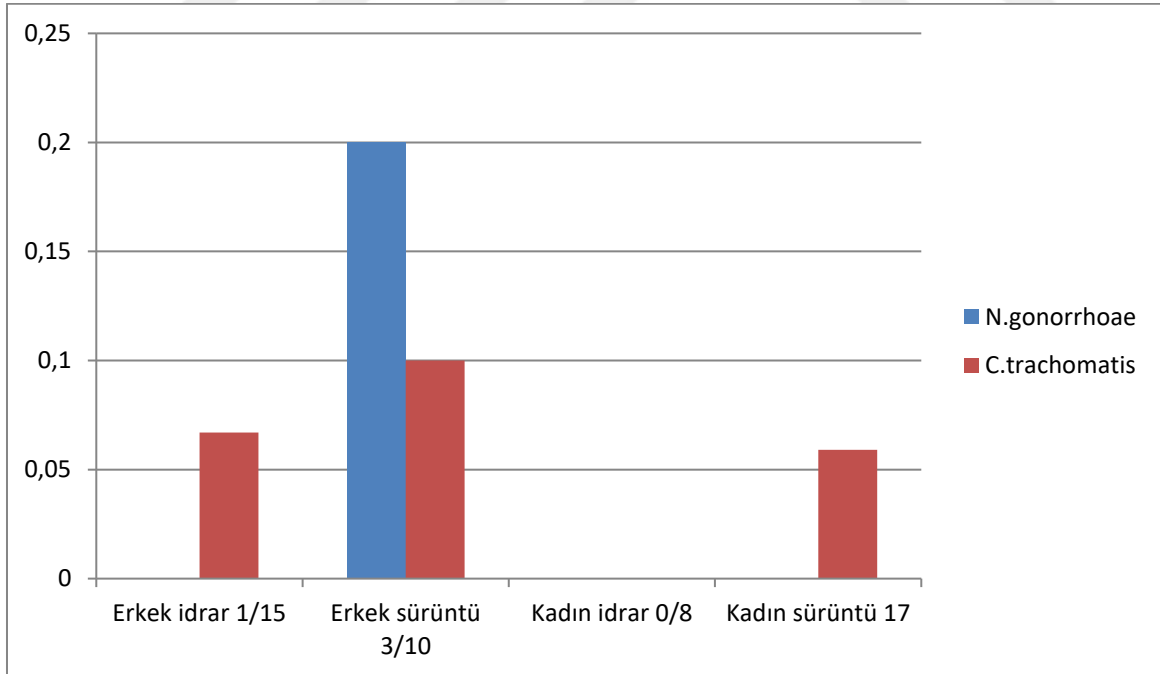
Grafik-1. Erkek ve kadınlardan alınan sürüntü ve idrar sayıları



Grafik-2. Erkek ve kadında görülen pozitif vaka sayılarının dağılımı



Grafik-3. Erkek ve kadında görülen pozitif vaka sayılarının % dağılımı



5. TARTIŞMA

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar; üretkenlik yaşındaki genç yetişkinlerde en sık karşılaşılan sağlık problemlerinden birisi olup, tedavi alan hastalarda ektopik gebelik ve infertilite gibi komplikasyonlar sebebi ile de önemli bir sosyal problem özelliğindedir (Mary-Ann 2011). Cinsel yolla bulaşan hastalıkların bilinen en önemli etkenleri olan *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoea* enfeksiyonlarının sıklıkla asemptomatik seyretmesi, kadınların fizyolojik akıntı ile patolojik akıntı arasındaki farkı ayırt edememesi ve yine sosyo-kültürel sebepler ile kadın ve erkeğin cinsel problemlerini hekim ile rahatlıkla paylaşamamaları, enfeksiyonların yenilenme oranını artırmaktadır (Jeanne 2005). Hastalardan kaynaklanan bu problemlere, *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoea*'nın diğer patojen bakteriler gibi klasik kültür metodları ile kolay üretilip tanımlanmamasından kaynaklanan non-kültürel tanı zorunluluğu ve örnek almanın zorluğu gibi tanı kaynaklı problemler de eklenince ampirik tedavi ve muhtemel komplikasyonlar kaçınılmaz hale gelmiştir (Kimberly 1997).

C.trachomatis tanısında en sık başvurulan kültür dışı tanı ve tarama yöntemleri kadınlarda endoservikal, erkeklerde de üretral sürüntü örneklerinin kullanıldığı nükleik asit amplifikasyon ve prop hibridizasyon bazlı testlerdir. Bu yöntemlerin en önemli avantajı PCR bazlı olmaları, yani aynı DNA örneğinde eş zamanlı olarak *N. gonorrhoea* ve *C. trachomatis* hedef dizilerinin tespitine imkan vermeleridir. Bu amaç için kullanılan ve Food And Drug Administration'dan (FDA) onay almış Transcription Mediated Amplification (TMA), Strand Displacement Amplification (SDA), Ligaz Chain Reaction (LCR) ve Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) bazlı testlerin duyarlılıklarının % 75-100 arasında olduğu, bir çok çalışma da gösterilmiştir. Ancak bu testlerdeki duyarlılığa; yaş, mens dönemi, bakteri yoğunluğu, inflamasyonun şiddeti gibi değişkenlerin etkisi olduğu yine bu çalışmalarda vurgulanmıştır (Julius 2005).

