



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SERVİSİT VE ÜRETRİTLİ HASTALARDA CİNSEL
YOLLA BULAŞAN ETKENLERİN MULTİPLEKS
PCR YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Elçin DOĞAN AYKUT

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL**

MART-2019

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SERVİSİT VE ÜRETRİTLİ HASTALARDA CİNSEL
YOLLA BULAŞAN ETKENLERİN MULTİPLEKS
PCR YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Elçin DOĞAN AYKUT
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERVİSİT VE ÜRETRİTLİ HASTALARDA CİNSEL YOLLA BULAŞAN ETKENLERİN
MULTİPLEKS PCR YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

DR. ELÇİN DOĞAN AYKUT

12.03.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....
Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL

(İmza).....

2. Prof.Dr. Ayşen BAYRAM

(İmza).....

3. Prof.Dr. Yasemin ZER

(İmza).....

4. Prof.Dr. Fahriye EKŞİ (Yedek)

(İmza).....

5. Dr.Öğr.Üyesi Hadiye DEMİRBAKAN (Yedek)

(İmza).....

I. ÖNSÖZ

Çalışmanın planlama, düzenleme ve düzeltme aşamalarında desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL'e, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen Prof. Dr. Yasemin ZER, Prof. Dr Fahriye EKŞİ ve Dr.Öğretim Üyesi Deniz GAZEL'e, bu çalışmanın her aşamasında yanımda olan eşime ve yeterince zaman ayıramadığım halde daima yüzüme gülen kızıma, iyi ve kötü günümde her daim yanımda olan ve bugünlere gelmeme ışık tutan anneme ve babama, yardımlarından dolayı bölümdeki tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Elçin DOĞAN AYKUT

Gaziantep, 2019

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR LİSTESİ	VI
VI. TABLOLAR LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.1. Klinik Tablo	4
2.1.3. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonların Etkenleri	5
2.1.3.1. <i>Chlamydia trachomatis</i>	5
2.1.3.1.1.Tarihçe	6
2.1.3.1.2. Sınıflandırma	7
2.1.3.1.3. Morfoloji, Boyanma ve Üreme Siklusu	8
2.1.3.1.4. Klamidyal Genom.....	9
2.1.3.1.5. Metabolizma	9
2.1.3.1.6. Antijenik Yapı ve İmmünoloji.....	9
2.1.3.1.7. Klamidyal Enfeksiyonların Histopatolojisi	10
2.1.3.1.8.Klamidyal Enfeksiyonların Epidemiyolojisi	10
2.1.3.1.9. Klamidyal Enfeksiyonların Laboratuvar Tanısı	11
2.1.3.1.10. Klamidyal Enfeksiyonlarında Korunma ve Kontrol	13
2.1.3.2. <i>Neisseria Gonorrhoeae</i>	13
2.1.3.2.1. Tarihçe	13
2.1.3.2.2. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri.....	14
2.1.3.2.3. Antijenik Yapı.....	14
2.1.3.2.4. Epidemiyolojik Özellikler.....	15
2.1.3.2.5. Laboratuvar Tanısı	16
2.1.3.2.6.Korunma ve Kontrol	17
2.1.3.3. <i>Mycoplasma genitalium</i>	17
2.1.3.3.1. Epidemiyoloji.....	17
2.1.3.3.2. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri.....	17
2.1.3.3.3. Patojenite ve Antijenik Yapı.....	18
2.1.3.3.4. Klinik Tablo	18
2.1.3.3.5. Laboratuvar tanı	19
2.1.3.4. HHV-1, HHV-2	19
2.1.3.4.1. Epidemiyoloji.....	19
2.1.3.4.2. Genel Özellikleri.....	20
2.1.3.4.3. Patogenez ve Klinik Özellikler	20
2.1.3.4.4. Laboratuvar Tanı.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Gereç	22
3.1.1. Hasta Grupları.....	22
3.1.2. Örneklerin Alınması ve Taşınması	22
3.1.3. Mikroorganizmaların DNA İzolasyonu	23

3.1.4. Multipleks RealTime PCR.....	23
3.1.5. Thermocycler’ın Programlanması	24
3.1.5.1. Multipleks PCR Döngüsü	24
3.1.6. Cihazlar.....	24
3.2. Yöntem.....	25
3.2.1. Mikroorganizmaların İzolasyonu.....	25
3.2.2. Multipleks RealTime PCR.....	28
3.2.3. Sonuçların Değerlendirilmesi	29
3.2.4. Verilerin Analizi	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	44
EKLER.....	51
Ek-1. Etik Kurul Onay Formu	51



III. ÖZET

SERVİSİT VE ÜRETRİTLİ HASTALARDA CİNSEL YOLLA BULAŞAN ETKENLERİN MULTİPLEKS PCR YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI

Elçin DOĞAN AYKUT

Tıpta Uzmanlık Tezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL

Mart 2019, 51 sayfa

Servisit ve üretritli hastalarda cinsel yolla bulaşan etkenlerin multipleks PCR yöntemiyle araştırılması amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanası Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Üroloji kliniğine başvuran servisit ve üretritli toplam 100 hasta dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *M.genitalium* ve HSV-2 etkenleri saptanmıştır. Yapılan çalışma neticesinde erkek hastaların 7'sinde (%36.8), kadın hastaların ise 3'ünde (%3.7) etken tespit edilmiştir. Yine yapılan çalışmadan elde edilen verilerin analizi neticesinde etkenlerin çoğunlukla 15-24 ve 25-39 yaş arasındaki hastalarda tespit edildiği görülmüştür. Medeni duruma göre etkenlerin dağılımına bakıldığında ise evli olan 92 hastanın 7'sinde, bekar olan 8 hastanın da 5'inde etken tespit edilmiştir. Yine yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen verilerin analizi neticesinde yaşayan 1 çocuğu olan hastaların hiçbirinde etken saptanmamış iken 2 çocuğu olan 20 hastanın yalnızca birinde (%5), 3 ve daha fazla çocuğu olan 55 hastanın da 3'ünde (%5.5) etken tespit edilmiştir. Sigara kullanma durumuna göre etkenlerin dağılımları incelendiğinde sigara kullanan 20 hastanın 3'ünde, sigara kullanmayan 80 hastanın ise 7'sinde etken tespit edildiği görülmüştür. Semptomlara göre etkenlerin dağılımına bakıldığında kaşıntı olan 52 hastanın yalnızca 2'sinde, kaşıntı olmayan 48 hastanın 8'inde, akıntısı olan hastaların 3'ünde, dizürisi olan 59 hastanın 6'sında etken tespit edilmiştir. Abortus ve abdominal ağrı varlığına göre etkenlerin dağılımı incelendiğinde abortus yapan 24 hastanın hiçbirinde herhangi bir etken saptanmamış iken abortus yapmayan 57 hastanın 2'sinde *C.trachomatis* ve HSV-2 tespit edilmiştir. Abdomnal ağrısı olmayan 36 hastanın 2'sinde, abdominal ağrısı olan 45 hastanın ise yalnızca birinde etken tespit edilmiştir.

CYBE'ların tanısında kullanılan konvansiyonel yöntemler uygulanması zor ve zaman alıcı olduğundan Multipleks PCR tanıda büyük önem arz etmektedir. Hastalara laboratuvar tanısı olmadan verilen ampirik tedavilerin etkene yönelik olmaması gereksiz ilaç kullanımını ve maliyet yükünü arttırmaktadır. Bu nedenle hızlı tanı önemli olduğundan maliyet etkinliği gözetilmeksizin Multipleks PCR yönteminin kullanılması avantajlı görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Servisit, Üretrit, Cinsel Yolla Bulaşan Etkenler, Multipleks PCR

IV. ABSTRACT

INVESTIGATION OF SEXUALLY TRANSMITTED AGENTS IN PATIENTS WITH CERVICITIS AND URETHRITIS BY MULTIPLEX PCR METHOD

Elçin DOĞAN AYKUT

Residency Thesis, Department of Clinical Microbiology

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Tekin KARSLIĞİL

March 2019, 51 pages

A total of 100 patients with cervicitis and urethritis who were admitted to Gaziantep University Medical Faculty, Obstetrics and Gynecology Clinic, and Urology Clinic were included in this study, which was performed to investigate the sexually transmitted agents in patients with cervicitis and urethritis by multiplex PCR method. *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *M.genitalium* and HSV-2 agents were detected. As a result of the study, agents were detected in 7 (36.8%) of male patients and 3 (3.7%) of female patients. Again, as a result of the analysis of data obtained from the study it has been seen that the agents mostly detected in patients between the ages of 15-24 and 25-34 years. When the distribution of the agents according to marital status is examined, agents were detected in 7 of the 92 patients who were married and in 5 of 8 patients who were single. As a result of the analysis of the data obtained from our study, none of the patients with 1 child were found to have an agent, and only one (5%) of 20 patients with 2 children and 3 (5.5%) of 55 patients with 3 or more children were found to have an agent. When the distribution of the factors according to the smoking status were examined, it was seen that agents were detected in 3 of 20 cigarette smoking patients and in 7 of 80 non-smoking patients. According to the symptoms, agents were detected in only 2 of 52 patients with pruritus, in 8 of 48 patients without pruritus, in 3 of the patients with discharge, in 6 of 59 patients with dysuria. When the distribution of the factors according to the presence of abortion and abdominal pain were investigated, agents were detected in none of the 24 patients who had abortus, *C.trachomatis* and HSV-2 were detected in 2 of 57 patients without abortus. While agent was detected in 2 of the 36 patients without abdominal pain, only in one of 45 patients with abdominal pain.

Since conventional methods used in the diagnosis of STIs are difficult and time consuming, multiplex PCR is of great importance in diagnosis. The lack of empirical treatment for patients without laboratory diagnosis increases unnecessary drug use and cost burden. Therefore, because of the rapid diagnosis is important, it is advantageous to use multiplex PCR method without cost effectiveness.

Keywords: Cervicitis, Urethritis, Sexually Transmitted Agents, Multiplex PCR

V. KISALTMALAR LİSTESİ

CYBE	: Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar
DFA	: Direkt Floresan Antikor Testi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EC	: Elementer Cisimcik
EIA	: Enzyme immunoassay
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
HHV	: Human Herpesvirus
LCR	: Ligaz Zincir Reaksiyonu
LGV	: Lenfo Granüloma Venereum
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NGU	: Non Gonokoksik Üretrit
NİK	: Neonatal İnklüzyon Konjonktiviti
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalıklar
RC	: Retikulat Cisimcik
SDA	: Strand-Displacement Amplifikasyon
TMA	: Transkripsiyon Aracılı Amplifikasyon

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. FTD Vaginal Swab Multipleks Real Time Kiti İçeriği	24
Tablo 2. PCR’da kullanılan PPmix Miktarları ve Hazırlanışı	28
Tablo 3. PPmix’lerin (URscreen, GenUIc) Kanallara Göre Değerlendirilmesi	30
Tablo 4. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı	31
Tablo 5. Hastaların yaşa göre dağılımı	31
Tablo 6. Hastaların medeni duruma göre dağılımı	31
Tablo 7. Hastaların yaşayan çocuğa sahip olma durumuna göre dağılımı	32
Tablo 8. Hastaların sigara kullanma durumuna göre dağılımı.....	32
Tablo 9. Hastaların infertilite durumuna göre dağılımı	32
Tablo 10. Semptomların varlığına göre hastaların dağılımı	33
Tablo 11. Abortus ve abdominal ağrı varlığına göre dağılımı.....	33
Tablo 12. Cinsiyete göre etkenlerin dağılımı.....	34
Tablo 13. Yaşa göre etkenlerin dağılımı.....	35
Tablo 14. Medeni duruma göre etkenlerin dağılımı	36
Tablo 15. Yaşayan çocuk sayısına göre etkenlerin dağılımı	37
Tablo 16. Sigara kullanma durumuna göre etkenlerin dağılımı	38
Tablo 17. Semptomların varlığına göre etkenlerin dağılımı	39
Tablo 18. Abortus ve abdominal ağrı olup olmama durumuna göre etkenlerin dağılımı	39

VII. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Rakların Hazırlanması ve Y¼klenmesi	27
Şekil 2. PPMix'in, DNA'ların ve Kontrollerin PCR T¼plerine Dağıtılma Şekli	29
Şekil 3. Ham Dataların Değerlendirilmesi.....	29



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) cinsel ilişki sonrasında akut semptom ve bulgularla başlayıp sıklıkla kronikleşen enfeksiyon hastalıklarıdır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tanımlanmasıyla güncellik kazanan CYBE tüm dünyada önemsenen enfeksiyonlar arasına girmiştir (1).

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları genellikle asemptomatik olarak görülmektedir. Tedavi edilmeyen CYBE, aynı zamanda HIV/kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) enfeksiyonlarının bulaşma riskini 2-3 kat arttırmaktadır (2).

Her yıl yaklaşık 499 milyon yeni tedavi edilebilir cinsel yolla bulaşan enfeksiyon vakası ortaya çıkmaktadır. Amerikan hastalık kontrol merkezine göre (CDC) yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 19 milyon civarında yeni vaka gelişmektedir. Bunların yaklaşık yarısı 15-24 yaş arasındaki adolesan ve genç erişkinlerdir (3).

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE)'in tüm dünyada görülme sıklığı; özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde cinsel ilişki yaşının küçülmesine, evlilik öncesi cinsel ilişki ve cinsel eş sayısındaki artışa, seyahat imkanlarının yaygınlaşmasına, gelişmekte olan ülkelerde cinsel eğitim programların yetersizliğine, tanı ve tedavi imkanlarının gelişmesi ile hastalıkların daha doğru ve sık olarak tespit ediliyor olmasına bağlı olarak artmaktadır (1).

Riskli kabul edilen davranışlar arasında, son bir yılda çok sayıda cinsel eş, son bir yılda başka bir CYBE geçirmiş olma, para/eşya/uyuşturucu madde karşılığı cinsel ilişkide bulunma, korunmasız cinsel ilişki, dövme, piercing (vücuda küpe takılması), kan nakli, intravenöz uyuşturucu kullanımı sayılabilir (4,5).

