T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

"NEDENİ BİLİNMEYEN DÜŞÜKLERDE KLAMİDYAL ENFEKSİYONLARIN ARAŞTIRILMASI"

Dr. Hasan Barış HAMİDANOĞLU

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2011

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ..... III
KISALTMALAR..... IV
TEŞEKKÜR..... V
ÖZET..... VI
ABSTRACT..... VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ..... 1
2. GENEL BİLGİLER..... 2
2.1. Spontan Abortus..... 3
2.1.1. Sporadik abortuslar..... 3
2.1.1.1. İnsidans..... 4
2.1.1.2. Spontan abortus patolojisi ve patogenezi..... 4
2.1.1.3. Etyoloji..... 5
2.1.1.4. Klinik sınıflama..... 8
2.1.2. Habitual Abortus..... 10
2.1.2.1. Habitual abortus etyolojisi..... 11
2.2. Provoke (İndüklenmiş) Abortus..... 14
2.2.1. Medikal abortus (Terapötik abortus)..... 14
2.2.2. Elektif abortus (İsteğe bağlı abortus)..... 14
2.2.3. Septik abortus..... 14
2.3. Erken Gebelik Kayıplarında Semptom ve Bulgular..... 15
2.3.1. Vajinal kanama..... 15
2.3.2. Pelvik ağrı..... 15
2.3.3. Parça düşürme..... 15
2.4. Erken Gebelik Kayıplarında Tanısal Yaklaşım..... 16
2.4.1. Anamnez..... 16
2.4.2. Pelvik muayene..... 16
2.4.3. Laboratuvar bulguları..... 16
2.4.4. Serum ß-hCG değeri..... 17
2.4.5. Serum progesteron düzeyleri..... 17
2.5. Klamidyaların Genel Özellikleri..... 18

2.5.1. Klamidyaların yaşam siklusu 18
2.5.2. Klamidyaların morfolojik, kimyasal ve antijenik yapısı 19
2.5.3. Klamidyaların antijenik yapsı 21
2.5.3.1. Lipopolisakkarid (LPS). 21
2.5.3.2. Dış membran proteinleri 21
2.5.3.3. Isı şok proteinleri (HSP) 22
2.5.3.4. Hücre bağlanma proteinleri 22
2.5.4. Klamidyaların boyanma özellikleri 25
2.5.5. Patogenez 23
2.5.6. Epidemiyoloji 24
2.5.7. Klamidyal infeksiyonların klinik özellikleri 25
2.5.7.1. Göz infeksiyonları 25
2.5.7.2. Genital infeksiyonlar 25
2.5.8. Klamidyal infeksiyonların laboratuvar tanısı 28
2.5.8.1. Etken izolasyonu 28
2.5.8.2. Sitolojik tanı 29
2.5.8.3. Serolojik tanı 29
2.5.8.4. Antijen saptanması 30
2.5.9. Tedavi ve korunma 32
3. MATERYAL VE METOD 34
3.1. Hasta Seçim Kriterleri 34
3.2. Hasta İzlemi ve Testler 34
3.3. Sonuç Değişkenleri. 35
3.4. Örneklem Büyüklüğü. 35
3.5. İstatistik 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 41
SONUÇ 45
KAYNAKLAR 46

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.....37
Tablo 2. Demografik değişkenlere göre Klamidyal antikor prevalansı.....38
Tablo 3. Çalışma grubundaki demografik değişkenlere göre Klamidya IgM ve IgG antikor prevelansı 39
Tablo 4. Kontrol grubundaki demografik değişkenlere göre Klamidya IgM ve IgG antikor prevelansı 40

KISALTMALAR

ß-HCG	*Human Chorionic Gonadotropin*
MHC	*Major Histocompatibility Complex*
WHO	*World Health Organisation*
DES	Dietilstilbesterol
USG	Ultrasonografi
HSG	Histerosalpingografi
EC	Elementer cisimcik
RC	Retiküler cisimcik
RİA	Rahim içi araç
PID	*Pelvic Inflamatory Disease*
HSP	*Heat shock protein*
ELISA	*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
MOMP	*Major Outer Membran Protein*
kDa	Kilodalton
DNA	*Deoxyribonucleic acid*
RNA	*Ribonucleic acid*
LGV	Lenfogranüloma venerum
EIA	*Enzyme Immuno Assay*

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile her zaman yol gösterici olan, yetişmemde ve bu çalışmanın her aşamasında destek ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ragıp Atakan Al'a,

Yüksek çalışma azmi ve yeteneğinden çok şey öğrendiğim, tıbbi ve sosyal bakış açımın gelişmesinde büyük emeği ve katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Yakup Kumtepe'ye,

Çalışma titizliğiyle hem hafızamda hem de mesleki pratiğimde iz bırakacak olan değerli hocam Prof.Dr. Metin İngeç'e,

Bilgi ve tecrübesini bana ve arkadaşlarıma cömertçe sunan değerli hocam Doç.Dr. Bünyamin Börekçi'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her birini aile ferdi saydığım asistan arkadaşlarıma,

Kliniğin işleyişinde özveriyle çalışan hemşire ve personelimize,

Ve kendileri için elimden gelenin en iyisini yaparken her birinden çok şey öğrendiğim hastalarıma teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Amaç. Çalışmanın amacı, düşük yapan veya kaçınılmaz düşük tanısı ile başvuran gebeler ile, normal gebelerdeki klamidya IgM ve IgG antikor prevalansını karşılaştırmaktır.

Materyal ve metod. Bu çalışma Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Temmuz 2009 ile Temmuz 2011 tarihleri arasında başvuran yeni düşük yapmış veya kaçınılmaz düşük tanısı ile başvuran altmış gebe ile normal altmış gebe üzerinde yürütüldü. Çalışma grubuna 18-40 yaş arası, gebelik yaşı 20 haftadan küçük, yeni düşük yapmış gebelerle kaçınılmaz düşük tanısı konmuş gebeler ardışık olarak dahil edildiler. Kontrol grubuna ise çalışma grubuna +/- 1 hafta olacak şekilde bire bir eşleştirilen, 18-40 yaş arası ek problemi olmayan gebe kadınlar alındı. Anembriyonik gebelikler, indüklenmiş düşükler, habitual abortus öyküsü olanlar, düşüğe yatkın myometrial hastalığı olanlar (uterus anomalileri, servikal yetmezlik) araştırmaya dahil edilmediler. Kontrol grubunu oluşturan gebeler doğuma kadar takip edildiler. Araştırmaya dahil olan tüm hastalardan kan alınarak ELISA yöntemi ile serumda Chlamydia trachomatis IgG ve IgM antikorlarının varlığı araştırıldı. Her iki gruptaki hastalarda, yaş, gravida, parite ve ultrason bulguları, vajinal semptomlar, pelvik inflamatuvar hastalık ve infertilite öyküsü, kontrasepsiyon yöntemleri kullanıp kullanmadıkları, daha önceki gebeliklerde preterm eylem ve abortus öyküleri sorgulandı.

Bulgular. Çalışma grubunda klamidya IgM antikor pozitifliği (6[%10]), kontrol grubunu oluşturan normal gebelerden (0[%0]) daha yüksek oranda saptanmıştır (p=0,01). Klamidya IgG antikor sıklığı iki grup arasında farklı değildir (çalışma grubu (4[%6,7], kontrol grubu (6[%10]), p=0,5). İnfertil hasta grubunda klamidya IgG antikor prevelansı daha yüksek saptandı (4[%23]) (p=0.01). Bu farklılık kontrol grubundaki infertil hasta populasyonundan kaynaklanmaktadır.

Sonuç. Düşük olgularının en azından bir kısmı akut klamidyal enfeksiyonlardan kaynaklanıyor olabilir.

Anahtar kelimeler. Abortus, Chlamydia trachomatis, gebelik, kaçınılmaz düşük, gebelik komplikasyonları

ABSTRACT

Subjective. The aim of the study was to compare the prevalence of IgM and IgG antibodies between pregnants who aborted or who had an inevitable abortion and normal pregnants.

Material and methods. The study was carried out on pregnants who had an abortion or diagnosed as inevitable abortion and who had normal pregnancy at Atatürk University Faculty of Medicine Maternity Clinic between July 2009 and July 2011. Pregnants aged 18-40 years old who has a gestational aged less 20 weeks and had an inevitable abortion were recruited consecutively to study group. For each patient recruited to study group, a healty pregnant women aged 18-40 years old who were matched with gestational age ± 1 week recruited to study. Anembriyonic pregnancies, induced abortions, those with a history of habitual abortion and with a myometrial disease that is vulnerable to abortion (shuch as uterin abnormalities, cervical failure) were not included in the study. Sixty patients were recruited for each group. The control group was followed up until delivery. A blood sample were taken from all participiants and Chlamydia trachomatis IgG and IgM antibodies in the serum was examined in both groups by ELISA. Age, gravity, parity, ultrasound findings, vaginal symptoms, contraceptive history and history of pelvic inflammatory disease, infertility, preterm delivery, and abortion were recorded in the patients in both groups.

Results. We found that prevelance of Chlamydia trachomatis Ig M antibodies was higher in study group (6[%10]), than control group (0[%0]) (p=0,01). The prevelance of Chlamydia trachomatis IgG antibodies were not different between groups (study group (4[%6,7], control group (6[%10]), p=0,5). The prevalence of chlamydia IgG antibody was found to be higher in the infertile patient group (4[%23]) (p=0.01). The difference was caused by higher prevelance of the Chlamydia IgG antibodies in infertile patient population in the control group. **Conclusion.** Acut chlamydial infections may cause abortion.

Key words. Abortion, Chlamydia trachomatis, pregnancy, inevitable abortion, pregnancy complications.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Chlamydia trachomatis enfeksiyonları dünya sağlık örgütünün verilerine göre, yılda 90 milyon yeni olguda görülmekte ve önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1,2). En sık görülen cinsel yolla bulaşan bakteryel enfeksiyondur. Üretrit, servisit, pelvik infalamatuvar hastalık, dış gebelik ve tubal infertilitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Klamidya enfeksiyonlarının aynı zamanda etkilenmiş annelerden doğan çocuklarda oftalmiya neonatarum ve pnömoniye yol açtığı bilinmektedir (1,2). Cinsel yolla bulaşan bir hastalık olan Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının ülkemizde sıklığı net olarak bilinmemektedir.

Günümüzde Chlamydia trachomatis enfeksiyonların dünyada en çok görülen seksüel geçişli bakteryel enfeksiyonlar olduğu bildirilmektedir (1,2,3). fakat chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının çok büyük bir kısmı etkilenen kadın ve erkeklerde çoğu defa asemptomatik şekilde seyreder.

Kadınların bu bakteriyle enfeksiyonu sonucu mukopürulan servisit, postpartum endometrit, ve pelvik inflamatuvar hastalık, en büyük klinik göstergelerdir, erkeklerde ise genellikle üretrit ve epididimit şeklinde kendini gösterir (1,2,3). Reproduktif dönemdeki kadınlarda Chlamydia trachomatis enfeksiyonları fertilite ve gebelik kayıpları açısından önemli bir tehdittir. Chlamydia trachomatis'in kronik pelvik inflamasyonu fallop tüplerinde fibrozis ve skar dokusu oluşturarak ektopik gebelik ve tubal infertiliteye neden olduğu bilinmektedir (1,2,3). Chlamydia pneumoniae seropozitivitesi ile doğum komplikasyonları arasında net bir ilişki gösterilememiştir (3). Halen gebelerde düşük sebebi olup olmadığı aktif olarak araştırılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, düşük yapan veya kaçınılmaz düşük olguları ile normal gebelik olguları arasında, serum Chlamydia trachomatis IgM ve IgG antikorlarının sıklığını karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından 1977 yılında, gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter alarak bir abortus tanımı yapılmıştır. Bu tanıma göre, 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha az embriyo veya fetus ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir (3).

Abortus; suprapubik ağrı ve uterin kramplarla ortaya çıkan vajinal kanama ile beraber gebeliğin uterustan sonlanması, gebeliğe dair bulgu ve semptomların kaybolmasıdır (4,5).

Abortus nedeniyle olan vajinal kanamalar birinci ve ikinci trimesterde olan kanamalar arasında ilk sırayı almaktadır. Abortus gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur (5).

Klinik olarak tespit edilemeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin mevcudiyeti bilinen olgulardaki, zamanında ya da birkaç gün geciken menstrüel kanama ile oluşan abortuslara **subklinik abortus** denir (4).

Spontan abortusların çoğu embriyonun ölümünden bir ila dört hafta sonra gerçekleşir.Başlangıçta desidua bazaliste kanama vardır. İmplantasyon yerinde inflamasyon ve nekroz oluşur. İmplantasyon yerinden ayrılan embriyo uterus içinde yabancı cisim olarak algılanır ve uterin kontraksiyonlarla servix açılır, sonunda gebelik ürünü dışarı atılır (4,5).

Abortus, gebelik mahsülünün mekanik ya da farmakolojik girişim olmaksızın gebeliğin 20. haftasından önce spontan olarak sonlanmasını ifade eder. 12. gebelik haftasına kadar olan abortuslar **erken abortus,** 12-20. gebelik haftaları arasında olan abortuslar ise **geç abortus** olarak adlandırılmaktadır (4,5).

20. haftadan önce uterin kaynaklı vajinal kanama olmasına rağmen servikal açıklık yok ise düşük tehditi **(abortus imminens),** sevikal açıklık mevcut ve giderek artıyorsa kaçınılmaz düşük **(abortus incipiens)'**ten bahsedilir. 20. gebelik haftasından önce fetüs ölmüş, 4 hafta veya daha uzun süre kavitede kalmış ise **missed abortus** adını

alır. Enfekte bir abortus sonucu enfeksiyonun maternal dolaşıma yayılmasına **septik abortus** denir (4,5,6).

Geniş bir yelpazeye sahip olan spontan abortus %15-40' lık bir insidansa sahiptir. Bunların %75'i 16. haftadan önce, %62'si 12. haftadan önce görülmektedir. Gebeliğin tanısı konulmadan gerçekleşen subklinik abortus adını verdiğimiz durum ise %8 oranında izlenmektedir (4).

Abortusları spontan abortus ve provoke abortus olmak üzere 2 ana başlık altında incelemek mümkündür.

2.1. Spontan Abortus

Hekimler, hastanın kendisi veya bir başkası tarafından uygulanan provoke abortusların dışında kalan bütün abortuslar spontan abortuslar olarak adlandırılır. Özellikle etyolojilerdeki farklılık nedeniyle spontan abortuslar sporadik abortus ve habitual abortus olamak üzere iki başlık altında incelenmektedir.

2.1.1. Sporadik abortuslar

Sporadik abortuslar altta yatan kronik bir patolojinin olmadığı durumlardır. Spontan abortusların çok büyük bir kısmını oluştururlar (%97-99). (5). Popülasyonda klinik olarak saptanabilen abortus oranı %10-15'dir. Yaş ilerledikçe klinik abortus oranı %20'ye yaklaşmaktadır. Ülkemizde tahmini rakamlara göre yılda 1 milyonun üzerinde spontan abortus olamktadır. Ancak abortus oranını tam olarak söyleyebilmek mümkün değildir. Çünkü çok erken dönemde ortaya çıkan düşüklerin klinik olarak tanınma şansları yoktur. 2-3 haftalık iken kaybedilen embriyolar kadın tarafından basit bir adet düzensizliği olarak yorumlanır, bunlara mestrüel düşükler denir. Çok erken gebelikleri saptayabilen hassas gebelik testleri kullanıldığında gebeliklerin yaklaşık %40-50'sinin abortusla sonuçlandığı iddia edilmektedir (5,6).

Bu hastalarda eğer erken dönemde hassas gebelik testleri kullanılırsa gebelik testi pozitif bulunabilir. Pek çok yazar tarafından bu gebelikler yalnızca biyokimyasal olarak saptandığından **kimyasal gebelik** olarak adlandırılmaktadırlar. Bu dönemdeki gebelik kayıplarını spontan abortus olarak kabul edenler olduğu gibi, bunları preimplantasyon veya postimplantasyon gebelikleri olarak adlandıranlar vardır (5).

2.1.1.1. İnsidans

İnsan üreme sisteminin çok önemli bir özelliği yüksek kayıp oranıyla çalışan bir sistem olmasıdır. Klinik olarak tanınan gebeliklerin %10-12'si kaybedilir. Eski verileri esas alan ve %15-40 arasında verilen oranların doğru olmadığı hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarda ortaya konmuş durumdadır (6).

Türün devamlılığı açısından ilk bakışta başarısızlık gibi görünen bu durum, türün sağlığının korunması açısından değerlendirildiğinde yüksek bir başarıyı yansıtmaktadır. Türlerin pek çoğunda kromozomal olarak anormal bir sperm veya ovum varlığında fertilizasyon gerçekleşmez. Yani gametogenez anormallik potansiyeli taşıyan bireyleri ayıklama basamağı olarak iş görür. İnsanlarda ise bu ayıklama basamağı gametogenez sürecinde son derece yetersizdir. Bu nedenle kromozomal olarak anormal olsalar bile ovum ile sperm yine de fertilize olabilmektedir. Fertilizasyondan sonra ise ayıklama süreci çok etkin bir hale gelir. Bu etkinlik insanlarda spontan gebelik kayıplarının temelini oluşturmaktadır. Bu kayıpların çoğu gebelik henüz tanınmadan gerçekleşir. Öyleki fertilizasyondan sonra ortaya çıkan 86 embriyonun 16'sı implante olmadan 27'si ise klinik olarak tanınmadan önce kaybedilir (7).