N. gonorrhoea ve *C. trachomatis* enfeksiyonlarında tanı yöntemi kadar değerlendirilmek üzere uygun örnek almak da problemdir. Erkeklerde üretraya eküvyon ile girilmesi ne kadar ağrı verici ise kadınlarda pelvik muayenesi esnasında spekulüm takılarak endoserviksten örnek alınması bir o kadar zor ve kadın için sıkıntı vericidir. Örneklemedeki bu sıkıntılar cinsel yolla bulaşan hastalıklarda hasta ve hekimi ampirik veya sendromal tedaviye zorlamaktadır (James 1995).Bizim çalışmamızda ise alınan örneklerden sabahın ilk idrar örneğini hastalar kendileri vermiş olup, sürüntü örnekleri ise hastaların iç çamaşırlarına gelen akıntıdan steril sürüntü çubuğu ile hastalar tarafından alınmıştır.

Son yıllarda *N. gonorrhoea* suşlarında giderek yaygınlaşan kinolon ve sefalosporin direnci ampirik tedavinin sonucudur ve ciddi bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Buna rağmen spesifik tanıyı sağlayacak testler mevcutken hala sendromal tedavi yaklaşımlarının seçilmesi ve ampirik antibiyotik kullanımı ise bir çelişkidir. Bu sebeple son yıllarda alternatif ve daha konforlu sağlanabilen insanlık onurunu zedelemeyen örneklerin tanı değerleri ilgiodağı olmuştur. İlk idrar örnekleri, evden kadının kendisinin rahatlıkla alabileceği vaginal sürüntü örnekleri bu anlamda üzerinde en çok çalışılan örnekler olmuştur (Jeanne 2005).

Çalışmamız esnasında hastanemizde de ampirik tedavinin uygulandığı görüldü. Bu bağlamda kısa zamanda spesifik tanı sağlayıcı testlerin kullanılmasının daha fazla yarar sağlayacağını belirtmek istiyoruz.

Yapılan çalışmalarda özellikle ilk idrar örneklerinin her iki cinsiyet grubunda; *C.trachomatis* için en az sürüntü örnekleri kadar %50-95 oranında duyarlı olduğu, vaginalörneklerde bu oranın % 75-100'e kadar yükseldiği bildirilmiştir. *Neisseriae gonorrhoea* için ise bu oranlar vajinal örneklerde % 90-95, ilk idrar örneklerinde ise % 65-93 arasında bulunmuştur (Julius 2005). Çalışmamızda ise pozitif örneklerden 1'i (% 2) sabah ilk idrar örneği,4'ünün(% 8) sürüntü örneği olduğu görülmüştür.

Mary-Ann Shafer ve arkadaşları *N. gonorrhoea* ve *C. trachomatis* tanısı için Ligaz Chain Reakcion (LCR) yöntemini kullandıkları çalışmalarında; gönüllü genç kadınlardan aldıkları ilk idrar, evde alınmış vaginal sürüntü ve pelvik muayenesi esnasında alınan endoservikal sürüntü örneklerini değerlendirmişler ve bu kadınlarda *T. vaginalis* vaginitini de sorgulamışlardır. Sonuç da bu etkenlerden herhangi birisinin tanımlandığı cinsel yolla bulaşan

hastalıklar prevalansını %14 olarak bildirirlerken, *C. trachomatis* prevalansını % 11.6, *N.gonorrhoeae* prevalansını da % 2.4 olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu gruptaki kadınların %1.7'sinde de *T.vajinalis* pozitifliği bildirmişlerdir. Gerek *C.trachomatis* gerekse *N. gonorrhoeae* hastalarından alınan bu örnekler içerisinde en yüksek oranın kendi kendine alınan vajinal örneklerde *C.trachomatis*'in %81 ve *N. gonorrhoeae*'nin ise %72 olduğu tespit edilmiştir. *C. trachomatis* için ikinci en iyi örneğin % 72 ile ilk idrar örneği olduğu, endoservikal örneklerdeki pozitiflik oranının ise % 64'de kaldığını bildirmişlerdir. Bu gruptaki *C. trachomatis* için ilk idrar ve vajinal örnek kombinasyonunun başarısının % 94 olduğunu vurgulamışlardır (Mary-Ann 2011).

