

T1804



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA
CHLAMYDIA TRACHOMATIS İNFEKSİYONU
GÖRÜLME SIKLIĞININ GERÇEK ZAMANLI
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU TESTİ İLE İDRAR
ÖRNEKLERİNDE ARAŞTIRILMASI**

X

UZMANLIK TEZİ

Dr. Asil ÖZTEKİN

**Tez Danışmanı
Doç.Dr. Filiz GÜNSEREN**

“Bu Çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca Desteklenmiştir.
(Proje No: 2004.04.0103.021)”

“Kaynakça Gösterilerek Tezinden Yararlanılabilir”

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof.Dr. Latife Mamıkoğlu başta olmak üzere, tezimin planlanmasında, gerçekleşmesinde emeği geçen ve yardımımı, tecrubesini esirgemedен bana destek olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Filiz Günseren'e, yine uzmanlık eğitimimde önemli katkıları olan yardım ve desteklerini her zaman gördüğüm sayın hocalarım Prof. Dr. Ata Nevzat Yalçın, Doç. Dr. Rabin Saba, Yrd. Doç. Dr. Dilara İnan'a teşekkür ederim.

Çalışmaya alınacak hastaların toplanması aşamasında ellerindeki bütün verileri esirgemedен bana sunan ve en büyük desteği gördüğüm Organ Nakli Ünitesinde başta Doç.Dr. Murat Tuncer olmak üzere Dı.Levent Yüçetin'e ve örneklerin toplanmasında yardımlarından dolayı hemşire Necla Güngör ve diğer tüm bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar aşamasında büyük katkıları olan Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalından sayın hocam Prof. Dr. Dilek Çolak, son derece özveri ile çalışan Uzm.Dr. Ayla Özcan ve diğer tüm çalışanlarına yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve her zaman desteklerini hissettiğim bölümümüzdeki tüm uzman ve asistan arkadaşlarımla, hemşire ve diğer hastane personeline teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve her zaman manen yanımda olduğunu hissettiğim aileme ve sabrı, sevgisi, desteği ile her zaman yanımda olan, benim için benden daha çok yorulan sevgili eşime, varlıklarıyla verdikleri manevi destekten dolayı sevgili kızım ve oğluma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTIMALAR DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Sınıflandırma	4
2.3. Klamidyaların Genel Özellikleri	5
2.3.1. Yaşam Döngüsü	6
2.3.2. Morfolojik, Kimyasal ve Boyanma Özellikleri	7
2.3.3. Antijenik Yapı	8
2.3.4. Dirençlilik	9
2.4. Chlamydia trachomatis İnfeksiyonları	9
2.4.1. Patogenez	10
2.4.2. Epidemiyoloji	11
2.4.3. Klinik	12
2.4.4. Laboratuvar Tanı Yöntemleri	14
2.4.5. Tedavi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	22
3.2. İdrar Örneklerinden <i>C trachomatis</i> DNA'sının Ekstraksiyonu	22
3.3. <i>C trachomatis</i> DNA Varlığının Gerçek Zamanlı PZR Yöntemi ile Araştırılması	24
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	30
SONUÇLAR	36
ÖZET	37
KAYNAKLAR	38
EK-1 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	
EK-2 HASTA BİLGİ KAYIT FORMU	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AD	Anabilim Dalı
ATP	Adenozin-3-fosfat
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CYBH	Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar
DFA	Direct Fluorescent Antibody
EC	Elemanter Cisim
EİA	Enzim immünessey
İC	İnklüzyon Cismi
kD	Kilodalton
LGV	Lenfogradüloma venerum
LZR	Ligaz zincir reaksiyonu
MİF	Mikroimmunofloresan
MOMP	Major Outer Membran Protein
NAAT	Nükleik asit amplifikasyon teknikleri
NGÜ	Non-gonokoksik üretrit
PGÜ	Post-gonokoksik üretrit
PYH	Pelvik Yangısal Hastalık
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RC	Retiküler Cisimcik
TMA	Transkripsiyon esaslı amplifikasyon

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 4.1. Hastalara ait demografik veriler	26
Çizelge 4.2. Renal transplant yapılan hastalarda altta yatan hastalıklar	27
Çizelge 4.3. Cinsiyete göre cinsel eş sayısı	27
Çizelge 4.4. Renal transplantasyon yapılan hastaların kullandığı İmmünsüpressif ilaçların dağılımı	29

1.GİRİŞ

Son yirmi yılda cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) yeniden güncellik kazanmıştır.

Sık görülen hastalıklar olmalarının yanı sıra tanı konmalarında yaşanan zorluklar ve tedavi edilmediklerinde yol açtıkları ciddi komplikasyonlar nedeniyle de önem taşımaktadırlar. CYBH'in en önemli komplikasyonu olan pelvik yangısal hastalık (PYH) sonucunda tubalarda daralma, infertilite ve ektopik gebelik gelişebilmektedir.

Dünyada her yıl yaklaşık 333 milyon yeni CYBH vakası görülmekte, 170 milyon kişi *Trichomonas vaginalis*, 89 milyon kişi *Chlamydia trachomatis*, 62 milyon kişi gonore, 12 milyon kişi sifiliz etkenleri ile infekte olmaktadır (1).

C. trachomatis'in genital sistem infeksiyonlarındaki rolü 20. yüzyılın başlarında ortaya çıkmıştır. Gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Birçok ülkede bildirim zorunlu olan hastalıklar kapsamında olmaması nedeniyle klamidy infeksiyonlarının gerçek boyutlarının bilinmesi son derece güçtür. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin kayıtlarına göre, dünyada en az 90 milyon kişinin *C. trachomatis* ile infekte olduğu, sadece ABD'de her yıl 4 milyon yeni genital klamidy olgusunun ortaya çıktığı bilinmektedir. Son yıllarda çalışmalardan elde edilen veriler, ülkemizde de genital klamidyal infeksiyonların yaygın olduğunu göstermektedir(2).

İzmir bölgesinde yapılmış olan çeşitli çalışmalarda klamidyal infeksiyon insidansının; asemptomatik kadınlarda %23-27.3, genitoüriner yakınmaları olan kadınlarda %32-42, infertil kadınlarda %8.5-11.5 ve genelev kadınlarda ise %25.4 olduğu saptanmıştır(3).

Geçen 40 yıllık sürede son dönem böbrek yetmezlikli hastalar için renal transplantasyon önemli bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Uzun yıllar infeksiyonlar renal transplant hastalarında en sık ölüm nedeni olmuşlardır. Son zamanlarda immün supresyon tedavisindeki ilerlemeler ve infeksiyonların tanı ve tedavisindeki gelişmeler ölümcül infeksiyonlarda belirgin bir gerileme sağlamıştır. Bu konudaki tüm ilerlemelere karşın allograf rejeksiyon ve yaşamı

tehdit eden infeksiyonlar organ transplantasyonunun önündeki iki büyük engel olarak devam etmektedir. Üriner infeksiyonlar renal transplant alıcılarında en sık görülen infeksiyonlardır. Son yayınlanan serilerde profilaksi almayan renal transplant alıcılarında üriner infeksiyon insidansı %5-36 olarak bildirilmektedir. İmmun kompramize hastalarda infeksiyonun çok ciddi seyretmesi nedeniyle infeksiyonun oluşmasını önlemek için çaba sarfetmek gerekmektedir. İnfeksiyon geliştiği takdirde mümkün olduğu kadar kısa sürede etyolojik tanı konulabilmeli ve hızlıca etkin tedavi başlanılmalıdır(4,5)