Gebe kalmaya çalışan ve geç luteal fazda yapılan ß-HCG ölçümleri pozitif sonuçlanan fertil kadınların %8-%57'sinde beklenen tarihinde mensin başlamış olması da bunu desteklemektedir. Bu bulgular kimyasal gebeliklerin sanılandan daha fazla olduğunu ve bunların önemli bir kısmının kaybedildiğini göstermektedir (8).

ß-HCG testleriyle bir önceki siklusun da preklinik kayıp yaşadıkları saptanan olguların %35'i bu kaybı izleyen ilk ayda, %95'i ise daha ileri dönemde çocuk sahibi olabilir (9).

2.1.1.2. Spontan abortus patolojisi ve patogenezi

Abortusların çoğu embriyo öldükten 1-3 hafta sonra gerçekleşir. Desidua bazaliste kanama vardır. İmplantasyon yerinde nekroz ve inflamasyon olur. Ovum implantasyon alanından kısmen ya da tamamen ayrılır ve bu durum uterus içinde yabancı cisim olarak algılanıp uterus kramplarına yol açar, serviks açılır, gebelik ürünü dışarı atılır. Gebelik kesesi açılınca küçük masere bir fetus ve etrafında sıvı saptanır. Bazen kese içinde fetus görülmez (anembriyonik gebelik) (4,5,6).

Gebelik ürünü embriyo öldükten uzunca bir süre sonra bir süre sonra uterus kavitesi dışına atılmışsa (missed abortus) ovum etrafındaki kan pıhtıları organize olur ve sağlam, sert bir kapsül oluşturur. Buna karneöz mol veya Breus molü denir. Tüm abortuslarda plasental villuslarda hidropik dejenerasyon vardır. Bazen amnios sıvısı absorbe olur, fetus kurur ve bası altında kalarak parşömene benzer (fetus papiraceus). Bu duruma daha çok ikiz gebeliklerde fetusun bir tanesi öldüğünde rastlanır (5).

2.1.1.3. Etyoloji

Erken gebelik kayıplarında (sporadik abortuslarda) etyolojik faktörleri başlıca 3 grupta toplayabiliriz.

Fetusa Ait Faktörler

İlk 6-8 haftadaki spontan abortusların %50-80'inde fetüse ait genetik bozukluk ya da bir malformasyon saptanmaktadır. 8-12. haftalar arasında bu oran %25'e düşer. Ortalama olarak ilk trimester düşüklerinde kromozom anomalisi ve ona bağlı malformasyon oranı %50 dir. Erken düşüklerde atılan gebelik kesesi incelenirse sık olarak kese içinde gözle görülebilir bir embriyo bulunamaz. Buna daha önce belirtildiği gibi 'blighted ovum' denilmektedir.Yapılan mikroskopik diseksiyonlarda bazen çok küçük ve anormal embriyolar tespit edilmektedir. Malformasyonu olan fetuslar geç gebelik haftalarında bile olsa uterus dışına atılmaya eğilimlidir (5,6).

Malformasyonlar. Malformasyonun nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber normal trofoblastın implantasyonunda ortaya çıkan bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Maternal viral hastalıkların ve sitotoksik ilaçların implantasyonu bozduğu iddia edilir. Ovum ve spermatozoadaki bir genetik bozukluğun malformasyonların nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda spermatozoadaki anomalilerin malformasyona yol açmadığı yönü ağırlık kazanmıştır (4,10).

Kromozom ve Gen Bozuklukları. Canlı doğan 200 bebekten birinde kromozom anomalisi vardır. Zigotlardaki gerçek kromozom anomalisi oranı çok daha fazladır. Ancak kromozom anomalisi olan zigotların %90'dan daha fazlası atılır. Bu doğal seleksiyon ile toplumdaki anomali oranı düşürülmeye çalışılır (21).

Kromozom bozuklukları. Daha çok anöploid (sayı anomalisi) tipte kromozom anomalisine rastlanır. İlk trimester düşüklerinde en çok rastlanan kromozom bozukluğu trizomidir. Kromozom anomalilerinin yaklaşık %50'sini otozomal trizomi oluşturur (trizomi 13, 16, 18, 21, 22 sıktır). Bunu %20 vakada monozomi-X (45 X0), %15 vakada triploidi (3n kromozom sayısı) ve %5 vakada tetraploidi (4n kromozom sayısı) izler. Trizomiye yol açan temel mekanizma ' nondisjunction'dır (mayoz sırasında kromozom çiftlerinin ayrılmaması). Ayrıca anne ya da babada dengeli translokasyon veya dengeli kromozomal inversiyon da otozomal trizomiye yol açabilir. Trizomi riski annenin yaşı arttıkça artar. Triploidi nedeni ise genellikle ovumun iki sperm ile döölenmesidir. Burada plasentada hidropik dejenerasyon (molar değişim) görülür. Bu olay anne yaşından bağımsızdır. Ancak kromozom bozukluklzrının nasıl abortusa yol açtığı henüz bilinmemektedir. Mitozun bazen durumu bozduğu iddia edilmektedir. Embriyo, trofoblast ve desidua hızla artan hücre kitlesinin nükleik asidinin yapımında gerekli olan maddelerin eksikliğine neden olduğu ileri sürülmüştür (folik asit eksikliği, protein eksikliği, vitamin B-12 vb) (12).

Gen bozuklukları. İzole bir mutasyon ya da poligenik (birden fazla sayıda genin beraberce bozuk olması) faktörler kromozom yapısını değiştirmeden genetik bozukluğuna yol açabilirler (Öploid bozukluk). Bu durum daha geç haftalarda düşük yapar ve maternal yaş arttıkça risk artar (11).

Fetal anoksi. Annenin böbrek hastalıkları ve hipertansiyonu, dekolman, sirkumvallat plasenta, plasenta previa, molar hastalık ve plasentanın infeksiyonları plasenta sirkulasyonunu bozarak fetal anoksiye yol açarlar. Umblikal kordonda meydana gelen düğümler ani fetal kayıplara neden olur. Annenin kalp, akciğer hastalıkları ve ciddi anemisi fetal anoksi yaratır (5).

Fetal anemi. RH uyuşmazlığı; anemi ve kalp yetmezliği yaratarak 2. trimesterde düşüğe neden olabilir (5).

Anneye ait faktörler

Maternal enfeksiyonlar. Akut sistemik infeksiyonlar spontan abortusa yol açabilir. Listeria, vibrio, salmonella ve vaksinia ile olan infeksiyonlara abortus oluşabileceği iddia edilir. TORCHES (Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirus, herpes tip 2, Sfiliz) akut infeksiyonları ilk trimesterde geçirilirse abortusa yol açabilirler. Akut

infeksiyonu tanıma kriteri infektif ajana karşı spesifik immünglobulin M' nin uygun gebelik haftasında kordon kanında yüksek oranda saptanmasıdır. Bir gebe kadında bir patojen ajana karşı immünglobulin G'nin saptanması ise sadece o ajanla daha önceden karşılaşılmış olduğunu ve organizmanın bir yanıt oluşturduğunu gösterir. Annenin aktif infeksiyon geçirdiğinin gösterilmesi için anne kanında IgM titrasyonunun attığının gösterilmesi gerekir (13).

Klamidyanın abortus yapabileceği bilinmektedir. Mikoplazmaların abortus yapan kadınlarda daha fazla bulunması abortus yapabilecekleri iddiasına yol açmıştır. Ancak bu iddiayı destekleyen yeterli veri yoktur (6,13).

Anatomik anomaliler. Kaviteyi bozan konjenital müllerian anomaliler, submüköz ve intramural myomlar, nadiren retrofleks uterus gibi uterin malpozisyonlar, geçirilmiş operasyonlar sonucu uterus duvarında oluşan skar dokusu, utrin sineşiler, özellikle ikinci trimester kayıpları açısından anatomik veya servikal yetmezlik gibi faktörler abortusa neden olabilirler (14).

Sistemik hastalıklar. Hipertroidizm, hipotroidizm, diabetes mellitus gibi endokrin bozukluklar, kardiovasküler ve renal hipertansif hastalıklar, SLE gibi bağ dokusu hastalıkları abortusa neden olabilirler. Protein ve vitamin eksikliklerine yol açan beslenme bozuklukları da sorumlu faktörlerdendir (5,6).

Toksik ve çevresel faktörler. Maternal hipoksi, teratojenik ilaçlar, folik asit antagonistleri, antikoagülanlar, kurşun gibi zehirli metaller, özellikle sigara, alkol ve kokain kullanımı gibi faktörler mevcuttur. Anastezik gazlar hem abortus oranını ve hem de fetal anomali riskini yaklaşık 2 kat artırırlar. Radyasyon belli dozda alındığında abortusa yol açabilir. Ayrıca kolşisin, antineoplastik ilaçlar, luteolitik ajanlar kimyasal maddeler düşük nedeni olabilirler (5).

Travma ve laparotomi. Özellikle ikinci trimesterde gebe uterusa penetran ve künt travmalar, elektrik şoklar olası abortus nedenleridir (5). Bazı cerrahi girişimlerde korpus gravidarum bozulması ile abortus meydana gelebilir. İlk trimester içinde yapılan laparotomide %30 oranında abortus oluştuğu bildirilmektedir. Daha ileri haftalarda abortus oranı hızla düşmekte ve 16. hafta civarında %4 olmaktadır (5,6).

Babaya ait faktörler

Abortuslarda paternal faktörler üzerinde ki araştırmalar halen yetersizdir. Babanın oligospermisi veya hiperspermisi, sperm DNA içeriğinin anormal miktarda azalmasına yol açarak abortusa neden olabileceği ileri sürülmektedir. Yaşlı gametlerle oluşan gebeliklerde de abortus oranı artmaktadır.

Spermiumdaki anomalilerin veya paternal kromozom anomalilerinin abortuslarda artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca spermiumlardaki DNA azlığının abortusa neden olabileceği belirtilmektedir. Bugüne kadar spontan gebelik kayıpları ile açık seçik ilişkisi konmuş tek paternal faktör spermatik kromozomal translokasyondur (8,15).

2.1.1.4. Klinik sınıflama

Abortus imminens

Düşük tehdidi anlamına gelir. Gebeliğin ilk yarısında hafif uterus krampları ile birlikte olan vajinal kanamadır. Gebelerin %20-25'inde ilk aylarda spotting tarzında minimal vajinal kanama olur. Abortus imminenslerin yaklaşık yarısı düşükle sonuçlanır. Doku kaybı ya da membran rüptürü yoktur. Muayenede servikal os kapalıdır ve uterin kaviteden kanama olduğu görülür. Servix silinmemiştir. Vajinal kanama yapabilen ektopik gebelik, trofoblastik hastalık, servikal lezyonlar, serviks kanseri ve desidual serviks polibine ait kanamalardan ayırt edilmelidir.

Desidual servikal polip (psödoabortus sendromu) özellikle ilk trimesterde ve koitus sonrasında kanam ile ortaya çıkar ve abortus imminensi andırarak yanlış tedaviye gidilmesine neden olabilir. Bu gebelik desiduasının servikal kanaldan prolobe olması ve düzensiz gelişmesinden olur. Abortus imminensten farkı ağrının olmaması ile kanamanın az ve koyu renkli olmasıdır. Spekulumla muayene sırasında kollum ağzında desidual polipler (koyu renkte dokununca kanayan) görülür. Ultrasonografi ve seri ß-hCG ölçümleri ile durum aydınlatılmaya çalışılır. Eğer gebelik 8 haftaya kadar gelişebilmişse %90 normale dönecek demektir. Seri ß-hCG ölçümlerinde artış gözlenmiyorsa durum iyi değildir (5,8)

Tedaviye sadece yatak istirahati yeterlidir. Progesteron vermek fetal kayıp oranını değiştirmez, yalnızca abortusun missed abortusa dönüşüm şansını arttırır. Kadının cinsel aktiviteden uzak kalması gereklidir. Cinsel aktivite ile erkek semeni yoluyla oluşan prostaglandinler ver orgazm uterus aktivitesini arttırır ve prognozu kötüleştirir (5).

Abortus İnsipiens

Kaçınılmaz düşük anlamına gelir. Servikal yetmezlik olmayan kadında serviks 1,5 cm veya daha fazla dilate olmuştur. Doku kaybı olmamıştır. Ancak atılan koagülumlar ile karışık doku kaybının olmadığını söyleyebilmek zordur. Prognoz kötüdür. Bu durumda bazen kanama hayatı tehlikeye atacak boyutlarda olabilir. İnkomplet abortusta olduğu gibi küretaj ile gebelik sonlandırılır (8).

Abortus inkompletus

Tam olmayan düşük demektir. 10. gebelik haftasından önce abortus meydana geldiğinde plasenta ve fetüs genellikle beraberce atılırken daha sonraki haftalarda fetüs atılır fakat plasenta tamamen ya da kısmen uterin kavitede kalır. Burada doku kaybı ile birlikte vajinal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Atılan doku parçaları dikkatle incelenmeli ve trofoblastik eleman aranmalıdır. Atılan materyalin sadece gebelik desiduası olduğu histolojik olarak tespit edilirse bu durumda ektopik gebelik düşünülmelidir. Gebeliğin devamı mümkün değildir. Kanama ve infeksiyon gibi komplikasyonların önüne geçebilmek için uterus vakit geçirmeden boşaltılmalıdır. Vajinal muayenede vajinaya atılmış ya da dilate kanalda gebelik ürününe ait parçalar görülür. Hastanın kan kaybı derecesi, vital bulguları değerlendirilir, uterus kavitesi ve servikal kanaldaki plasenta parçaları dilate serviksten vakum ya da keskin küretajla temizlenir. Bu sırada oksitosin perfüzyonu yapılır. Uterus boşaltıldıktan sonra uterotonik preparatlar (metil ergonovin malet tabletleri) ve antibiyotik verilebilir (5,8).

Abortus kompletus

Tam düşük demektir. Gebelik ürünü uterus kontraksiyonları ile tatamen atılır. Ardından vajinal kanama ve ağrı azalır, ultrasonografi ile uterusta materyal kalıp kalmadığı kontrol edilebilir. Seri ß-hCG ölçümleri yardımcı olur. Ancak gebelik ürününün tamamen atıldığından emin olmak zordur; bu nedenle kavitenin keskin küretle kontrol edilmesi önerilir (5,8).

Missed abortus

Ölü fetüsün bir aydan uzun bir süre uterin kavitede kalmasıdır. Herhangi bir faktör sorumlu olabilir ancak ikinci trimesterden önce missed abortu sıklıkla gözlenmez. Uterin bir anomali sorumlu olabilir. Neden konseptusun uterus tarafından dışarı atılmadığı sorusuna cevap bulunamamıştır. Bir hipoteze göre eksojen verilen progesteronun veya normal salınmaya devam eden endojen progesteronun uterin kontraktiliteyi azalttığı öne sürülmüştür (5,6).

Gebelik semptomlarının kaybı ve uterin boyutta azalma ile beraber, fetüsün en az bir aydır ölü olmasına rağmen dışarı herhangi bir dokunun atılmaması durumu vardır. Aktif kırmızı kanama yerine kahverengi vajinal akıntı mevcuttur. Ağrı ve hassasiyet izlenmez. Tanı ultrasonografi ile kolayca konur. Gebelik testi negatif, 4 haftayı geçen durumlarda plazma fibrinojen düzeyi düşüktür (6).

Tanı ile beraber enfeksiyon ve belirgin derecede azalmış fibrinojen düzeyleri uterin kavitenin hemen boşaltılmasını gerektirir. Erken gebelikte suction küretaj, ikinci trimesterde ise prostoglandin E ile eylem indüksiyonu yapılmalıdır. Kanama ve hipofibrinojemi varsa taze kan, ibrinojen ve plazma transfüzyonları yapılmalıdır (5).

2.1.2. Habitual abortus

20. gebelik haftasından önce birbirini takip eden 3 gebeliğin kaybı ile tanımlanır. Daha öncede belirtildiği gibi spontan abortus riski %15-40 arasındadır, birbirini takip eden 2 abortus riski %2-3, 3 abortus riski %1'in altındadır. Maternal ve paternal yaş, önceki spontan düşük, ölü doğum ve konjenital malformasyonlu fetus hikayesi insidansı etkiler (4,5).

Vakaların 2/3'ünde genetik nedenler, reprodüktif sistemin anatomik bozuklukları, enfeksiyonlar, immünolojik faktörler ve sistemik hastalıklar sorumlu iken, 1/3'ünde neden bilinmemektedir (4,5,6).

2.1.2.1. Habitual abortus etyolojisi

Tekrarlayan gebelik kaybı sendromu her yıl 500.000'den fazla kadını etkileyen yaygın obstetrik bir problemdir. Tekrarlayan düşükler genellikle iyi tanımlanmş defektler nedeniyledir.