Sue Skidmore ve arkadaşları'da Strand Displacement Amplification (SDA) denilen dizi yer değiştirme amplifikasyonu ve Cobas Amplikor-PCR yöntemleri sonuçlarını EIA sonuçları ile kıyasladıkları çalışmalarında, eş zamanlı olarak vajinal sürüntü örnekleri ile total idrar örneklerinin kullanılabilirliğini de irdelemişlerdir. Toplam 2.745 kadına ait örnekleri eş zamanlı olarak toplayan grup, çalışma sonunda vulvovajinal sürüntü örnekleri için Cobas-PCR duyarlılığını % 97.3, SDA'nın duyarlılığını % 97.2 olarak bildirmişlerdir. Bu oranların idrar örnekleri için de Cobas-PCR için % 90.5, SDA için % 93 olduğunu tespit etmişlerdir. EIA test sonuçları idrar için %70, vulvovajinal sürüntü için % 73 olarak belirlemişlerdir.

Sonuç olarak; cinsel yolla bulaşan hastalıklar'da tarama ve tanı testi olarak EIA'nın düşük duyarlılıkta olduğu için kullanılmamasını, buna karşılık NAAT'nin vaginal sürüntü ve idrar örneklerinde yüksek duyarlılık da olmaları sebebi ile tarama ve tanı amaçlı kullanımlarının daha doğru olacağını vurgulamışlardır (Sue 2006).

Kimberly A. Crotchfelt ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları çalışmalarında erkek ve kadınlardan aldıkları sürüntü ve idrar örneklerini PCR bazlı metodlar ile cinsel yolla bulaşan hastalıklar tanısı için değerlendirmişlerdir. Erkeklerden aldıkları idrar örneklerinde *C.trachomatis* pozitifliğini % 13.1 olarak bulmuşlar, buna karşılık aynı hastaların üretral sürüntülerindeki pozitiflik oranlarını ise %14.8 olarak tespit etmişlerdir. Bu grupta *C.trachomatis* PCR yönteminin duyarlılığını; üretral sürüntüde % 96,2 özgüllüğünün de aynı örnekler için % 99,3 olduğunu belirtmişlerdir. Bu oranların, idrar örnekleri için ise duyarlılığının % 88,2 özgüllüğünün ise % 98,6 olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 192 kadından alınan idrar örneklerinin %14,6'sında *C.trachomatis* PCR pozitifliği tespit edilirken

bu oranın servikal sürüntü örneklerinde % 16,7 olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde ise idrar örneklerinin %19,8'inde *N.gonorrhoea* PCR'ın pozitif bulunduğu buna karşılık üretral akıntı örneklerindeki pozitiflik oranının %21,2 olarak tespit edildiği de bildirilmiştir. Bu çalışma sonunda üretral sürüntü örneklerinde *N gonorrhoea* kültür pozitiflik oranı ise %17,2 olarak verilmiştir (Kimberly 1997).

Barbara Van Der Pol ve arkadaşları 2001 yılında ABD'de yaptıkları bir çalışmada aile planlaması, jinekoloji ve kadın doğum merkezlerinde semptomu olmayan 2109 kadın ve erkekte aldıkları 4131 idrar ve sürüntü örneklerini kültür ve BD Probetec ET sistem kullanarak *N.gonorrhoea* ve *C. trachomatis* yönünden değerlendirmişlerdir. Çalışma sonundaservikal sürüntü örneklerinin *N.gonorrhoea* ve *C. trachomatis* tanısındaki duyarlılığını sırası ile %96.6 ve %92.8, idrar örneklerinde ise %84.9 ve %80.5 olarak tespit etmişlerdir. Erkek sürüntü örneklerinde bu oranlar sırası ile sürüntü için %98.5 ve %92.5; idrar için %97.9 ve %93.1 olarak bildirilmiştir. Bu grup daha düşük duyarlılığa sahip olmakla birlikte idrar örneklerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklardan bu iki önemli patojenin tanısında sürüntü örnekleri yerine kullanılabilirliğini vurgulayarak nükleik asit amplifikasyon bazlı testlerin kültür bazlı testlere göre çok daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (Barbara 2001).

Jeanne M. Marrazzo ve arkadaşları da 3551 kadına ait ilk idrar ve servikal sürüntü örneklerini LCR ve first-generation uniplex-PCR yöntemi ile değerlendirdikleri çalışmalarında hastaya ait özellikleri de tartışmışlardır. Bu grup LCR ile hem servikal hem de idrar örneklerinde duyarlılığın, mens, inflamasyon ve yaş grubu gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak benzer yükseklikte olduğunu belirtmişler, servikal sürüntü yerine idrarın güvenle tanı amaçlı olarak kullanılabilirliğini vurgulamışlardır (Jeanne 2005).

M. A. Chernesky ve arkadaşları 1322 erkek hastaya ait üretral sürüntü ve idrar örneklerini PCR bazlı iki farklı ticari kit ile değerlendirdikleri çalışma sonunda idrarın *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoea* için duyarlılığını sırası ile % 96.2 ve %98.6 olarak belirlerken, bu oran üretral sürüntü örnekleri için sırası ile %97.5 ve % 98.5 olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Sonuç olarak idrarın her iki mikroorganizma tanısı için duyarlılığının üretral sürüntü örneklerine benzer olduğunu bildirmişlerdir (Chernesky 2005).