Cinsel ilişki CYBE'lerin en önemli bulaşma yoludur. Bu bulaşmada etken mikroorganizmalar, çevrede asla serbest olarak bulunamazlar ve bilinen bir hayvan

rezervuarları yoktur. Aseptomatik taşıyıcı kişiler en önemli rezervuardır. Etken ne olursa olsun, cinsel yolla bulaşan hastalıklarda en sık rastlanan üç klinik tablo, mukopürülan üretrit/servisit, genital ülser ve genital siğillerdir. Diğer tablolar üretrit, genital lezyonlar, farengeal enfeksiyonlar, kadın alt genital sistem enfeksiyonları (vajinit, servisit vb.) ve pelvik inflamatuvar hastalıklar (PID) gibi hastalıklardır (6).

Enfeksiyon belirtileri olmasa dahi hızlı ve doğru tanı koyabilmek ve hasta ile cinsel eşini tedavi etmek çok önemlidir. CYBE için çeşitli tanı metodları uygulanabilmektedir. Önemli olan kullanılan tanı metodlarının duyarlı, özgül, hızlı ve güvenilir olmasıdır. Maliyet analizlerine bakıldığında CYBE'nin ülkelere getirdiği ekonomik kayıp oldukça fazladır. Maliyet yükünü minimuma düşürmek için koruma ve kontrol programlarının doğru uygulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda, servikal ve üretral akıntı semptomu bulunan hastalarda CYBE etkenlerinin çeşitliliğinin yeni bir yöntem olan multipleks PCR yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır. Bu yöntem tek bir örnekte aynı anda beş farklı enfeksiyon etkeninin tanımlanmasına imkan sağlamaktadır. Çalışmada ayrıca demografik özellikler değerlendirilerek enfeksiyonlarla ilgili risk faktörleri de araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar ve Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre cinsellik; yaşam boyu insan olmanın temel bir unsurudur ve fiziksel, duygusal, entelektüel ve sosyal yönlerin kişiliği, iletişimi ve aşkı zenginleştirici etkilerinin bileşiminden oluşur. Cinsel bir varlık olarak insanın sadece bedensel değil; duygusal, düşünsel ve toplumsal bütünlüğü sağlayan, kişilik gelişimi, iletişim ve sevginin paylaşımını pozitif yönde zenginleştiren iyilik halidir. Cinsellik sosyal, ekonomik, politik, kültürel, hukuki, tarihi, dini, manevi, biyolojik ve psikolojik faktörlerden etkilenmektedir (7,8).

Cinsel sağlık, cinsellik ve cinsel ilişkilerde zorla, ayrımcılık ve şiddetten arındırılmış, zevkli ve güvenli cinsel deneyime sahip olma durumunu gerektirir. Cinsel sağlık bakımı sadece üreme çağını değil, gençlik ve yaşlılık da dahil bireyin tüm yaşam evrelerini kapsamaktadır. Cinsel sağlığın sürdürülmesi için tüm kişilerin cinsel haklarına saygı gösterilmeli ve korunmalıdır (7,8).

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) genellikle akut semptomlarla başlayıp sıklıkla kronikleşen ve toplumda oldukça sık rastlanan enfeksiyon hastalıklarıdır (9). Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar kan, semen, diğer vücut sıvıları veya enfeksiyonlu vücut alanı ile doğrudan temas sonucunda kişiden kişiye bulaşmaktadır (10,11).

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların insidansındaki artış geliştirmekte olan ülkelerde cinsel eğitim programlarının yetersiz kalması, gelişmiş ve geliştirmekte olan ülkelerde cinsel deneyim yaşının küçülmesi, birden fazla cinsel partnere sahip olma, para karşılığı cinsel ilişkide bulunma, cinsel ilişki sırasında kondom kullanmama, manikür, pedikür, jilet, piercing ve dövme yaparken kullanılan aletlerin ortak kullanımı ayrıca diş tedavisinde kullanılan aletlerin steril hale getirilmeden kullanılması gibi durumlar ile

ilişkilendirilmektedir. Dünyada her gün bir milyondan fazla kişi CYBH'lara yakalanmaktadır. Her yıl yaklaşık olarak 500 milyon kişinin klamidya, gonore, sifiliz ve trichomoniasis enfeksiyonlarından birine maruz kaldığı bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1983-2003 yılları arasında 920 binden fazla kişide HIV pozitifliği saptanmış ve 520 binden fazla kişi HIV/AIDS etkeni sebebiyle yaşamını yitirmiştir. 2013 yılı verilerine göre Dünya'da kırk beş milyon insan HIV/AIDS bulundurmaktadır. HIV/AIDS en çok 15-24 yaş dilimindeki gençlerde saptanmıştır. Dünyada cinsel yolla bulaşan hastalıkların en fazla 20-24 yaş grubunda, daha sonra 15-19 ve 25-29 yaş grupları arasında görüldüğü belirtilmiştir (12). Türkiye'nin de içinde bulunduğu Avrupa kıtasında 15-49 yaş grubundaki 450 milyon kişinin 46,8 milyonunun tedavi edilebilir cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarla karşı karşıya kaldığı tahmin edilmektedir (12-15).

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar sonucu istenmeyen gebelikler, güvensiz kürtajlar, kısırlık; maternal ve genitoüriner koşullar meydana gelerek cinsiyete dayalı şiddet ve cinsel işlev bozukluk sıklığı artışı gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda kişilerin cinsel sağlık ve üreme sağlığı üzerindeki damgalanmanın, ayrımcılığın ve bakım kalitesindeki düşüklüğü gibi etkiler konusunda farkındalık deneyi artış gösterdiği belirtilmektedir (8).

2.1.1. Klinik Tablo

CYBE beş majör klinik sendroma yol açmaktadır. Bunlar; üretrit, servisit, genital ülser, vajinit ve PID'dir. Erkeklerde en sık görülen tablo olan üretrit; dizüri, üretral akıntı veya kaşıntı ile seyreder. Akıntı müköpürükan veya pürülandır. Üretritin en sık etkeni *N.gonorrhoeae*'dir. Bu etkenin yaptığı tabloya gonokoksik üretrit adı verilir. Bunun dışında kalan etkenler nongonokoksik üretrit olarak adlandırılır. Bunlardan da en sık görülen etken *C. trachomatis*'tir (16).

Servisit endoservikal kanaldan müköpürükan akıntı ve servikte eritem ile seyreden bir tablodur. Çoğu zaman asemptomatiktir. En sık görülen etken *N. gonorrhoeae* ve *C.trachomatis*'tir (17). Bu etkenlerle enfekte olmuş ve tedavi edilmemiş olgularda sıklıkla görülen tablo pelvik enflamatuvar hastalıktır. Bunun dışında başka birçok neden

de pelvik inflamatuvar hastalık (PID) gelişimine yol açabilir. PID genelde endometrit, tuba-ovarian abse ve pelvik peritonit tabloları olarak görülür (18).

Genital ülserle sebep olan enfeksiyöz nedenler; genital herpes, sifiliz, şankroid, lenfo granüloma venerum (LGV) ve donovanozisdir (19).

2.1.2. Komplikasyonları

CYBE'nin en önemli komplikasyonları PID'e bağlı tubalarda daralma, infertilite ve ektopik gebeliktir. Ayrıca servikal neoplazi, düşük, düşük doğum ağırlıklı bebek, erken doğum veya konjenital enfeksiyonlara da yol açabilirler (1).

Gonore ve klamidy enfeksiyonları, erkeklerde de üretradan epididime yayılarak üretrit ve epididimite neden olmaktadır. Uygun tedavi edilmezse üretral darlık ve infertilite gelişebilmektedir (20).

2.1.3. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonların Etkenleri

2.1.3.1. *Chlamydia trachomatis*

İnsanlarda genitooküler enfeksiyonlara sebep olan *C. trachomatis* tüm dünyada cinsel yolla bulaşan patojenler arasında en sık rastlanan etkindir. Her yıl yaklaşık olarak 99 milyon epizotun görüldüğü klamidyal genital enfeksiyonlar kadınların % 50-70'i ile erkeklerin %30-50'sinde asemptomatik seyreder. Fizik muayenede kadınlarda mukoid akıntı, servikal kızarıklık, ektopi ve erozyon bulguları karakteristiktir. Akut enfeksiyon tablosu, tanı ve tedavi problemleri sebebi ile kronik enfeksiyona veya reaktivasyonlara sebep olarak endometrit, salpenjit, PID, ektopik gebelik ve tubal faktör infertilite gibi pelvik enfeksiyonları ve irreversible komplikasyonları ile seyredebilir. *C.trachomatis*'in neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişkenlik gösterir. Pelvik inflamatuvar hastalıklar olarak adlandırılan pelvisin akut iltihabi hastalıkları sonrasında ortaya çıkan postinflamatuvar sekeller, infertilite ve ektopik gebeliğin major sebepleri arasındadır. Bu hastalıklarda özellikle *M.hominis*, *C.trachomatis*, ve *N. gonorrhoeae* spesifik etyolojik ajanlar olarak görülmektedir. Puerperal sepsis ve septik düşükte *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Clostridium welchii*, *Staphylococcus aureus*, anaerob streptokoklar ve bakteroidler

etken olarak bulunabilir. Genital sistem enfeksiyonlarının spesifik ajanını ortaya çıkarmak amacı ile normal vajina florasının 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 önlenabilir. Reaktif artrit olgularının önemli bir bölümü cinsel temasla bulaşan hastalıklar sonucunda gelişmektedir. Son 20 yılda yapılan çalışmalar en önemli etkenin *C. trachomatis* olduğunu göstermektedir (21,22).

2.1.3.1.1.Tarihçe

İnsanlık tarihi kadar eski olan hiperendemik trahom, klinik ve epidemiyolojik açıdan bu günkü bilgilerimize oldukça yakın olarak antik çağlarda, Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Hipokrat yaz aylarında sineklerle gözden göze bulaşan ve trişiriyazis ve pannus tabloları ile seyreden ve endemik özellik gösteren göz hastalığını tarif etmiştir. Ancak trahom ve sebep olduğu kalıcı körlükle ilgili problemi tanımlayan belgelere milattan önce 27. yüzyıla ait Çin ve 19. yüzyıla ait Mısır yazıtlarında rastlanmaktadır. 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 konjonktiviti (NİK) ile non-gonokoksik inklüzyon konjonktivit etyolojisinin araştırıldığı yıllarda anlaşılmaya başlamıştır. Klamidya tanımı ilk kez 1907 yılında Halberstaedter ve von Prowazek'in NİK'li ve trahomlu hastaların konjunktival sürüntüleri ile maymunlarda deneysel olarak oluşturdukları konjonktivitten yaptıkları kazıntılarından elde ettikleri örnekleri Giemsa ile boyayarak intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerini göstermeleri ve bunları bir protozoon'a benzeterek Chlamydiazoae adını vermeleri ile tıp literatüründe yerini almıştır. 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 Chlamydial inklüzyon olarak literatüre yerleşmiştir. Klamidya genusuna ait bilinen bir diğer önemli 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'u 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 (23-25).

2.1.3.1.2. Sınıflandırma

Zorunlu hücre içi parazitleri olmaları sebebiyle uzun süre viruslar içerisinde sınıflandırılan klamidyalar Stainer ve Wolf tarafından (1917) 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 (26). Klamidya cinsi *Chlamydiales* takımının *Chlamydiaceae* ailesi içinde tanımlanmıştır. Ailenin *Chlamydia* olarak tanımlanan tek genusu ve bu genusunda antijenik yapılarına, intrasellüler inklüzyonlarına, sulfonamidlere duyarlılıklarına ve yaptıkları hastalıklara göre bir birlerinden ayrılabilen *C.trachomatis*, *C.pecorum*, *C.psittacii* ve *C.pneumoniae* olarak tanımlanan dört türü tanımlanmıştır. Ancak son yapılan sınıflandırma çalışmalarında Klamidya genusu dışında *Chlamydophila* adlı II. bir genus oluşturulmuş, *C.trachomatis* dışındaki diğer 3 tür bu genusa dahil edilmiştir. *C.trachomatis* ve *C.pecorum* dışındaki diğer türler insanlarda hastalık oluştururken *C.pecorum* tek tırnaklılarda hastalık oluşturmaktadır. İnsanlarda görülen genitooküler ve oküler enfeksiyonların major ajanı olan *C.trachomatis* türü de biyolojik farklılıkları dikkate alınarak kendi içerisinde *C.trachomatis* biyovar trachoma inklüzyon konjonktivit (TRIC), *C. trachomatis* biovar lymphogranuloma venereum LGV ve *C.trachomatis* biovar mouse pneumonitis Mopn olmak üzere 3 biyotipe, MOMP üzerinde yer alan antijenik epitopların dağılımına göre de A'dan K ya kadar isimlendirilen 18 serotip bulunur. *C.trachomatis* TRIC biyotipinde yer alan suşlar oküler ve genitooküler patojenler olup trahoma ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara yol açarlar. Bu biyotipin A, B, Ba, C, D serotipleri hiperendemik trahomdan 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 CYBH yol açarlar (23-25).

2.1.3.1.3. Morfoloji, Boyanma ve Üreme Siklusu

Klamidyalar 250-1000 nm çapında, sferik yapılardır. Son derece özelleşmiş bir hayat siklusları olup bu siklusda 2 temel yapı görülür. Bunlardan birisi 250-350 nm çapındaki, infektif 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-infektif reticulate cisimcik (RC)'tir (23,27).

Klamidyalar, endositoz yolu ile infekte ettikleri duyarlı hücrelerin sitoplazmalarında inklüzyon oluşturarak ürerler. Hücre dışı infektif 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 650-1000 nm çapındaki RC'lere dönüşürler. Bakteriler konakta yüksek enerjili fosfat ATP ve ATPaz depolar. 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 disülfid 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 içini doldurur. İnfeksiyonun başlamasından ortalama 18-20 saat sonra hücre stoplazmasının 2/3'ünü kaplayan inklüzyon, konak hücre metabolizmasının yetersizliğini algılar ve RC'ler yeniden EC'e dönüşürler. Daha sonra inklüzyon membranı köken aldığı stoplazmik membrana bağlanır, membranda açılan delikten EC' ler yeni bir duyarlı hücreyi infekte etmek üzere hücre dışına salınırlar. Bu ekzositoza benzer bir süreçtir. Kimyasal kompozisyonunun %35 protein, %40-50 lipid olduğu, lipidlerin büyük çoğunluğunu fosfolipidlerin oluşturduğu bildirilmiştir (23-25).