Bu çalışmada renal transplant hastalarında literatür bilgilerine göre sıklığı hakkında yeterince veri bulunmayan ve büyük bir kısmı asemptomatik olan *C. trachomatis* sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Tarihin çok eski devirlerinden beri bilinen ve eski Mısır yazılarındaki (Eber Papirusları) bilgilere dayanılarak "Mısır" hastalığı da denilen trahom, Orta Asya'dan başlayarak dalgalar halinde Avrupa'ya yayılmış, sulfonamidlerin kullanıma girmesiyle hastalık insidansı dünyada giderek azalmıştır. İlk kez Halberstaedter ve Von Prowazek 1907 yılında Java'lı trahomlu bir hastadan aldıkları klinik örneği maymun konjunktivasına tatbik etmişler ve oluşturdukları infeksiyondan alınan müköpürülan eksudayı giemsa ile boyayarak, intra sitoplazmik inklüzyon cisimciklerini göstermişler, bu elemanter partiküllerini "Chlamidazoa" olarak adlandırmışlardır. Aynı araştırmacılar 1909 yılında, non-gonokokkal oftalmia neonatorumlu bebeklerin konjunktiva hücrelerinde, annelerinin servikal epitellerinde ve non-gonokokkal üretritli erkek hastaların üretral epitellerinde inklüzyon cisimciklerini göstererek, trahom ile okülojenital infeksiyona aynı etkenin neden olduğunu ve vertikal bulaştığını ileri sürmüşlerdir. Botterie 1912 yılında, Berkefeld-V filtrelerinden süzerek elde ettiği trahom sekresyonlarını şempanze konjonktivalarına bulaştırarak infeksiyonu oluşturmuştur. Lenfoganüloma venerum (LGV), ilk kez 1913 yılında Durand, Nicolas ve Favre tarafından bildirilmiştir. Frei, 1925 yılında bulduğu deri testi ile LGV'ü, sifilizden ayırt etmiştir. Gamma ve Favre 1924 yılında, infekte lenf düğümü mononükleer hücrelerin sitoplazmalarında inklüzyon cisimciklerini göstermişlerdir. Miyagawa'nın 1935 yılında "granulo-corpusele" adını verdiği inklüzyonların, 1942 yılında Rake ve Jones etkenin üreme evrelerinden biri olduğunu belirtmişlerdir. Rake ve Mc Kee 1940'da LGV etkenini döletli yumurtanın sarı kesesinde üreterek, süzgeçten geçen bir virüs olabileceğini bildirmişlerdir (6). LGV etkeni dışında ilk genital klamidya izolatı 1959 yılında oftalmia neonatarumlu bir çocuğun annesinin serviksinden izole edilmiştir. Klamidya 1964 yılında erkek üretrasından izole edilmiş ve 1965 yılında *C. trachomatis* için doku kültür izolasyonu metodunun bulunmasıyla çok miktarda örneğin taranması ve ve klinikte kullanımı mümkün olmuştur (7). 1970'li yıllarda *C. trachomatis*'in cinsel yolla bulaşan hastalıklardaki ağırlığı ve PYH'taki önemi anlaşılmıştır (8).

Psittakoz, insanlarda ilk kez 1879 yılında İsviçre'de görülmüş ve papağanlarla ilişkisi Ritter tarafından bildirilmiştir. Burnet ve Rountree tarafından 1935 yılında döletli tavuk yumurtasında, Yanamura ve Meyer tarafından 1941 yılında hücre kültürlerinde üretilmiştir. Bedson 1953 yılında infekte kuş ve insanların kan ve dokularında, küçük bazofilik partikülleri tanımlayarak bu cisimcikler ile hastalık arasındaki etiyojik yakınlığı göstermiş ve bunları psittacosis-lenfograduloma venerum olarak adlandırmıştır (6).

Taiwan'da 1965 yılında trahom aşı çalışmaları sırasında izole edilen yeni bir klamidya türü TW-183, Amerika'da 1983 yılında farenjitli çocukların boğaz kültürlerinden izole edilen başka bir klamidya türü de AR-39 olarak adlandırılmıştır. Diğer klamidyalardan farklı ve akut solunum yolu infeksiyonlarından sorumlu olan TW-183 ile AR-39 türleri birleştirilerek TWAR adını almıştır (6).

2.2.Sınıflandırma

Chlamydiales takımı altında incelenen Chlamydiaceae ailesi kapsamındaki tek cins *Chlamydia* cinsidir. *Chlamydia* cinsi *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Chlamydia pecorum* olmak üzere dört tür altında incelenir. *C.pecorum* dışındaki türlerin hepsi insanlarda hastalık oluştururlar. Klamidyalar antijenik yapılarına, intraselüler inklüzyonlarına, sülfonamidlere duyarlılıklarına ve yaptıkları hastalıklara göre türlere ayrılırlar. Klamidya türleri arasında *C.trachomatis*, yol açtığı trahom ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar nedeniyle üzerinde en çok çalışılan tür olmuştur. *C.trachomatis* türü içerisinde insan için patojen üç biyovar yer almaktadır. Bunlar; *C.trachomatis* biyovar *trachoma*, *C.trachomatis* biyovar *lymphogranuloma venerum*, *C.trachomatis* biyovar *mouse pneumonitis*'dir. Trahom biyovarı okülojenital hastalık ile ilişkili olup 12 köken (serovar-immünotip) içermektedir. A, B, Ba ve C serovarı trahom, D-K serovarı inklüzyon konjonktivit, ürogenital infeksiyon ve çocuklarda pnömoni etkenidir. Lenfograduloma biyovarı (*C.trachomatis* biyovar *lymphogranuloma venerum*) ise 3 kökene (L1, L2, L3) sahiptir ve LGV etkenidir. Klamidyalardan dış membran proteinlerini kodlayan *Omp1* geni üzerinde yapılan nükleotid sekans analizleri ile bazı minör

varyantlarda elde edilebilmiştir. Üçüncü biyovar (*C trachomatis* biyovar mouse *pneumonitis*) olan fare pnömoni etkeni ise insanlarda hastalığa neden olmaz. *C.pneumoniae* yakın bir geçmişte tanımlanmış olması nedeniyle, oluşturduğu infeksiyonların yaygınlığı ve spektrumuna ilişkin veriler sınırlıdır. *C psittaci*'nin başta kuşlar olmak üzere insan dışı konaklarda hastalık yapan bir çok kökeni bulunmaktadır.(3, 6,9,10,11)

Klamidyalarda taksonomik olarak esasen fenotipik özelliklerine göre sınıflandırılırlarsa da, ribozomal RNA sekansları onları diğer öbakterilerden farklı kılan özellikler sergiler. Ribozomal RNA sekans analizlerinin sonuçlarına göre, *C psittaci* türü içinde, DNA homolojileri birbirleriyle % 10-60, *C trachomatis* ile %20 benzerlik gösteren dört farklı genetik grup saptanmıştır ve olasılıkla bu gruplar ileride farklı türler olarak karşımıza çıkacaklardır. *C trachomatis* kökenleri birbirleriyle %100, ayrı bir tür olarak sınıflandırılması düşünülen fare pnömoni etkeni ile %30 benzerlik gösterirler. *C pneumoniae* ise, diğer iki tür ile %10'dan az benzeşmekte ve bugün için bilinen tek bir kökeni (TWAR) bulunmaktadır (9,10,12).