Junyong Fang ve arkadaşları evde alınan vajinal sürüntü, idrar ve endoservikal sürüntü örneklerinin *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoea* tanısındaki duyarlılıklarını tespit amacıyla ile

planladıkları çalışmalarında 1422 kadına ait örnekleri değerlendirdiklerinde, kadınlarda *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoea* pozitiflik oranını sırası ile %26.6 ve %11.7 olarak tespit etmişlerdir. Vajinal sürüntü, idrar ve endoservikal sürüntü örneklerinin *C. trachomatis* için duyarlılıklarının sırası ile %97.3, %89.2 ve %90.1 olarak bildirildiği çalışmada bu örneklerde *N. gonorrhoea* için duyarlılık oranları sırası ile %100, %88.6 ve %95.5 olarak tespit edilmiştir (Junyong 2008).

Risbud A.R. ve arkadaşları Hindistan'da 2013 yılında yaptıkları çalışmada yüksek riskli 100 kadında Aptima combo 2 for CT/NG sistemini kullanarak vajinal sürüntü ve idrar örneklerinde *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoea* varlığını araştırmışlardır. Bu grup *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoea* pozitifliğini vaginal sürüntü örneklerinde sırası ile %24 ve %21 idrar örneklerinde %15 ve %17 olarak bulmuşlardır. Vajinal sürüntü örnekleri ile kıyasladıklarında idrar örneklerinin özgüllüğünün *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoea* için sırası ile %95 ve %89 olduğunu vurgulamışlardır (Risbud 2013).

Bourgeois-Nicolaos, Nadège Pharm ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada; Aile planlaması kliniklerine başvuran 589 kadında Xpert CT / NG testi kullanılarak yapılan *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* taramasında cinsel yolla bulaşan enfeksiyon prevalansı %15.1 *C. trachomatis* ve %3.1 *N. gonorrhoeae* olduğu bulunmuştur .

Çalışmamızda; Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji ve Kadın Doğum Hastalıkları Polikliniklerine üretral akıntı, servikal kızarıklık, ektopi, erezyon vb. üretral yada genital enfeksiyon şikayetleri ile başvuran 25'i erkek, 25'i kadın olmak üzere 50 hastadan alınan sabahın ilk idrarı ve servikal/üretral sürüntü örneklerinde Real time PCR yöntemi ile *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* bakterilerinin bulunma oranları araştırıldı. Bu konu ile ilgili daha önceki çalışmaların büyük bir kısmında kültür, EIA ve PCR çalışmaları birlikte yapılmış ve çalışmaların tamamında PCR çalışmaları ile diğerleri arasında yüksek oranda farklılık bulunduğu için, bizim tarafımızdan tekrar çalışılmamıştır.

Çalışmamızda kadınlardan alınan sabah idrarı ve sürüntü örneklerinde *C. trachomatis* oranı %4 iken, erkeklerden alınan idrar örneklerinde *C. trachomatis* oranı ise %8 olarak bulundu. Aynı çalışmamızda erkeklerde *N. gonorrhoea* oranı %8 iken, kadınlarda *N. gonorrhoea* tespit edilemedi. Çalışmamızda ki bu oran; Risbud A.R. ve arkadaşlarının riskli kadınlardan elde ettikleri *C. trachomatis* için %21-24 ve *N. gonorrhoea* için bildirdikleri %

15-17 lik insidans oranından, Junyong Fang ve arkadaşlarının 1422 kadına ait örnekleri değerlendirdikleri çalışmalarında elde ettikleri *C.trachomatis* için %26.6 ve *N.gonorrhoea* için elde ettikleri % 11.7'lik orandan düşüktür. Ancak Kimberly A. Crotchfelt ve arkadaşlarının 192 kadın idrar ve servikal sürüntü örneğini çalıştıkları araştırmalarında elde ettikleri *C. trachomatis* için, sırası ile %14.6 ve % 16.7 olan oranı ile *N gonorrhoea* için yine sırası ile %1.4 ve %12.3'lük pozitiflik oranları, özellikle *N. gonorrhoea* oranları bizim erkek hastalarda bulduğumuz % 8'lik oranımız ile benzerlik göstermektedir. Yine Mary-Ann Shafer ve arkadaşlarının tamamı gönüllü kadınlardan alınmış olmak üzere idrar, servikal ve vaginal sürüntü örneklerini değerlendirdikleri çalışmalarında elde ettikleri *C.trachomatis* için % 11.6'lık oran, bizim kadın hastalarda elde ettiğimiz % 4'lük oran ile yakınlık göstermektedir.

Çalışmamızdaki bulguların, bazı araştırmacıların çalışmalarındaki bulgulardan farklı çıkmasında sosyo kültürel ve ekonomik farklılıkların temel belirleyici etkenler olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Sivas Numune ve Sivas Devlet hastaneleri Üroloji ve Kadın Doğum Hastalıkları Polikliniklerine üretral akıntı, servikal kızarıklık, ektopi, erezyon vb. gibi üretral yada genital enfeksiyon şikayetleri ile başvuran 50 hastadan alınan sabah ilk akım idrarı ve/veya servikal/üretral sürüntü örneklerinde Real-time PCR yöntemi ile *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* bakterilerinin araştırılması sonucunda;

1- Çalışmaya alınan 50 hastanın klinik örneklerinden 3(%6)'ünde *C. trachomatis*, 2(%4)'sinde *N. gonorrhoea* varlığı tespit edilmiştir.