Rodger ve arkadaşları habitual abortusun etyolojik faktörleri aşağıdakigibi gruplandırılabilir:

a. Genetik nedenler
b. Anatomik nedenler
c. Endokrinolojik nedenler
d. Enfeksiyöz nedenler
e. İmmünolojik nedenler
f. Çevresel nedenler
g. Koagülasyon sistemine ait patolojiler

Genetik nedenler

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisinde %3 sıklıkla genetik nedenler sorumlu tutulmaktadır. Genetik anomaliler fetal veya maternal kaynaklı olabilir. Genel kural olarak düşük ne kadar erken oluşursa kromozomal kaynaklı olma olasılığı o kadar fazladır. 1. trimester kayıplarının %60'ı, 2. trimester kayıplarının %10-15'i, 3. trimester ölü doğumlarının ise %5'i genetik hastalıklardan kaynaklanmktadır. Genetik anomalileri yapısal ve sayısal olarak sınıflamak mümkündür. Gametogenezdeki kromozomal hatalar trizomi, monozomi, poliploidi gibi total kromozom sayısında gerçekleşen normalden sapmalar olarak tanımlanabilir. Yapısal kromozom anomalileri içerisinde en sık translokasyonlar, translokasyonlar içinde ise resiprokal ve robertsonian tipi translokasyonlar görülmektedir. Tek spontan düşüklerdeki fetal kromozomal anomaliler tekrarlayan düşüklerdekinden farklıdır. Ayrılmama ya da translokasyona bağlı otozomal trizomi en sık rastlanan anomalidir (16,17).

Bu yapıların sitogenetik analizi yapıldığı takdirde %50 sıklıkla trizomiler, %15 sıklıkla monozomi, 45X0 ve değişen oranlarda poliploidi ile karşılaşılır.

Anatomik nedenler

Müllerian anomaliler, Dietilstilbestrol kullanımına bağlı uterin anomaliler, iatrojenik, uterin septum, hemiuterus, çift uterus, servikal yetmezlik, myomlar, asherman sendromu gibi uterin patolojileri kapsar (18).

Tekrarlayan kayıpların %15'inden sorumludur. Konjenital uterin anomaliler, servikal yetmezlik, submüköz myomlar, DES'e bağlı anomaliler, sineşiler sayılabilir. Aslında bu defektlere sahip kadınların %50'sinde üreme ile ilgili bir problem yoktur. Bikornuat uterus ve tek uterin horn spontan abortusların %30'undan, septat uterus ise %20-25'inden sorumludur. Genelde kayıplar ya implantasyon bölgesinin yetersiz kanlanması yüzünden erken dönemde, ya da yapıal defektlere bağlı ikinci trimesterde görülür (14).

Endokrinolojik nedenler

Tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilgili endokronolojik faktörler arasında luteal faz yetmezliği, diabetes mellitus ve troit hastalıkları gibi sebepler yer alır.Hipotroidizm, ovulasyon ve korpus luteum disfonksiyonuna neden olarak tekrarlayan düşüklere yol açar. Ayrıca otoimmünite ile ilgili olabilen antitroit antikorlar da rekuren abortuslarla ilişkilendirilmiştir (8).

Enfeksiyöz nedenler

Tekrarlayan spontan düşüklerde özel enfeksiyon ajanlarını etyolojik faktörler olarak ortaya koyan düzenli raporlara rağmen bakteryel ya da viral enfeksiyonların tekrarlayan düşüklere neden olduğuna dair kesin kanıtlar halen bulunmamaktadır. Herhangi bir mikroorganizma ile tekrarlayan gebelik kaybı arasında pozitif bir ilişki var diyebilmek için mikroorganizmanın plasentada, fetüste veya annede tespit edilmesi gerekir. Üç ya da daha fazla spontan düşüğü olan kadınlarda antiklamidyal antikorların belirgin bir insidansı bildirilmiştir (19).

Habitual abortus hikayesi olan hastalardan servikal ve endometrial doku örnekleri alınarak Mikoplazma, Klamidya, Listeria monositogenez, N.gonore, Sitomegalovirus, Herpes simplex virus kültürleri yapılamlıdır. Rubella, Toksoplazma,

CMV, Herpes ve Listeria bir kez düşüğe neden olsa da antikor oluşumu diğer gebelikleri korur. Toksoplazma gondii, Treponema pallidum, Brucella abortus için de serum titreleri çalışılmalıdır. Enfeksiyon saptanırsa gerekli antibiyotik tedavisi ve yakın takip uygulanmalıdır (4,5,6).

İmmünolojik faktörler

Otoimmünitede humoral veya hücresel yanıt, konaçının kendisine özgü bir parçasına yönlenir. Lupus antikoagülan ve antikardiyolipin antikorlar otoimmün bir hastalık sonucu artan antifosfolipid antikorlardır. Yalnızca Sistemik Lupus eritematosus'a özgü bir dizi klinik problemle ortaya çıkabilirler. Bu antikorlar trombosit ve damar endoteline karşıdır ve tromboza, spontan düşüklere, fetal kayıplara yol açarlar. Çeşitli araştırmalar tekrarlayan düşüğü olan kadınların %10-16'sında antifosfolipid antikorlarının varlığını ortaya koymuştur (16,20).

Çevresel nedenler

Abortus nedeni olabilecek en önemli çevresel etkenler teratojen maddeler ve iyonize radyasyondur. Ağır metal zehirlenmesi ve organik solventlere uzun süreli maruziyet gibi çevresel toksinler, antiprogestinler, antineoplastik ajanlar gibi ilaçlar, inhalasyon anestezikleri, nikotin, etanol ve uterin kan akımını bozan kronik medikla hastalıklar diğer çevresel faktörler olarak sayılabilir. Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi artmış tekrarlayan düşük riskiyle birliktedir (16).

Koagülasyon sistemine ait patolojiler

Trombofili ve hiperkoagülabilite nedenlerinin tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisinde rolü olduğu belirlenmiştir. Erken ve/veya tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olan, etyolojisinde otoimmün faktörlerin rol oynadığı; Sistemik Lupus Erimatozus Ve Antifosfolipid Sendrom edinsel hiperkoagülabilite sebepleridir (21).

Kalıtsal trombofiliye yol açtığı bilinen Protein C ve S eksikliği, Antitrombin III eksikliğigibi bilinen hastalıkların yanısıra son 5-6 yılda aktive protein C rezistansı (faktör V Leiden gen mutasyonu), protrombin gen mutasyonu, MTHFR gibi yeni trombofili etkeni durumlar saptanmıştır (21).

2.2. Provoke (İndüklenmiş) Abortus

Uterus dışında fetal viabilite oluşmadan uterus kontraksiyonların uyarılması ya da doğrudan vajinal yoldal müdahale edilerek gebeliğin sonlandırılmasıdır. Medikal abortus, elektif abortus ya da septik abortus tipinde olabilir.

2.2.1. Medikal abortus (Terapötik abortus)

Fetal viabilite oluşmadan annenin sağlığını korumak amacıyla gebeliğin sonlandırılmasıdır. Gebeliğin tecavüz ya da ensest ilişki sonucu oluşması durumunda veya gebeliğin devamına izin verildiğinde fetusun yaşamla bağdaşmayacak büyük anomalilerle veya mental retardasyonla doğması bekleniyorsa yine medikal abortus endikasyonu vardır.Gebelikte annenin hayatını tehlikeye sokacak birçok hastalık bulunmakla beraber bunların içinde en iyi bilinenleri kardiyovasküler ve solunum sistemi ile ilgili olan rahatsızlıklardır.

2.2.2. Elektif abortus (İsteğe bağlı abortus)

Doğruda çiftin isteği üzerine fetal viabilite oluşmadan önce gebeliğin sonlandırılmasıdır. Burada fetal ya da maternal bir hastalık söz konusu değildir.Ülkemizde 1983 yılında çıkarılmış 2827 sayılı ' nüfus planlamasına dair kanun' ile elektif abortus ve medikal abortus şartları belirlenmiştir.Buna göre annenin sağlığını tehdit eden bir hastalık olmadığı durumda gebeliğin 10. haftası doluncaya kadar elektif abortusa izin verilmektedir. 10. hafta üzerindeki abortus için tıbbi nedenler aranmaktadır.

2.2.3. Septik abortus

Genellikle kontamine yabancı cisimle düşük yaptırma girişimini (Kriminal abortus) takiben ortaya çıkar. 1983 yılından sonra küretaj yasası çıkmış ve septik abortus olguları daha seyrek görülmeye başlamıştır.

Septik abortus serviks ve vajenden kötü kokulu akıntı, pelvik ve abdominal ağrı, belirgin suprapubik hassasiyet, peritonit bulguları, uterus veya serviks hareketlerinde ağrı, yüksek ateş (endotoksik şok varsa hipotermi), hemolize bağlı sarılık ve septisemi

ile kendini gösterir. Kriminal bir hadise varsa serviks ve üst vajende travmaya bağlı bulgular saptanabilir.

2.3. Erken Gebelik Kayıplarında Semptom ve Bulgular

Spontan abortus olgularında sıkça görülen 3 semptom vardır. Bunlar;

2.3.1. Vajinal kanama

Çoğu kez sekonder bir amenoreyi takip eden bir kanamadır. Kanama gebeliğin haftasına ve olayın ilerleyiş tarzına göre bol miktarda veya abondan vasıfta olabilir. Rengi siyahtan kırmızıya kadar değişebilir. Kısa sürebilir veya günlerce devam edebilir. Fazla miktarda devam edip giden bir kanama kötü prognoz için bir gösterge olarak kabul edilir. Sonuçta giderek artan kasık ağrısı ve parça düşürmesi ile gebelik sona erer. Eğer gebelik ürünleri tam olarak atıldıysa kanama ve ağrı azalır, hasta rahatlar. Bu gerçekleşmediyse kanama ve ağrı devam eder (4,5).

2.3.2. Pelvik ağrı

Uterus kontraksiyonlarından ve servikla dilatasyondan kaynaklanır. Ağrı pelvis orta hatta ve simfisiz pubisin hemen arkasında künt vasıflı veya kramp tarzında olabilir (4,6).

2.3.3. Parça düşürme

Gebelik objesi ve eklerinin tamamı veya bir kısmı olabilir. Kanamaya bağlı anemi veya preşok tablosu semptomları (halsizlik, bitkinlik, baş dönmesi, az idrar çıkarma vs.), enfeksiyon eklenirse pis kokulu kanlı vajinal akıntı, 38 derece ve üzeri vücut ısısı, koagülasyon bozukluğuna bağlı mukoza ve deride peteşiel kanamalar olabilir (4,8).

Ağrı ve kanamanın başladığı noktada gebeliğin geleceği büyük çoğunluğunda çoktan belirlenmiş durumdadır ve yapılacak girişimlerin hiç birisi bu kaçınılmaz sonu değiştirmeye yetmez. Embriyonun gelişmemiş olduğu bir gebelik, ne yapılırsa yapılsın devam etme şansına sahip değildir. Aynı şekilde, fizyolojik bir kanama söz konusu ise gerçek bir tehlike aslında zaten yoktur ve aslında hiçbir şey yapılmasa dahi gebelik

devam edecektir. Geçmişte olduğu gibi günümüzde de gebeliğin devamı için bilimsel dayanağı olmayan pek çok önleme başvurulmuştur. Kanaması olan hastaya progestron tedavisi bunlardan biridir. Böyle bir tedavi ancak lüteal faz yetmezliği kanıtlanmış olgularda ve bulgular ortaya çıkınca değil, konsepsiyondan hemen sonra progesteron desteğinin başlaması gerekmektedir. Sporadik spontan gebelik kayıplarında böyle bir tedavinin etkili olduğu gösterilememiştir (22).

2.4. Erken Gebelik Kayıplarında Tanısal Yaklaşım

2.4.1. Anamnez

Erken gebelikte vajinal kanama ile başvuran hasta değerlendirilirken, hastanın önce menstrüel, obstetrik ve jinekolojik öyküsü tam olarak alınır. Bu yapılırken, normal olarak görülen en son mensin başlangıç tarihini, siklusların süresini, en son kullanılan korunma yöntemini, biliniyorsa gebe kalınan günü, mevcut kanamanın başlangıç zamanını ve yapıldıysa mevcut gebelikle ilgili önceki muayene ve laboratuvar (özellikle ß-hCG ve USG) bulgularını öğrenmeye çalışılır. Bilinen ürogenital anormallikler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, pelvik enfeksiyonlar ve jinekolojik operasyonlar sorgulanır. Yine ayrıca düşen parça öyküsü alınabilir (4,8).

2.4.2. Pelvik muayene

Dış genitallerin inspeksiyonu ile üretradan veya hemoroidlerden kaynaklanan bir kanama kolayca tanınabilir. Takiben spekulum ile kanamanın nereden olduğu, sevikal dilatasyonun olup olmadığı anlaşılır. Steril bir over pensi ile serviks yüzeyi yoklanarak frajilite olup olmadığı anlaşılır. Servikal kanalda abort materyali görülürse forsepsle tutularak çıkarılır ve incelenir. Abort materyalinin incelenmesi gebeliğin ekstruterin ya da intrauterin olduğu konusunda fikir verebilir. Bimanuel tuşe muayenesi ile de servikal açıklık, uterus büyüklüğü, kıvamı ve hassasiyet varlığı araştırılır (5).

2.4.3. Laboratuvar bulguları

Transvajinal ultrasonografi erken dönemdeki sağlıksız gebeliklerin ortaya konmasında en pratik, en maliyet etkin ve en hızlı sonuç veren yöntemdir. Erken gebelikle ilgili normal transvajinal ultrasonografi bulguları gebelik süresiyle yakın

ilişkili bir seyir gösterir. 4-5 haftalık döneme kadar uterus içinde hiçbir şey görülmez. Sonra 5. haftada gebelik kesesi ortaya çıkar. Gebelik kesesi başlangıçta boştur ve ektopik gebeliğin psödogestasyonel kesesiyle karışabilir. Normal bir kesenin, düzgün konturlu, yuvarlak ve fundal olması beklenir. 5.5 gebelik haftasında küçük yuvarlak bir yapı olan yolk kesesi görüntülenebilir. Yolk kesesi embriyonik bir yapı olduğundan intrauterin gebeliğin kesin bir bulgusudur. 6-6.5 gebelik haftasında embriyonun kendisi görüntülenebilir ve 6-8 mm'lik bir büyüklüğe ulaştığında kalp hareketleri saptanabilir. Transvajinal ultrasonografi ile ölçülen ortalama kese çapını 25 mm'in altında olduğu durumlarda tanısal ve prognostik bir değerlendirme yapmak zordur. Sağlıklı bir gebelik kesesinin çapı her gün 1 mm kadar artar. Ortalama kese çapı 25 mm'den büyük ise kese içerisinde embriyo gözlenmelidir. Eğer embriyoda kalp atımı izlenirse bu gebeliğin canlı bir bebekle sonuçlanma şansı %97'dir (23). Kesenin anormal görülmesi kötü bir prognoz göstergesidir. Subkoryonik bir hemoraji varlığında spontan gebelik kaybı riski %30'dur. Hemoraji plasentanın implantasyon yerine ne kadar yakınsa risk o kadar yüksektir. Kanamalı hastada uterus içerisinde debrisilerin bulunması kısmi veya tam bir spontan gebelik kaybını akla getirir (6).

2.4.4. Serum ß-hCG değeri

Serum ß-hCG değeri sağlıklı gelişen gebelerde gebeliğin 8. haftasına kadar her 48 saatte bir %66 oranında artış gösterir (24). Gebeliğin 10-14. haftalında en yüksek düzeylerine ulaşır ve bundan sonra azalmaya başlar. Bundan dolayı, bu dönemden sonra klinik karar vermede değeri çok azalır. Sonucun negatif çıkması ise fetal ölümün habercisidir.

2.4.5. Serum progesteron düzeyleri

25 ng/ml'den yüksek progesteron düzeylerinde olguların %95'inden daha fazlasında sağlıklı bir gebelik olduğu söylenebilir. 5 ng/ml'den daha az serum progesteron düzeyleri canlı bir gebeliğin bulunmadığını öngörebilir, fakat intrauterin mi, ekstrauterin mi olduğunu ayırt edemez (25). 5 ng/ml ile 25 ng/ml arasında çıkan değerler ise şüphelidir ve bu değerlere dayanarak bir yargıya varılmamalıdır (26).

2.5. Klamidyaların Genel Özellikleri

Klamidya'lar hareketsiz, zorunlu hücre içi mikroorganizmalardır. Uzun yıllar boyunca virus olarak kabul edilmişlerdir ancak bakterilerin birçok özelliğini taşıdıklarından, günümüzde özel bir bakteri tipi olarak kabul edilmişlerdir. Klamidyaları viruslardan ayıran ve bakteri olarak nitelendirilmesine neden olan özellikler şöyle sıralanabilir (27);

a. Bakterilerde olduğu gibi ribonükleik asit (RNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA)'yı bir arada bulundururlar.

b. Ortadan ikiye bölünerek çoğalırlar.

c. Gram negatif bakterilere benzeyen set hücre duvarları vardır ancak muramik asit bulundurmazlar ve lizozomal etkinliğe karşı hassas değildirler.

d. Viruslardan farklı olarak ribozomları bulunmaktadır.

e. **5-**Metabolik olarak aktif enzimleri bulunmaktadır. Örneğin glikozdan karbondioksit yapabilirler ve folatları sentezleyebilirler ancak bu reaksiyonların hiçbirisi enerji oluşturmadığı için konak hücrenin oluşturduğu ATP'yi kullanırlar.

f. Çoğalmaları birçok antimikrobiyal ilaç tarafından engellenebilir, özellikle tetrasiklin ve eritromisine hassastırlar.

Klamidyalar biyolojik özellikleri, yaşam siklusları, bulaş yolları, yaptığı infeksiyonlar gibi bir çok özellikleri göz önüne alınarak çeşitli türlere ayrılmıştır. İnsanlarda infeksiyon yapan başlıca 3 klamidya türü vardır (28).Bunlar Klamidya trachomatis, klamidya Pnömoniae ve Klamidya Psittaci'dir.