2.3.Klamidyalarda Genel Özellikleri

Klamidyalarda ökoryotik hücrelerin zorunlu prokaryotik parazitleridir. Uzun yıllar boyunca virüs olarak kabul edilmişlerdir. Ancak bakterilerin birçok özelliğini taşıdıklarından, günümüzde özel bir bakteri tipi olarak kabul edilmektedirler. Bakteriler gibi hem DNA hem de RNA içerirler. Ortadan ikiye bölünerek çoğalırlar. Klamidyalarda bakterilerdekine benzeyen bir hücre zarı bulunur. Yapısal olarak gram olumsuz bakterilerinkine benzeyen, lipopolisakkarit ve çeşitli membran proteinlerinden oluşmuş bir iç ve dış membranları vardır. Fakat onlar gibi müramik asit içermez ve lizozimden etkilenmezler (3,9,10).

Klamidyalarda infekte ettikleri hücrelerin sitoplazmasında tipik bazofilik inklüzyon cisimcikleri oluşturarak ürerler. Metabolik kapasiteleri sınırlıdır. ATP sentezleme yetenekleri olmadığından, hücre içi ortamlara bağımlıdırlar. Bu nedenle enerji parazitleri olarak nitelendirilebilirler. Konak hücre, klamidyal metabolik reaksiyonlar için gerekli ATP'nin tek kaynağı olmanın yanı sıra, metabolik gereksinimlerini de karşılamaktadır. Bir klamidya konak hücreyi

infekte edince, hücrenin üremesi durmakta ve bu hücre metabolik yeteneklerini daha fazla klamidya üretme yönünde kullanmaya başlamaktadır (3).

Zorunlu hücre içi paraziti olmaları nedeniyle klamidyalarda organizmada infeksiyon başlatmaları ve sürdürmeleri için, önce hücreye tutunmaları, hücrenin fagositozunu uyarmaları, lizozomal füzyondan kaçınmaları, çoğalmayan elemanter cisimden çoğalabilen inisyel cisme dönüşmeleri, çoğaldıktan sonrada elemanter cisim evresine dönerek hücreyi terk etmeleri ve konağın öldürücü etkilerinden korunmaları gerekmektedir (3).

Klamidyal infeksiyonların en önemli özelliği, genellikle yerleştikleri organizma ile biyolojik bir denge kurmaları ve bu yüzden çok kez latent infeksiyon halinde bulunmalarıdır. Gerçekten de, klamidyalara bağlı doğal veya hücre kültürlerinde oluşturulan deneysel infeksiyonlar esnasında, persistan ve rekürren infeksiyonlara çok sık rastlanmaktadır. Bu tür persistan infeksiyonlar, düşük düzeyde klamidyal infeksiyon ile seyreden uzun bir sessiz dönem ile ardından yüksek düzey infeksiyon ile karakterize ikinci bir dönem olmak üzere bifazik bir nitelik göstermektedir. Bu fenomen, birbirini izleyen konak hücresi yıkım ve yapım dönemleri ile sonsuza kadar sürme eğilimindedir (3).

2.3.1.Yaşam Döngüsü

Klamidyalarda yaşam döngüsü hücre dışı yapı olan 350 nm. çapındaki elemanter cismin (EC) duyarlı bir epitelyum hücresine tutunması ile başlar. Hücreye tutunmada rol oynayan adezinler ve onların reseptörleri kesin olarak tanımlanmış değildir. Ancak yüzeyde bulunan ve heparin sülfat benzeri olan bir glikozaminoglikanın rolü olduğu düşünülmektedir. Klamidyalarda fagositoz yeteneği olmayan hücreleri bile fagositoza yetenekli kılar. Tutunma işleminin ardından, elemanter cisim endositoz ya da pinositoz yolu ile hücre içine alınarak, çevresi hücre membranından ibaret bir vakuol ile sınırlı ve inklüzyon cismi (İC) adı verilen bir yapı ortaya çıkar. Böylece, hücre içine alınan infeksiyöz partiküllerin hücreye ait lizozomlar ile füzyon oluşturmaları ve yıkıma uğramaları engellenmiş olur. Inklüzyon içindeki elemanter cisimler daha sonra 800-1000 nm çapındaki retiküler cisimciklere (RC) dönüşürler. RC'ler ikiye bölünerek hızla çoğalırlar. Çoğalma işlemi sırasında klamidyalarda konak hücreden yüksek enerjili

fosfat bileşikleri ile bazı aminoasitleri edinirler ve bu nedenle "enerji parazitleri" olarak isimlendirilirler. RC'ler infeksiyöz değillerdir ve bir süre sonra yeniden EC'lere dönüşmeye başlarlar. Önce EC'den RC'ye, daha sonrada RC'den EC'ye gerçekleşen dönüşümlerde rol oynayan mekanizmalar net değildir. Hücre içindeki siklik adenozin monofosfat ile siklik guanozin monofosfatın rölatif konsantrasyonlarının rolü üzerinde durulmaktadır. Hücre içinde yeniden oluşan EC'lerin hücre dışına çıkışları, hücrenin lizisi, inklüzyonların salıverilmesi ya da ekzositoz benzeri mekanizmalar ile olmakta ve EC'lerin yeni hücreleri infekte etmeleri ile infeksiyon yayılmaktadır (6,9,10,12,13).

2.3.2 Morfolojik, Kimyasal ve Boyanma Özellikleri

EC ve RC'lerin hücre hücre duvarlarının yapısı gram negatif basillere benzer. Penisilin bağlayan proteinlerin var olmasına ve EC'lerin sentezinin penisilinle inhibe olmasına karşın, muramik asit yoktur. EC partikülünün orta kısmı koyu, etrafı daha açık görünümde, içinde bir çekirdek ve bir çok ribozom vardır. EC'lerin yapısında histidin ve arjinin dışında en az 18 amino asitten oluşan % 60 oranında protein bulunur. EC'lerin hücre duvarının çok sert oluşunun nedeni, dış membran proteinlerinin (major outer membran protein, MOMP) yapısındaki disülfidlerin (S-S) çapraz bağlarıdır. Disülfid bağlarının daha az olması nedeniyle RC'nin duvar yapısı daha kırılğan ve daha geçirgendir. Partiküllerin hücre duvarının yapısında, fazla miktarda lipit (fosfatidilkolin ile fosfatidiletalamin) ve polipeptidlerle birlikte lipopolisakkaritler vardır. Özellikle EC'nin duvarında, salmonella lipopolisakkaridindeki 2-keto-3-deoksi oktonik asit benzeri bir lipopolisakkarit bulunur. EC'nin duvarında bulunan lipit komponentleri hücreye hemaglutinasyon özelliği kazandırır. EC ve RC'lerin her ikisi de, gram negatif bakterilere benzeyen ve 40 kD (kilodalton) olan MOMP içerir. MOMP dış zar ağırlılığının % 60'ını oluşturur. Klamidyalarda, klamidyanın cinsine ve tanımında kullanılan tekniklere bağlı olarak 40 kD, 60 kD, 68 kD, 98 kD moleköl ağırlıklarında antijenik dış membran proteinleri belirlenmiştir. Bu moleküller in vitro olarak ökaryotik hücre membranlarına bağlanabilmektedir. Bakterilerde olduğu gibi penisilin ve sikloserin klamidyalanın hücre duvarı mukopolipeptidlerinin sentezini önlemektedir. D-sikloserin EC duvarının

sentezinde rol oynayan D-alanini inhibe ederek EC'nin oluşumunu engeller. Lizozim klamidyaların hücre duvarına etkisizdir (6,7).