2-Çalışmada *C. trachomatis* tespit edilen 3 klinik örnekten 2'si sürüntü 1'i ise idrar örneğidir. Ancak *N. gonorrhoea* tespit edilen her 2 klinik örnekte sürüntü örneğidir.

3-Çalışmadaki 25 erkek hastadan alınan klinik örneklerin 15'i idrar, 10'u sürüntü örneğidir. İdrar örneklerinden yalnız 1 (% 6,67)'inde *C. trachomatis* pozitif bulunurken, sürüntü örneklerinin 1(%10)'inde *C. trachomatis* , 2(%20)'sinde *N.gonorrhoeae* olmak üzere 3(%30) klinik örnekte pozitiflik bulundu.

4-Çalışmadaki 25 kadın hastadan alınan klinik örneklerin 8'i idrar, 17'si sürüntü örneğinden oluşmaktadır. İdrar örneklerinde *C. trachomatis* ve *N.gonorrhoeae* pozitifliği bulunamazken, sürüntü örneklerinde 1(%5,88) *C. trachomatis* pozitifliği bulunmuştur.

6.2. Öneriler

Sivas ve çevre illerden gelen 50 hastadan alınan idrar ve sürüntü örneklerinden *C.trachomatis* ve *N.nonorrhoeae* yönünden 5(%10) farklı kişide pozitif vaka tespit edildi. Çalışmamızda elde edilen veriler diğer çalışmalardaki verilerden düşük bulunmuştur. Ancak *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoeae* nin meydana getirdiği hastalıkların sonucunda yenidoğanda oluşan rahatsızlıklar ve yardımcı üreme tekniklerinin maliyeti düşünüldüğünde aile ve toplum sağlığı açısından NAAT testlerinin çalışılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Moleküler yöntemlerin kültür yöntemlerine göre halen ekonomik olmadığı bilinmektedir. Ancak moleküler yöntemlerde pozitif vakalar hem çok kısa sürede belirlenmekte hemde güvenilirlik oranının yüksek olduğu bildirilmektedir. Nitekim hastalığın sonuçlarının getirdiği yüksek maliyet nedeniyle A.B.D. ve bazı gelişmiş ülkelerde *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoeae*'nin NAAT yöntemleri ile çalışılmasının yıllık rutin tarama listesine alındığı belirtilmiştir (CDC 2002).

C.trachomatis ve *N.gonorrhoeae* bakterilerinin neden olabileceği hastalıkların/oluşumların erken tanı ve tedavilerinin yapılmaması/yapılamaması durumunda oluşan;

- Yenidoğan körlüğünün ömür boyu kalıcı körlüğe dönüşmesi sonrası insan hayatına getireceği ağır yükler,
- Kadın üreme sistemlerinde meydana getirdiği rahatsızlıklar sonrasında kısırlık oluşması ve bu durumda çocuk sahibi olmak isteyen ailelerin aşılama ve tüp bebek gibi yardımcı üreme tekniklerine başvurmasının getireceği yüksek maliyetler,
- Bu bakterilerin cinsel yolla hızla yayılması ve bununda aile ve toplum hayatında meydana getireceği psikolojik travmalar düşünüldüğünde ülkemizde Human Pailloma Virüs(HPV) için yapılan yıllık rutin tarama testlerinin *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoeae* için de uygulamaya konulmasının oldukça önemli olacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Açar Ayla, Sipahi Ayşe Bilgi, Onan Mehmet Anıl ve ark. (2008) Kronik erozyone servisitli hastalarda *Chlamydia trachomatis* antijen sıklığının araştırılması. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 57-61
- Ağaçfıdan A., Özden A. (1999) Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar. *T. Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını* 81
- Akan E. (1993) Tıbbi Mikrobiyoloji. *Saray Tıp Kitabevi* 57
- Altınok T. , Güralp O. (2008) Kadınlarda Cinsel İlişki ile Bulaşabilen Hastalıklar . *Nobel tıp kitap evi* . Bölüm 2 *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonları
- Anttila, T., Saikku, P., Koskela, P., Bloigu, A., Dillner, J., Ikaheimo, I., et al. (2006). Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma, *JAMA.*, 285(1): 47-51
- Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology eds. (2007), *Neisseria* and *Moraxella catarrhalis*, Gram negative cocci , BA Forbes, DF Sham, AS Weissfeld, 12 th edition, 477
- Barbara Van Der Pol, Dennis V. Ferrero, Linda Buck-Barrington et al. (2001) Multicenter Evaluation of the BD ProbeTec ET System for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Urine Specimens, Female Endocervical Swabs, and Male Urethral Swabs, *Journal Of Clinical Microbiology*. 1008–1016.
- Barlow D. , Phillips I. (1996) Gonorrhoea in women : diagnostic, clinical and laboratory aspects. *Lanset I* : 761.