2.5.1. Klamidyaların yaşam siklusu

Klamidyalar zorunlu hücre içi mikroorganizmalardır. Sadece hücre içinde üreyebilirler ve üremek için infekte ettikleri konak hücrenin metabolizmasına ihtiyaçları vardır. Yaşam siklusu içinde değişik morfolojik formlarda bulunurlar (29).

Klamidyal infeksiyon infeksiyöz elementer cisimin komşu hücrenin yüzeyindeki reseptörlere bağlanması ile başlamaktadır. Bağlanma sırasında heparan sülfat benzeri glikozaminoglikanlar hücreye tutunmada etkin rol almaktadır (30). Bu tutunmada klatrin kaplı kanallar aracılığı ile reseptöre bağlı endositoz önemli rol oynar (31). Hücreye tutunma, mikroorganizmanın yüzeyinde bulunan ısıya duyarlı yüzey

komponenti ile konak hücrenin tripsine duyarlı reseptörü arasında oluşur. Fagositozu takiben elementer cismin etrafında konak hücre membranından kaynaklanan bir sitoplazmik vakuol oluşur. Elementer cisimcikleri içeren veziküller yaklaşık 2 saat kadar sonra Golgi aparatına yaklaşır (32).

Klamidyaların Golgi membranı ile iletişimi sonucu hücrenin konak yanıtı hızlı ve aktif bir şekilde değişir (32,33,34,35). İnfeksiyonu takiben 6-9 saat sonra fagosite olan elementer cisimcikler retiküler cisimciklere dönüşmeye başlar. Bu dönüşümün tetikleyici mekanizması bilinmemektedir. Retiküler cisimcikler sert olmayan, ince çeperli, içinde nükleer fibril ve ribozomlar bulunan cisimciklerdir. Metabolik olarak aktiftirler ve endozom büyümesi ile beraber 2 saatte bir ikiye bölünmeye başlarlar (32). Bu olay infeksiyondan yaklaşık 18 saat sonra meydana gelmeye başlar (36).

Klamidyaların hücre içindeki yaşam siklusu senkronize değildir. Bu iki oluşum arasında gelişim gösteren birkaç tabakalı membranla çevrili ara cisimcikler de meydana gelir. İnfeksiyonun başlangıcından 20 saat sonra partiküllerden bazılarının sitoplazmasında, protein karbonhidrat komplekslerinin sentezine bağlı bir kondansasyon gözlenmeye başlanır. Böylelikle infekte hücrenin sitoplazmasında inklüzyon cisimcikleri ortaya çıkar (36). 20 ila 40. saatler aracında retiküler cisimciklerin bir kısmı tipik elementer cisimciklere dönüşür, bir kısmı ise konak hücre sitoplazmasını hemen hemen doldurunca dek çoğalmasını sürdürür (37). Son aşamada infeksiyöz elementer cisimcikler vakuolü parçalayarak hücre dışına yayılır ve diğer hücreleri infekte ederler. Bütün bu yaşam siklusu 48-72 saat içinde tamamlanır (32,36).

2.5.2. Klamidyaların morfolojik, kimyasal ve antijenik yapısı

Klamidya dimorfik yaşam siklusu ile diğer bakterilerden ayrılır. Bu gelişimsel siklusta 2 ayrı form görülür. Bunlardan birisi elementer cisimcik, diğeri retiküler cisimcikdir (32).

Elementer cisimcik, bakterinin hücre dışı ortamda stabilitesini koruyabilen formudur. Türe göre değişen yuvarlak veya armut biçiminde, ortalama 0.3 mikrometre çapındadır. Bu partikülün elektron mikroskobu ile incelenmesinde orta kısmı yoğun ve koyu, etrafı ise daha açık görünmekte ve çevresinde bir membranı bulunmaktadır (32,36).

Hücre dışında çoğalmaksızın canlılıklarını sürdürebilir ve infeksiyözdür. Elementer cisimcik konak hücreye tutunarak içeri girinceye dek metabolik olarak inaktif ve dış koşullara karşı dayanıklıdır. Hücre duvarının yapısı retiküler cisimcik gibi gram negatif bakterilere benzer ve 40 kD 8kilodalton) olan MOMP (major outer membrane protein, büyük dış mebran proteini) içerir (37).

Penisilin bağlayan proteinlerin var olmasına ve elementer cisimciklerin sentezinin penisilinle baskılanmasına karşın muramik asit içermezler (36). Elementer cisimciklerin hücre duvarının çok sert olması, dış mebran proteinlerinin (MOMP) yapısındaki disülfitlerin (S-S) çapraz bağlarına bağlıdır (37). Partiküllerin hücre duvarının yapısında, fazla miktarda lipit (fosfatidilkolin ile fosfotidiletanolamin) ve polipeptidlerle birlikte lipopolisakkaritler vardır. Klamidyaların cinsine ve kullanılan tekniklere bağlı olarak değişik moleküler ağırlıkta dış membran proteinleri belirlenmiştir. Bu moleküller in vitro olarak ökaryotik hücre membranlarına bağlanabilmektedir (36).

Bakterinin yaşam döngüsü içinde çoğalabilen form olan retiküler cisimcik ise yaklaşık 1 mikometre çapında, metabolik olarak aktif dolayısıyla protein sentezi için gereken ribozomlardan zengin, diffüz ve fibriller DNA'ya sahip bir yapı gösterir. Tipik olarak gram negatif koklara benzer. Klamidya trachomatis'de diğer türlerden farklı olarak, retiküler cisimciklerin içinde glikojen partikülleri birikimi vardır (32).

Klamidyalar yaklaşık 1200 kilobaz büyüklüğünde çift iplikli çembersel bir yapıyla mikoplazmalardan sonra bilinen en küçük prokaryotik genoma sahiptirler. Yaklaşık 360-660 kD olan genom 600 farklı protein sentezini kontro eder. Yapılarında özellikle başta fosfolipidler olmak üzere, çok miktarda lipidler de bulunmaktadır (32).

Klamidyal plazmid DNA'sı yaklaşık 7.5 kilobaz büyüklüğündedir (30,38,39). İlk olarak Lovett ve arkadaşları tarafından C: trachomatis ve C. psittaci'nin bazı kökenlerinde 1980 yılında tanımlamıştır (40). En çok görülen 3 klamidya türünün DNA yapıları birbirinden farklıdır. Guanin + sitozin oranları C. trachomatis'de %39.8, C. pneumoniae'de %40.3, C. psittaci'de %39.6'dır. Chlamydia trachomatis kökenleri arasında %92 ve C. pneumoniae kökenleri arasında %94-96 benzerlik oranı ile farklılıkların küçük olduğu görülmüştür. Buna karşın C. psittaci'de %14-95'lik geniş bir oran aralığı ile çok büyük farklar bulunmuştur (32).

Elementer cisimcik ve retiküler cisimciklerde hem DNA hem de RNA vardır. Deoksiribonükleik asitlerin çoğu elementer cisimciklerin orta bölümünde yoğun, retiküler cisimciklerin her tarafında yayılmış olarak bulunur. Klamidyaların bakterilerde olduğu gibi 30 S ve 50 S alt üniteli 70 S ribozomları bulunur. Elementer cisimciklerde RNA ve DNA eşit oranda iken; retiküler cisimciklerde DNA'dan 4 kat daha fazla RNA içermektedir (36).

2.5.3. Klamidyaların antijenik yapısı

İlk kez 1995 yılında Raulston'un bir çalışmasında klamidyal zarın komponentleri detaylı olarak incelenmiştir(41). Daha sonra klamidyaların antijenik yapısı üzerinde çok geniş çalışmalar yapılmıştır(42,43). Klamidyaların grup(cins) ve tür'e özgül antijenleri vardır.

2.5.3.1. Lipopolisakkarid (LPS)

Lipopolisakkaridlercinse özgüldür ve bütün klamidyalarda ortak olup immüno dominant komponent 2-keto-3-deoksi oktonik asit içeren, ısıya dayanıklı lipoprotein-karbonhidrat kompleksleridir (36). Klamidya lipopolisakkaridleri 3 epitop taşır. Bunlardan birisi cinse özgül olup, diğer ikisi Salmonella'ların Re mutantlarının lipopolisakkaridleri ile çapraz reaksiyon verirler (36,44).

2.5.3.2. Dış membran proteinleri

Klamidyaların dış membranında 3 protein bulunur. Bunlar molekül ağırlıkları sırası ile 40 kDa olan MOMP(major dış mebran proteini), 60 kDa olan OMP2 ve düşük molekül ağırlıklı üçüncü bir proteindir (37,45,46).

İnfeksiyöz klamidyal elementer cisimciklerinin yüzeyindeki dominant antijen olan MOMP omp1 geni tarafından kodlanmıştır ve birbirinden bağımsız 3 ayrı grup tarafından 1981 yılında tanımlanmıştır (32). Bu antijen C. trachomatis'in serolojik olarak sınıflandırılmasında 15 veya daha fazla serovarını tanımlarken temel olarak alınmıştır. Etyolojik ve patolojik önemine göre bu sınıflandırmada A, B, Ba ve C serovarları trahom etkeni olarak, D-K serovarları inklüzyon konjonktiviti ve genital yol enfeksiyonları, L1,L2 ve L3 serovarları ise lenfogranüloma venerium sebebi olarak

tanımlanmışlardır (32,47,48). Chlamydia trachomatis hücre kültürlerindeki patojenitelerine göre 3 biyovar'a ayrılmıştır ancak daha sonra yapılan sekans analizlerinde bu sınıflandırma değişmiştir (47,49,50).

2.5.3.3. Isı şok proteinleri (HSP)

Klamidyaların elementer cisimcik ve retiküler cisimcikleri dışında hücre içinde persitans gösteren canlı bir formu daha tanımlanmıştır. Bazı durumlarda gama interfefonun etkisi ile hücre içinde triptofan miktarının azalması sonucu hücre stress altında kalmakta, bu da klamidyaların gen regülasyonunu değiştirip bazı proteinlerin artmasına neden olmaktadır. Isı şok proteinleri bu proteinlerden olup gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olmaktadır (51).

Isı şok proteinleri, hücrelerin uygunsuz dış koşullara direncinde önemli rol oynamaktadırlar. Çalışılan major klamidyal ısı şok proteinleri GroEL (Hsp60), GroES (Hsp10)ve DnaK (Hsp70)'dir (32).

Klamidyal GroEL'e karşı serum antikorları, trahom, pelvik inflamatuvar hastalık, ektopik gebelik ve kadındaki infertilitede saptanmıştır (52,53). GroES'e karşı antikorlar şiddetli genital infeksiyonlarda, aterosklerotik kalp hastalıklarında, gözde görülen hipersensitivite reaksiyonlarında ve fallop tüplerinde gösterilmiştir. Diğer major ısı şok proteini olan DnaK'nın ise konakçı hücreye bağlanmada rol oynadığı ileri sürülmektedir.

2.5.3.4. Hücre bağlanma proteinleri

Chlamydia trachomatis'in J ve L2 serovarlarının polipeptidleri elektroforezle ayrıştırıldığında 31 kDa ve 18kDa ağırlığında iki molekül saptanmıştır. Her iki serovarın elementer cisimcikleri bu iki proteinle HeLa hücrelerine bağlanır. Retiküler cisimciklerde hücre bağlanma proteinleri yoktur. Bu proteinlere karşı elde edilen antikorlar kullanıldığında elementer cisimciklerinin hücre bağlanmasının engellendiği ve infektiviteyi nötralize ettiği görülmüştür (43).

2.5.4. Klamidyaların boyanma özellikleri

Klamidyalar gram negatif boyanır ancak tanısal değeri düşüktür (36,54,55). Elemen ter cisimcikler, Macchiavello boyası ile mavi zeminin üzerinde zayıf kırmızı; gimenez boyası ile yeşilimtrak zeminin üzerinde kırmızı olarak boyanırlar. Giemsa boyası ile ise elementer cisimcikler mavi, retiküler cisimcikler pembe olarak boyanırken içinde bulundukları hücrenin sitoplazması mavi boyalıdır (36). Hücre içinde de mikrokoloniler oluşturan klamidyalar Giemsa ile boyanınca hücre nükleusu yanında koyu pembe renkli inklüzyon cisimcikleri şeklinde görülürler (36,55).

İyotlu boya ile inklüzyonlar sarı zemin üzerinde esmer kahverengi olarak boyanır. Klinik örneklerin tanısında tavsiye edilmemektedir. Kolay ve hızlı bir yöntem olamsı nedeni ile C. trochomatis ile infekte edilmiş hücre kültürlerinde tercih edilen boyama şeklidir. Diğer klamidyaların inklüzyonları bu boya ile boyanmazlar (27). Floresan ve akridin oranj boyama yöntemiyle, DNA'nın fazlalığından elementer cisimcikler sarı-yeşil, retiküler cisimcikler ise daha fazla RNA içerdiğinden kiremit şeklindedir (36).

2.5.5. Patogenez

Chlamydia trachomatis biyovarları konjonktival, solunum veya genital mukozalardan girerek kolumnar ve skuamokolumnar epitel hücrelerine yerleşir ve farklı klinik tablolar oluşturur(36,56,57). Klamidyal infeksiyonların en önemli özelliği, genellikle yerleştikleri organizma ile biyolojik bir denge kurmaları ve bu yüzden çok kez latent enfeksiyon şeklinde bulunmalarıdır. İnfekte organizmada klamidyaların çeşitli antijenlere karşı antikorlar oluşursa da bunların koruyucu etkisi yoktur ve klamidyalar bu antikorlu ortamda etkilenmeden yaşamlarını sürdürürler(42).

Chlamydia trachomatis'in trahom biyovarının hedef hücreleri konjonktiva, solunum yolu, üretra, anorektal bölge, ayrıca kadında endoserviks ve üst genital sistemin epitel hücreleridir. Erkeklerde epididim ve ender olarak da prostat infekte olabilir. İnfekte bölgelerdeki ilk cevap polimorf nüveli lökositlerin ortaya çıkmasıdır(56). İnfekte epitelyal hücrelerin ürünü interlökin-8 ve diğer proinflamatuvar sitokinler ilk nötrofilik cevabı stimüle eder(56,58).

Proinflamatuvar sitokinleri indükleyen predominant klamidyal antijenininde lipopolisakkarid olduğu düşünülmektedir. İlk nötrofilik cevp, lenfosit, makrofaj, eozinofil ve plazma hücreleri ile olmaktadır. Oküler ve genital infeksiyonlarda plazma hücreleri büyük rol oynarken buna karşılık yenidoğan pnömonisinda eozinofil ve nötrofiller predominanttır (56).

Oküler ve genital hastalıklarda lenfoid foliküller submukozada makrofaj ve lenfositler tarafından agregasyona uğrar. Epitel incelir veya kaybolur, hastalık ilerledikçe nekroz görülebilir, fibrozis ve skar oluşabilir (56). Klamidyalara bağlı doğal veya hücre kültürlerinde oluşturulan deneysel infeksiyonlar esnasında, persistan veya rekürren infeksiyonlara çok sık rastlanmaktadır (32,56).

2.5.6. Epidemiyoloji

Dünyada epidemiyolojik açıdan veriler yetersiz olsa da her yıl 90 milyon kadar yeni C. trachomatis vakası olduğu tahmin edilmektedir (56). Sadece ABD'de seksüel aktif adolesanlarda ve genç erişkinlerde tahmini olarak yılda yaklaşık 4 milyon kişide C. trachomatis infeksiyonu görülmektedir ve bunların büyük kısmı 15-24 yaş aralığındadır. Chlamydia trachomatis infeksiyonlu bu hastaların çoğu asemptomatik olduğundan bu infeksiyonların farkında değillerdir. İnfekte kadınlar, özellikle hastalığın asemptomatik veya hafif semptomlarla seyretmesi ve persitans göstermesi nedeniyle, infeksiyonun önemli bir rezervuarıdırlar.

Halen dünyadamızda 400 milyondan fazla trahomlu hastanın bulunduğu ve 20 milyon kişinin bu hastalık yüzünden kör olduğu bilinmektedir (59). Trahom'un endemik olduğu veya olmadığı bölgelerde, inklüzyon konjonktiviti veya genital infeksiyonlardan izole edilen C. trachomatis biyovar trachoma B/Ba/D-K serovarların gerçek insidansı bilinmemektedir (36). Lenfogranuloma venerium ise Güneydoğu Asya ve Afrika'da endemik, Avrupa ve Kuzey Amerika'da sporadik olarak görülmektedir (60).

Genital klamidyal infeksiyonlar, erişkinlerde yaptıkları hastalıklar ve komplikasyonlar yanısıra yenidoğanlarda da morbiditeye neden olmaktadır (36). Erkeklerde C. trachomatis'in neden olduğu en önemli klinik tablo non-gonokoksik üretrittir (29,36,61). Ülkemizde klamidya infeksiyonlarının epidemiyolojisi sadece

bölgesel verilere dayanmaktadır ve aralarında klamidya prevalansı açısından büyük farklar bulunmaktadır (62,63).

2.5.7. Klamidyal infeksiyonların klinik özellikleri

Chlamydia trachomatis'in neden olduğu infeksiyonlar göz,genital bölge (LGV ve non-LGV suşlarla oluşan) ve yenidoğanların solunum sistemi olmak üzere 3 grupta toplanabilir.