EC ve RC'lerde hem DNA hem de RNA vardır. DNA'nın çoğu EC'lerin orta bölümünde yoğun, RC'lerin her tarafında yayılmış olarak bulunur. Klamidyaların DNA genomu, kapalı dairesel bir moleküldür. Takriben 360-660 kD olan genom 600 farklı protein sentezini kontrol eder. Klamidyaların RNA'ları bakterilerde olduğu gibi 30S ve 50S alt üniteli 70S ribozomları bulunur. *C.trachomatis*'in 6.7-7.2 kb (kilobaz) arasında değişen plazmidleri de vardır. Klamidyaların RC'leri DNA'ya kıyasla dört kat daha fazla RNA içermektedir. EC'lerde ise RNA ve DNA eşit oradadır (6).

Klamidyaların boyanma özellikleri riketsiyalara benzer ve gelişme dönemlerine göre değişiklikler gösterir. Gram reaksiyonu negatif olup, tanı için anlam taşımaz. Klamidyaların EC ve RC şekilleri Giemsa, Macchievello ve Castanade yöntemleriyle boyanır. Giemsa ile EC'ler mor, RC'ler ile hücre sitoplazması mavi renge boyanır. Macchievello boyası ile EC'ler kırmızı, lügol solüsyonu ile bütün inklüzyon cisimcikleri esmer kahve renge görülür. Kahve renkli görünmesinin nedeni partikülün çevresinin glikojene benzer bir madde ile çevrili olmasındandır. Floresan ve akridin oranj boyama yöntemiyle, DNA'nın fazlalığından EC sarı yeşil, RC ise daha fazla RNA içerdiğinden kiremit renge görülür (3,6).

2.3.3. Antijenik Yapı

Mikroimmünofloresan (MİF) yöntemle belirlenen antijenik yapılarına bakılarak 15 serovar belirlenmiştir. A, B, Ba ve C serovarları oküler trahom, D-K arası serovarlar genital infeksiyonlar ve inklüzyon konjunktiviti, L1,L2 ve L3 serovarları ise lenfograduloma venerum ile ilişkilidirler. B ve Ba serovarları nadiren genital infeksiyonlardan izole edilebilirler. MİF testi ile ortaya çıkan çapraz reaksiyon düzenleri iki alt grubun belirlenmesine neden olmuştur. Bunlar B, Ba, D, E, L1ve L2 serovarlarını içine alan B kompleksi ve C, J, H, I, A, K, L3 serovarlarını kapsayan C kompleksidir. F ve G serovarları, iki kompleksi birleştiren üyelerdir ve B kompleksine daha yakındırlar (2,13).

Klamidyalar; gruba özgül ortak antijenlere sahiptirler. Bu antijenler ısıya dayanıklı lipopolisakkaritler olup, esaslarını 2-keto-3-deoksioktanoik asit oluşturur. Klamidya lipopolisakkaritlerinin en azından üç epitop taşıdığı ve bunlardan birisinin cinse özgül, diğer ikisinin salmonellaların Re mutantının lipopolisakkaritleri ile ortak olduğu gösterilmiştir. Bu antijenlere karşı gelişen antikorlar kompleman birleşme ve imünfloresan yöntemleri ile saptanırlar. Türe veya serovara özgül antijenler ise, esas olarak dış membran proteinleridir ve en iyi şekilde monoklonal antikorların kullanıldığı immünfloresan yöntemle saptanırlar (2,6)

2.3.4. Dirençlilik

Klamidyalar ısıyla çabukça inaktive olurlar. 60°C'de 10 dakikada infektivitelerini tamamen kaybederler. Ancak -50°C ile -70°C'de infektivitelerini yıllarca korurlar. Dondurarak kurutma işlemi sırasında ise infektivitelerinin çoğunu kaybederler. Havada kurutulan klamidyaların bir kısmı uzun bir süre infektif kalabilirler (3). Eter ile 30 dakikada, % 0.5'lik fenol ile 24 saatte inaktive oldukları halde klorlanmış yüzme havuzu suyunda 24 saat canlı kalırlar. Birçok antibiyotik klamidyaların replikasyonunu inhibe eder. Penisilin ve sikloserin gibi bakteri duvarı sentezini inhibe eden antibiyotikler, klamidyaların daha çok morfolojik yönden defekli şekillerinin oluşmasına neden olur, fakat hastalıklarında etkisizdir. Bakterilerde protein sentezini önleyen makrolid ve tetrasiklinler gibi antibiyotikler klamidyal infeksiyonlarda kullanılmaktadır. Klamidyalara karşı aminoglikozitlerin etkisi yoktur. Folik asit sentez eden bazı klamidyalar, sulfonamidlere duyarlıdır (6).

2.4 *Chlamydia trachomatis* İnfeksiyonları

C. trachomatis in yol açtığı bilinen en eski hastalık trahom olup, MÖ.27.yüzyılda Çin'de, yine MÖ. 19. yüzyılda Mısır'da bu hastalığın sağaltımına ve komplikasyonlarına ilişkin bilgilere rastlanmaktadır. *C. trachomatis*'in genital infeksiyonlardaki rolü ise ancak 20 yüzyılın başlarında açığa çıkmıştır. Gonokoksik konjunktivitinin önlenmesi amacıyla profilaksi uygulamalarından önce, tüm yeni doğan konjunktivitlerinin *Neisseria gonorrhoeae* ile ilişkili olduğu

düşünülmekteydi. Bindokuzyüzlü yılların başında yeni doğanların konjunktiva sürüntülerinin incelenmesi sonucunda trahomda görülenlere benzer intrastoplazmik inklüzyonların fark edilmesi, aynı inklüzyonlara infekte çocukların annelerinden alınan servikal, babalarından alınan üretral sürüntü örneklerinde de rastlanması, farklı bir etkenin varlığını düşündürmüştü ve bu yöndeki çalışmalara ağırlık verilmiştir (2,13).

2.4.1.Patogenez

Günümüze değin yapılmış olan çalışmaların sonucunda, klamidyalardan oluşturdukları hastalıkların patogenezinden sorumlu tutulabilecek bir toksin ya da virulans faktörü tanımlanamamıştır. Bu nedenle, adı geçen bakterilerin hangi yolla ciddi hastalık tablolarına yol açtıklarına ilişkin yapılan araştırmalarda, hastalık sürecinin bağışıklık sistemini ilgilendiren bir patoloji sonucunda geliştiği anlaşılmıştır. Klamidya infeksiyonlarının belirgin özelliğini, konak ile parazit arasında kurulan ve de çoğu kez persistan infeksiyon ile sonuçlanan bir denge oluşturmaktadır. Klamidyalardan doğal konaklarında daha çok subklinik infeksiyonlara yol açmaktadırlar (2).

C.trachomatis biyovaryoları konjunktival, solunum veya genital mukozalardan girerek kolumnar ve skuamokolumnar epitel hücrelerine yerleşir ve farklı klinik tablolar oluşturur. *C.trachomatis* biyovaryoları *trachoma* endemik trahom, LGV, okülojenital ve neonatal infeksiyonlar yapar. Trahomda görülen ilk patolojik belirti konjunktiva ve korneanın yüzeyel epitel hücrelerinin sitoplazmasındaki **Halbersteadter** ve **Von Prowazek** cisimcikleri denilen inklüzyon cisimcikleridir. Daha ileri devrede hücre nekrozu ve nedbeleşme olur. Trahomda bu patolojik değişimler üst göz kapağında ve korneanın üst yarısındadır (6).