Bu cins içinde yer alan dört türün inklüzyon morfolojisi, antibiyotiklere duyarlılığı, konak hücre seçimi farklıdır. *C.trachomatis*'in tüm suşları sülfonamidlere 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. Elementer ve retiküler cisimler Giemsa, Macchiavello ve Castanade yöntemleriyle boyanır. Giemsa ile EC mor, RC hücre sitoplazması mavi renge boyanır. Macchiavello boyasıyla EC kırmızı lugol solüsyonu ile bütün inklüzyon cisimcikleri esmer kahverenginde görünürler. Floresan ve akridin oranj boyama yöntemiyle, DNA'nın fazlalığından EC sarı-yeşil, RC ise daha fazla RNA içerdiğinden kiremit rengindedir (23-25).

2.1.3.1.4. Klamidyal Genom

Klamidyalar da genetik bilgi mikoplazmalar hariç diğer prokaryotlardan daha küçük olan 1.042.519 bp büyüklüğündeki DNA da kodlanır. Gende 660 ORF bulunur. Ayrıca *C.trachomatis* türlerinin çoğunda 7510 bp büyüklüğünde bir kriptik plazmid yer alır. Bazı suşlarda plazmid zaman içerisinde kaybolur ve geri kazanılabilir. *C.pneumoniae*'nin ekstrakromozomal genetik materyali yoktur.

2.1.3.1.5. 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 defektleri nedeniyle klamidyalar yalnız canlı hücrelerde çoğalırlar. Kendileri için gerekli aminoasit ve nükleotidleri konak organizmadan sağlamaktadırlar. Klamidyalar özel hücre kültürlerinde, embriyonlu yumurta sarı kesesinde ve deney hayvanlarında üretilirler (25). Klamidyalar ısı ile çabuk inaktive olurlar. İnfektiviteleri 60 °C' da 10 dakikada tamamen kaybolur. Ancak -50 ile -70 °C' de infektivitelerini yıllarca korurlar. Eter ile 30 dakikada, %0,5'lik fenol ile 24 saatte inaktive oldukları halde klorlanmış havuz suyunda 24 saat canlı kalırlar. Birçok antibiyotik klamidyaların replikasyonunu inhibe eder (27).

2.1.3.1.6. Antijenik Yapı ve İmmünoloji

Klamidyalar hücre duvarında çok sayıda antijenik determinant bulunur. Bu determinantların önemli bir bölümü protein yapısında olup hücre duvarında yer alır. Klamidyaların hücre duvarında beş stabil bölgenin arasına yerleştirilmiş sirküler protein

yapıda dört değişken bölge yer alır. Bu değişken bölgeler klamidyalardaki serolojik identifikasyonda kullanılan cins, tür, alt tür ve serovar spesifik antijenik epitopları kodlar ve diagnostik öneme sahiptir. Son zamanlarda MOMP geninin (OMP1) nükleotid dizilimine göre serovarlar arasında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bu, trahomon, genital enfeksiyonunun moleküler epidemiyolojisinin tanımlanmasında önemlidir. Cinse spesifik epitoplar MOMP'deki 60 kD ağırlığındaki CRP ve 60 kD ağırlığındaki ısı şok proteini 60'da (heat shock protein, HSP60) gösterilmiştir. Ancak baskın cins spesifik epitoplar KBR ile gösterilen 2-keto, deoxycutalsonic asid yapısındaki lipopolisakkaritlerdedir. Cinse özgül 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. 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 (23,25).

2.1.3.1.7. Klamidyal Enfeksiyonların Histopatolojisi

C.trachomatis'in inflamasyon ve doku hasarı yapma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Klamidyalar 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 formasyonudur. Daha sonra bu apseler nekrotik hal alır (24).

2.1.3.1.8. Klamidyal Enfeksiyonların Epidemiyolojisi

C.trachomatis biovar TRIC oküler ve okülojenital hastalıklara neden olur. Bulaşma genellikle infekte el veya havlu 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 konjunktivit enfeksiyonunun gözden göze geçmesi nadirdir. Enfeksiyon yenidoğanın gözüne annenin genital yolundan bulaşmaktadır. Enfekte kadın ve yenidoğan ile temas eden sağlık personeline hastalık geçebilmektedir. enfekte kişilerin genital yolundan gelen salgılarla yüzme havuzu sularından enfeksiyon sağlam kişilere bulaşabilir. Dünyada 500 milyon insan trahomludur ve bunların 7-9 milyonunda körlük oluşmuştur. 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 aktif kadınlarda bu oran ortalama %15 iken, seksüel 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 (24). Türkiye'de semptomlu hastalarda *C.trachomatis* pozitifliğinin araştırıldığı yayınlarda kadınlar'da bu oran %2.1 ile %25 arasında değişmekte olduğu belirtilmektedir. Verapol Chandeying (29) ve ark tarafından yapılan çalışmada Tayland'lı 1011 kadın incelenmiş ve *C.trachomatis* oranı %17,6 bulunmuştur. Haugland ve ark (31) tarafından 600 hastada 1809 örnekleme yapılmış bir çalışmada en sık görülen grubun 235 hasta (%39) ile 20-22 yaş arasında olduğunu, L Falk ve ark (32), 171 *C.trochomatis*'li hasta incelemiş ve ortalama yaşı 21 olarak bulmuşlardır.

2.1.3.1.9. Klamidyal Enfeksiyonların Laboratuvar Tanısı

C.trachomatis enfeksiyonları arasında sadece trahom hastanın klinik ve fizik bulguları ile epidemiyolojik veriler dikkate alınarak klinik de konulabilmektedir. Buna karşılık kadınlarda endoservikal fragilite, mukopürülan akıntı ve servikal ektopi tanı koydurucudur (25). Trahom dışındaki diğer klamidyal enfeksiyonların kesin tanısı laboratuvar da ya mikroorganizmanın veya antijenlerinin; konjunktiva, genital sürüntü veya ilk idrar örnekleri gibi klinik materyaldeki varlıklarının; hücre kültüründe üretme,

DFA EIA veya PCR yöntemi ile gösterildiği direkt yöntemlerle veya hasta serumunda klamidyal antijenlere karşı oluşan spesifik antikorların gösterildiği, ELISA, IFAT veya KBR gibi indirekt yöntemler kullanılarak konulmaktadır. Klamidyal genitoüriner sistem enfeksiyonlarında ilk idrar veya vulvo-vaginal sürüntü örneklerinde moleküler yöntemler yardımı ile klamidyal genoma ait spesifik hedef dizilerin gösterilmesinin, endoservikal veya üretral sürüntü örneklerinden hedef dizilerin gösterildiği testlerle benzer duyarlılık ve özgüllükte olmasının yanı sıra noninvaziv olup pelvik muayenesinin gerektirmemesi gibi hasta konforu açısından da sağladığı avantajlar sebebi ile daha yüksek kabul edilebilirliğe sahip olduğu 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 kullanılabilmesi büyük avantajdır. Nükleik asit amplifikasyon bazlı yöntemler ile örneklerdeki 01 fg yani 1 klamidyal cisimciğin tespiti mümkün olmaktadır. İdrar örneklerinden nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile klamidyal enfeksiyonların tanısında %50-99 oranlarında değişen duyarlılıklar bildirilmiştir. Vaginal 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-vaginal sürüntü örneklerinde NAAT'lerinin sensitivitesinin inflamasyonun şiddeti ile paralellik gösterdiği, benzer şekilde idrarda lökosit esterez 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 klamidyaların daha kolay üreyebilme yeteneklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Klamidyal enfeksiyonlu hastalarda periferik dolaşımda mononükleer hücre sayısında artış, sedimentasyon yükselmesi gibi non-spesifik kan bulguları görülür. Diğer bir test olan ve ABD'de sık kullanılan mikroiimmuno floresan testidir. Bu testte 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 (29-31).

2.1.3.1.10. Klamidyal Enfeksiyonlarında 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 konjonktivit 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 (23,27,33).

2.1.3.2. *Neisseria Gonorrhoeae*

Gonore hastalığının etkenidir. Cinsel temasla bulaşan hastalıkların en sık rastlanılanıdır. İnsan ve hayvanların mukoz membranlarından soyutlanabilir. Gonokoklar tıpkı meningokoklar gibi sadece insanda hastalık yapar. Organizma genel olarak cinsel yoldan bulaşır, yeni doğanlar, doğum sırasında infekte 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 eden ve antifagositik olmasından ötürü pili en önemli virulans faktörlerini oluşturur. Pili gonokoklar genel olarak virulan iken pilisiz suşlar avirulandır (27,34).

2.1.3.2.1. Tarihçe

Gonore Hipokrat'dan beri bilinen bir genital enfeksiyon olup, Latince'de gonorrhoe, tohum akışı anlamında tanımlanmıştır. Neisser A. (1879) gonoreli hastaların akıntı örneklerinde 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 (35).

2.1.3.2.2. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

N.gonorrhoeae hareketsiz sporsuz Gram negatif boyanan oksidaz ve katalaz pozitif kapnofilik diplokoklardır. Kültür besiyerinde oval veya kok şeklinde olabileceği bildirilmiştir. Bakteri oldukça dayanıksızdır ve kuruluk ısı, güneş ışığı, birçok dezenfektan, düşük yoğunlukta anyon varlığı gibi şartlarda, varlığında hızla ölür. 55°C’da 5 dakika, %1 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. Adi besiyerlerinde üretilemezler. Thayer Martin besiyeri, Newyorkcity agar ve Çikolatamsı agar gibi zenginleştirilmiş, antibiyotik katkılı besiyerleri üretim amaçlı olarak kullanılmaktadır. Anilin boyaları ile kolay boyanırlar ve gram negatiftirler. Optimal üreme ısısı 37°C’dır. Gonokoklar ilk kültürde çok yavaş üreme eğilimindedirler. Üretilmesi için ortamda yeterli nemin olması gereklidir. Kolonilerin görünüşü bazı dış membran proteinleri, yüzey pililerinin mevcudiyeti ve virulansa bağlı olarak değişir. Tip 1’den Tip 5’e kadar değişen koloni tipleri mevcuttur. Patolojik materyallerden izole edilenler ya Tip1 ya da Tip 2 kolonileridir (27,35).

2.1.3.2.3. Antijenik Yapı

N. gonorrhoeae’nin antijenik yapısı oldukça karmaşıktır. Yüzeyinde en az 3 ana antijen bulunur. Bunlar;

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(LPS)-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 O antijenik yan

zincirleri yoktur ve bu sebeple de moleköl ağırlığı daha düşüktür. Gonokok enfeksiyonlarındaki toksisite daha çok LOS'un endotoksik etkilerine bağlıdır.

3-Dış Membran Protein Bileşenleri:

3.a. Protein I: Hücre duvarı birkaç protein içerir. Dış membran ağırlığının %60'ını protein oluşturur. Protein I'in moleköl ağırlığı ile *N.gonorrhoeae*'nin neden olduğu hastalığın tipi arasında bağlantı bulunmuştur. Düşük moleköl ağırlıklı Protein I içeren *N.gonorrhoeae* suşları serumun öldürücü etkisine dirençlidir ve yaygın hastalık yaparlar. Yüksek moleköl ağırlıklı Protein I içerenler genellikle semptomatik genital enfeksiyonlar yaparlar.

3.b. Protein II: Bu proteini içeren kökenler opak koloni yaparlar. *N. Gonorrhoeae* kökenlerinin birbirlerine ve hücre yüzeyine yapışmasında rol oynar.

3.c. Protein III: Protein I ile por oluşumunda rol alır. IgG blokan antikorlarının esas bağlanma bölgesini oluşturur.

3.d. Protein H8: Aşı geliştirme çalışmalarında yararlanılabilecek yapılardır. *N. gonorrhoeae* ve *N.menengitidis*'te görülürken diğer neisseria türlerinde bulunmazlar (27).

2.1.3.2.4. Epidemiyolojik Özellikler

Gonore ABD'de bildirilen enfeksiyon hastalıkları arasında ilk sırayı alır ve gerçek rakamların bildirilenin iki katı olduğu düşünülmektedir. 1955'ten 1970 sonlarına kadar devamlı bir artış göstermiştir. Son yıllarda görülme sıklığında azalma vardır. Bunun nedeni korunma ve antibiyotiklerin rutin kullanımının artmasıdır. Gonore sıklığı çeşitli gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. 24 yaş altı, çok eşli, korunma yöntemleri uygulamayan, alt gelir grubundan, bekâr, fahişe 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. *N.gonorrhoeae* ana bulaşma yolu olan her türlü cinsel ilişki dışında; cinsel taciz, doğum sırasında infekte anneden

maternal yol ile de bulaşır. Gonore'nin infekte kadından erkeğe tek cinsel ilişki ile bulaşma oranı %35, infekte erkekten kadına tek cinsel ilişki ile geçme oranı %50-60 olarak bildirilmiştir. Taşıyıcıların saptanması ve uygun tedavi en önemli mücadele yöntemidir (27,34).

2.1.3.2.5. Laboratuvar Tanısı

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. 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 ancak daha konforlu olması sebebi ile tercih sebebi olduğu bildirilmiştir. Bu materyallerden hem gonokoklar için özel besiyerine ekim yapılır, hem de 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. *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. 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'den kısa bir süre önce onay alan bir NAA bazlı tanı testinin sensitivitesi, endoservikal örnekler için %89-97; vulvo-vajinal örnekler için % 90-95 ilk idrar içinde % 65-93 olduğu bildirilmiştir (26,33). Junyong Fang ve ark (36) adolesanlar üzerinde çalışmışlardır. 342 adolesan kadın çalışmaya alınmış ilk akım idrar ve servikal swab karşılaştırılmıştır. *N gonorrhoea* saptamada servikal swap %100 ilk akım idrarda ise %88.6 olarak bulunmuştur. Endoservikal örnek alınamayan olgularda ilk akım idrar örneğinin kullanılabileceği belirtilmiştir. Kerndt ve

ark. (37) yaptıkları çalışmada 1129 hasta örneği PCR ile çalışılmış *N gonorrhoea* için ilk akım idrar ve servikal swab örneklemelerinde her ikisinde de %100 bulunduğunu bildirmişlerdir.