2.5.7.1. Göz infeksiyonları

Trahom:

Trahom özellikle üst göz kapağında yerleşen bulaşıcı ve kornea lezyonları yüzünden körlükle sonuçlanabilen kronik bir keratokonjonktivittir. Bu infeksiyona C. trachomatis'in A, B, Ba ve C serotipleri neden olmaktadır. Trahom en çok kuru, sıcak iklimlerde, su ve hijyenik koşulların noksan olduğu bölgelerde görülür (59). Kuluçka dönemi 3-10 gün arasındadır (36).

İnklüzyon konjonktiviti

Chlamydia trachomatis'in D-K serotipleri ile oluşur. Yenidoğan bebeklerde annenin doğum kanalından bulaşır ve 5-12 günlük kuluçka döneminden sonra kızarıklık, gözkapaklarında şişlik ve pürülan akıntı ortaya çıkar. Tedavi edilmezse, skar ve korneal vaskülarizasyon gelişir. Erişkinlerde görülen şekli ise genellikle hastada var olan genitl klamidya infeksiyonundan otoinokülasyon ile bulaşır. Trahomdan farklı olarak alt göz kapağından başlar. Hastanın başlıca yakınmaları gözde yabancı cisim duygusu, fotofobi ve mükopürülan bir akıntıdır. Hastalık bazen aylarca sürse de sonunda tamamen iyileşir (64).

2.5.7.2. Genital infeksiyonlar

Lenfogranüloma venerium

Lenfogranüloma venerium C. trachomatis'in L1, L2 ve L3 serotiplerinin neden olduğu, tropikal ve subtropikal bölgelerde daha çok rastlanan süpüratif inguinal adenit ile kendini gösteren, cinsel ilişki ile bulaşan bir hastalıktır. İrinin el ile konjonktivaya,

derideki çiziklere bulaştırılması ile de bulaşmalar görülebilir. Kuluçka dönemi 2-20 gündür. Hastalığın 3 dönemi vardır. İlk dönem papülle başlar, veziküle dönüşür ve patlayarak iyileşir (lenfogranüloma şankırı). İlk lezyonlar ağrısızdır, ardından 1-2 hafta sonra bölgesel lenfadenopati oluşumu ile ikinci dönem başlar. Ağrılı olan lenfadenopatiler çoğu kez tek taraflıdır. İnguinal bubon gelişir. Üçüncü dönem ise anorektal ve genital malformasyon, darlık ve sekel dönemidir. Lenf yolu tıkanmalarıyla elefantiyazis ortaya çıkar (36,65).

LGV suşlar ile oluşan infeksiyonlar: Chlamydia trachomatis'in L1, L2 ve L3 serotipleri dışında D-K suşları ile de genital infeksiyonlar görülmektedir. Bu infeksiyonlar her iki cinste de ciddi komplikasyonlara sebep olabilir (56)

Erkeklerde görülenler

Nongonokoksik üretrit. Yedi-on dört günlük bir inkübasyon süresi vardır. Hastanın üretral akıntı, dizüri, idrarını tutamama, kaşıntı, ağrılı cinsel ilişki gibi şikayetleri vardır. Nongonokoksik üretrit olgularının %30-58'inden C. trachomatis sorumlu tutulmaktadır (59). Klamidyal üretritin erkeklerde primer komplikasyonları; epididimit, reaktif artrit ve eklenen Reiter Sendromu'dur (56).

Postgonokoksik üretrit: Başlıca belirtileri, akut gonore tedevisinden 4-7 gün sonra yineleyen mukoid ve mükopürülan bir akıntı ve hafif dizüridir. Beta laktam antibiyotiklerle gonore tedavi edildiğinde ona eşlik eden C. trachomatis etkilenmemekte ve daha sonra postgonokoksik üretrite neden olmaktadır (59,65).

Epididimit: Epididimit genellikle tek tarflıdır, çoğu kez birlikte üretrit de bulunur (36). Yetersiz tedavi fertilitede azalmaya neden olabilir (66). Cinsel yönden aktif olan 35 yaşın altındaki epididimitli erkeklerde C. trachomatis infeksiyonuna %70'e varabilen oranlarda rastlanmaktadır (59).

Prostatit: Chlamydia trachomatis özellikle kronik idiopatik prostatit'in en sık sebeplerindendir ve birçok çalışmada saptanmıştır (67,68). Prostatik inflamasyonun görülmediği, lökositozun az rastlanıldığı veya standart kültür yöntemleri ile bir bakteri izole edilmediği durumlarda akla C. trachomatis gelmelidir (67).

Proktit ve proktokolit: Chlamydia trachomatis, bebek ve erişkinlere asemptomatik rektal taşıyıcılık şeklinde bulunabilmesinin yanısıra, özellikle eşcinsel

erkelerde sıklıkla proktit ve proktokolite neden olmaktadır (36,59). Proktit olgularında N. gonore ve C. trachomatis infeksiyonlarına sıklıkla rastlanıldığından her iki bakteriye yönelik ampirik tedavi önerilmektedir (69).

Reaktif artrit: Primer infeksiyon bölgesinden uzak bir bölgede, infeksiyona karşı oluşan immun cevabın bir bulgusu olarak görülür (36,43). Reaktif artritin tekrarlayıcı atkları özellikle C. trachomatis infeksiyonu sonucu gelişen artritlerde görülür(70).

Kadınlarda görülen enfeksiyonlar

Mükopürülan servisit: Mikroorganizmanın genitoüriner sistemde en çok yerleştiği bölge serviksteki kolumnar epiteldir ve burada mukopürülan servisite neden olmaktadır (59,71). Mukopürülan servisit, endoservikal kanalda pürülan veya mukopürülan akıntının olması veya endoservikal swab örneğinde saptanması olarak tanımlanmaktadır. Bazı uzmanlar ise mukopürülan servisit tanısında en ufak travmada kolayca kanamasını tanım içine koymaktadırlar. Ancak bazı uzmanlar da endoservikal gram boyamada çok sayıda polimorf nüveli lökositin varlığını dikkate almaktadırlar. Ödem ve servikal ektopi varlığı da klamidya infeksiyonu tanısı için önemlidir. Kriterler hala tam olarak standardize edilmemiştir. Mukopürülan servisit sıklıkla asemptomatiktir ve C. trachomatis ile N. gonorrhoeae birlikte neden olabilir (71).

Endometrit: Mukopürülan servisitli kadınların yaklaşık %40'ında, infeksiyonun üst genital bölgeye ilerlemesiyle endometrit gelişmektedir. Ağrılı cinsel ilişki, anormal vajinal kanamalar, alt abdominal ağrı gibi servikal infeksiyon belirtileri aynı zamanda endometritin de klinik bulgularını oluşturur (59).

Pelvik inflamatuvar hastalık ve salpenjit: Tedavi edilmeyen chlamydia servisiti ve endometriti olguları, infeksiyonun asendan olarak daha da ilerlemesiyle, salpenjit ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi üst genital sistem infeksiyonlarına neden olabilmektedir (59,72). Yapılan çalışmalarda pelvik inflamatuvar hastalık (PIH)'da C. trachomatis saptanma oranının %14 ila %65 arasında değiştiği görülmektedir (72). Genç ve cinsel aktivite gösteren bir kadında, üç haftadan uzun süren karın ağrısı ve jinekolojik muayenede pelviste duyarlılık saptanmasının yanısıra, ateş, bulantı, kusma, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve CRP olumluluğu pelvik inflamatuvar hastalığı akla getirmelidir (59,71).

Akut üretral sendrom: Chlamydia trachomatis, kadınlarda bakteriüri saptanamayan, dizüri ve sık idrara çıkma belirtileri ile karakterize akut üretral sendrom olgularının yaklaşık 2/3'ünden sorumlu tutulmaktadır (59). Diğer sık görülen etyolojik ajanlar Mycoplazma ve Herpes viruslardır (73).

Vajinit: Chlamydia trachomatis erişkin kadınlarda vajen epitelinin de skuamöz hücrelerden oluşması nedeniyle vajinite yol açamamaktadır. Ancak puberte öncesi dönemde genç kızlarda, vajinayı döşeyen transizyonel epitel hücrelerinin infekte olması ile vajinit ortaya çıkabilmektedir (59).

Gebe ve yenidoğanlarda C. trachomatis infeksiyonları: Gebelik sırasında görülen klamidyal infeksiyonlar perinatal komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Chlamydia trachomatis D-K serovarları ile infekte yenidoğanda başta konjonktivit ve pnömoni olmak üzere birçok klinik belirti görülebilir. IgM antikoru pozitif gebe kadında koryoamnionit görülebilir ve düşük kilolu bebek doğurma riskleri vardır (59,74). Chlamydia trachomatis IgG ve IgA antikoru pozitif gebe kadınlardan doğan çocuklarda fetal ve neonatal distress'li olabilir (74). Gebelik sırasında C.trachomatis'in serum antikorlarının saptanması perinatal klamidya infeksiyonlarının teşhisinde ve sık olarak infeksiyon tarama programları içinde birçok laboratuvar tarafından kullanılmaktadır (74,75).

2.5.8. Klamidyal infeksiyonların laboratuvar tanısı

Chlamydia trachomatis infeksiyonlarının klinik tanısı zordur. Bu nedenle laboratuvar tanı testleri klamidya infeksiyonlarının tanısında önem kazanmaktadır. Kullanılan yöntemler klinik örneklerde etkenin boyama yöntemi ile doğrudan gösterilmesi, etkenin izolasyonu, klinik örneklerde klamidyal genlerin veya antijenlerin saptanması ve serolojik yöntemlerle antikor aranmasıdır (76).

2.5.8.1. Etken izolasyonu

Etkenin izolasyonunda hücre kültürü, uzun yıllardan bu yana Klamidyal in feksiyonlarının tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir (77,78). Önceleri embriyolu yumurta zarı kesesinde klamidyaların izolasyonu yöntemi kullanılmışsa da, bu yöntemin duyarlılığının düşük olması ve uygulanabilirliğinin güç olması nedeniyle

günümüzde artık tercih edilmemektedir (42). Hücre kültüründe McCoy veya HeLa hücreleri sıklıkla tercih edilmektedir (56). Chlamydia trachomatis için hücre kültürü, uygun taşınmış ve saklanmış örneklerden, hassas hücre serilerine inokülasyonu kapsar. Hücre kültüründe 48-72 saatlik büyüme döneminden sonra, infekte olmuş hücreler çok sayıda elementer ve retiküler cisimcik içeren karekteristik intrasitoplazmik inklüzyonları geliştirir. Bu inklüzyonlar, C.trachomatis'in major dış membran proteinine (MOMP) spesifik floresan boya ile işaretlenmiş monoklonal antikorlarla boyanarak gösterilirler (29,79).

Hücre kültür metodları arasında shell vial yöntemi (tabanında uygun oturmuş lamel ler bulunan şişeciğe ekim yöntemi), büyük oranda inokülum şansı ve düşük kontaminasyon riskinden dolayı 96 çukurcuklu mikroplak yöntemine göre daha duyarlı ve özgül bulunmaktadır (29,80). Hücre kültürleri, yüksek özgüllüğü ve izolatın canlılığını sürdürmesi nedeni ile hukuki araştırmalarda delil olarak kullanımı özelliği bulunmaktadır (29). Ayrıca, antibiyotik duyarlılık testleri için klinik izolat elde edilebilen tek metoddur (79,81).

2.5.8.2. Sitolojik tanı

Özellikle yenidoğanların inklüzyon konjonktivitinde ve trahomda, tipik intrasitoplazmik inklüzyonlar, konjonktival kazıntı örneklerinin Giemsa ile boyanmasıyla sıklıkla saptanabilmektedir (36,56). Genital bölge infeksiyonlarında Giemsa ile boyama yönteminin duyarlılığı azdır ancak çabuk tanı vermesi bakımından önemlidir (36,27,78). Günümüzde sitolojik yöntemlerden immunfloresan ve immunperoksidaz boyama yöntemleri daha duyarlı ve özgül olmaları ile diğer boyama yöntemlerinin yerini almaya başlamıştır (27,56,83).

2.5.8.3. Serolojik tanı

Serolojik testlerin okülogenital klamidyal infeksiyonların tanısında sınırlı tanısal değeri vardır (54,85). Serum ve salgısal antikorlarda elde edilen pozitiflik genellikle geçirilmiş bir infeksiyonun varlığını göstermekte, hiçbir zaman geçirilmekte olan infeksiyonu geçirilmiş bir infeksiyondan ayırmaya imkan sağlamamaktadır (84,85). Spesifik immunglobulin M antikorları daha önce de C. trachomatis ile infekte ise çoğu

zaman saptanabilir düzeyde olmamakta ya da saptandığında elde edilen IgM pozitifliğinin diğer chlamydia türleri ile anamnestik reaksiyon verebileceği ihtimali bulunmaktadır (86).

Anti-Chlamydia immunglobulin G seksüel olarak aktif erişkinlerde %30 ila %60 oranında yüksek titrede saptanır. Son zamanlarda immunglobulin A tipi antikorların aktif hastalık tanısında değerli olabilecekleri belirtilmekteyse de duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerlerin yeterince yüksek bulunmamış olması nedeniyle klinik yararı kesinlik kazanmamıştır (56). Kompleman fiksasyon testi, C. trachomatis, C. pneumoniae ve C. psittaci ile infekte kişilerde grup-reaktif antijenlere (örn; lipopolisakkarid) karşı oluşan antikorların saptanmasında kullanılabilmektedir. Lenfogranuloma venerium ve psittakozisli hastalarda hemen hemen %100'e yakın olarak 1/16'nın üzerinde titrede antikor pozitifliği görülür. Bu test klamidyal üretrit, servisit veya konjonktivitli hastalarda sıklıkla ya çok düşük titrelerde pozitiflik görülür ya da hiç görülmez, bu yüzden tanı değeri düşüktür (55,56).

Kompleman fiksasyon testinden çok daha duyarlı bir test olan mikroimmunofloresan (mikro-İF9 testi gerek LGV gerekse diğer genital klamidyal infeksiyonların tanısında kullanılan bir testtir. Bu test tür spesifik MOMP antijenlerine karşı oluşan antikorları saptayabildiğinden klamidyalar arasında tür ayırımı yapabilmektedir (56,84,87).

2.5.8.4. Antijen saptanması

Direkt floresan antikor testi:

Chlamydia trachomatis'in MOMP'na özgül fluorescein izotiyosiyanat ile işaretlenmiş monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan bir testtir. Chlamydia trachomatis tanısı için direkt floresan antikor testi konjonktival, üretral, rektal ve küçük çocuklardaki respiratuvar örneklerde kullanılır ancak asıl kullanım alanı endoservikal sürüntü örnekleridir (91).

Direkt floresan antikor testi birçok laboratuvarda primer tanısal test olarak kullanılmaktadır, aynı zamanda pozitif sonuç veren diğer kültür dışı testlerin doğrulanmasında da sık kullanılmaktadır (88,89,91). Direkt floresan antikor testinin sonucuna pozitif diyebilmek için her alanda en az 10 elementer cisimciğin görülmesi

gerekmektedir (90,91). Analiz sonuçlarının doğrulanmasında pozitif test için cut-off değeri genellikle 2 elementer cisimciğin görülmesidir (91). Lipopolisakkaritlere karşı monoklonal antikorların kullanıldığı direkt floresan antikor tekniği uygulanan birçok ticari kit mevcuttur ancak bunlar klamidya dışı bakteri türleri ile ve de diğer klamidya türlerinden C. pneumniae ve C. psittaci ile çapraz reaksiyon verebilmektedirler (29).

Enzim immun assay (EIA):

Enzim immun assay, örneklerdeki klamidyalara ait elementer cisimciklerin lipopolisakkaritlerine bağlanan enzim bağlı antikorların kullanıldığı bir testtir. Antikorlara bağlı enzim substratın rengini değiştirir ve bu renk değişikliği spektrofotometrede okunur (91). Lipopolisakkaritlerin bütün klamidya türlerinde olması önemli bir dezavantajdır. Bu lipopolisakkaritler diğer gram negatif bakterilerle çapraz reaksiyon vererek yalancı pozitif sonuçların alınmasına sebep olabilirler (29,91,92). Duyarlılığı (%60-70) ve özgüllüğü (%95-99) direkt floresan antikor testine göre daha düşüktür, ancak çok sayıda örnekle çalışılmasına olanak sağlanmasından dolayı iş yükü fazla olan laboratuvarlarca tercih edilmektedir (29,91). Canlı mikroorganizmaya gerek duymaz. Son zamanlarda lipopolisakkaritlere özgül blokan monoklonal antikorların kullanıldığı doğrulama testleri ile enzim immun assay testinin özgüllüğü artırılmıştır (29,91,92,93).

Hızlı testler:

Enzim immun assay yöntemine dayanan hızlı testler primer olarak membrane capture veya lateks immunodiffuzyonun temellidir. Yaklaşık 30 dakika içinde test sonuçlanır. Sonuçlar göz ile okunur, kalitatiftir. Klamidya türlerini saptamak için lipopolisakkarite karşı oluşan antikorlar kullanılır. Hızlı testlerde diğer organizmaların lipopolisakkaritleri ile çapraz reaksiyon sonucu yalancı pozitif sonuçlar sık olarak görülür. Kültüre oranla hızlı testlerin duyarlılığı endoservikal swab örneklerinde %52-85, erkeklerde üretral swab örneklerinde %65-85'dir. Özgüllüğü yaklaşık %95'tir (91).