C.trachomatis biyovaryoları *lymphogranuloma venerum* serovaryoları, cinsel temasla insandan insana ciltteki çatlaklardan genital yol ve rektum mukozasından vücuda girer. Etken, cerahatin el ile konjunktivaya, derideki çiziklere bulaştırılması ile de geçebilir. Bölgesel lenf bezlerinde çoğalır. İlk lezyonda doku değişikliği yoktur. Oluşan küçük apse odakları, nekrotik ve cerahatli odaklarla birlikte granülomaya dönüşür. Ulserlerin etrafındaki dokuda inklüzyon

cisimcikleri içeren hücreler, makrofajlar, polimorfonükleer hücreler, T ve B lenfositleri bulunur. Zaman içinde fibrozis hakim olur (6).

C. trachomatis inklüzyon konjonktiviteinde, yenidoğanların konjonktivalarında kalınlaşma ve epitel hücrelerinin sitoplazmasında bazofil inklüzyonlar bulunur. Erişkinlerde, konjonktivada foliküler hipertrofi vardır. Foliküllerin histopatolojisi trahomaya benzerse de burada nekroz oluşmaz. Akut dönemde konjonktiva salgısında polimorfonükleer lökositler fazladır (6).

Genital mukoza infeksiyonlarının çoğu semptomsuz, latent infeksiyon halinde seyrederek. Bazen komplikasyonlarına da rastlanır. *C. trachomatis* doğum sırasında annenin doğum kanalından bebeklere bulaşır. *C. trachomatis* yanında *N. gonorrhoeae* ve *mycoplasma* türleri de seksüel yolla bulaşarak, benzer ürogenital infeksiyonlara neden olur. Semptomsuz genç kadınların belirlenmesi ve hasta kadınlarla birlikte eşlerinin tedavi edilmesi gerekir. İnfekte kadınlar da, etkenin izolasyonu yaş ilerledikçe azalmakta ve klamidyal antikor düzeyleri artmaktadır (6).

Salgılanan yerel sekreteruar IgA koruyucudur. Klamidyal hücre duvarıyla birleşen antikorlar, duyarlı konak hücrelere penetrasyonunu önler. İnfeksiyon geçirenler, tekrar infeksiyona yakalanabilir (6).

2.4.2.Epidemiyoloji

C. trachomatis, cinsel aktivite gösteren erkeklerin ortalama %0-11'inde saptanmaktadır. Erkeklerde klamidyalın en sık neden olduğu tablo non-gonokoksik üretritdir (NGÜ). NGÜ'li erkeklerin %20-60'ında etkenin *C. trachomatis* olduğu görülmektedir. Diğer taraftan üretral gonoreli erkeklerin %19-58'inde *C. trachomatis* infeksiyonu da tabloya eşlik etmektedir. Bu hastaların yetersiz sağaltım görmeleri ise %30-58 oranında *C. trachomatis* e bağlı post-gonokoksik üretrit (PGU) ile sonuçlanmaktadır (3).

Kadınlardaki genital klamidyal infeksiyonlar, yalnızca sıklık açısından değil, aynı zamanda hastalığın sonuçları bakımından da önemlidir. İnfekte

kadınlar, özellikle hastalığın asemptomatik veya hafif semptomlarla seyretmesi ve persistans göstermesi nedeniyle, infeksiyonun önemli bir rezarvuarıdır (3).

Sağlıklı kadınlarda genital klamidya infeksiyonu oranı %0-26 arasında değişmektedir. Cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar kliniklerine başvuran kadınlarda bu oran %50'lere, salfenjitli olgularda ise %70'lere ulaşmaktadır. Genitoüriner semptomları olan kadınlarda %10-50, aile planlaması kliniklerine başvuran kadınlarda %2-24, infertil kadınlarda %1-40, genel kadınlarda %4-33, gebelerde ise %2-44 oranında *C. trachomatis* saptandığı çeşitli raporlarda bildirilmektedir(3).

2.4.3. Klinik

Erkeklerde *C. trachomatis* bağlı olarak gelişen genital infeksiyonları NGÜ ve PGÜ, epididimit, prostatit, proktit, proktokolit ve reaktif artrit olarak sıralayabiliriz (2).

Erkeklerde asemptomatik infeksiyonlar sık görülmekle birlikte, semptomatik NGÜ'lerin %30-50'sinden, PGÜ'lerin daha büyük bir bölümünden *C. trachomatis* sorumludur. Ayrıca, gonokoksik üretriti olan erkeklerin de % 5-32 kadarından *C. trachomatis* izole edilmektedir. Her iki etkenle birlikte infekte olan erkeklerde genellikle gonore tek doz sağaltım rejimleri ile sağaltılmakta, ancak bunlarda daha sonra PGÜ gelişmektedir. Semptomatik klamidyal üretritde kuluçka süresi 7-14 gün arasındadır. Hastalarda çoğu kez beyaz veya gri renkte, bazen tamamen renksiz bir üretral akıntı ve dizüri başlıca yakınmalardır. Bunlara ek olarak, idrarını tutamama, kaşıntı ve ağrılı cinsel ilişki de görülebilir. Sağaltım görmeyen olgularda belirtiler 1-3 ay içinde spontan olarak geçerse de böyle kişilerin ne kadar süre ile bulaştırıcı kaldıkları bilinmemektedir (2,3).

PGÜ, akut gonore sağaltımından bir süre sonra (4-7 gün) yineleyen benzer belirtiler ile kendini gösterir. Klamidyal üretritin erkeklerdeki birincil komplikasyonları; epididimit, Reiter sendromunu da içine alan reaktif artrit ve cinsel ilişki ile kadınlara olan bulaşlardır (2,3).

C. trachomatis 35 yaş altındaki epididimitin önde gelen nedenidir. Hastalarda çoğu kez üretrit de bulunur. Ancak üretritin saptanamaması *C. trachomatis* dışlamaya yeterli değildir. Klamidyalara bağlı epididimit genellikle

tek taraflıdır ve skrotal ağrı, duyarlılık, şişme ve ateş yüksekliği ile karakterlidir. Eğer uretral semptomlarda eşlik ediyorsa cinsel yolla bulaşan bakteriyel etiyolojiler düşünülmelidir (2,14).

Klamidyalara reaktif artritleri en çok tetikleyen etkenler oldukları düşünülmektedir. NGÜ'sü olan erkeklerin yaklaşık % 1'inde akut aseptik artrit sendromu görülmekte ve bunlarında 1/3'ünde Reiter sendromunun tüm belirtileri gözlenmektedir. Bu hastaların % 80 kadarı HLA-B27 doku uygunluk antijenine sahiptir.

Kadınlarda *C. trachomatis*'in yol açtığı genital infeksiyonlar, yalnızca sıklıkları açısından değil, aynı zamanda hastalığın sonuçları açısından da önem taşımaktadır. İnfeksiyon için risk faktörleri toplumlara göre değişmekle birlikte, gononoksik veya NGÜ'ü olan bir erkeğin eşi olmak bu faktörlerin başında gelmektedir. Ayrıca genç yaş, bekar yaşam, çok eşlilik, erken yaş da cinsel yaşama başlanması, düşük sosyoekonomik seviye ve oral kontraseptif kullanımı da önemli risk faktörleri arasında karşımıza çıkmaktadır (2).