2.1.3.2.6.Korunma ve Kontrol

Prezervatif kullanımı, diğer cinsel temasla bulaşan hastalıklarda olduğu gibi korunmada önemlidir. Hastalığın kontrolünde özellikle risk grubundakilerin asemptomatik taşıyıcılık açısından rutin olarak taranması, uygun tanı yöntemlerinin kullanılması, uygun antibiyotik seçimi, partner tedavisi ve tüm bunların uygulanabilmesi için halkın eğitimi çok önemlidir (38).

2.1.3.3. *Mycoplasma genitalium*

2.1.3.3.1. Epidemiyoloji

Mikoplazmalar insanda kolonize olarak bulunan fırsatçı patojenlerdir. Yenidoğanlar genital mikoplazmalar ile doğumda kolonize olurken bu durum sezaryen durumlarında gerçekleşmez. Anneden bebeğe doğumda *M. genitalium* geçişi nadirdir. Kolonizasyon 2 yaşından sonra sona erer ya da kız çocuklarında devam eder (39). Amerika ve Avrupa ülkeleri için genital mikoplazma kolonizasyonu 50 yaşın altındakiler için 1/2 -1/3 oranında değişmektedir. Mikoplazmaların genital kolonizasyon sıklığı puberte sonrasında cinsel ilişkinin varlığı, yaş, ırk, mensturasyon, menopoz cinsel eş sayısı ve sosyoekonomik duruma bağlı değişebilir (40).

2.1.3.3.2. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

Mikoplazmalar, Mollicutes sınıfından *Mycoplasmatales* takımının *Mycoplasmataceae* ailesine aittir. Doğada, insanda ve hayvanda bulunabilir. Görünüm bakımında pleomorfik yapıya sahiptirler. Hücre duvar sentez yetenekleri olmadığından dolayı L-formlarına benzemelerine rağmen L- formlarının aksine hücre duvarında sterol bulundururlar. Fakültatif anaerob (zorunlu aerob olan *M. pneumoniae* hariç), hareketsiz ve kapsülsüzdürler. Hücre duvarları bulunmadığından dolayı gram boyanamazlar. Karanlık saha ve faz kontrast mikroskopisi ile görüntülenebilirler (41). Hücre membranındaki sterolü oluşturma ihtiyaçlarından dolayı genel besiyerinde

üretilemezler. Besiyerlerinde %20-30 oranında serum veya sterol, pepton ve kalp infuzyonu gibi zenginleştirici maddeler bulunmalıdır. Besiyerlerinde sahanda yumurta görünümünde koloniler oluşturlar (39).

2.1.3.3.3. Patojenite ve Antijenik Yapı

Mikoplazmalar yüzeysel enfeksiyon yaptıkları için en önemli virülans faktörleri adezyon proteinleridir. *M.hominis* P50 ve P100, *M. genitalium* MpPa proteinine sahiptir. MpPa proteinini kodlayan gendeki homolog tekrarlayan element protein varyasyonuna katkıda bulunmaktadır. Bunun dışında hücre boyutları çok küçük olduğundan dolayı konağın savunma mekanizmasından iyi saklanır. Hücre duvarları bulunmadığı için esnektirler ve konak hücreyle kolay ilişkiye girerler. Metabolik etkinliklerinden dolayı ortaya çıkan hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri konak hücreye zarar verir. Bu bakteriler hücre içi yaşadıklarından dolayı konak savunmasından kolaylıkla kaçabilirler ve bazı antimikrobial ajanlardan korunabilmektedirler (42).

2.1.3.3.4. Klinik Tablo

Mikoplazmalar başlıca solunum sitemi ve genitoüriner sitem enfeksiyonlarına yol açarlar. Genital mikoplazmalar bartholin absesi, vajinit, servisit, PID, prostatit, epididimit gibi enfeksiyonlara neden olurlar (39).

M. genitalium enfeksiyonlarının kadınlardaki klinik bulguları üretrit, endometrit, müköpürülen servisit veya salpenjittir. *M. genitalium*'un sıklıkla PID'e neden olduğu gösterilmiş ve gebelerde spontan preterm doğumla ilişkili olduğu bildirilmiştir *M.genitalium* erkeklerde non gonokoksik üretrit'e (NGU) neden olmaktadır. NGU olgularının yaklaşık %10-35'inde saptanır. Aynı zamanda balanopostite (glans penis ve prepusiumun enfeksiyonu) neden olur (41).

Genital mikroorganizmalar genital kanalda bulunabildiklerinden dolayı gerçek enfeksiyon etkeni olduklarını saptamak zordur. Bu yüzden üremelerinin yanı sıra antikor yanıtının ölçülmesi ve antibiyotik tedavisine klinik yanıtının olması gibi ölçütlere de bakılması gerekmektedir (41).

2.1.3.3.5. Laboratuvar tanı

Genital mikoplazmalarda enfeksiyonun bulunduğu bölgeye göre; üretral akıntı, vajinal ve servikal sürüntü, idrar, endometrium biyopsisi, amniyon sıvısı prostat sıvısı gibi klinik örnekler alınır (43). Sürüntü örnekleri alüminyum veya plastik saplı dakron eküvyonlarla alınmalıdır. Alınan örnekler uygun transport besiyerine alınmalı ve hemen ekimi yapılmalıdır. Mikoplazmaya özel transport besiyerleri % 10-20 at serumu fetal sığır serumu gibi mikoplazma tarafından metabolize edilen substratlar içermelidir. Aynı zamanda bakteriyel ve fungal kontaminasyonu önlemek için antibakteriyel ve antifungal ajanlar da eklenmelidir.

Kültürde %20 at serumu ve %10 maya ekstresi içeren sığır kalp infüzyon buyyon kullanılır. Örnekler floralı bölgelerden alındığı için içerisine antibakteriyel ve antifungal de eklenebilir. Mikoplazmalar sıvı besiyerlerinde bulanıklık oluşturmaları için sıvı besiyerlerine renk indikatörü olarak fenol kırmızısı eklenir. Mikoplazma kolonileri katı besiyerinde sahanda yumurta görünümü oluştururlar (44).

M. genitalium inkubasyonu 1- 2 ay gibi uzun bir süredir ve izolasyonu güçtür. Bu yüzden tanısında kültüre ek olarak PCR yöntemlerinden de yararlanılır (45). PCR yönteminin, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olmasının yanı sıra antibiyotik direnç ve virülans genleri de araştırılabilir. PCR ile maliyetinin yüksek olması, kontaminasyon ve inhibitörlerin varlığı gibi problemler yöntemin rutin laboratuvarlarda yer almasını engellemektedir (46).

2.1.3.4. HHV-1, HHV-2

2.1.3.4.1. Epidemiyoloji

HSV-1 ve HSV-2 tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin rekürren HSV enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır. Virüsün tek doğal kaynağı insandır. Virüs içeren salgı ve dokularla yakın temas sonucu bulaş gerçekleşir. HSV-1 oral, HSV-2 genital temas sonucu bulaşsa da bunun tam tersi de olabilir. Ağız çevresindeki deri ve mukozadaki enfeksiyonların %70-90'ında HSV-1 saptanırken genital herpes lezyonlarının %70-90'ında HSV-2 saptanmıştır (47,48).

Yetişkinlerin %90'ında HSV-1 antikorları bulunmaktadır. HSV-1 enfeksiyonları sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha fazladır. Çocuklar için enfeksiyon kaynağı diğer aile bireyleridir (47,48).

HSV-2 cinsel temas sonucu yayılım gösterir. ABD de 40-60 milyon kişinin HSV-2 ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Türkiyede yapılan çalışmalarda sosyoekonomik düzeyi düşük olan kadınlarda virüs pozitivitesi %7.7, genelevde çalışanlarda %6 olarak bulunmuştur (47,48).

2.1.3.4.2. Genel Özellikleri

HSV, 120-200 nm çapında Herpesviridae ailesinin *alfaherpesvirinae* alt ailesine ait DNA virüsüdür. HSV-1 ve HSV-2 olmak üzere iki alt tipi vardır. Viral genom 10^6 moleküler ağırlıkta çift sarmallı çizgisel DNA molekülüdür (47).

HSV-1 ve HSV-2 elektron mikroskopunda dört yapısal elemana sahip olduğu gözlenmiştir. En içteki DNA ikozahedral simetride bir kapsid ile çevrelenmiş olup kapsid ise tegument tabaka ile sarılmıştır. Bu yapı viral transkripsiyonu başlatmada rol alır. Dış zarf virüsle enfekte hücrenin zarından köken alır ve etere duyarlıdır. Zarf üzerinde glikoproteinlerden oluşmuş dikensi çıkıntılar mevcuttur, bunlar antijenik özelliğe sahiptir.

HSV'ler -70°C de uzun zaman yaşayabilir, oda ısısında stabil değildir, nemli ısı ile 52°C de, kuru ısı ile 90°C de 30 dakikada inaktif olur (47).

HSV hücre kültürlerinde ürerler. Hücre kültürleri; tavşan böbrek hücresi, HeLa, Hep-2, Vero hücreleri ve insan amniyon hücrelerinden hazırlanır. HSV-1 ve HSV-2' nin üremeleri sırasında birçok antijen meydana gelir, bunların bir kısmı ortak bir kısmı tipe özgüdür (47).

2.1.3.4.3. Patogenez ve Klinik Özellikler

HSV-1 ve HSV-2 patogenezindeki mekanizmalar benzer şekildedir. Her ikisi de mukoepitelyal hücreleri enfekte ederler ve giriş yerlerinde enfeksiyon oluştururlar. Virüs enfekte ettiği hücrede sitopatolojik etkilere sebep olur daha sonra o bölgeyi innerve eden nöronlarda latent olarak kalır. Hücrelerde sitopatolojik olarak balonlaşma

ve dejenerasyon görülür. Bu hücreler amitotik olarak bölünürler ve çok çekirdekli dev hücrelere dönüşürler. Hücre içinde A tipi Cowdry intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşur, bunlar yeni sentezlenen viral DNA elemanlarıdır ve bazofilik özelliktedir (49,50).

HSV-1 ve HSV-2 primer enfeksiyonlara ve latent kaldıkları için tekrarlayan enfeksiyonlara neden olurlar. HSV-1 primer enfeksiyonları sıklıkla orofaringeal hastalık, keratokonjunktivit, deri enfeksiyonları, ensefalit ve neonatal herpestir. Nadir de olsa genital herpesse neden olur. HSV-2 primer enfeksiyonları genelde genital herpestir. Primer genital herpes enfeksiyonları şiddetli seyreder, erkeklerde glans peniste, kadınlarda vulva, vajen ve servikste veziküloülseratif lezyonlarla karakterizedir. Leayonlar çok ağrılıdır sıklıkla inguinal lenfadenopati bulunabilir. Tekrarlayan genital herpes enfeksiyonları hafif geçirilir ve az sayıda vezikül oluşur (59).

2.1.3.4.4. Laboratuvar Tanı

Deri ve mukoza lezyonlarından yapılan kazıntı örneklerinin Giemsa ile boyanmasında çok çekirdekli dev hücre varlığı HSV varlığını gösterir. Virüs izolasyonunda genellikle hücre kültürleri, embriyonlu yumurta ve tavşan korneası kullanılır. İzolasyon için kullanılan materyaller deri ve mukozadaki lezyonlar, konjunktiva, boğaz çalkantı suyu ve dışkı olabilir. Primer enfeksiyonlarda 3 hafta süreyle boğazda ve dışkıda bulunur. Virüse karşı oluşan antikorlar nötralizasyon, immunofloresans ve enzimli immunotestlerle araştırılabilir. Primer enfeksiyonda antikorlar 4-7 gün sonra oluşurlar ve 2-4 haftalarda en yüksek düzeye ulaşırlar. Serolojik testlerin tanısallık değeri HSV-1 ve HSV-2 ortak antijen taşıdıkları için sınırlıdır. Bu ayırım için günümüzde immüno blotting yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin yanı sıra HSV DNA araştırılmasına yönelik PCR yöntemleri de kullanılmaktadır (51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hasta Grupları

Çalışmaya Ocak-Mart 2019 döneminde Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ve Üroloji kliniğine akıntı şikayeti ile başvuran ve fizik muayenede akıntı saptanan, 81 kadın hasta, 19 erkek hasta dahil edilmiştir. Toplamda 100 hasta çalışma kapsamında değerlendirilmiş olup hastalardan alınan akıntı örnekleri cinsel yolla bulaşan etkenlerin araştırılması için çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Gaziantep Üniversitesi Etik Kurul izni alınmıştır. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir (Proje No: TF.UT.18.33).

3.1.2. Örneklerin Alınması ve Taşınması

Kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı olacak şekilde aşağıda tanımlandığı şekilde örnekler alındı.

Kadın Hasta:

Örneklerin alınması: Örnekler alındığı sırada hastaların aktif menstrual siklusa olmamalarına, ayrıca endoservikal örnek alınırken analjezik, antiseptik ve lumbrikanların kullanılmamasına dikkat edildi. Ilık su ile nemlendirilmiş spekulum takılıp kanalın ağzındaki mukus temizlendikten sonra, digene HC2 DNA Collection Device swab (QIAGEN, GERMANY) ile 2 cm kadar kanala girildi, eküvyona rotasyon yaptırılarak 5-10 sn. bu bölgede tutuldu. Vajinal mukozaya değdirilmeden çıkartılıp, besiyerine yerleştirildi, eküvyonun üstte kalan kısmı kırılıp, eküvyon içinde kalacak şekilde tüpün ağzı sıkıca kapatıldı.

Erkek Hasta:

Örneklerin alınması: Üretral örnek alımı sırasında, hastanın son 1 saat içerisinde idrar yapmamış olmasına dikkat edildi. Üretral örnek, digene HC2 DNA Collection Device swab (QIAGEN, GERMANY) üretra içine 2-3 cm kadar sokulup 2-3 kere rotasyon hareketi yapıldıktan sonra alınarak besiyerine yerleştirildi, eküvyonun üstte kalan kısmı kırılıp, eküvyon içinde kalacak şekilde tüpün ağzı sıkıca kapatıldı.