Bourgeois-Nicolaos, Nadège Pharm D, Françoise Pharm D. (2015) Benefits of Rapid Molecular Diagnosis of *Chlamydia Trachomatis* and *Neisseria Gonorrhoeae* Infections in Women Attending Family Planning Clinics. *Sexually Transmitted Diseases: November 2015 - Volume 42 - Issue 11 - 652–653*

Bowie W.R. (1992) Effective treatment of urethritis. *Drugs* 44:207.

Cates W.J. , Wasserheit J.N. (1991) Genital chlamydial infections : epidemiology and reproductive sequelae . *Am J. obstet Gynecol* 164: 1771-1781.

Centers for Disease Control (2002). Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections 51

Chacko M.R. , Woods C.R. (1995) Gynecologic infections in childhood and adolescence (Feigin R.D. , Cherry J.D. eds. : *Text book of Pediatric Infectious Diseases*) 3rd Ed, WB Saunders Co, 507

Cheong L.L., Chan B.K., Nadarajah N. (1992) Pefloxacin and ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated gonococcal urethritis in males. *Genitourin med.*68:260

Chernesky M. A., D. H. Martin, E. W. Hook et al.(2005) Ability of New APTIMA CT and APTIMA GC Assays To Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Male Urine and Urethral Swabs, *Journal Of Clinical Microbiology*. 127–131.

Çiçek C., Bilgiç A., Yaygın E. ve Ark.(2006) *İnfeksiyon Dergisi*.20(1);27-30.

Çoban, A.Ç., (1994). Yenidoğanda *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonları. Chlamydia enfeksiyonları ve tanıda yenilikler.(Ed: Anğ, Ö., Badur, S., Ağaçfıdan, A.) *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını* 29-36

Department of Health U. K. 1998, Why mothers die. *Report on the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1994-1996*.

Douglas F (2007) *Neisseria*, Department of Microbiology, Southern Illinois University at Carbondale.

Drew Lawrence W. (2006) Chlamydia. *Sherris Medical Microbiology Fourth Edition*

- Elias J, Frosch M, Vogel U. (2011). *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. 559-573
- Ertem, E. (2008). Klamidyaların Genel Özellikleri, *Chlamydia trachomatis*. Topçu, A.W., Söyletir, G., Doğanay, M.(Ed.). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 1945-1964.
- Essig A. (2007). Chlamydia and Chlamydophila; *Manual of Clinical Microbiology* 9th Ed. 1021-1035.
- Falk L. , B.I. Coble,P.A. Mjörnberg et al. (2010) Sampling for *Chlamydia trachomatis* infection a comparison of vaginal, first-catch urine, combined vaginal and first-catch urine and endocervical sampling. *International Journal of STD and AIDS* ;21(4);283-7
- Forbes, B.A., Sham D.F., Weissfeld, A.S. (2007). Obligate Intracellular and Nonculturable Bacterial Agents.*Bailey&Scott's 71 Diagnostic Microbiology*12th Ed. 510-518.
- Gaydos C, Essig A. (2011) *Chlamydiaceae*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. 986-1000
- Geo.F.Brooks,Karen C.Carroll,Janet S. Butel et al. (2010) *Tıbbi Mikrobiyoloji Lange*. 296-302.
- George JA. , Panchatcharam TS. (2003) Evaluation of Diagnostic Efficacy of PCR methods for *Chlamydia trachomatis* Infection in Genital and Urine Specimens of symptomatic Men and Women in India. *Jpn J Infect Dis*. 56(3):88-92
- Gürel M, Cengiz A.T. (2004) *Mikrobiyoloji Bakteriyoloji Bölüm II*704-709 ; 382-387.
- Hannah Landecker 2000: Immortality , In vitro: A History of the HeLa Cell Line. *Biotechnology and Culture : Bodies, Anxieties, Ethics*53-74.
- Hansfield H.H., Dalu Z.A., Martin D.H., et al. (1994). Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis*. 21:107.