Kadınlarda *C. trachomatis* ile oluşan endoservikal infeksiyonun doğal seyri bilinmemektedir. Endoservikal infeksiyonu olan kadınların % 70 kadarı ya asemptomatiktir ya da vajinal akıntı, kanama, abdominal ağrı ve dizüri gibi yakınmalarla başvururlar. *C. trachomatis* erişkin kadınlarda servikal kolumnar epitel hücrelerini infekte eder. Vajinit ancak puberte öncesi kızlarda görülebilir. Akut uretral sendrom ise dizüri, sık idrara gitme gibi belirtilerin yanı sıra piyüri ile kendini gösterir. *C. trachomatis* ayrıca bartholiniti olan kadınların Bartholin bezlerinden de izole edilebilir. Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarına göre *C. trachomatis*'in servikal skuamöz hücreli karsinom ile ilişkili olduğu ve bazı klamidya serotiplerinin kanser gelişiminde daha özgül bir rol oynadığı anlaşılmıştır (2).

Endoservikal *C. trachomatis* infeksiyonu olan ve sağaltımsız bırakılan kadınların % 40 kadarında infeksiyon üst genital yollara yayılarak önce endometrit, daha sonra PYH'a yol açar. PYH spektrumu perihepatit (Fitz-Hugh-Curtis sendromu) ve asitin olduğu, akut, ciddi hastalık tablosundan asemptomatik hastalık tablosuna kadar değişen şekillerde olabilir. Subklinik seyreden ve bu nedenle tanı konulamayan saljenjit olguları akut olgulardan çok

daha fazla sayıdadır. Klamidyal salfenjit, gonokoksik salfenjit ile karşılaştırıldığında daha subakut bir seyre sahip olmakla birlikte, laporoskopik incelemede tubalarda daha şiddetli bir yangısal reaksiyon olduğu görülür. Akut yada subklinik PYH'nin uzun dönem komplikasyonları; tubal infertilite, ektopik gebelik ve kronik pelvik ağrılarıdır. Ayrıca genital infeksiyonları olan kadınların %10-42'sinin rektumlarından da *C.trachomatis* izole edilmiştir (2,3). *C.trachomatis* ile infekte kadınların %50-60'ında hem serviks hem de üretranın, %30'unda sadece serviks, %5-30'unda sadece uretranın infekte olduğu gösterilmiştir (14).

C. trachomatis ile gelişen pnömoniler esas olarak yeni doğanlarda görülmekle birlikte, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde de rastlanabileceklerine ilişkin bildirimler vardır. Ayrıca, laboratuvarında çalışırken LGV serovarlarının yüksek konsantrasyonu ile karşılaşan kişilerde pnömoni, lenfadenit ya da plevral effüzyon gelişebildiği de gösterilmiştir. *C.trachomatis*'in meningoensefalit, myokardit ve endokardit ile ilişkili olduğu serolojik çalışmalarla da kanıtlanmıştır (2,13).

2.4.4.Laboratuvar Tanı Yöntemleri:

Klamidyal infeksiyonların klinik tanısı zordur. Tanı antijenlerin belirlenmesi, etkenin hücre kültüründe izolasyonu veya serolojik tanı yöntemleriyle yapılır. Hücre kültüründe etkenin izolasyonunda başarılı olmak için örneğin alınma ve taşınma şekli, saklanma süresi ve koşullarına dikkat edilmelidir. *C.trachomatis* tanısal testlerinde testin duyarlılık ve özgüllüğü direkt olarak örneğin uygunluğu ile ilişkilidir. CDC tarafından finanse edilen bazı sağlık tarama programlarında % 30'lara varan oranlarda uygun olmayan örnek toplandığı tespit edilmiştir (14). Klamidyaların zorunlu hücre içi paraziti olmaları nedeniyle örnek alınırken akıntı değil epitel hücrelerin kazınması gerekir. Uygun eküvyonla (ağaç saplı eküvyon kullanılmamalıdır) erkeklerde üretradan, kadınlarda öncelikle serviks ve üretradan alınmalıdır. İdrar etken izolasyonu için uygun değildir. Klamidyaların üretilmesi için alınan örnekler aminoglikozid ve fungusid eklenerek bakteri kontaminasyonu önlenir. Daha sonra ya direkt olarak hücre kültürlerine eklenir veya transport besiyerine alınır (sükroz 75 gr + KH₂PO₄ 0.52

gr + Na₂HPO₄ 1.22 gr + 1 litre distile su, pH:7.4-7.6) ve ekim için laboratuvara gönderilir (6).

1) Direk tanı yöntemleri

a) Hücre kazıntılarının doğrudan incelenmesi: Klamidya tarafından oluşturulan inklüzyon cisimlerinin Giemsa veya iyot ile boyanarak görülmelerine dayanan eski bir yöntemdir. Günümüzde neonatal inklüzyon konjonktiviti olgularında ve bazen kullanılmaktadır.

b) Etken izolasyonu: Klamidyaların izolasyonu için günümüzde en çok hücre kültürü yöntemi kullanılmaktadır. Hücre kültürü tekniği en duyarlı yöntem olup, klamidyaların izolasyonunda bir referans ve "altın standart" olarak kabul edilir. Klamidyalar, önceleri virus olarak bilindiğinden izolasyonlarında döletli yumurta ve hücre kültürü sistemi uygulanmıştır. Tang ve arkadaşları 1957'de döletli yumurtanın sarı kesesinde klamidyaları üretmişlerdir. Klamidyalar, zorunlu hücre içi paraziti olduklarından kültür için döletli yumurta, hücre kültürü veya deney hayvanı kullanılır. Günümüzde lameller üzerinde hazırlanmış McCoy hücre kültürlerine ekim yapılmakta ve daha sonra boyanarak incelenmektedir. Üretilen klamidyaların floresan antikor yöntemiyle ayırımı yapılır. Floresan işaretli antikorlar dış zar proteinlerine (MOMP) özgülüdür. Giemsa veya iodine gibi inklüzyon tespit eden boyalar önerilmez. Lipoproteinlere karşı oluşturulan monoklonal antikor boyaları da mevcuttur. Cinse özgül olan MOMP antikorlarına karşılık türe özgül olması nedeniyle lipoproteinlere karşı oluşturulan monoklonal antikor boyalarının kullanılmasının daha duyarlı ve ekonomik olduğunu savunanlar da bulunmaktadır.

c) Kültür gerektirmeyen antijen saptama yöntemleri:

1 Direkt floresan mikroskopi yöntemi (DFA): Direkt yayma preparatların da klamidyaları saptamak için, floresein ile işaretlenmiş türe özgül monoklonal antikorlar kullanılır. Flourescein isothiocyanate (FITC) ile işaretli monoklonal antikorlar kullanılarak aseton ile tespit edilmiş preparatlarda direk, immünofloresan yöntemiyle antijen belirlenir. DFA testinin duyarlılığı erkeklerde %70-100, kadınlarda %68-100 arasında, özgüllüğü ise erkeklerde %87-99, kadınlarda %82-100 arasındadır. Yöntemin duyarlılığı, preparatı inceleyenlerin

deneyim ve yetenekleri oranında artmaktadır. Testin zaman alıcı ve yorucu olması nedeniyle sınırlı sayıda örneğe bakan laboratuvarlarca kullanılması uygundur.

2.Enzim immünoessey (EİA) yöntemi: Çeşitli EİA yöntemlerinin ortalama duyarlılığı erkeklerde %62-97, kadınlarda %64-100 arasında, özgüllüğü ise erkeklerde %92-100, kadınlarda %89-100 arasındadır. Yöntemin objektif kriterlere dayanması, can sıkıcı ve bıktırıcı olmaması en önemli avantajıdır. Ancak hastadan alınan inceleme materyallerinin uygun olup olmadıklarının saptanmasına olanak bulunmaması ve buna bağlı olarak da saptanan yalancı negatif sonuçların değerlendirilememesi, yöntemin önemli dezavantajıdır.