Örneklerin Taşınması: Toplanan örnekler mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ve bekletilmeden oda ısısında laboratuvara ulaştırıldı (< 1 saat).

3.1.3. Mikroorganizmaların DNA İzolasyonu

Laboratuvara ulaştırılan sürüntü örneklerinde mikroorganizmaların izolasyonu, bekletilmeden ticari kitin (EZ1 Virüs Mini Kit v2.0 İzolasyon kiti, Germany) önerileri doğrultusunda yapıldı. Ekstrakte edilen DNA'lar çalışılncaya kadar -20 °C'de buzdolabında muhafaza edildi.

3.1.4. Multipleks RealTime PCR

Çalışmada Multipleks Realtime PCR için (Fast Track Diagnostic Vaginal Swab, Luxembourg) kiti kullanılmıştır. Kit içeriği Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. FTD Vaginal Swab Multipleks Real Time Kiti İeriği

	İçindekiler	FTD-12.1-32	FTD 12.1-64
URscreen PP	C.trachomatis, N.gonorrhoeae, M.genitalium ve IC için Primer / Prob karışımı	1 x 48 µl	2 x 48 µl
GenUIc PP	HSV1 ve HSV2, T.pallidum ve IC için Primer / Prob karışımı	1 x 48 µl	2 x 48 µl
URETH PC1	C.trachomatis, N.gonorrhoeae ve M.genitalium için plazmidleri içeren pozitif kontrol	1 x 150 µl	2x 150 µl
GenUIc PC2	HSV1 ve HSV2 ve T.pallidum için plazmidleri içeren pozitif kontrol	1 x 150 µl	2 x 150 µl
NC	Negatif kontrol	1 x 2000 µl	1 x 4000 µl
IC	İnternal kontrol	1 x 128 µl	2x 128 µl
Enzim	25x RT-PCR Enzim karışımı (Fast-track mastermix)	1 x 64 µl	2 x 64 µl
Buffer	2x RT-PCR Buffer (Fast-track mastermix)	1 x 800 µl	2 x 800 µl

PP = primer ve prob, IC = internal kontrol, PC = pozitif kontrol, NC = negatif kontrol.

3.1.5. Thermocycler'ın Programlanması

3.1.5.1. Multipleks PCR Döngüsü

50°C'de 15 dakika (cDNA)

94°C'de 1 dakika (Denatürasyon)

40 döngü: 94°C'de 8 saniye (Denatürasyon)

60°C'de 1 dakika (Bağlanma ve Uzama)

3.1.6. Cihazlar

Çalışmada Soğutmalı Santrifüj, QIAGEN EZ1® Advanced İzolasyon robotu (Hombrechtikon, Switzerland), ve QIAGEN Rotor-Gene (Hilden, Germany) termal döngü cihazı kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

Servisit ve üretritli hastalardan alınan akıntı örnekleri QIAGEN EZ1® Advanced İzolasyon robotunda (Hombrechtikon, Switzerland) EZ1 Virüs Mini Kit v2.0 İzolasyon kiti (Hilden, Germany) ile izolasyonları yapıldıktan sonra Fast Track Diagnostics (Luxembourg) Multipleks RealTime PCR kiti kullanılarak Rotor-Gene (Hilden, Germany) cihazında araştırılacak etkenlerin saptanması sağlanmıştır.

3.2.1. Mikroorganizmaların İzolasyonu

1. Cihaz ile birlikte sağlanan EZ1 Advanced Virus Card v2.0 işletim protokol kartı cihaz kapalı konumda iken ön yüzdeki haznesine ok yönünde yerleştirildi.
2. Cihaz ile birlikte kullanıcıya sunulan EZ1 Virus Mini Kit v2.0 İzolasyon kit kutusu, depolandığı 15–25°C sıcaklıktaki yerinden alınarak, kullanım için hazırlandı.
3. İzolasyon kiti ile birlikte kullanıcıya sağlanan Carrier RNA, liyofilize halde ve kullanılmadan önce sulandırılması gerekmektedir. Bunu yapmak için, yine kit ile birlikte sunulan Elution Buffer'dan (Mor Kapaklı Tüplerde), Carrier RNA içeren (Kırmızı Kapaklı Tüpte) tüp içerisine 310 µl. Pipetlendi ve kullanılacak kadar kısmı aliquotlara ayrılıp -20°C'de muhafaza edildi.
4. Daha sonra, Buffer AVE'dan (Mor Kapaklı) 50 µl/Örnek, hazırlanan RNA stok solüsyondan (Kırmızı Kapaklı) 7 µl/Örnek, ve Internal Kontrol'den (Yeşil Kapaklı) 3 µl/Örnek alınarak, hasta sayısı kadar hazırlanan 1,5 ml'lik tüplere sırasıyla dağıtılarak her bir örnek için karışım hazırlanır.

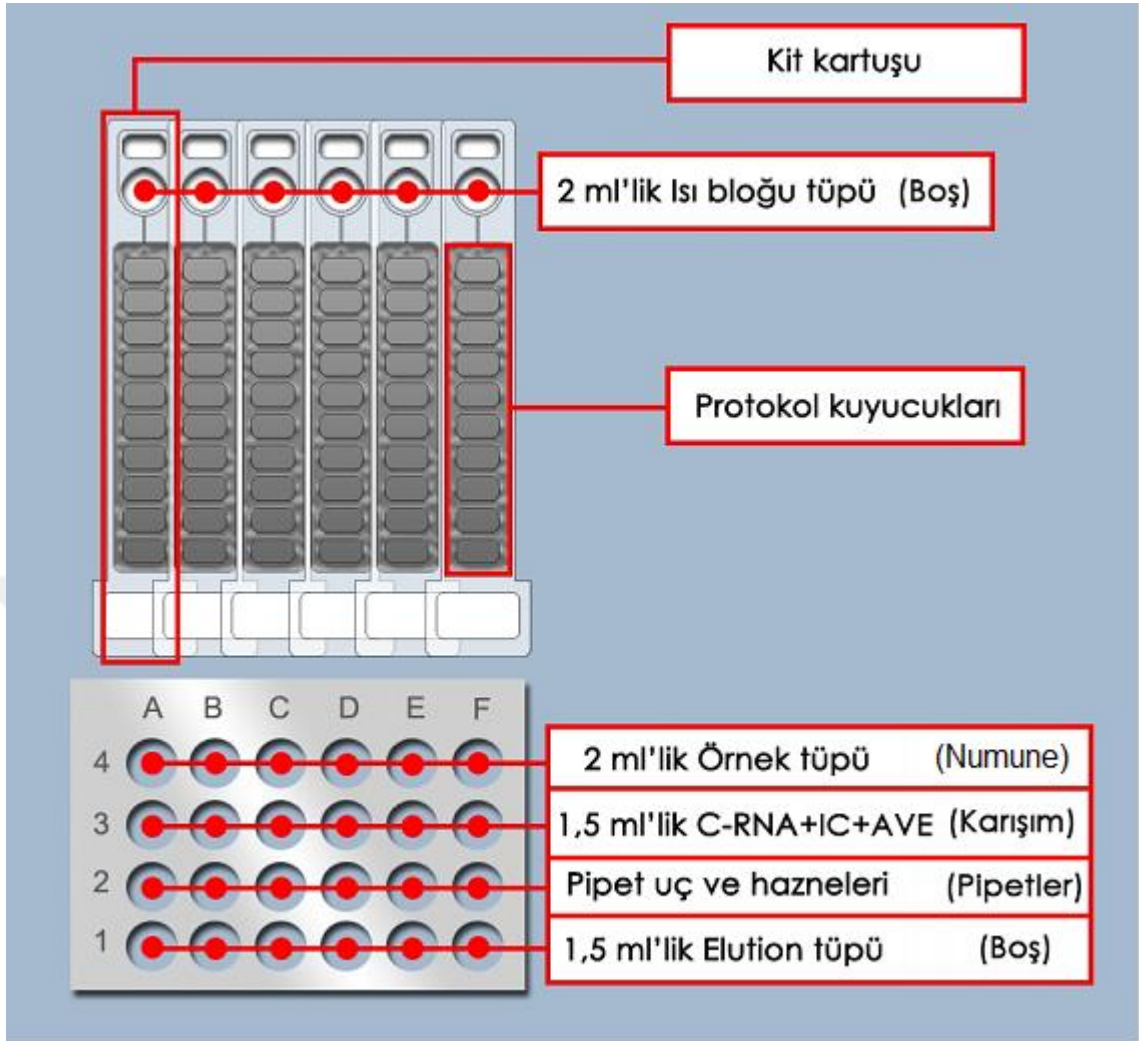
Örnekler ve Bileşenlerin Cihaza Yüklenmesi

1. Kit kartuşlarından çalışılacak örnek sayısı kadar (1-6) çıkartılıp, kartuşun arka kısmındaki boş pozisyona 2 ml'lik boş tüp yerleştirildi.
2. Kartuş rack'ındaki uygun pozisyonlara, rack üzerindeki yerlerine ok yönünde itilerek yerleştirildi.

3. Daha sonra, kullanıcının örnekler ile diğer bileşenleri yüklediği çalışma rack'ının yüklenmesine başlandı. Çalışma rack'ı, cihaz içerisinden çıkarılarak örnek sayısı kadar kolon aşağıdaki şekilde yüklenip, hazırlandı.

1 örnek ile çalışılacağı varsayımına göre;

- Çalışma rack'ının A-1 (B-1, C-1, D-1, E-1 ve F-1) pozisyonuna; 1,5 ml'lik boş tüp yerleştirildi.
- A-2 (B-2, C-2, D-2, E-2 ve F-2) pozisyonuna; Pipet Uçları ve uçları tutan hazneler yerleştirildi.
- A-3 (B-3, C-3, D-3, E-3 ve F-3) pozisyonuna; 60'ar µl hazırlanılan C-RNA Buffer AVE ve Internal Control (IC) karışımını içeren 1,5 ml'lik tüpler yerleştirildi.
- A-4 (B-4, C-4, D-4, E-4 ve F-4) pozisyonuna; 400 µl'lik digene HC2 DNA Collection Device swab (QIAGEN, GERMANY) ile alınan sürüntü örneği içeren 2 ml'lik tüpler yerleştirildi.



Şekil 1. Rakların hazırlanması ve yüklenmesi

4. Hazırlanılan Kartuş Rack'ı ve Çalışma Rack'ı cihaz içerisindeki uygun pozisyonlara yerleştirilerek, çalışma alanının kapağı kapatıldı.

Cihazın İşletilmesi

1. Cihazın yüklenmesi, yukarıda anlatılan basamaklar uygulanarak yapılabileceği gibi, EZ1®Advanced robotunun ekranındaki yönergeler izlenerek de bu işlem yapılabilir.

Bunun için;

2. EZ1®Advanced İzolasyon Robotu, arka kısmındaki açma-kapama butonundan açıldı.
3. “START” butonuna basılarak, EZ1Virus protokolü başlatıldı.
4. Ekrandaki yönergeler izlenerek yüklemeler yapıldı ve çalışmanın bitmesi beklendi.
5. Çalışmanın bitmesinin ardından, cihaz ekranında “Protocol Finished!” yazar, ve eğer çalışmanın başında seçilmişse, “ENT” tuşuna basılarak Rapor dosyası hazırlanır.

3.2.2. Multipleks RealTime PCR

Tablo 2. PCR’da kullanılan PPmix Miktarları ve Hazırlanışı

Reaksiyon Sayısı		1	9	32	64
FTD-12.1-32/64	Buffer	12.5 µl	112.5 µl	400 µl	800 µl
	PPmix	1.5 µl	13.5 µl	48 µl	96 µl
	Enzyme	1 µl	9 µl	32 µl	64 µl
	Toplam	15 µl	135 µl	480 µl	960 µl

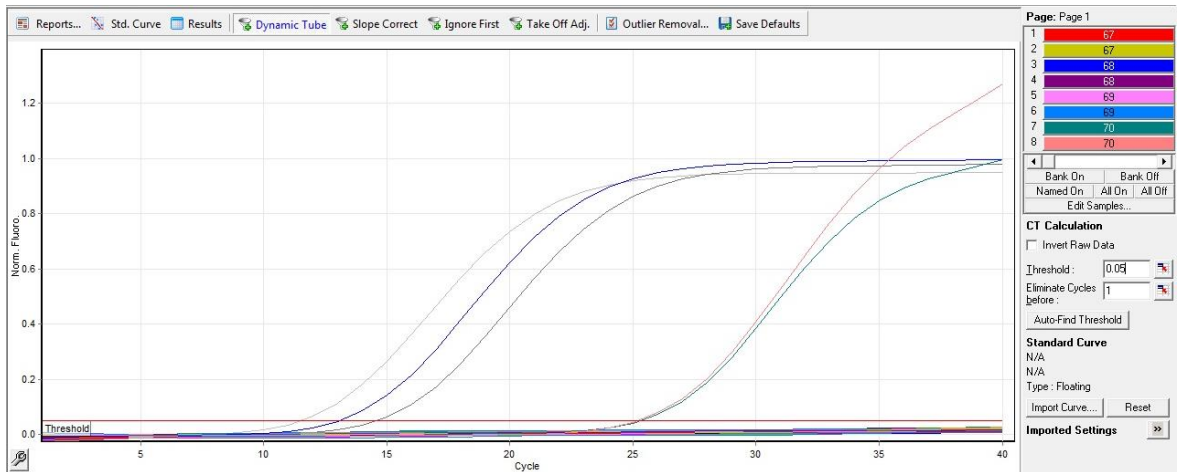
1. ABI® 7500 ile uyumlu bir 96 kuyucuklu plate alındı
2. Master mix karışımından (URscreen PP) 15 µl kuyucuklara pipetlendi.
3. Master mix karışımından (GenUlx PP) 15 µl kuyucuklara pipetlendi.
4. Ekstrakte edilen numunelerden, ekstrakte edilen negatif kontrolden ve pozitif kontrolden 10 µl eklendi. Her bir çalışmanın negatif ve pozitif kontrol içermesine dikkat edildi.
5. Yukarı ve aşağı doğru pipetleyerek iyice karıştırıldı
6. Plate ABI optik adeziv film ile kapatıldı
7. Plate hafifçe vortekslendi ve kısa bir süre sonra santrifüjlendi.
8. Plate ABI®.7500’e kondu