Moleküler yöntemler:

Son yıllarda kullanıma sunulmuş olan, hibridizasyon, PCR, LCR ve TMA gibi nükleik asit çoğaltma yöntemleri, Chlamydia infeksiyonlarının tanısında yeni bir dönem açmıştır (7,76,94).

Hibridizasyon tekniği maliyetinin yüksek olması nedeniyle rutin amaçla kullanım alanı sınırlı bir yöntemdir (29,82). Tanıda radyoaktif işaretli probların kullanılması bu testin seçilmemesinde diğer olumsuz özelliklerden biridir. Ancak bu testlerin önemli bir avantajı alınan örneklerin soğutmaya ihtiyaç duyulmadan taşınabilmesi veya 7 güne kadar saklanabilmesidir (29).

Nükleik asit amplifikasyon testleri (nucleic asid amplification tests= NAATs), %90'ın üzerinde duyarlılık ve kültüre yakın özgüllüğü (%99-100) ile günümüzde giderek kullanımını arttırmaktadır ve "gold standart" olmaya aday olup birçok laboratuvarda referans yöntem olarak kabul edilmektedir (29,95,96,97).

Diğer kültür dışı yöntemler gibi canlı bir mikroorganizmaya gerek yoktur (29,96). Food and Drug Administration (FDA)2nın C. trachomatis ve N. gonorrhoae tanısında nücleik acid amplification tests(NAATs) için onayladığı çalışma örnekleri; kadınlardan alınan endoservikal swab örnekleri, erkeklerden alınan üretral swab örnekleri ve her iki cinsten alınan idrar örnekleridir. Nükleik asit çoğaltma yöntemlerinin önemli bir dezavantajı örneklerin amplifikasyon inhibitörleri içermesinden dolayı meydana gelebilecek yalancı negatif sonuçlardır (29). Klamidya tanısında en çok araştırma yapılan moleküler tanı yöntemi PCR'dir. Bu teknikte muayene maddesinin ekstraksiyonu ile elde edilen DNA'nın amplifikasyonu sonucu, DNA iplikçiği logaritmik olarak çoğaltılarak saptanabilmektedir. Chlamydia trachomatis için major dış membran proteini(MOMP), 16S-rRNA ve endojen plazmidi hedef alan primer setleri geliştirilmiştir (29). Bunların en duyarlı olanı kriptik plazmidi hedef alan Pcr uygulamalarıdır (66,95,98,99).

2.5.9. Tedavi ve korunma

Doku kültürlerinde C. trachomatis'e etkili olduğu saptanan antimikrobiyaller arasında tetrasiklinler ve makrolidler gibi protein sentezini inhibe eden antibiyotikler, DNA'nın RNA'ya transkripsiyonunu engelleyen rifampisinler, sulfonamidler ve bazı penisilinler bulunmaktadır (100).

Trahom'da sistemik antibiyotik uygulamaları etkili olsa da, çocuklarda tetrasiklinler kontrendikedir ve eritromisine uyum zorluğu vardır. Hastalığın endemik

olduğu bölgelerde azitromisinin hastalığın görülme oranını büyük ölçüde azalttığı görülmüştür (51).

Lenfogranuloma venorum'un birinci ve ikinci dönemlerinde başarıyla uygulanan antibiyotikler arasında, tetrasiklin, doksisiklin, kloramfenikol, eritromisin ve rifampisin sayılabilir (51,79).

Amerikan hastalık kontrol ve koruma merkezi (CDC), erişkinlerde komplike olmayan üretral, endoservikal veya rektal klamidyal infeksiyonlarda oral olarak günde 2 defa 100 mg doksisiklini 7 gün boyunca almayı veya tek doz oral olarak 1 gram azitromisini tavsiye etmektedir(doksisiklin ve azitromisin gebelik sırasında tavsiye edilmemektedir). Alternatif tedavi olarak da ofloksasin veya eritromisin tavsiye edilmektedir (79). Hem uygulamadaki zorluklar, hem de nazofaringeal taşıyıcılığın ortadan kaldırılamaması nedenleriyle yenidoğanlardaki inklüzyon konjonktivitinde topikal sağaltım önerilmemektedir. Önerilen sağaltım rejimi 50 mg/kg/G dozda 10-14 gün süreyle verilmesidir (51,101,102). Klamidya infeksiyonlarından korunmada, infeksiyonlu veya asemptomatik taşıyıcılar tedavi edilerek, şüpheli kişilerle cinsel ilişkide kondom ve germisidli vajinal köpükler kullanılması ve cinsel eş sayısının azaltılaması sağlanarak, korunmada elde edilir. Chlamydia trachomatis infeksiyonu olan kadın ve erkeklerin cinsel eşleri tedavi edilmeli ve toplum, cinsel ilişkiyle bulaşacak hastalıklar hakkında eğitilmelidir.

Yüzme havuzlarının klorlanması, inklüzyon konjonktivitinden korunmada etkili bir önlemdir (36). Neonatal konjonktivitten korunmak için ise hamile kadınların doğum öncesi klamidya infeksiyonunun saptanması ve eşi ile birlikte tedavi edilmesidir. Zira yenidoğanların gözlerine damlatılan penisilin veya %1'lik gümüş nitrat çözeltileri korunmada yeterli olmamaktadır (55).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Temmuz 2009 ile Temmuz 2011 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya 18-40 yaş arası, yeni düşük yapmış veya kaçınılmaz düşük tanısı ile başvuran gebelerle, normal gebeler dahil edildiler.

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Yeni düşük yapmış veya kaçınılmaz düşük tanısı ile başvuran gebeler çalışma grubu olarak adlandırıldı. Çalışma grubuna 18-40 yaş arası, gebelik yaşı 20 haftadan küçük, yeni düşük yapmış veya kaçınılmaz düşük tanısı ile başvuran gebeler ardışık olarak dahil edildi. Kontrol grubu 18-40 yaş arası sağlı sorunu olmayan gebe kadınlardan oluşturuldu. Çalışma grubuna bir hasta dahil edildiğinde, gebe polikliniğinde izlenen gebelik haftası ±1 oynayan ilk sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu doğuma kadar takip edildi.

Anembriyonik gebelikler, indüklenmiş gebelikler, habitual abortus öyküsü olanlar, düşüğe yatkın myometrial hastalığı olan gebeler (uterus anomalileri, servikal yetmezlik...) çalışma dışında tutuldular.

3.2. Hasta İzlemi ve Testler

Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan hastalar; öykü, fizik muayene, laboratuar tahlilleri ile değerlendirildi. Hastaneye başvuruda rutin olarak istenen tam kan sayımı, pıhtılaşma faktörleri, kan biyokimyası, hepatit markerleri, kan grubu ve tam idrar tahlili sonuçları kaydedildi. Bütün hastalara obstetrik ultrasonografi yapıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalardan serumda klamidyal IgM ve IgG antikorlarını çalışmak için kan alındı. Çalışma ve kontrol grubundan toplanan kan örnekleri serumlarına ayrıldı, -80'Ć de dondurularak saklandı ve çalışma günü, hepsi birlikte eritilerek işleme kondu. Chlamydia trachomatis'e karşı oluşan IgM ve IgG antikorları ELISA yöntemiyle çalışıldı.(kullanılan kitler, Ig M için Refereans no: CHLM0070, LOT CHLM-070 test Novatex, Dietzenbach, Almanya, Ig G için Referans no: CHLG0070, LOT CHLG-068 test Novatex, Dietzenbach, Almanya). Çalışılan örneklerin optik dansiteleri (450 nanometrede referans 620 nm'de) ELISA reader ile (SEAC) okutuldu. IgM ve IgG için eşik değerleri hesaplandı ve eşik değerinin üzerinde kalan sonuçlar "pozitif", altında kalan değerler ise "negatif" olarak değerlendirildi.

3.3. Sonuç Değişkenleri

Çalışmanın ana sonuç değişkeni olarak çalışma ve kontrol gruplarındaki klamidya Ig G ve Ig M antikor prevelansı olarak alındı ve bu açıdan iki grup mukayese edildi. İkincil sonuç değişkeni olarak demografik değişkenlere göre Klamidya Ig G ve Ig M antikor prevelansı seçildi. Değikenlere bağlı antikor prevelansı dağılımı tüm hastalar için ve çalışma gruplarına göre hastalar gruplandırılarak hesaplandı. Hastalardan prospektif olarak aşağıdaki demografik veriler toplandı;

a) Yaş
b) Gravida
c) Parite
d) Abortus
e) Hastada semptomlar (vajinal akıntı, dizüri vb).
f) PID öyküsü
g) İnfertilite tedavi öyküsü
h) Ektopik gebelik öyküsü
i) Hastanın eşinde enfeksiyon öyküsü (üretrit-epididimit vs)
j) Kontrasepsiyon yönteminin uygulanıp uygulanmadığı(kondom, takvim yöntemi, geri çekme yöntemi, oral kontraseptif ilaçlar).
k) Preterm eylem öyküsü

3.4. Örneklem Büyüklüğü

Örneklem büyüklüğü Avasthi ve ark. (REF) bulgularına göre saptandı (122). Kontrol grubunda chlamydia sıklığı yaklaşık %10, çalışma grubunda %30 varsanıldığında, %80 power için, α: 0.05 alındığında her iki gruptan 60’ şar hasta çalışmaya dahil edildi.

3.5. İstatistik

Gruplar arası karşılaştırma için ‘’Ki-kare’’ testi kullanıldı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo 1 de verilmiştir. Gruplar arasında demografik değişkenler açısından bir fark yoktur.

Çalışma grubunu oluşturan yeni düşük yapmış veya kaçınılmaz düşük tanısı ile başvuran gebelerle klamidya IgM antikor pozitifliği (6[%10]), kontrol grubunu oluşturan normal gebelerden (0[%0]) daha yüksek oranda saptandı (p=0,01). Gruplar arasında klamidya IgG antikor sıklığı açısından anlamlı bir fark izlenmedi. (Çalışma grubu (4[%6,7], kontrol grubu (6[%10]), p=0,5). Kontrol grubunu oluşturan normal gebelerin hiçbirinde IgM antikoru pozitif olarak saptanmadı.

Demografik değişkenlere göre Klamidya Ig G ve Ig M antikor prevelansı Tablo 2'de izlenmektedir. Çalışmaya katılan tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, infertilite öyküsü olanlarda Klamidya IgG antikoru daha yüksek sıklıkla pozitif izlenmektedir. Klamidya antikor prevelansının infertilite öyküsü olan grupta daha yüksek olması kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. Klamidya IgM ve IgG antikor sıklığının çalışma grubunda demografik faktörlere göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir. Antikor pozitifliği prognostik faktörlere göre değişmemektedir. Klamidya IgM ve IgG antikorlarının kontrol grubunda prognostik faktörlere göre dağılımı Tablo 4' de gösterilmiştir. Dağılım infertilite dışında, diğer faktörlerde anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda infertilite öyküsü olan hastalarda klamidya IgG antikoru daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

		Çalışma Grubu n (%)	**Kontrol grubu n (%)**	***p***
Yaş	18-26	41(68)	44(73)	0.6
	27-40	19(32)	16(27)	
Özgeçmiş				
Abortus	0-2	56(93)	55(92)	0.7
	3-6	4(7)	5(8)	
Vajinal akıntı	-	29(48)	32(53)	0.7
	+	31(52)	28(47)	
PID	-	46(77)	42(70)	0.4
	+	14(23)	18(30)	
İnfertilite	-	49(82)	54(90)	0.2
	+	11(18)	6(10)	
Ektopik gebelik	-	54(90)	53(88)	0.8
	+	6(10)	7(12)	
Eşlerinde enfeksiyon (Üretrit-epididimit)	-	48(80)	51(85)	0.5
	+	12(20)	9(15)	
Preterm eylem	-	50(83)	50(83)	1
	+	10(17)	10(17)	
Kontrasepsiyon	-	25(42)	26(43)	0.5
	Kondom	9(14)	12(20)	
	Takvim	3(5)	6(10)	
	Geri çekme	16(27)	11(19)	
	OKS	7(12)	5(8)	

Tablo 2. Demografik değişkenlere göre Klamidyal antikor prevelansı

		Ig M			Ig G		
		- n (%)	**+ n (%)**	***p***	**- n (%)**	**+ n(%)**	***p***
Yaş	18-26	82(96)	3(4)	0.5	79(93)	6(7)	0.7
	27-40	32(91)	3(9)		31(87)	4(11	
Özgeçmiş							
Abortus öyküsü	0-2	105(95)	6(5)	0.4	103(93)	8(7)	0.1
	3-6	9(100)	0(0)		7(78)	2(22)	
Vajinal akıntı öyküsü	-	56(92)	5(8)	0.2	55(92)	5(8)	0.9
	+	58(98)	1(2)		54(90)	6(10)	
PID öyküsü	-	84(95)	4(4)	0.7	80(91)	8(9)	0.6
	+	30(94)	2(6)		30(94)	2(6)	
İnfertilite öyküsü	**-**	**99(96)**	**4(4)**	**0.1**	**97(94)**	**6(6)**	**0.01**
	+	**15(88)**	**2(12)**		**13(76)**	**4(23)**	
Dış gebelik öyküsü	-	101(94)	6(6)	0.3	98(92)	9(8)	0.9
	+	13(100)	0(0)		12(92)	1(8)	
Eşlerinden enfeksiyon öyküsü (Üretrit-epididimit)	-	94(95)	5(5)	0.9	91(92)	8(8)	0.8
	+	20(95)	1(5)		19(90)	2(9)	
Preterm eylem öyküsü	-	94(94)	6(6)	0.2	91(91)	9(9)	0.5
	+	20(100)	0(0)		19(95)	1(5)	
Kontrasepsiyon kullanım öyküsü	-	46(90)	5(10)	0.1	46(90)	5(10)	0.6
	Kondom	21(100)	0(0)		19(90)	2(9)	
	Takvim	8(89)	1(11,1)		9(100)	0(0)	
	Geriçekme	27(100)	0(0)		24(89)	3(11)	
	OKS	12(100)	0(0)		12(100)	0(0)	

Tablo 3. Çalışma grubundaki demografik değişkenlere göre Klamidya IgM ve IgG antikor prevelansı

		Ig M			Ig G		
		- n (%)	**+ n (%)**	***p***	**- n (%)**	**+ n(%)**	***p***
Yaş	18-26	38 (93)	3(7,3)	0.3	39(95)	2(5)	0.4
	27-40	16 (84)	3(16)		17(90)	2(10)	
Özgeçmiş							
Abortus	0-2	50(89)	6(10.7)	0.49	53(95)	3(5)	0.1
	3-6	4(100)	0(0)		3(75)	1(25)	
Vajinal akıntı	-	24(83)	5(17,2)	0.007	26(90)	3(10)	0.2
	+	30(97)	1(3,2)		30(97)	1(3)	
PID	-	42(91)	4(9)	0.5	43(93)	3(6)	0.9
	+	12 (86)	2 (14)		13(93)	1(7)	
İnfertilite	-	45 (92)	4(8)	0.3	47(96)	2(4)	0.09
	+	9(88)	2(18)		9(82	2(18)	
Ektopik gebelik	-	48 (89)	6 (11)	0.3	51(94)	3(6)	0.3
	+	6(100)	0(0)		5(83)	1(17)	
Eşlerinde enfeksiyon (Üretrit-epididimit)	-	43 (90)	5(10)	0.8	45(94)	3(6)	0.7
	+	11(11)	1(8)		11(92)	1(8)	
Preterm eylem	-	44(88)	6(12)	0.2	47(94)	3(6)	0.6
	+	10(1)	0(0)		9(90)	1(10)	
Kontrasepsiyon	-	20(80)	5 (20)	0.08	23(92)	2(8)	0.6
	Kondom	9(100)	0(0)		9(100)	0(0)	
	Takvim	2(67)	1(33)		3(100)	0(0)	
	Geri çekme	16(100)	0(0)		14(87)	2(12)	
	OKS	7(100)	0(0)		7(100)	0(0)	

Tablo 4. Kontrol grubundaki demografik değişkenlere göre Klamidya IgG antikor prevelansı

		Ig G		
		- **n (%)**	**+** **n (%)**	***p***
Yaş	18-26	40(91)	4(9)	0.6
	27-40	14(87)	2(12)	
Özgeçmiş				
Abortus	0-2	50(91)	5(9)	0.4
	3-6	4(80)	1(20)	
Vajinal akıntı	-	30(94)	2(6)	0.3
	+	24(86)	4(14)	
PID	-	37(88)	5(12)	0.4
	+	17(94)	1(6)	
İnfertilite	**-**	**50(93)**	**4(7)**	**0.04**
	+	**4(67)**	**2(33)**	
Ektopik gebelik	-	47(88)	6(11)	0.3
	+	7(100)	0(0)	
Eşlerinde enfeksiyon (Üretrit-epididimit)	-	46(90)	5(10)	0.9
	+	8(89)	1(11)	
Preterm eylem	-	44(88)	6(12)	0.2
	+	10(100)	0(0)	
Kontrasepsiyon	-	23(88)	3(11)	0.7
	Kondom	10(83)	2(17)	
	Takvim	6(100)	0(0)	
	Geri çekme	10(91)	1(9)	
	OKS	5(100)	0(0)	

5. TARTIŞMA

Chlamydia trachomatis enfeksiyonların dünyada en çok görülen seksüel geçişli bakteryel enfeksiyonlar olduğu bildirilmektedir (1,2). Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının çok büyük bir kısmı etkilenen kadın ve erkeklerde çoğu defa asemptomatik şekilde seyreder. Ülkemizde bu enfeksiyonun sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız, düşük yapan veya kaçınılmaz düşük tanısı ile başvuran gebelerle normal gebelerdeki klamidya IgM ve IgG antikor prevalansını karşılaştırmaktı. Çalışmaya Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Temmuz 2009 ile Temmuz 2011 tarihleri arasında başvuran 18-40 yaş arası, yeni düşük yapmış veya kaçınılmaz düşük tanısı ile başvuran gebelerle, normal gebeler dahil edildiler. Yapılan çalışma sonucunda Chlamydia trachomatis IgG antikorları her iki grupta da anlamlı bir farklılık göstermez iken Ig M antikor prevelansı çalışma grubunda daha yüksek bulundu. Kontrol grubunda Ig M antikoru saptanmadı.