3.Nükleik asid amplifikasyon teknikleri (NAAT):

DNA probaları ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR): PZR yöntemi birçok araştırmacı tarafından en duyarlı antijen arama yöntemi olarak kabul edilmektedir. PZR yöntemi ile hücre kültürü arasında %100 oranında bir uyum vardır. Çok önemli bir avantajı idrar örneklerinin de %93 duyarlılık ve %99 özgüllükle incelenebilmesine olanak tanınmasıdır. Buna karşın kontaminasyona açık ve çok pahalı bir yöntem olması gibi önemli iki dezavantajı bulunmaktadır. Tanıda kullanılan PZR tekniği belirli merkezlerde araştırma amacıyla, klasik yöntemlerle "homebrave" ya da ticari kitler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Klasik PZR'de DNA ekstraksiyonu, amplifikasyon ve amplifikasyon ürünlerinin incelenmesi gibi yöntemler her laboratuvarın kendi olanakları ve seçtikleri metod doğrultusunda uygulanmaktadır. Geliştirilen ticari kitler üretral, servikal ve idrar örneklerinin incelenmesine olanak sağlamıştır. Gerçek zamanlı (real time) PZR temel olarak nükleik asidlerin eş zamanlı olarak çoğaltılması ve kantitatif olarak saptanması esasına dayanır. Floresans veren boya veya probalar ile oluşan floresansı saptayan aletler ile etkeni belirlemek mümkündür.

Ligaz zincir reaksiyonu (LZR): PZR tekniğine benzerlik göstermekte ve başlıca üç aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada hedef klamidya DNA bölgesi işaretli probalar ile karıştırılarak 94°C'de ısıtılmakta ve çift sarmallı DNA'nın tek sarmala ayılması sağlanmakta, daha sonra karışım 40-70°C'ye kadar soğutulmakta ve probaların hedef DNA'ya bağlanma işlemi gerçekleştirilmektedir.

Transkripsiyon esaslı amplifikasyon (TMA): Amplifikasyon tekniklerinden bir diğeri olan bu yöntem, temelde 3 aşamalı bir tekniktir. Bunlar sırasıyla, örneğin

hazırlanması, hedefin amplifikasyonu ve hedefin tanısı aşamalarıdır. Örneğin hazırlanması aşamasında amaç rRNA'nın hücrelerden serbestleşmesidir. Nükleik asitlerin açığa çıkması için mikroorganizmaların parçalanması işlemi kimyasal, enzimatik ya da sonikasyon gibi mekanik yöntemlerle yapılır. Hedefin amplifikasyonunda iki primer ve RNA polimeraz enzimi ile ters transkriptaz enzimi kullanılır. Ters transkriptaz hedef rRNA'nın bir DNA kopyasını yapar. İşlemin üçüncü aşamasında akrinyum esteri ile işaretli DNA problrı kullanılarak hibridizasyon koruma deneyi (Hybridization Protecting Assay) ile amplifikasyon ürününün tanısı gerçekleştirilmektedir.

2) Serolojik tanı yöntemleri:

C.trachomatis infeksiyonlarının tanısında serolojik yöntemlerin yeri kısıtlıdır. Serolojik testlerle elde edilen pozitiflikler genellikle geçirilmiş infeksiyonların varlığını yansıtır, akut olarak geçirilen infeksiyonun tanısında yarar sağlamazlar. Ancak, infeksiyonun başlangıcında ve 3-4 hafta sonra alınan serum örneklerinde antikor titreleri arasında dört kat artışın saptandığı durumlarda aktif infeksiyon tanısı konulabilir. Klamidyal hastalıkların serolojik tanısında kullanılan yöntemler arasında en duyarlı ve serovara özgül yöntem MIF testidir. Yenidoğan pnömonilerinde bu testle 1/32 ve üzerindeki titrelerde antiklamidyal IgM cinsi antikorların saptanması tanıda büyük önem taşır. Ayrıca EIA ve indirek immünoperoksidaz testleri ile IgG, IgM ve IgA tipi anti klamidyal antikorları araştırmak da mümkündür.

Serolojik testler alt üriner sistem infeksiyonlarında kullanılmaz. Serolojik tanının anlamlı olduğu tek durum, IgM'lerin saptandığı yenidoğan pnömonisidir (2,3,6,7,15, 16, 17, 18, 19).

2.4.5. Tedavi

C trachomatis 'e etkili antibiyotiklerin başında tetrasiklinler ve türevleri, makrolidler ve türevleri, bazı kinolonlar gelmektedir. Klamidyalarda yapısının da peptidoglikan bulunmamasıyla birlikte, ökaryotik hücreler içine sınırlı ölçüde geçebilen ampisilin ve penisilin az da olsa bu bakterilere karşı etkin olabilmekte, buna karşın, sefalosporinler ve aminoglikozitler tamamen etkisiz kalmaktadırlar

(2)

Genital klamidyal hastalıklar çoğu kez belirtisiz seyrettiklerinden ya da mevcut belirtiler etkene özgül olmadıklarından, klinik zeminde etyolojinin belirlenmesi güçlük gösterir. *C. trachomatis*'in sıklıkla diğer cinsel yolla bulaşan etkenlerle bir arada bulunması nedeniyle, eradikasyonun yanı sıra klinik iyileşmenin de sağlanması amacıyla, *C. trachomatis*'e yönelik olarak uygulanan sağaltım rejiminin diğer olası etkenlere karşı da etkili olması gerekmektedir (2).

Doksisiklin, günde 2x100 mg dozda ve 7 gün süreyle komplike olmamış genital sistem infeksiyonlarının sağaltımında başarıyla kullanılmıştır. Makrolid grubundan eritromisin, tetrasiklinlere bir alternatif olmakla birlikte, iyi tolere edilemeyen bir ilaç olması nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır. Roksitromisin günde 2x150 mg ya da 300 mg tek doz 7 gün süreyle verildiğinde standart doksisiklin sağaltımı kadar etkin bulunmuştur. *C. trachomatis*'e karşı in vitro koşullarda en etkin bulunan makrolid klaritromisindir. Günde iki kez 250 mg dozda 7 gün kullanılan klaritromisin erkek ve kadınlar da etkenin eradikasyonunu sağladığı gösterilmiştir(2).

Son yıllarda azalid grubundan bir makrolid olan azitromisin, 1 gr tek doz uygulamasının doksisiklin kadar etkin bulunmuş olması, tek doz verilmesinin hasta uyumunu arttırmış olması nedeniyle ilk önerilen seçenek durumuna gelmiştir. Azitromisinin doksisiklin ile karşılaştırıldığı çalışmalar da, gerek etkenin eradikasyonu, gerekse klinik iyileşmenin sağlanması açısından iki ilaç arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca yakın zamanda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, azitromisin ile sağaltım gören genç erişkinlerin %5-13'ünde erken rekürrensler olduğu bildirilmekte ve bu durum bazı hastalarda sağaltıma karşın sürüp giden persistan infeksiyon ile açıklanmaktadır (2).