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Sample 1 -VS1	Sample 1 -VS2										
B	Sample 2 -VS1	Sample 2 -VS2										
C	Sample 3 -VS1	Sample 3 -VS2										
D	Sample 4 -VS1	Sample 4 -VS2										
E	Sample 5 -VS1	Sample 5 -VS2										
F	Sample 6 -VS1	Sample 6 -VS2										
G	PC- VS1	PC- VS2										
H	NC- VS1	NC- VS2										

Şekil 2. PPMix'in, DNA'ların ve Kontrollerin PCR Tüplerine Dağıtılma Şekli

3.2.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

Sonuçlar üretici firmanın önerileri doğrultusunda ve boyaların türüne göre **kalitatif** olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 3. Ham Dataların Değerlendirilmesi

1. Green (Yeşil) kanalı seçildi, sınır değeri (threshold) 0,03'e ayarlandı ve sonuçlar değerlendirildi.
2. Yellow (Sarı) kanalı seçildi, sınır değeri (threshold) 0,03'e ayarlandı ve sonuçlar değerlendirildi.
3. Orange (Turuncu) kanalı seçildi, sınır değeri (threshold) 0,03'e ayarlandı ve sonuçlar değerlendirildi.
4. Red (Kırmızı) kanalı seçildi, sınır değeri (threshold) 0,03'e ayarlandı ve sonuçlar değerlendirildi.
5. Pozitif ve Negatif kontrollerin sonuçları kriterlerine uygun çıktıdır
6. Her hastanın internal kontrolleri çalışıldı

Tablo 3. Ppmix'lerin (URscreen, GenUic) Kanallara Göre Değerlendirilmesi

PP mix	Patojen	Boya	Tespit Dalga boyu (nm) *
URscreen	N.gonorrhoeae	Yeşil (Green)	520
	M.genitalium	Sarı (Yellow)	550
	C.trachomatis	Turuncu (Orange)	610
	IC(MCMV)	Kırmızı (Red)	670
GenUic	HSV1	Yeşil (Green)	520
	HSV2	Sarı (Yellow)	550
	IC(MCMV)	Turuncu (Orange)	610
	T.pallidum	Kırmızı (Red)	670

3.2.4. Verilerin Analizi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) Paket Programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ($\pm$) ve yüzde dağılımlar verilmiştir. Parametrelere ilişkin karşılaştırmalarda Ki-Kare analizi (Cross Tabs-Chi Square) kullanılmış olup elde edilen sonuçlar %95 ($p<0.05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında değerlendirilen toplam 100 hastadan 81'i (%81) kadın iken 19'u (%19) erkekti. (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı

		n	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	81	81.0
	Erkek	19	19.0
	Toplam	100	100.0

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların yaşları 18-46 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 34.18 ± 7.35 olarak hesaplanmıştır. Hastalardan 63'ü (%63) 25-39 yaş arasında iken 26'ı (%26) 39-46 yaş grubunda, 11'i de (%11) 15-24 yaş arasındaydı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların yaşa göre dağılımı

		n	Yüzde (%)
Yaş	15-24	11	11,0
	25-39	63	63,0
	39-46	26	26,0
	Toplam	100	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 92'si (%92) evli iken 8'i(%8) ise bekardı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların medeni duruma göre dağılımı

		n	Yüzde (%)
Medeni Durum	Evli	92	92.0
	Bekar	8	8.0
	Toplam	100	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 55'i (%55) üç ve daha fazla sayıda yaşayan çocuğa sahip iken 20'si(%20) iki çocuğa, 15'i (%15) bir çocuğa sahip olup 10 (%10) hastanın ise yaşayan çocuğu yoktu (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların yaşayan çocuğa sahip olma durumuna göre dağılımı

		N	Yüzde (%)
Yaşayan Çocuk Sayısı	1 Çocuk	15	15.0
	2 Çocuk	20	20.0
	3 ve daha fazla çocuk	55	55.0
	Çocuk yok	10	10.0
	Toplam	100	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 20'si (%20) sigara kullanmakta iken 80'i (%80) ise sigara kullanmıyordu (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların sigara kullanma durumuna göre dağılımı

		n	Yüzde (%)
Sigara Kullanımı	Yok	80	80.0
	Var	20	20.0
	Toplam	100	100.0

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalardan yalnızca ikisinde (%2) infertilite vardı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların infertilite durumuna göre dağılımı

		n	Yüzde (%)
İnfertilite	Yok	98	98.0
	Var	2	2.0
	Toplam	100	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında (%100) akıntı, 52'sinde (%52) kaşıntı, 59'unda (%59) dizüri vardı (Tablo 10).

Tablo 10. Semptomların varlığına göre hastaların dağılımı

	Var n(%)	Yok n(%)
Akıntı	100 (100.0)	0 (0.0)
Kaşıntı	52 (52.0)	48 (48.0)
Dizüri	59 (59.0)	41 (41.0)

Çalışma kapsamında değerlendirilen kadın hastaların 24'ünde (%29.6) abortus hikayesi 45'inde (%55.6) abdominal ağrı vardı (Tablo 11).

Tablo 11. Abortus ve abdominal ağrı varlığına göre dağılımı

	Var n(%)	Yok n(%)
Abortus	24 (29.6)	57 (70.4)
Abdominal Ağrı	45 (55.6)	36 (44.0)

Yapılan çalışma neticesinde kadın hastaların ikisinde (%2.5) *C.trachomatis*, birinde (%1.2) HSV-2, erkek hastaların ise birinde (%5.3) *C.trachomatis* birinde (%5.3) *M.genitalium*, birinde (%5.3) *M.genitalium* + *C.trachomatis*, üçünde (%15.8) *N.gonorrhoeae*, birinde (%5.3) ise *N.gonorrhoeae* + *C.trachomatis* tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Cinsiyete göre etkenlerin dağılımı

			Cinsiyet		Toplam
			Kadın	Erkek	
PCR	Etken Tespit Edilemeyen	n	78	12	90
		%	96.3	63.2	90.0
	<i>C.trachomatis</i>	n	2	1	3
		%	2.5	5.3	3.0
	<i>M.genitalium</i>	n	0	1	1
		%	.0	5.3	1.0
	<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	0	1	1
		%	.0	5.3	1.0
	HSV-2	n	1	0	1
		%	1.2	.0	1.0
	<i>N.gonorrhoeae</i>	n	0	3	3
		%	.0	15.8	3.0
	<i>N.gonorrhoeae</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	0	1	1
		%	.0	5.3	1.0
Toplam		n	81	19	100
		%	100.0	100.0	100.0

Yapılan çalışmadan elde edilen verilerin analizi neticesinde 15-24 yaş grubundaki hastaların sekizinde (%72.7) herhangi bir etkene rastlanmamış iken üç kişiden birinde (%9.1) *C.trachomatis*, birinde (%9.1) HSV-2, birinde de (%9.1) *N.gonorrhoeae* + *C.trachomatis* tespit edilmiştir. 25-39 yaş grubundaki 66 hastanın 58'inde (92.1) herhangi bir etkene rastlanmamış iken sekiz hastanın birinde (%1.6) *C.trachomatis*, birinde (%1.6) *M.genitalium*, üçünde de (%4.8) *N.gonorrhoeae* saptanmıştır. 39-46 yaş grubundaki toplam 26 hastanın 24'ünde (%92.3) etken saptanmamış olup diğer iki hastanın birinde (%3.8) *C.trachomatis*, birinde de (%3.8) *M.genitalium* + *C.trachomatis* tespit edilmiştir. (Tablo 13). Yaş grupları ile etken dağılımı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p:0.023).

Tablo 13. Yaşa göre etkenlerin dağılımı

			Yaş			Toplam
			15-24	25-39	39 üzeri	
PCR	Etken Tespit Edilemeyen	n	8	58	24	90
		%	72.7	92.1	92.3	90.0
	<i>C.trachomatis</i>	n	1	1	1	3
		%	9.1	1.6	3.8	3.0
	<i>M.genitalium</i>	n	0	1	0	1
		%	.0	1.6	.0	1.0
	<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	0	0	1	1
		%	.0	.0	3.8	1.0
	HSV-2	n	1	0	0	1
		%	9.1	.0	.0	1.0
	<i>N.gonorrhoeae</i>	n	0	3	0	3
		%	.0	4.8	.0	3.0
	<i>N.gonorrhoeae</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	1	0	0	1
		%	9.1	.0	.0	1.0
Toplam		n	11	63	26	100
		%	100.0	100.0	100.0	100.0

Yapmış olduğumuz çalışmaya dahil edilen hastaların medeni durumlarına göre etkenlerin dağılımı Tablo 14’de görülmektedir. Buna göre evli olan 92 hastanın 85’inde (%92.4) herhangi bir etken saptanmamış iken ikisinde (%2.2) *C.trachomatis*, birinde (%1.1) *M.genitalium*, birinde (%1.1) *M.genitalium* + *C.trachomatis*, birinde (%1.1) HSV-2, 2’sinde (%2.2) *N.gonorrhoeae* tespit edilmiştir. Bekar olan 8 hastanın 5’inde (%62.5) herhangi bir etken saptanmamış olup üç hastanın birinde (%12.5) *C.trachomatis*, birinde (%12.5) *N.gonorrhoeae*, birinde de (%12.5) *N.gonorrhoeae* + *C.trachomatis* tespit edilmiştir. *C.trachomatis* saptanan hasta kadın olup diğerleri erkektir. Medeni durum ile etken dağılımı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0.007).

Tablo 14. Medeni duruma göre etkenlerin dağılımı

			Medeni_Durum		Toplam
			Evli	Bekar	
PCR	Etken Tespit Edilemeyen	n	85	5	90
		%	92.4	62.5	90.0
	<i>C.trachomatis</i>	n	2	1	3
		%	2.2	12.5	3.0
	<i>M.genitalium</i>	n	1	0	1
		%	1.1	.0	1.0
	<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	1	0	1
		%	1.1	.0	1.0
	HSV-2	n	1	0	1
		%	1.1	.0	1.0
	<i>N.gonorrhoeae</i>	n	2	1	3
		%	2.2	12.5	3.0
	<i>N.gonorrhoeae</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	0	1	1
		%	.0	12.5	1.0
Toplam		n	92	8	100
		%	100.0	100.0	100.0

Yapmış olduğumuz çalışmada 1 çocuğu olan 15 hastanın hiçbirinde etken saptanmamışken (%0), 2 çocuğu olan 20 hastanın yalnızca birinde (%5.0) *N.gonorrhoeae*+*C.trachomatis*, 3 ve daha fazla çocuğu olan 55 hastanın üçünde (%5.5) *C.trachomatis*, ikisinde (%3.6) *N.gonorrhoeae*, birinde (%1.8) *M.genitalium*, birinde (%1.8) *M.genitalium* + *C.trachomatis*, birinde (%1.8) HSV-2 tespit edilmiştir. Çocuğu olmayan 10 hastanın birinde (%10) *N.gonorrhoeae* tespit edilmiştir.(Tablo 15). Yaşayan çocuk sayısına göre etkenlerin dağılımında anlamlı farklılık görülmemiştir.($p:0.846$)

Tablo 15. Yaşayan çocuk sayısına göre etkenlerin dağılımı

			Çocuk sayısı				Toplam
			1 Çocuk	2 Çocuk	3 ve daha fazla çocuk	Çocuk yok	
PCR	Etken Tespit Edilemeyen	n	15	19	47	9	90
		%	100.0	95.0	85.5	90.0	90.0
	<i>C.trachomatis</i>	n	0	0	3	0	3
		%	.0	.0	5.5	.0	3.0
	<i>M.genitalium</i>	n	0	0	1	0	1
		%	.0	.0	1.8	.0	1.0
	<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	0	0	1	0	1
		%	.0	.0	1.8	.0	1.0
	HSV-2	n	0	0	1	0	1
		%	.0	.0	1.8	.0	1.0
	<i>N.gonorrhoeae</i>	n	0	0	2	1	3
		%	.0	.0	3.6	10.0	3.0
	<i>N.gonorrhoeae</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	0	1	0	0	1
		%	.0	5.0	.0	.0	1.0
Toplam		n	15	20	55	10	100
		%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Hastaların sigara kullanma durumlarına göre etkenlerin dağılımı Tablo 16’da görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere sigara kullanmayan 80 hastanın 73’ünde (91.3) herhangi bir etkene rastlanmamış iken üçünde (3.8) *C.trachomatis*, birinde (1.3) *M.genitalium*, birinde (1.3) HSV-2, 1’inde (1.3) *N.gonorrhoeae*, birinde de (1.3) *N.gonorrhoeae*+*C.trachomatis* tespit edilmiştir. Sigara kullanan 20 hastanın 17’sinde (%85) herhangi bir etkene rastlanmamış iken ikisinde (%10) *N.gonorrhoeae*, birinde de (%5) *M.genitalium* + *C.trachomatis* tespit edilmiştir. Sigara kullanımına göre etkenlerin dağılımında anlamlı farklılık görülmemiştir.(p:0.140)

Tablo 16. Sigara kullanma durumuna göre etkenlerin dağılımı

			Sigara Kullanma		Toplam
			Yok	Var	
PCR	Etken Tespit Edilemeyen	n	73	17	90
		%	91.3	85.0	90.0
	<i>C.trachomatis</i>	n	3	0	3
		%	3.8	.0	3.0
	<i>M.genitalium</i>	n	1	0	1
		%	1.3	.0	1.0
	<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	0	1	1
		%	.0	5.0	1.0
	HSV-2	n	1	0	1
		%	1.3	.0	1.0
	<i>N.gonorrhoeae</i>	n	1	2	3
		%	1.3	10.0	3.0
	<i>N.gonorrhoeae</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	1	0	1
		%	1.3	.0	1.0
Toplam		n	80	20	100
		%	100.0	100.0	100.0