Bu bulgu düşük olgularının en azından bir kısmı akut klamidyal enfeksiyonlardan kaynaklanıyor olabileceğini desteklemektedir. Ancak araştırmaya katılan hasta sayısının düşük olması nedeniyle sonucu ihtiyati yorumlamalıyız. Chlamydia trachomatis'in düşüklerle ilişkisinin gösterilebilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda Chlamydia trachomatis antikorlarının prevalansının spontan abortus (107) veya tekrarlayan kayıplarda arttığı bildirilmiştir (105,106). Bazı çalışmalarda ise Chlamidya trachomatis antikorlarının serolojik olarak pozitif olmasına karşın, kültür ve moleküler yaklaşımlarda sonuç negatif olarak çıkmıştır (105,106), bu da klamidyaların düşüklerle sadece indirekt olarak ilişkili olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. Üreme organları enfeksiyonu, immün, anatomik ve genetik faktörler, endokrin bozukluklar spontan abortusa sebep olabilirler ancak abortus sebeplerinin henüz %30 ila %40'ının sebebi henüz tam olarak bilinmemektedir (127). Klamidyal enfeksiyonun geçirilmesinin ardından veya bu enfeksiyonun kronikleşmesi, abortusa sebebiyet verebilecek halıhazırda klamidyal infeksiyonun bulunmaması durumunda kronik inflamasyonu tetikleyerek abortuslara sebebiyet verebilir. İnfeksiyon ajanı gösterilememiş olsa dahi yine de hastada bakteri mevcut olabilir (106). Chlamydia trachomatis'in sebep olduğu genital enfeksiyonlar abortusa sebep olabilmekte ve abortus

sonrası bu kadınlarda komplikasyon olarak pelvik inflamatuvar hastalık, ektopik gebelik ve sekonder infertilite gelişebilme riski çok artmaktadır (123). Yapılan bir çalışmada rekurren abort yapan kadınlarda yüksek titrede antiklamidyal IgG antikorunun pozitif olduğu fakat yapılan endoservikal kültürlerinin negatif olduğu raporlanmıştır (105). Bu da Chlamydia trachomatis infeksiyonlarının ilişkilendirilen bütün abortuslardan sorumlu olmadığını düşündürmektedir.

Anti-klamidyal serum antikorlarının yüksekliğinin abortus ve ölü doğum etyolojisinde önemli rol oynadığını gösteren birçok araştırma yapılmıştır (116,118,119,120). Ayrıca persistan, asemptomatik Chlamydia trachomatis infeksiyonlarının fetal dokulara yayılarak erken gebelik kayıplarına neden olabileceği gösterilmiştir (128,129). Ölü doğum yaygın görüş olarak 20. gebelik hafatasından sonra olan gebelik sonlanmasını tanımlar. Ölü doğumlar gelişmekte olan toplumlarda doğumların %9'unda, gelişmiş toplumlarda doğumların %1'inde görülmektedir (111). Asendan yolla yayılan bakteryel enfeksiyonların, ölü doğumların yaklaşık olarak %10-25'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (111). Chlamydia trachomatis'in amniyotik zarları sağlam olan gebe kadınların amniyotik sıvılarında tespit edilmiş olması, bu bakterinin fetal ve plasental enfeksiyonlara neden olarak ölü doğumlara neden olabildiğini göstermiştir (113,114). Abortus ve ölü doğumların, Chlamidya trachomatis DNA amplifikasyonları (115) ve gebede IgG ve IgM antikorlarının yüksekliği ile ilişkili olduğu da bazı araştırmalarda gösterilmiştir (116).

Çalışmamızda infertil hasta grubunda klamidya IgG antikor prevelansı daha yüksek saptandı (4[%23]) (p=0.01). Klamidyaların pelvik inflamatuvar hastalık etkeni olarak bir infertilite sebebi olduğu iyi bilinen bir olgudur. Chlamydia trachomatis'in kronik pelvik inflamasyonu fallop tüplerinde fibrozis ve skar dokusu oluşturarak ektopik gebelik ve tubal infertiliteye neden olduğu bilinmektedir (1,2,122). Reproduktif dönemdeki kadınlarda Chlamydia trachomatis enfeksiyonları fertilite ve gebelik kayıpları açısından önemli bir tehdittir. Chlamydia pneumoniae seropozitivitesi ile doğum komplikasyonları arasında ise aşikar bir ilişki gösterilememiştir (126).

Preterm eylem neonatal morbidite ve mortalitenin en büyük nedenidir, %70'inde neonatal ölüm ve %50'sinde nörölojik defisitlere neden olmaktadır (112). Daha önce spontan preterm eylemin olması bir sonraki gebeliğin de preterm eylem ile

sonuçlanması için major risk faktörüdür. Kronik intrauterin enfeksiyonlar tekrarlayan preterm eylemlere katkıda bulunurlar (112). Chlamydia trachomatis'in erken membran rüptürü ve erken uterin kontraksiyonlara neden olduğu bilinmektedir (113). Yaklaşık 6000 gebeyi içeren geniş bir araştırmada Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının gebelerde erken uterin kontraksiyonlara neden olarak preterm eyleme neden olduğu ve genellikle düşük doğum ağırlıklı doğumlara ve perinatal ölümlere neden olduğu gösterilmiştir (115). Chlamydia trachomatis'e karşı oluşan IgM tipindeki antikorların akut infeksiyonun göstergesi olduğu ve gebe kadınlarda antiklamidyal IgM pozitifliğinin preterm eylem ve erken membran rüptürü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (116,117,119,120,126). Erken membran rüptürü, preterm eylem ve düşük doğum ağırlıklı infants patogenezinde bakteryel ajanın direkt etkisinden ziyade, anti-klamidyal antikorların yol açtığı, dokuların Chlamydia trachomatis infeksiyonlarına karşı geliştirmiş olduğu immüolojik reaksiyonların daha tetikleyici olduğunu gösteren yayınlarda mevcuttur (118,121). Yapılan bazı araştırmalarda klamidyal enfeksiyon tespit edilmiş olan gebelerin başarılı medikal tedavisinin sonrasında bu gebelerde erken membran rüptür riskinin anlamlı oranda azaldığı (130,131,132), tedavi edilmeyen gebelerde bu riskin arttığı gösterilmiştir (133). Ancak aksi yönde bulgular da mevcuttur. Bazı çalışmalarda seksüel geçişli enfeksiyonlar olan sfiliz, bakteryel vaginosis, Trichomonas vaginalis ve Neisseria gonorrhoeae ile infekte gebe kadınlarda preterm eylem riski artışı saptanamamıştır (134).Bizim yapmış olduğumuz çalışmada klamidyal IgG ve IgM antikorlarının varlığı ile preterm doğum arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak pretem doğum yapan hasta sayımızın az olmasından dolayı sonuçlarımız bir kanaate varmak için yetersizdir.

Genç yaşta olan, az sayıda doğum yapan, birden çok seksüel eşi olan,daha önce seksüel geçişli bir infeksiyon geçiren, tutarsız bir şekilde kondom veya başka bir bariyer yöntemi kullanan ve bekar olan kişiler Chlamydia trachomatis enfeksiyonu için daha riskli olan grubu oluştururlar (124). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada gebelerin yaşları ile chlamydia trachomatis IgG ve IgM antikorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Yapmış olduğumuz çalışmada serumda klamidyal antikorlar araştırıldı. Klamidyal enfeksiyonların tanısında doku kültürleri ve PCR, sensitivite ve spesifitesi yüksek, etkin laboratuvar yöntemleri olmalarına karşın, bu yöntemler yüksek donanım

gerektirmeleri ve yüksek maliyetli olmaları nedeni ile rutin taramalarda her zaman kullanılmamaktadır. Klamidyal seroloji, hastaların bireysel olarak tanı ve tedavilerinde kısıtlı bir değere sahip olmasına rağmen, kolay uygulanabilmesi ve daha düşük maliyete sahip olması nedeniyle hastalığın epidemiyolojisinin belirlenmesinde önemli role sahiptir (125).

SONUÇ

Yaptığımız çalışma sonucunda, klamidya IgG antikor prevalansı düşük yapan veya kaçınılmaz düşük tanısı alan hastalar ile sağlıklı gebe populasyonu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Klamidya IgM antikorları ise düşük yapan veya kaçınılmaz düşük tanısı alan hastalarda daha sık izlenmiştir. Bu sonuç akut klamidyal enfeksiyonların düşük sebebi olabileceğini düşündürmektedir.

Yaptığımız araştırma sonucunda, çalışma ve kontrol grubunu oluşturan gebelerde yaş, gravida, parite, pelvik infalamatuvar hastalık, kontrasepsiyon yöntemi kullanıp kullanmadığı, daha önceki gebeliklerde preterm eylem öyküsü gibi demografik faktörlerin her iki grupta klamidyal IgG ve IgM antikor prevelansı açısından anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. İnfertilite öyküsü olan hastalarda ise klamidyal IgG antikoru daha sık izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections. N Engl J Med 2003;349:2424-2430.
2. Manavi K, A review on infection with Chlamydia trachomatis. Best Pract Res Clin Obstet Gyaecol 2006;20:941-951.
3. Senn L, Hammershlag MR, Greub G." Therapeutic approaches to Chlamydia infections". Expert Opin Pharmacother 2005;6:2281-2290.
4. Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A:Erken gebelik problemleri ve düşükler. Obstetrik, Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, 1. baskı, Medikal&Nobel,Ankara, 2001, 1076-1085.
5. Atasü T, Şahmay Ş: Abortus, Jinekoloji, Nobel, 2. Baskı, İstanbul, 2001,533-545.
6. Kişnişçi, Gökşin, Durukan, Üstay, Ayhan, Gürgan, Önderoğlu: Rekurren abortus. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996,1312-1318.
7. Bick RL: Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects.Hematol Oncol North Am,14:1117-31,2000
8. Jonathan SB,Eli YA, Paula AH: Rekurren spontan erken gebelik kayıpları. Novak Jinekoloji, 12. Baskı, İzmit, 1998,965-979.
9. Aledort LA, Some aspects on the manegement of hemophilia: Thromb Haemost,74:81-89,1995
10. Üstün M, Özbilim G, Üner M, Karaveli Ş: Multipl Konjenital Anomalileri Olan Habitual Abortus Olgusu. Perinatoloji Dergisi,11:41-45,2003.
11. Sierra S, Stephenson M.Genetics of recurrent pregnancy loss: Semin Reprod Med,24:17-24,2006
12. Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H. Genetic factors in fetal growth restriction and miscarriage.Semin Thromb Hemost,31.334-45,2005
13. El Sayed Zaki M, Goda H: Revelance of parvovirus B19, herpes simplex virus 2, and cytomegalovirus virologic markers in maternal serum for diagnosis of unexplained recurrent abortions.Arch Pathol Lab Med,131:956-60,2007
14. Devi Wold AS, Pham N, Arici A: Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med, 24:25-32,2006

15. Demirhan O, Taşdemir D: Partial trisomy 1p due to paternal t(1;9) translocation in a family with recurrent miscarriages. Ferti Steril, 86:219.e15-9,2006
16. Speroff L, Robert HG, Nathan GK: Klinik Jinekolojik Endokronolojik ve İnfertilite, 5. baskı, 1996; syf: 841-851
17. Brenner B: İnherited thrombophilia and fetal loss. Curr Opin Hrmatol, 2000; 7:290-5
18. Propst AM, Hill JA: Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med, 18:341-50,2000
19. Witkin SS, Ledger WJ: Antibodies to Chlamydia Trachomatis in sera of women with recurrent spontaneus abortion. Am J Obstet Gynecol, 1992; 167:135
20. Aznar J, villa P, Espana F, Estelles A, Grancha S, Falco C: Activated protein C resistance Phenotype in patients with antiphospholipid antibodies. J lab Clin Med, 1997; 130:202-8.
21. Yamaç G, Gürsoy R, Çakır N: Gebelik ve hiperkoagülabilite.Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. Medikal&Nobel, 1. Baskı,İstanbul,2002,:277-291.
22. Reznikoff-Etievan MF, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J: factor V Leiden and G20210A pothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage, BJOG, 2001;108:1251-1254
23. Kupfermine NJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A: İncreased frequency of genetic thrombophlia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med, 1999;340:9-13
24. Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Thomas CMG, Borm GF: Hiperhomocysteinemia: A risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss,. Fertilit and sterility, 1993;60:820-5
25. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Eskes TKAB: Hiperhomocysteinemia and recurrent spontaneus abortion or abruption plasenta: Lancet, 1992;339:1122-3.
26. Sanson B, Lensing A, Prins M et al: Safety of low-molecular weight heparin in pregnancy. Thromb Haemost,81:668-672,1999.
27. Schacter J, Chlamydiae; Manuel of Clinical Microbiology, fifty edition, 1991, Chapter 105, p:1045-53

28. Stamm, WE, Jones, RB, Batteiger, Be. İntroduction to Chlamydial disseases. In: Principles and Practice of Diseases, 6th ed. Mandell, GL, Bennett, JE,Dolin;R,(Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005,2236-39.

29. Johnson EJ et all: ' Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonore infections-2002', Morbidity and mortality weekly report, Recommendations and reports;51,RR-15,2002;1-40

30. Zhang Jp, Stephens RS, ' Mechanism of C: trachomatis attachment to eukaryotic host cells', Cell,29,69,1992,861-9

31. Boleti H, Benmerah A, Ojcius DM, Cerf-Bensussan N, Dautry- Varsat A;'Chlamydia infections of epithelial cells expressing dynamin and Eps 15 mutants: clathrin-independent entry into cells and dynamin-dependent productive growth', Journal of Cell Science,1999,112:1487-1496

32. Ward ME, G Ridgway., Chlamydia, Topley&Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Eds: W.J:Hausler and M.Sussman, 9th edition,volume 5, chapter 59,1999,1331-44

33. Grieshaber SS, Grieshaber NA, Hackstadt T.,' Chlamydia trachomatis uses host cell dynein to traffic to the microtubule-organizing center in a p50 dynamitin-independent process', Journal of Cell Science, 2003,116,3793-3802

34. Hackstadt T, Scidmore- Carlson M, Shaw E, Fischer E, ' The Chlamydia trachomatis IncA protein is required for homotypic vesicle fusion', Cell. Microbiol. 1,1999,119-130

35. Scidmore MA, Fischer ER, Hackstadt T., ' Sphingolipids and glycoproteins are differentially trafficked to the Chlamydia trachomatis inclusion', J Cell Biol., 134,2,1996,363-74

36. özbal Y: Klamidyalar, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ed. Ustaçelebi Ş, Ankara, Güneş Kitabevi Ltd.Şti.,1999,705-719

37. Öktem M:E., 'chkamydia mikrobiyolojisi ve konak-etken ilişkisi', XXXI. Türk mikrobiyoloji Kongresi.,(19-23 eylül 2004),73-74

38. Stothard DR, Williams JA, Van Der Pol B, Jones RB., 'Identification of a Chlamydia trachomatis Serovar E Urogenital Isolate Which lacks the Cryptic Plasmid. Infection and Immunity', 66,12,1998,6010-6013

39. Palmer L, Falkow S., ' A common plasmid of Chlamydia trachomatis Plasmid', 16,1,(1986),52-62.
40. Lovett M, Kuo K-K, Holmes K, Falkow S., 'plasmids of the genus chlamydia', Current chemotherapy and infections diseases, 1980, vol 2, 1250-1252
41. Raulston JE., ' Chlamydial envelope components and pathogen-host cell interactions', Mol.Microbiol.,15,4,1995,607-616.
42. Brade H, Nano FE., ' Chemical and serological investigations on the genus-spesific lipopolysaccharide epitope of Chlamydia', Proc Natl Acad Sci USA.,84,8,1987,2508-12
43. Wenman WM, Meuser RU; ' Chlamydia trachomatis elementry bodies possess proteins which bind to eucaryotic cell membranes', J. Bacteriol,165,2,602-607.
44. Nurminen M, Rietschel ET,Brade H., 'chemical characterization of Chlamydia trachomatis lipopolisaccharide', Infect Immun,48,2,1985,573-575
45. Ward ME.(1983). 'Chlamydial classification, development and structure', Brit Med Bull,39,(1983),109-115
46. Porting I, Goodall JC, Bailey RL, Gaston Jsh., 'characterization of the Humoral Immune response to Chlamydia Outer Membrane Protein 2 in Chlamydial İnfection', clinical and Diagnostic Laboratory Immunology,10,1,(2003),103-107
47. Everett Kd, Bush Rr, Andersen AA. " Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. Nov. and Simkaniaceae fam. Nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standarts for the identification of organisms", International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 49,2,(1999),451-440.
48. Morre SA, Ossewaarde JM, Lan J et al., " Serotyping and genotyping of genital Chlamydia trachomatis Isolates Reveal variants of Serovars Ba, G, and J as Comfirmed by omp1 Nucleotide Sequence Analysis", J Clin Microbiol, 36, 2,(1998),345-351.
49. Pudjiatmoko FH, Ochiai Y, Yamaguchi T, Hirai K., "Phylogenetic analysis of the genus Chlamydia based on 16S rRNA gene sequences", International Journal of Systematic Bacteriology,47,2,(1997),425-431.