- Hedges S.R. , Mayo M.S. Mestecky J. , et al.(1999) Limited local and systemic antibody responses to *Neisseria gonorrhoeae* during uncomplicated genital infections. *Infect Immun* 67:3937
- Holt J.G. , Krieg N.R. , Sneath P.H.A. et al. (1994) *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 9th edition, 91
- Honey E, Augood C, Templeton A, et al 2002 Cost effectiveness of screening for *Chlamydia trachomatis*: a review of published studies . *Sex Trans Infect*78:406-12.
- İnanç Murat (2001) *Chlamydia ve Artrit. Ankem Dergisi* 15:526-532
- James B. Mahony, Kathy E. Lunstra, Mark Tyndall et al. (1995) Multiplex Pcr For Detection Of *Chlamydia Trachomatis* And *Neisseria Gonorrhoeae* İn Genitourinary Specimens, *Journal Of Clinical Microbiology* 3049–3053
- Jeanne M. Marrazzo, Robert E. Johnson, Timothy A. Green et al. (2005) Impact of Patient Characteristics on Performance of Nucleic Acid Amplification Tests and DNA Probe for Detection of *Chlamydia trachomatis* in Women with Genital Infections, *Journal Of Clinical Microbiology*.577–584
- Jephcott A.E. (1997) Mikrobiological diagnosis of gonorrhoeae .*Genitourin med.*73:245
- Jones RB, Batteiger B (2000) Chlamydial Diseases. “Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*”,5th Ed. 1986.
- Judson F.N. (1990) *Gonorrhoe Medical Clining North America*74 ;1353
- Julius Schachter, Max A. Chernesky, Dean E. Willis et al.(2005) Vaginal Swabs Are The Specimens Of Choice When Screening For *Chlamydia trachomatis* And *Neisseria gonorrhoeae*: Results From A Multicenter Evaluation Of The Aptima Assays For Both Infections.*Sexually Transmitted Diseases* Vol. 32, 725–728

Junyong Fang, Constance Husman, Lalitha DeSilva et al. (2008) Evaluation of Self-collected Vaginal Swab, First Void Urine and Endocervical Swab Specimens for the Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Adolescent Females, *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 355–360.

Kaya Demet, Yıldırım Uzay, Öztürk Elif ve ark.(2002) Endoservikal sürüntü örneklerinde *Chlamydia trachomatis* antijeni aranmasında iki farklı yöntemin karşılaştırılması. *Kartal eğitim ve araştırma hastanesi tıp dergisi* Cilt XIII ;3-5

Kenneth J. Ryan,C.George Ray. (2010) *Sherris Medikal Microbiology Fifth Edition*Chapter 30 :542-550.

Kenneth Todar (2004), University of Wisconsin-Madison. *Department of Bacteriology.*

Kerndt P. R., FerreroD. V., Aynalem G. et al. (2013) First Report of Performance of the Versant CT/GC DNA 1.0 Assay (kPCR) for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*, *Journal of Clinical Microbiology* ; vol 51 issue 6

Kılıç A., Doğançıl L. (2003) GATA. Clamydia Cinsi Bakteriler. *T. Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*33; 365-376.

Kimberly A. Crotchfelt, Laura E. Welsh, David Debonville et al. (1997) Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in Genitourinary Specimens from Men and Women by a Coamplification PCR Assay, *Journal Of Clinical Microbiology*, 1536–1540.

Koneman E.W. , Allen S.D. , Janda W.M. et al. *Neisseria species* and *Moraxella catarrhalis*.. In: *Diagnostic Microbiology*, 5ht ed ; 491

Külâh Canan, Yumuşak Mehtap, Bayer Ülku ve ark. (2009)İnfertil hastaların endoservikal örneklerinde *Chlamydia trochomatis* DNA'sının araştırılması *T. Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*39;44-47

Lawrence D. W. (2006) Chlamydia. *Sherris Medical Microbiology Fourth Edition* Chapter 30 ;463-470

Leigh M. (1991) Van Valen and Virginia C. Maiorana : HeLa , a new microbial species . *Evolutionary Theory*10:71-74

Mabey D.C.W., Solomon A.W., Foster A. (2003). Trachoma, *Lancet*, 362, 223-229.

Maraklı S.(2006) Uzmanlık Tezi. *Ç.Ü Kadın Olgularında Aseptomatik Seyirli Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkların Sıklığının Araştırılması.*

Mary-Ann Shafer, Jeanne Moncada, Cherrie B. Boyer et al. (2011) Comparing First-Void Urine Specimens, Self-Collected Vaginal Swabs, and Endocervical Specimens To Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by a Nucleic Acid Amplification Test, *Journal Of Clinical Microbiology*. 4395–4399.

McGee Z.A. (1992) Local induction of tumor necrosis factor as a molecular mechanism of mucosal damage by gonococci .

Miler KE. (2006) Diagnosis and Treatment of Chlamydia trachomatis infections. *American Family Physician*. 73(8):1411-6

Moran J.S., Zenilman J.M. (1990). Therapy for gonococcal infections. *Rev infect dis*.12:633

Mosleh I.M., Boxberger H.J., Sessler M.J., et al. (1997) Experimental infection of native human ureteral tissue with *Neisseria gonorrhoeae* : Adhesion, invasion, intracellular fate, exocytosis, and passage through a stratified epithelium. *Infect Immun*.

Özbay Y.(1999) Klamidyalar. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* . 705-714.