Semptomlara göre etkenlerin dağılımı ele alındığında; kaşıntı şikayeti olmayan 48 hastanın 40'ında (%83.3) herhangi bir etkene rastlanmamış iken üçünde (%6.3) *N.gonorrhoeae*, ikisinde (%4.2) *C.trachomatis*, birinde (%2.1) *M.genitalium* birinde (%2.1) *M.genitalium* + *C.trachomatis*, birinde de (%2.1) *N.gonorrhoeae*+*C.trachomatis* tespit edilmiştir. Kaşıntı şikayeti olan 52 hastanın 50'sinde (%96.2) herhangi bir etken saptanmamış iken birinde (%1.9) *C.trachomatis*, birinde de (%1.9) HSV-2 tespit edilmiştir. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların tamamında akıntı şikayeti bulunmakta olup bunların da üçünde (%3) *C.trachomatis*, üçünde (%3) *N.gonorrhoeae*, birinde (%1) *M.genitalium*, birinde (%1) *M.genitalium* + *C.trachomatis*, birinde (%1) HSV-2, birinde de (%1) *N.gonorrhoeae*+*C.trachomatis* saptanmıştır. Dizüri şikayeti şikayeti olmayan 41 hastanın 37'sinde (%90.2) herhangi bir etkene rastlanmamış olup ikisinde (%4.9) *C.trachomatis*, birinde (%2.4) HSV-2, birinde de (%2.4) *N.gonorrhoeae* tespit edilmiş iken dizüri olan 59 hastanın 53'ünde (%89.8) herhangi bir etken saptanmamış olup ikisinde (%3.4) *N.gonorrhoeae*, birinde (%1.7) *C.trachomatis*, birinde (%1.7) *M.genitalium* + *C.trachomatis*, birinde de (%1.7) *N.gonorrhoeae*+*C.trachomatis* tespit edilmiştir. (Tablo 17)

Tablo 17. Semptomların varlığına göre etkenlerin dağılımı

			Kaşıntı		Akıntı		Dizüri	
			Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
PCR	Etken Tespit Edilemeyen	n	40	50	0	90	37	53
		%	83.3	96.2	.0	90.0	90.2	89.8
	<i>C.trachomatis</i>	n	2	1	0	3	2	1
		%	4.2	1.9	.0	3.0	4.9	1.7
	<i>M.genitalium</i>	n	1	0	0	1	0	1
		%	2.1	.0	.0	1.0	.0	1.7
	<i>M.genitalium</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	1	0	0	1	0	1
		%	2.1	.0	.0	1.0	.0	1.7
	HSV-2	n	0	1	0	1	1	0
		%	.0	1.9	.0	1.0	2.4	.0
	<i>N.gonorrhoeae</i>	n	3	0	0	3	1	2
		%	6.3	.0	.0	3.0	2.4	3.4
	<i>N.gonorrhoeae</i> + <i>C.trachomatis</i>	n	1	0	0	1	0	1
		%	2.1	.0	.0	1.0	.0	1.7
Toplam		n	48	52	.0	100	41	59
		%	100.0	100.0	.0	100.0	100.0	100.0

Abortus ve abdominal ağrı varlığına göre etkenlerin dağılımı incelendiğinde abortus yapan 24 hastanın hiçbirinde herhangi bir etkene rastlanmamış iken abortus yapmayan 57 hastanın ikisinde (%3.5) *C.trachomatis*, birinde de (%1.8) HSV-2 saptanmıştır. Abdominal ağrısı olmayan 36 hastanın 34'ünde (%94.4) herhangi bir etkene rastlanmamış iken birinde (%2.8) *C.trachomatis*, birinde de (%2.8) HSV-2 tespit edilmiştir. Abdominal ağrısı olan 45 hastanın ise birinde (%2.2) *C.trachomatis* tespit edilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Abortus ve abdominal ağrı olup olmama durumuna göre etkenlerin dağılımı

			Abortus		Abdominal Ağrı	
			Yok	Var	Yok	Var
PCR	Etken Tespit Edilemeyen	n	54	24	34	44
		%	94.7	100.0	94.4	97.8
	<i>C.trachomatis</i>	n	2	0	1	1
		%	3.5	0.0	2.8	2.2
	HSV-2	n	1	0	1	0
		%	1.8	0.0	2.8	0.0
Toplam		n	57	24	36	45
		%	100.0	100.0	100.0	100.0

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar fertilizasyon dönemindeki genç yetişkinlerde en yaygın olarak görülen sağlık sorunları arasında yer almakta olup, tedavi görmeyen hastalarda ektopik gebelik ve infertilite gibi komplikasyonlardan ötürü de önemli sağlık sorunlarından birisi olma özelliğine sahiptir (52). CBYE'nin bilinen en önemli etkenleri *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoeae*'dir. Bu enfeksiyonların çoğunlukla asemptomatik olması, kadınların fizyolojik akıntıyla patolojik akıntı arasındaki farkı ayırt edememeleri, sosyo-kültürel nedenler ile kadın ve erkeğin cinsel sorunlarını hekimlerle rahat bir şekilde paylaşamamaları enfeksiyonların asemptomatik olarak sürüp gitmesine neden olmaktadır (53). Hastalardan kaynaklı olan sorunlara *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoeae*'nin diğer patojen bakteriler gibi geleneksel kültür yöntemleriyle kolaylıkla üretilmemesi ve tanımlanamaması ve ayrıca örnekleri almada yaşanan güçlükler eklendiğinde ampirik tedavi ve olası komplikasyonlar kaçınılmaz hale gelmektedir (54).

C.trachomatis'in en sık başvurulmuş kültür dışı tanı ve tarama yöntemleri kadınlarda endoservikal, erkeklerde ise üretral sürüntü örneklerinin kullanıldığı nükleik asit amplifikasyon ve prob hibridizasyon bazlı testler olup bunların en önemli avantajı PCR tabanlı olmaları, diğer bir ifadeyle aynı DNA örneğinde eş zamanlı olarak *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoeae* hedef dizilerinin saptanmasını sağlamalarıdır (55). Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon etkenleri arasında en yaygın olanları *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoeae*'dir (56-59). Shafer ve ark.'nın (52) LCR yöntemiyle yapmış oldukları çalışmada, *C.trachomatis* prevalansı %11.6, *N.gonorrhoeae* prevalansı ise %2.4 olarak tespit edilmiştir. Risbud ve ark. (60) tarafından Hindistan'da gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise vajinal sürüntü ve idrar örnekleri kullanılmış, *C.trachomatis* ve *N.gonorrhoeae* pozitifliği vajinal sürüntü örneklerinde sırasıyla %24 ve %21, idrar örneklerinde ise %15 ve %17 olarak tespit edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise servisit ve üretritli hastalarda en fazla tespit edilen etkenin *C.trachomatis* ve

N.gonorrhoeae olduğu görülmüştür. *C.trachomatis* pozitifliği %5, *N.gonorrhoeae* pozitifliği % 4 olarak tespit edilmiştir.

C.trachomatis'in neden olduğu üretrit, proktit ve konjonktivit her iki cinsiyette de görülebilen klinik durumlar olup bu enfeksiyonlar genellikle asemptomatik seyretmektedir ve çoğu olguda tanı konulamamaktadır (61). Crotchfelt ve ark. (54) tarafından yapılan çalışmada erkek ve kadınlardan alınan sürüntü ve idrar numuneleri PCR bazlı yöntemler kullanılacak cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların tanısı için değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma neticesinde erkeklerden alınan idrar örneklerinde *C.trachomatis* pozitifliğinin %13.1 olduğu, aynı hastaların üretral sürüntü örneklerinde ise bu oranın %14.8 olduğu, bu grupta *C.trachomatis* PCR yönteminin duyarlılığının üretral sürüntüde %96.2, özgüllüğünün ise %99.3 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kadınlardan alınan idrar örneklerinin %14.6'sında *C.trachomatis* pozitifliği tespit edilmiş iken bu oran servikal sürüntü örneklerinde %16.7 olarak saptanmıştır. Erkeklerden alınan idrar örneklerinde *N.gonorrhoeae* pozitifliği %19.8, üretral akıntı örneklerinde ise %21.2 olarak tespit edilmiştir. Kutluca (62) tarafından gerçekleştirilen çalışmada semptomlu kadınlardan alınan idrar ve sürüntü örneklerinde *C.trachomatis* oranının %4, erkeklerden alınan örneklerde ise %8 olduğu, erkeklerde *N.gonorrhoeae* oranının %8 olduğu, buna karşın kadınlarda *N.gonorrhoeae* saptanmadığı bildirilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada erkek hastaların 1'inde (%5.3) , kadın hastaların ise ikisinde (%2.5) *C.trachomatis* tespit edilmiş iken erkek hastaların 3'ünde (%15.8) *N.gonorrhoeae*, 1'inde (%5.3) *N.gonorrhoeae* + *C.trachomatis* birlikte tespit edilmiştir, 1 (%5.3) erkek hastada ise *M.genitalium* + *C.trachomatis* saptanmıştır.

C.trachomatis'in en sık olarak görüldüğü yaş grubunun 25-34 yaş grubu olduğu bildirilmiştir (63). İlk bildirilen enfeksiyonlarda genç yaş tekrarlayan *C.trachomatis* enfeksiyonunun en güçlü belirleyicisi olup, özellikle 15-19 yaş arasındakilerde risk daha fazladır (64). Yapmış olduğumuz çalışma neticesinde tespit edilen etkenlerin çoğunluğunun 25-39 yaş arasındaki hastalar ile 15-24 yaş arasındaki hastalar olduğu görülmüş olup, 15-24 yaş arasındaki hastaların 1'inde (%9.1) *C.trachomatis*, 1'inde (%9.1) HSV-2, 1'inde de (%9.1) *N.gonorrhoeae* + *C.trachomatis* tespit edilmiştir. 25-39 yaş grubundaki hastaların 58'inde herhangi bir etkene rastlanmamış iken 1'inde (%1.6) *C.trachomatis*, 1'inde (%1.6) *M.genitalium*, 3'ünde de (%4.8) *N.gonorrhoeae*

saptanmıştır. 39-46 yaş grubundaki toplam 26 hastanın 24'ünde etken saptanmamış olup 1'inde (%3.8) *C.trachomatis*, 1'inde de (%3.8) *M.genitalium* + *C.trachomatis* tespit edilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada evli olanların 2'sinde (%2.2) *C.trachomatis*, 1'inde (%1.1) *M.genitalium*, 1'inde (%1.1) *M.genitalium* + *C.trachomatis*, 1'inde (%1.1) HSV-2, 2'sinde (%1.1) *N.gonorrhoeae* tespit edilmiştir. Bekar olan 8 hastanın 5'inde herhangi bir etken saptanmamış olup 1'inde (%12.5) *C.trachomatis*, 1'inde (%12.5) *N.gonorrhoeae*, 1'inde de (%12.5) *N.gonorrhoeae* + *C.trachomatis* tespit edilmiştir. Çalışmamızda medeni duruma göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde medeni durumla ilişkili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmada 1 çocuğu olan 15 hastanın hiçbirinde etken saptanmamışken (%0), 2 çocuğu olan 20 hastanın yalnızca birinde (%5.0) *N.gonorrhoeae*+*C.trachomatis*, 3 ve daha fazla çocuğu olan 55 hastanın üçünde (%5.5) *C.trachomatis*, ikisinde (%3.6) *N.gonorrhoeae*, birinde (%1.8) *M.genitalium*, birinde (%1.8) *M.genitalium* + *C.trachomatis*, birinde (%1.8) HSV-2 tespit edilmiştir. Çocuğu olmayan 10 hastanın birinde (%10) *N.gonorrhoeae* tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, çocuk sayısı arttıkça etkenlerin görülme oranının arttığı görülmektedir. Buna göre CYBE'ların sıklığı parite ile ilişkilendirilebilir. Literatürde yaşayan çocuk sayısı ile cinsel yolla bulaşan enfeksiyon etkenlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapmış olduğumuz çalışmada sigara kullanmayan 80 hastanın 73'ünde (91.3) herhangi bir etkene rastlanmamış iken üçünde (3.8) *C.trachomatis*, birinde (1.3) *M.genitalium*, birinde (1.3) HSV-2, 1'inde (1.3) *N.gonorrhoeae*, birinde de (1.3) *N.gonorrhoeae*+*C.trachomatis* tespit edilmiştir. Sigara kullanan 20 hastanın 17'sinde (%85) herhangi bir etkene rastlanmamış iken ikisinde (%10) *N.gonorrhoeae*, birinde de (%5) *M.genitalium* + *C.trachomatis* tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre sigara kullanımı ile etken dağılımı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak, sigara kullanımının her ne kadar etkenin görülme oranının artırmadığı görülse de daha geniş çaplı ve daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilebilir.

Kaşıntı semptomunun varlığına göre etkenlerin dağılımı incelendiğinde kaşıntı olan 52 hastanın yalnızca ikisinde etken tespit edildiği, bu hastalarda tespit edilen etkenlerin de *C.trachomatis* ve HSV-2 olduğu görülmüştür. Literatürde bu konuyla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Kadınlarda servisit ve üretrit ile başlayan *C.trachomatis* enfeksiyonları daha sonra komşu organlara ve üst genital traktusa ilerlemektedir. *C.trachomatis* enfeksiyonları kadınlarda genellikle asemptomatiktir. Belirtiler hafiften şiddetliye doğru dizüri, akıntı, kasıklarda sancı ve subfertil ateştir (65). Yapmış olduğumuz çalışmada dizüri olan 59 hastanın 53'ünde herhangi bir etken saptanmamış olup 2'sinde *N.gonorrhoeae*, 1'inde *C.trachomatis*, 1'inde *M.genitalium* + *C.trachomatis*, 1'inde de *N.gonorrhoeae*+*C.trachomatis* tespit edilmiştir.

Abdominal ağrısı olan hastaların 1'inde *C.trachomatis*, abdominal ağrısı olmayan hastaların ise 1'inde *C.trachomatis*, 1'inde de HSV-2 tespit edilmiştir. Bu konuyla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yine abortus görülen hastalar son bir yıl içerisinde olmadığından CYBE etkeni ile ilişkilendirilmemiştir.