50. Ortiz L, Angevine M, kim S-K, watkins D, DeMars R., " Cell Epitopes in variable Segments of Chlamydia trachomatis Major Outer Membrane Protein Elicit Serovar-Specific Immune Responses in infected Humans", Infection and Immunity., 68,3,(20009,1719-1723.

51. Ertem E., " Klamidya infeksiyonlarının genel özellikleri", İnfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Ed.Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, cilt 2,bölüm 27,1411-1436.

52. Domeika M, Domeika K, Paavonen J, Mardh Pa, Witkin SS., " Humoral immune response to converse epitopes of Chlamydia trachomatis and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease", J Infect Dis., 177,3,(1998),714-9

53. Wilson AC, Tan M., " Stress Response Gene Regulation in Chlamydia Is Dependent on HrcA-Cırce Interctıons", Journal of Bacteriology,186,11,(2004),3384-3391

54. Bilgehan H, Chlamydiceae, Klinik Mikrobiyoloji, özel bakteriyoloji ve bakteri infekssiyonları, İzmir; Barış yayınları Fakülteler kitabevi,1990,451-61

55. Serter d, Klamidyalar. Virus,ricketsiya ve klamidya hastalıkları.İstanbul,Nobel Tıp KitabevleriLtd Şti,1997,94-115

56. Stamm, WE, Jones, RB, Batteiger; Be. Chlamydia trachomatis (Trachoma, Perinatal Infections, Lymphogranuloma Venerum; and Other genital Infections). In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed.Mandell, Gl, Bennett,JE, Dolin,R,(Eds),Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005,2239-56

57. Belland Rj, Scidmore MA, Crane DD et al., " Chlamydia trachomatis cytotoxicity associated with complete and partial cytotoxin genes" Proc Natl Acad Sci USA., 20,98,82001),13984-13989.

58. Bianchi a, Dosquest C, henry s et al., " Chlamydia trachomatis Growth Stimulates Interleukin 8 Production by human Monocytic U-937 Cells.", Infection and Immunity, (june 1997), 2434-2436

59. Serter D., " Chlamydia trachomatis infeksiyonlarında klinik belirtiler", Cinsel temasla bulaşan hastalıklar(CTBH), Ali Ağaçfidan, Özlem Anğ. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:35.Bölüm 2, konu 13.117-124.

60. Spaargaren J, fennema HSA; Morre SA, de Vries HJC, Coutinho RA, "New Lymphogranuloma Venereum Chlamydia trachomatis Varriant", Amsterdam. Emerging İnfectious Diseases", Vol. 11,No.7, jully 2005

61. Dunlop EM; Darougar S, Treharne JD. " Epidemiology of infection by serotypes D to k of chlamydia trachomatis", British Journal of Venereal Diseases, 56,3,(1980),163-168

62. Aka N, api H, Yazıcıoğlu E., " Chlamydia trachomatis'e bağlı pelvik infeksiyonların tanısında polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin yeri", Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi(logos9,17,1,(2003), 48-51

63. Dereli D, Ertem E, Serter D, Tavmergen E ve diğ., "İnfertil kadınlarda direkt floresan antikor ve enzim immünoassay yöntemleri ile chlamydia trachomatis insidansı. Yöntemlerin karşılaştırılması", Türk mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 23,2,(1993),110-112

64. Tünger A, Çavuşoğlu C, korkmaz M., " Zorunlu hücre içi bakteriler; Chlamydiaceae ve Rickettsiaceae. Chlamydia. Asya Mikrobiyoloji.206-215

65. Younes HM, Brinkmann V, Meyer TF, " Interaction of Chlamydia trachomatis Serovar L2 with the Host Autophagic Patway" Infection and Immunity., 72,8,(2004),4751-4762

66. Pal S, Peterson EM, de la Maza LM., " New Murine Model for the Study of chlamydia trachomatis Genitourinary Tract Infections in Males" Infection and Immunity., 72,7,(2004),4210-4216.

67.Domingue GJ, Hellstro WJG., "Prostatitis" Clinical Microbiology Reviewws.,11,4,(1998),604-613.

68. Bruce AW, Chadwick P, Willett WS, O'Shaughnessy M., "The role of Chlamydiae in genitourinary disease", J Urol., 126,5,(1981),625-629.

69. Klausner JD, Kohn R, Kent C., " Etiology of Clinical Proctitis among Men Who Have Sex with Men",CID 2004:38. Brıef Report.

70. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo- Repo M., " Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis", Annals of the Rheumatic Diseases,(2003),62:655-658.

71. Workowski KA, Levine WC., " Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002", MMWR Recomm Rep; (2002 May),10;51(RR-6):30-42

72. Stephenson S, Stephenson JM., " Pelvic İnflamatory Disease Epidemiology: what do we know and what do we need to know?", Sexually Transmitted İnfections,(2000),76:80-87.

73. Carter JF, Soper De., " Chronic Pelvic Pain: Are you Overlooking its Nongynecoogic Causes?", Women Health Primary Care,3,9,(2000),649-661.

74. Numazaki K. Serological Tests for Chlamydia trachomatis infections. Letter. Clinical Microbiology Reviews, 11,1,(1998), 228-229.

75. Joubert R., " Prevalence of Chlamydia trachomatis in patients attending the termination of pregnancy clinic at Kalafong Hospital", O&G forum,14,1,(2004),19-22.

76. Gökengin D. Chlamydia trachomatis. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti,70. Yıl bilimsel toplantıs. Ed.Ali Ağaçfidan, Özlem Anğ.149-153.

77. Newhall Wj, Johnson RE, DeLisle S et al., "Head-to-Head Evaluation of Five Chlamydia Tests Relative to a Quality-assured culture Standart", Journal of Clinical Microbiology, 37,3(1999),681-685.

78. Chernesky MA, Chong S, Jang d et al., "Ability of Commerical Ligase Chain Reaction and PCR Assays To Diagnose Chlamydia trachomatis Infections in Men by Testing First-Void Urine'2, J Clin Microbiol,35,4,(1997),982-984

79. Centers for Disease control: Recommendations for the prevention and management of Chlamydia trachomatis infections,1993. MMWR August 06,1993,42(RR-12):1-39

80. Özşener S, Bilgiç A, Bilgin O, Erensoy S, Çapanoğlu R., "İnfertilite'de chlamydia trachomatis infeksiyonu", İnfeksiyon Dergisi.,7,3-4,(1993),313-316.

81. George H. Chlamydia trachomatis Testing: An Example of Evolving Technology. Massachusetts department of Public Health State Laboratory Institue. A Monthly Newsletter of the Bureau of Laboratory Sciences.1,10,(1999),1-4

82. Ağaçfidan A. Chlamydia trachomatis'in laboratuvar tanısı. Ali Ağaçfidan, Özlem Anğ. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:35: Bölüm 2, Konu 14.125-133

83. Chun Y, Yin ZD., " Glycogen Assay for Diagnosis of Female Genital Chlamydia trachomatis Infection", J Clin Microbiol, 36,4,(1998),1081-1082.

84. Sırmatel f, Sırmatel ö, Kutlar İ, Yağcı F., " Kronik genitoüriner infeksiyon ve infertil hastalarda Chlamydia trachomatis serovarlarının Mikro-immünofloresans yöntemi ile araştırılması ", İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection),16,1,(2002),27-30.

85. Wang Sp, Grayston JT., " Immunologic relations between genital TRIC, Iymphogranuloma venereum, and related organisms in a new microtiter indirect immunofluorescence test", Am J Ophthalmol.,70,3,(19709,367-374

86. Numazaki K., " Letters to the editor Serological Tests for Chlamydia trachomatis Infections", Clinical Microbiology Reviews,11,1,(1998),228-229.

87. Mabey D, Solomon AW.," application of molecular tools in the control of blinding trachoma", Am.J.Trop.Med.Hyg.,69,5,(2003),11-17

88. Ostergaard L, Moller JK.," Use of PCR and Direct Immunofluorescence Microscopy for Confirmation of Results Obtained by Syva MicroTrak chlamydia Enzyme Immunoassay", J Clin Microbiol,33,10,(1995),2620-2623

89. Chan e, Brandt K, Horsman GB., " A 1-year evaluation of Syva MicroTrak Chlamydia enzyme immunoassay with selective confirmation by direct fluorescent-antibody assay in high-volüme laborator", L Clin Microbiol,32,9,(1994),2208-2211

90. Gilroy CB, Thomas BJ, Taylor-Robinson DD., " Small numbers of Chlamydia trachomatis elementary bodies on slides detected by the polymerase chain reaction", Journal of Clinical Pathology,45,6,(1992),531-532.

91. Black CM., "Current Methods of Laboratory Diagnosis of Chlamydia trachomatis Infections ", Clinical microbiology reviews,10,1,(1997),160-184

92. Kluytmans JA, Van der Willigen AH, Van Heyst BY et al., " Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of Chlamydia trachomatis in urogenitl specimens", Int J STD AIDS.,1,1,(1990),49-52

93. Genc M, Ruusuvaara L, Mardh PA.," An economic evaluation of screening for Chlamydia trachomatis in adolescent males", JAMA,270,4,(1993),2057-2064.

94. Pate MS, Dixon PB, Hardy K, Crosby M, Hook EW., " Evaluation of the Biostar Chlamydia OIA Assay with Specimens from Women Attending a Sexually Transmitted Disease Clinic", J Clin Microbiol, 36,8,(1998),2183-2186.

95. Peterson EM, Darrow v, Blanding J, Aarnaes S, De La Maza LM, " Reproducibility Problems with the AMPLICOR PCR Chlamydia trachomatis Test", J Clin Microbiol, 35, 4,(1997),957-959.

96. Van Dyck E, Leven M, Pattyn S, Van damme L, Laga M. Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by Enzyme Immunassay, Culture, and Three Nucleic Acid Amplication Tests. Journal of clinical microbiology,39, 5,(20019,1751-1756.

97. Land S, tabrizi S, Gust A et al.," External Quality Assessment Program for Chlamydia trachomatis Diagnostic Testing by Nucleic Acid Amplification Assays", J Clin Microbiol, 40,8,(2002),2893-2896.

98. Mahony JB, Luinstra Ke, sellors Jw, Chernesky MA.," Comparison of plasmid- and chromosome-based polymerase chain reaction assays for detecting Chlamydia trachomatis nucleic acids",J Clin Microbiol,31,7,(1993),1753-1758.

99. USPHS Region IX Infertility Prevention Project. Clinical Guidelines. San Francisco, CA: Region IX Infertility Prevention Project Advisory committee,1998.

100. Ertem E., " Chlamydia trachomatis infeksiyonlarının tedavisi", Cinsel temasla bulaşan hastalıklar (CTBH), Ali Ağaçfidan, Özlem Anğ. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, Yayın No:35.Bölüm 2, konu 13. 117-124.

101. Centers for Disease control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47(NO.RR-1)

102. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline synthesis: Screening for and management of chlamydial infection. In: National Guideline Clearinghouse(NGC). rockville(MD):2001 Nov 05 (updated 2004 Apr 12)

103. Rai R, Regan L."Recurrent miscarriage", Lancet 2006; 368:601-611

104. Vigil P, Tapia A, Zacharias S, et al." First trimester pregnancy loss and active Chlamydia trachomatis infection: corelation and ultrastructural evidence". Andrologia 2002;34:373-378.

105. Witkin SS, Ledger Wj. "Antibodies to Chlamydia trachomatis in sera of women with recurreent spontaneus abortions". Am J Obset Gynecol 1992;167:135-139.

106. Quinn PA, Peric M, Barkin M, et al." Prevalence of antibody to Chlamydia trachomatis in spontaneus abortion and infertility". Am J Obset Gynecol 1987;156:291-296.

107. Baud D, Thomas V, Arafa A, et al. "Waddlia chondrophila, a potential agent of human dealth". Emerg Infect Dis 2007;13:1239-1243

108. Coste j, Job-Spira N, fernandez H.,"Risk factors for spontaneus abortion: a case-control study in France. Hum Reprod 1991;6:1332-1337.

109. Paukku M, Tulppla M, Puolakkainen M, et al."Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss." Fertil Steril 1999;72:427-430.

110. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Nakanishi T, et al. "Pregnancy autcome in recurrent abortion is not influenced by Chlamydia IgA and/or IgG". Am J Reprod Immunol 2005;53:50-53.

111. Smith GC."Predicting antepartum stillbirth", Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18:625-630

112. Slattery MM, Morrison JJ."Preterm delivery ". Lancet 2002;360:1489-1497.

113. Mardh PA, "İnfluence of infection with Chlamydia trachomatis on pregnancy outcome,infant health and life-long seguale in infected offspring." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16:847-864.

114. Gencay M, Puolakkainen M, Wahlstrom T, et al. "Chlamydia trachomatis detected in human placenta." J Clin Pathol 1997;50:852-855.

115. Kovacs L, Nagy E, Berbik ı, et al."The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in prematüre labor", Int J Gynaecol Obstet 1998;62:47-54

116. Gencay M, Koskiniemi M, Ammala P, et al. "Chlamydia trachomatis seropozitivity is associated both with stillbirth and preterm delivery". APMIS 2000;108:584-588.

117. Andrews WW, Gondenberg RL, Mercer B, et al. "The preterm Prediction study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneus preterm birth." Am j Obset Gynecol 2000;183:662-668.

118. Karinen L, Pouta A, Bloigu A, et al. " Serum C-reaktif protein and Chlamydia trachomatis antibodies in preterm delivery". Obset Gynecol 2005;106:73-80

119. Numazaki K, Fujikawa T, Chiba S., " Maternal IgM at mid-trimester and preterm delivery." Lancet 1999,354:2000

120. Harrison HR, Alexander ER, Weinstein L, et al. "Cervical Chlamydia trachomatis and mycoplasmal infections in pregnancy. Epidemiology ant outcomes". JAMA 1983;250:1721-1727.

121. Witkin SS., "Immunogical aspects of genital chlamydia infections". Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16:865-874

122. Avasthi K, Garg T, Gupta S, Grewal RK, Ram S Indian J A study of prevalence of Chlamydia trachomatis infection in women with first trimester pregnancy losses.Pathol Microbiol. 2003 Jan;46(1):133-6

123. Malenie R, Joshi PJ, Mathur MD. Chlamydia trachomatis antigen detection in pregnancy and its verification by antibody blocking assay. Indian J Med Microbiol. 2006 Apr;24(2):97-100.

124. Sullivan EA, Abel M, Tabrizi S, Garland SM, Grice A, Poumerol G et al. 2003. "Prevalence of sexually transmitted infections among antenatal women in Vanuatu,1990-2000." Sexually Transmitted Diseases 30.362-366.

125. Ngeow YF,Rachagan SP, Ramachadran S., " Prevalence of chlamydial antibody in Malaysians". J Clin Pathol 1990;43:400-402

126.Gencay M, Koskiniemi M, Saikkin P.,"Chlamydia trachomatis seropositivity during pregnancy is associated with perinatal complications", Clin İnfect Dis 1995,21:424-426.

127. Katz VL, Kuller JA(1994) " Recurrent pregnancy loss", Am J Perinatol 11:386-397.

128. Wolff H, Neubert U, Zebhauser m, Bezold G, Korting H, Meurer M (1991) "Chlamydia trachomatis induces an inflammatory response in the male gental tract and is associated with altered semen quality" Ferti Steril 55:1017-1019.

129. Gravett MG, Nelson HP, DeRouen Timothy, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK (1986) "Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infections with adverse pregnancy outcome. JAMA 256:1899-1903

130. Abida Malik MD, Suchitra Jain MD, Meher Rizvi MD, Indu Shukla MD, and Seema hakim MD "Chlamydia trachomatis infection in women with secondary infertility", volume 91 ıssue 1, January 2009, Pages 91-95.

131. Vidhani S, Mehta S, Bhalla R, Sharma VK, Batra S.,"Seroprevalence of Chlamydia trachomatis infection amongst patients with pelvic inflammatory diseases and infertility", J Commun Dis.2005 Sep;37:233-238.

132. Cohen I, Veille JC, calkins BM.,"Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection", JAMA 1990. 2633160-3163.3163.

133. Ryan GM, Jr, abdella TN, McNeeley SG. et al. "Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome", Am J Obstet Gynecol 1990. 16234-39.39.

134. Silveira MF, Ghanem KG, Erbelding EJ, Burke AE, Johnson HL, Singh RH, et al. "Chlamydia trachomatis infection during pregnancy and the risk of preterm birth: a case-control study". Int J STD AIDS.2009;20(7):465-469.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

NEDENİ BİLİNMEYEN DÜŞÜKLERDE KLAMİDYAL ENFEKSİYONLARIN ARAŞTIRILMASI

Dr. Hasan Barış HAMİDANOĞLU

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 10.11.2006
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 14.11.2011
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 14.11.2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Jüri üyesi : Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

Jüri üyesi : Prof. Dr. Metin İNGEÇ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD

Jüri üyesi : Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Prof. Dr. Yakup KUMTEPE
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Kasım-2011
ERZURUM