Özdağ D. (2006) *Chlamydia Trochomatis*'in servikal örneklerde sitolojik ve immünofloresan teknikleri kullanılarak araştırılması. *Yüksek lisans tezi Hacettepe Üniversitesi.*

Öztürk C.(1995) Uzmanlık Tezi Adana Cinsel Yönden Aktif Kadınlar Ve Genel Kadınlarda 2.Jenerasyon Cinsel Temasla Bulaşan Hastalık Etkenlerinin İnsidansı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi.*

- Peeling RW, Brunham RC. (1996) Chlamydiae as pathogens: new species and new issues. *Emerg Infect Dis* 2:307
- Ram S. , Rice P.A. (2001) Gonococcal Infections, Infectious Disease, Harrison's Principles of Internal Medicine, Ed. E Braunwald, AS Fauci, DL Kasper, SL Hauser, DL Longo, JL Jameson, McGraw – Hill Medical Publishing Division, 15th edition. 931
- Risbud A. R., G Rao, A Das, P Narayanan, P Prabhakar.(2013) Detection of *N.gonorrhoeae* and *C. trachomatis* infection using urine sample from symptomatic high-risk women by APTIMA Combo 2 assay, *Indian Journal of Medical Microbiology*. 96-97.
- Ryan KJ (2004). *Sherris Medical Microbiology*, 4th ed.
- Sağlık Bakanlığı (2004), *Bulaşıcı Hastalıkların Bildirimi Ve İhbarı Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi*, Gonore.
- Samuelson J. (1999) *Gonorrhea, Infectious Diseases, Robbins Pathologic Bases of Disease Sixth Edition*, 362
- Sarıbaş Z, Yurdakul P, Alp A, Günalp A. (2005) Use of fluorescence resonance energy transfer for rapid detection of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Int J Tuberc Lung Dis*. 9:181-187.
- Saunders NA. An Introduction to Real-Time PCR. In Edwards K, Logan J, Saunders N (eds.) (2004) *Real-Time PCR, An Essential Guide*, 1-11.
- Schachter J. (1998) Chlamydia. "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*, 2nd Ed, 1980
- Sherrard J. , Barlow D. (1996) Gonorrhoea in men : clinical and diagnostic aspects. *Genitourin med*. 72 : 422

- Shokovhızadeh S. (1998) Doktora Tezi. Adana Genelev Kadınlarında C.Trochomatis Enfeksiyonları'nın Tanısında Elisa ve PCR Karşılaştırılması.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Siren Haugland, Turid Thune, Beata Fosse et al. (2010) Comparing Urine Samples and Cervical Swabs for Chlamydia testing in a Female Population by means of Strand Displacement Assay. *BMC Womens Health* ;10:10
- Sönmez A.Süha, Sönmez Emine, Durmaz Bengül ve ark. (1997) Pelvik İnflamatuvar Hastalığı bulunan kadınlarda *Chlamydia trachomatis*enfeksiyonunun iki farklı yöntemle araştırılması ve tedavide azitromisin kullanımı. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*4 ;10-13
- Sparling P.F. , Handsfield H.H. (2000). Neisseria gonorrhoeae ; In Mandell G.L. , Bennet J.E. Dolin R. Eds. *Principles and Practise of Infectious Disease*. 5th ed. 2242
- Stamm, W.E., Jones, R.B., Batteiger, B.E. (2005). Introduction to Chlamydial Diseases and *Chlamydia trachomatis*; In Mandell, Douglas and Benett's *Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th. Ed 2236-2268
- Sue Skidmore, Paddy Horner, Alan Herring (2006) Vulvovaginal-Swab or First-Catch Urine Specimen To Detect *Chlamydia trachomatis* in Women in a Community Setting. *Journal Of Clinical Microbiology*, 4389–4394.
- Tabak F. (2003), *Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar, Enfeksiyon Hastalıkları* 191
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi 2004, *Laboratuvar Rehberi*, 107-108
- Tosun İ, Şanlıdağ T, Akçalı S, ve ark. (2005) Reaktif artritli hastalarda *C. trachomatis* ' in araştırılması. *T. Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 35: 25-30.
- U.S.A. Preventive Services Task Force. (2005) Screening for gonorrhoeae : recommendation Statement . *Ann Fam Med*. 3 263 -267.

- Verapol Chandeying, Steven Skov, David Farrell et al. (2002) A Comparison of First-Void Urine, Self-Administered Low Vaginal Swab, Self-Inserted Tampon, and Endocervical Swab Using PCR Tests for the Detection of Infection with *Chlamydia trachomatis* in Commercial Sex Workers and Women Attending Gynecology Outpatients in Southern Thailand *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology* Vol. 14;201-209
- Warrenlevinson, Ernert Jawetz. (2004) *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*. Bölüm 16 ;114-115
- Ward, M.E., (2007). Chlamydia. Greenwood, D., Slack, R., Peutherer, J., Barer, M.(Ed.). *Medical Microbiology* 375-384.
- Weisburg WG, Hatch TT, (1986) Eubacterial origin of chlamydiae. *J Bacteriol* 167:570
- William M. J., Charlotte A., Gaydos (2007) *Klinik Mikrobiyoloji*. Cilt1 : 601-620.
- Winn Jr W, Allen S, Janda W et al. (2006) *Neisseria* species and *Moraxella catarrhalis*. In: *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. 566-622
- Woods C.R. (2005) Gonococcal infections in neonates and young children .*Semin Pediatr Infect Dis* . 258 - 270