CYBE'lerin tanısında kullanılan konvansiyonel yöntemler uygulanması zor ve zaman alıcı olduğundan Multipleks PCR tanıda büyük önem arz etmektedir. Hastalara laboratuvar tanısı olmadan verilen ampirik tedavilerin etkene yönelik olmaması gereksiz ilaç kullanımını ve maliyet yükünü arttırmaktadır. Bu nedenle hızlı tanı önemli olduğundan maliyet etkinliği gözetilmeksizin Multipleks PCR yönteminin kullanılması avantajlı görünmektedir. Özellikle partner sayısı fazla olanlarda (Örn. Seks işçilerinde) bu yöntemin kullanılarak asemptomatik enfekte kişilerin saptanması mümkün olacaktır. Ayrıca daha fazla hastada ve farklı hasta gruplarında çalışmaların yapılması, enfeksiyon etkenlerinin yaygınlığı hakkında daha doğru bilgilerin elde edilebilmesini sağlayacaktır.

Ülkemizde, CYBE etkenleri için sağlıklı epidemiyolojik veri bulunmadığından, sorunun boyutunu tam olarak tahmin etmek mümkün değildir. Bazı gruplarda tarama için sağlık bütçesinden bir payın ayrılması gerekliliği ile ilgili hala soru işaretleri mevcuttur. Halk sağlığı açısından CYBE hakkında farkındalığı arttırmak önemli ve gereklidir. Toplumda sosyoekonomik yükü azaltmak için çeşitli CYBE etkenlerine karşı korunma ve kontrol programları da oluşturulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Ünal S, Zarakolu P. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar ve Genel Özellikleri. In: Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008:1549-1562
2. World Health Organization (WHO). Sexually transmitted infections (STIs) Fact sheet. Updated May 2013
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2011. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2012. Available from: <http://www.cdc.gov/std/stats09/surv2009-Complete.pdf>. Accessed June 17, 2011
4. Zarakolu P, Akın A. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Arman D, Ünal S (eds). Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar ve Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. 9-25.
5. Aral SO, Holmes KK. The Epidemiology of STIs and Their Social and Behavioral Determinants: Industrialized and Developing Countries. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al, (eds). Sexually transmitted diseases. New York: Mc Graw Hill, 2008; 53-92.
6. Özdemir L, Ayvaz A. Cumhuriyet Üniversitesi Öğrencilerinin Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Konusundaki Bilgi Düzeyleri C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 25 (1): 10 – 14, 2003.
7. Bozdemir N, Özcan S. Cinsellik ve cinsel sağlığa genel bakış. TJFMPC. 2011, 5:37-46.
8. World Health Organization. Sexual Health and Its Linkages to Reproductive Health: an operational approach WHO 978 92 4 151288, 2017.
9. Oğuzkaya Artan M and Baykan Z. The Evaluation of Knowledge and Influential Factors of Sexually Transmitted Diseases of Health Services Vocational College Students in Kayseri. Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology, 2010;67(3), 127-133.

10. Demir G, Selçuk Üniversitesi Öğrencilerinin Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar (CYBH) Konusundaki Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2006, Konya (Danışman: Prof. Dr. Tahir Kemal Şahin).
11. Beydağ KD. Sağlık Yüksekokulunda öğrenim gören bir grup üniversite öğrencisinin HIV/AIDS konusundaki bilgi düzeyleri. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007; 6(1):59-68.
12. Kınalı Bereketli S. Kan Bağışı Yapan Üniversite Öğrencilerinin Bağış Nedenleri ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklara İlişkin Bilgi ve Risklerinin Belirlenmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2009, İstanbul (Danışman: Yard. Doç. Dr. Nimet Sevgi Gençalp).
13. Çalışkan T, Çevik C, Ergün S. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi. 2015, 4(1):27-31.
14. Karasu F, Göllüce A, Güvenç E, Dadük S, Tunçel T. Hemşirelik Öğrencilerinin Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Hakkındaki Bilgilerinin İncelenmesi. İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, 2017; 5(1); 1-15.
15. Turan T, Erdoğan Ç. Hemşirelik Öğrencilerinin Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar Konusundaki Bilgi Düzeyleri ve Görüşleri. G.O.P. Taksim E.A.H. JAREN 2017;3(3):129-136.
16. Ünal S, Zarakolu P. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar ve Genel Özellikleri. In: Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008:1549-62.
17. American Social Health Association. Diseases characterised by urethritis and cervicitis: STD Counseling and Treatment Guide. ASHA, USA 1995,S.90-117
18. Sweet RL Gibbs RS. Pelvic inflammatory disease. Infectious Diseases of the Female Genital Tract. Baltimore Williams and Wilkins,1990:241-67
19. Ünal S, Zarakolu P. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar ve Genel Özellikleri. In: Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008:1549-62.

20. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar (CYBE/HIV/AIDS) Katılımcı Kitabı. Ankara: Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Basımevi; 2009.
21. İnanç M. Chlamydia ve Artrit. *Ankem Dergisi*, 2001;15(3):526-532
22. Külâh C, Yumuşak M, Bayer Ü, Aktaş E, Beğendik Cömert F. İnfertil hastaların endoservikal örneklerinde Chlamydia Trochomatis DNA'sının araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2009;39:44-47
23. Özbay Y. Klamidyalar. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji .Güneş Kitabevi*. 1999; 705-714.
24. Kılıç A, Doğancı L. GATA. Clamydia Cinsi Bakteriler. *Türk Mikrobiyoloji Cem. Dergisi* 2003;33:365-376
25. Özdağ D. Chlamydia Trochomatis'in Servikal Örneklerde Sitolojik Ve İmmüno Floresan Teknikleri Kullanılarak Araştırılması. Yüksek lisans tezi Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006
26. Öztürk C. Cinsel Yönden Aktif Kadınlar Ve Genel Kadınlarda 2.Jenerasyon Cinsel Temasla Bulaşan Hastalık Etkenlerinin İnsidansı. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1995.
27. Gürel M,Cengiz A.T. Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Bölüm II Bakteriyoloji, 2004, 704-709; 382-387
28. Çiçek C, Bilgiç A, Yaygın YE, Koturoğlu G, Yalaz M, Kurugöl Z ve Gündem, G. Semptomlu Hastalarda Chlamydia Trachomatis Enfeksiyonunun Prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 2006;20(1), 27-30.
29. Chandeying V, Lamlerkittikul S, and Skov S. 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. *Sexual health*, 2004;1(1), 51-54.
30. Kaya D, Yıldırım U, Öztürk E, Şahin İ, Öksüz Ş, ve Alhan A. Endoservikal sürüntü örneklerinde Chlamydia trachomatis antijeni aranmasında iki farklı yöntemin karşılaştırılması. *Kartal Devlet Hastanesi Tıp Dergisi*, 2002;13, 3-5.

31. Haugland S, Thune T, Fosse B, Wentzel-Larsen T, Hjelmevoll SO, and Myrmel H. Comparing urine samples and cervical swabs for Chlamydia testing in a female population by means of Strand Displacement Assay (SDA). BMC women's health, 2010;10(1), 9.
32. Falk L, Coble BI, Mjörnberg PA, and Fredlund H. 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 & AIDS, 2010;21(4), 283-287.
33. Açar A, Sipahi AB, Onan MA, Kubatova A, ve Sultan N. Kronik erozyone servisitli hastalarda Chlamydia trachomatis antijen sıklığının araştırılması. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Derg, 2008;5(1), 57-61.
34. Janda WM, Gaydos CA. Klinik Mikrobiyoloji. Atlas Kitabevi. 9.Baskı Cilt1 2007:601-620
35. Akan E. Tıbbi Mikrobiyoloji. Saray Tıp Kitabevi. 1993;57.
36. Fang J, Husman C, DeSilva L, Chang R, and Peralta L. 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. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2008;21(6), 355-360.
37. Kerndt PR, Ferrero DV, Aynalem G, Monga D, Wang S, Zhang N, and Meng Q. 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, 2011;49(4), 1347-1353.
38. Ryan KJ, and Ray CG. Medical microbiology. McGraw Hill, 2004;4, 370.
39. Yüce A, Yapar N. Mycoplasma türleri. In: Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008:2003-2010
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010.MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010; 59 (No.RR-12). Klinik mikrobiyoloji hakkı bilgehan sayfa 605
41. Bilgehan, H. Klinik mikrobiyoloji: özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları. Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, 1990.

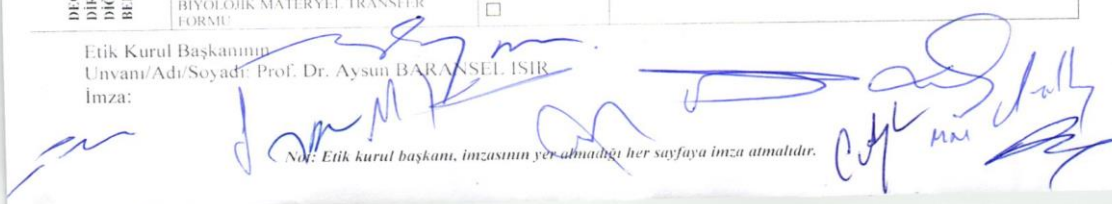
42. Aydoğan K, Dicle Ö, Doğan B, Keçici AS, Köse O, and Serdaroğlu S. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Tedavi Rehberleri, 2015.
43. Winn W, Koneman EW, Allen SS, Janda WM, Schreckenberger PC, Procop GW. Mycoplasmas and Ureaplasmas, Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005 10221030
44. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML and Pfaller MA. Manual of clinical microbiology. 9th ed Washington. DC: ASM, 2007, 2488.
45. Ağaçfıdan A. Chlamydia trachomatis'in Laboratuvar Tanısı. İçinde Cinsel temasla bulaşan hastalıklar, Editörler: Ağaçfıdan A, ve Anğ, O. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, 1999, s. 125-132
46. Gencay M, Ağaçfıdan A. Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıkların Laboratuvar Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler. İçinde Cinsel temasla bulaşan hastalıklar, Editörler: Ağaçfıdan A, ve Anğ, O. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, 1999, s. 431-444
47. Feyzioğlu B. Herpesvirüslerinin Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve ELİSA Yöntemleriyle Araştırılması. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 2015
48. Mutlu E, Özhak B, Çolak D. İnsan Herpesvirüsleri. In: Tıbbi Mikrobiyoloji, Çeviri ed: A.Bağcıoğlu, Atlas Kitapçılık, Ankara, 2010, 225-42
49. Roizman B, Sears AE. Herpes simplex viruses and their replication, 2001. In: Fields virology. Eds: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Lippincott-Raven, Philadelphia, 2001;72, 2399-459
50. Koella DM, Corey L. Recent progress in herpes simplex virus immunobiology and vaccine research. Clin Microbiol Rev, 2003;16, 96-113
51. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Galasso GJ, Ch'ien LT, Alford CA. Adenine arabinoside therapy of biopsy-proven herpes simplex encephalitis: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study. N Engl J Med, 1977;297, 289-94

52. Shafer MA, Moncada J, Boyer CB, Betsinger K, Flinn SD and Schachter J. 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*, 2003;41(9), 4395-4399.
53. Marrazzo JM, Johnson RE, Green TA, Stamm WE, Schachter J, Bolan G, and Black CM. 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*, 2005;43(2), 577-584.
54. Crotchfelt KA, Welsh LE, DeBonville D, Rosenstraus M and Quinn TC. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in genitourinary specimens from men and women by a coamplification PCR assay. *Journal of clinical microbiology*, 1997;35(6), 1536-1540.
55. Schachter, J., Chernesky, M. A., Willis, D. E., Fine, P. M., Martin, D. H., Fuller, D., and Hook III, E. W. 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*, 2005;32(12), 725-728.
56. Loeffelholz MJ, Lewinski CA, Silver SR, Purohit AP, Herman SA, Buonagurio DA and Dragon EA. Detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, 1992;30(11), 2847-2851.
57. Lan J, Ossewaarde JM, Walboomers JM, Meijer CJ, and Van Den Brule AJ. Improved PCR sensitivity for direct genotyping of *Chlamydia trachomatis* serovars by using a nested PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 1994;32(2), 528-530.
58. Garland SM, Tabrizi SN, Chen S, Byambaa C and Davaajav K. Prevalence of sexually transmitted infections (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* and human papillomavirus) in female attendees of a sexually transmitted diseases clinic in Ulaanbaatar, Mongolia. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2001;9(3), 143-146.
59. Stamm WE, Jones RB, Batteiger BE. Introduction to Chlamydial Diseases and *Chlamydia trachomatis*; In Mandell, Douglas and Benett's Principles and Practice of Infectious Diseases (2236-2268). Mandell G.L., Benett J.E., Dolin R(Ed.). 6th. Ed., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005

60. Risbud AR, Rao G, Das A, Narayanan P and Prabhakar P. Detection of *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis* infection using urine sample from symptomatic high-risk women by APTIMA Combo2 assay. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2013;31(1), 96.
61. Essig A. *Chlamydia and Chlamydophila*; Manual of Clinical Microbiology (1021-1035). Murray, P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Landry M.L., Pfaller M.A. (Ed.). 9th Ed., Washington,DC: ASM Press, 2007
62. Kutluca H. Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda *Chlamydia Trachomatis* ve *Neisseria Gonorrhoeae* Bakterilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas, 2016.
63. Fenton KA, Koroivessis C, Johnson AM, McCadden A, McManus S, Wellings K and Macdowall W. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital *Chlamydia trachomatis* infection. *The Lancet*, 2001;358(9296), 1851-1854.
64. Hillis SD, Nakashima A, Marchbanks PA, Addiss DG, and Davis JP. Risk factors for recurrent *Chlamydia trachomatis* infections in women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1994;170(3), 801-806.
65. Cates Jr, W, and Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1991;164(6), 1771-1781.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Servisit ve Üretritli Hastalarda Cinsel Yolla Bulaşan Etkenlerin Multipleks PCR Yöntemiyle Araştırılması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		58			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep			
	TELEFON				
	FAKS				
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL CİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Diger ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUŞ FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL İSİR İmza:  Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.					