Azitromisinin PYH sağaltımındaki yeri kesinlik kazanmıştır. Bir çalışmada 1. gün 500 mg parenteral tedavi uygulamasından sonra, altı gün süreyle 250 mg dozda azitromisin verilmesi ile hem *C. trachomatis* hem de *N. gonorrhoeae* %100 eradike edilmiş ve klinik iyileşme oranı da %96.7 olarak bulunmuştur(2)

Florokinolonlarla yapılan çalışmalar da yan etkilerin yanı sıra, *C. trachomatis* e karşı invitro direnç gelişiminin saptanması ve bu direncin diğer antibiyotiklerle çapraz direnç şeklinde gözlenmesi bu ilaç grubunun dezavantajlarını oluşturmuştur. Siprofloksasinin klamidyal infeksiyonların

sağaltımında rolü bulunmazken, ofloksasinin 2x300 mg ya da 400 mg günde tek doz olarak 7 gün süreyle uygulanması komplike olmamış infeksiyonlar da etkin bulunmuştur. Ancak 18 yaş altındaki hastalarda ve gebelerde kullanılmamalıdır (2).

Ofloksasinin PYH sağaltımında 2x400 mg/gün dozunda uygulamasının standart PYH sağaltımı olan sefoksitin+doksisiklin ile eşdeğer olduğu ve hem ayaktan hem de yatarak sağaltım gören hastalar da güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. Ofloksasinle birlikte metronidazol yada klindamisin gibi anaeroplara etkili ilaçların da rejime eklenmesini önerenler bulunmaktadır(2)

Klamidyalar aminoglikozidler, vankomisin ve sefalosporinlere dirençlidir

PYH gelişmiş olan olgularda uygulanacak antibiyotik sağaltım rejiminde, klamidyaların yanında *Ngonorrhoea* ve anaerop bakteriler de göz önüne alınmalıdır. Bu hasta grubu için karbapenem ya da kinolon grubu ilaçlardan biri ile monoterapinin önerildiği bildiriler bulunmakla birlikte, genellikle monoterapi yeğlenen bir sağaltım yöntemi değildir. PYH'de sağaltıma tercihen parenteral başlanmalı ve klinik düzelme sağlandıktan sonra oral sağaltıma geçilmelidir (2)

PYH sağaltımı için önerilen standart rejimler içinde sefoksitin veya sefotetan yer almakta, bunlardan biri klinik düzelme sağlanıncaya kadar parenteral verilmekte ve doksisiklin ile de kombine edilmektedir. Doksisiklin ile sağaltım süresi 14 gündür. Buna alternatif olabilecek bir sağaltım rejimi de, başlangıç sağaltımı olarak klindamisin ve aminoglikozidin seçilerek doksisiklinle kombine edilmesidir. Ayaktan izlenebilecek hastalarda, 2. ve 3. kuşak bir sefalosporin tek doz kas içi yoldan uygulanabilir ve yine doksisiklin ile sağaltım sürdürülebilir. Bu hastalar için bir alternatif de daha önce belirtildiği gibi, ağız yoluyla 2x400 mg ofloksasinin yanında yine ağız yolu ile metranidazol uygulamasıdır (2)

2.5. C. trachomatisin Saptanması ve Tarama Testi Olarak PZR'nin Önemi:

ABD'de cinsel aktif adölesan ve genç yetişkinler arasında yılda 3 milyondan fazla dünyadada 80 milyondan fazla *C. trachomatis* infeksiyonu geliştiği tahmin edilmektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğu semptomları olmaması nedeniyle infeksiyonun farkında değildirler. Bu nedenle hastalığı

tanımlamak ve tedavi etmek için tarama gerekmektedir. 20 yaş altındaki kadınlarda ve yeni infeksiyon geçirenlerde daha sık tarama testlerinin yapılması önerilmektedir. Bölgesel prevalans ve risk faktörlerinin belirlenmesi desteklenmeli ve ilk basamak sağlık hizmetlerinde *C.trachomatis* için uygun tarama politikaları geliştirilmelidir. (15,20, 21, 22).

ABD’nde 2000 yılında klamidyia infeksiyonlarının bildiriminin zorunlu hale gelmesinden sonra 2001 yılında CDC’ye bildirilen 783242 vakayla en fazla bildirilen infeksiyon olmuştur. En yüksek oranlar 100000 de 2536 ile adolesan 15-19 yaş grubundaki kadınlarda ve 100000’de 2447 ile genç yetişkin 20-24 yaşlarındaki kadınlarda bulunmuştur. Erkeklerde de bu yaş gruplarında en yüksek oranlar bulunmakla birlikte, erkeklerde 100000’de 605 ile 20-24 yaş grubunda pik yapmaktadır(15).

Rapor edilen klamidyia oranlarında 1987 den 2001’e belirgin artış olmuştur (100000’de 51 vakadan 287 vakaya). Bunun nedenleri kadınların taranması gerektiğinin daha iyi anlaşılması, tarama programlarının başlatılması, tanısal testlerin duyarlılıklarının artması, sürveyans ve kayıt sistemlerinin iyileştirilmesi ve devam eden yüksek infeksiyon oranlarıdır (5). 2002 yılında bildirilen klamidyia vakaları ise 834555 olup 351852 gonore vakasının iki katından fazladır. Bu artışta diğer tarama testlerinden daha duyarlı olan NAAT kullanımının artması da bir etkindir(23).

Tüm dünyada yıllık 50 milyondan fazla yeni *C. trachomatis* infeksiyon vakası olduğu tahmin edilmektedir. Asemptomatik erkeklerde prevalans %4-10 arasında CYBH hastanelerine başvuranlarda %15-20 oranında bulunmaktadır. Klamidyal hastalıkların kontrolünde en büyük sorun kadınların %70-80’inde ve erkeklerin de %50’sinde herhangi bir semptom olmamasıdır(14, 17,24).

Klamidyalardaki hedef DNA’nın kopyalarının idrarda bulunması nedeniyle NAAT ile tespit edilebilirler. NAAT (PZR, LZR, TMA testleri, strand displacement testleri) önceki testlere göre çok daha duyarlıdır. Bu ileri idrar tetkiklerinin geliştirilmesi ile büyük bir ilerleme kaydedilmiş ve non-invaziv teknikler toplumda tarama testlerinin önünü açmış ve bu sayede toplum tarama testleri yapılabilmıştır. Nükleik asit amplifikasyon testlerinin duyarlılığı %95’in üzerindedir. Non-invaziv olmasının yanı sıra idrar örneklerinin önemli bir özelliği

endoservikal veya üretral örneklerle göre toplanan materyalin yeterliliğinin daha az önemli olmasıdır. Asemptomatik erkeklerde üretral örneklerde kültür ile idrar örneklerinde LZR ve PZR'un çalışıldığı çok merkezli bir çalışmada LZR duyarlılığı %84.4, PZR duyarlılığı %85.4 bulunmuştur. Tarama testlerinin sonuçları ABD'deki yüksek prevalans ve geniş dağılımlı asemptomatik klamidyal infeksiyonu göstermiştir. Klinisyen hangi test teknolojisinin laboratuvarında kullanıldığını bilmeli ve mümkün olan durumlarda NAAI tercih etmelidir (7,14,15,17,20,25, 26,27,28, 29,30,31,32).

Kontrol programı uygulayan ülkelerin başarılı olmaları, klamidyal infeksiyonların önlenilebilir olduğunu göstermektedir. Bu amaç için herşeyden önce hızlı ve çabuk sonuç veren tarama testlerinin geliştirilmesi ve ticari kullanıma sunulması, hastalara ucuz sağaltım olanağının yaratılması, genç kadın ve erkeklerin cinsel eşlerinin saptanıp, incelenmesi ve gerekiyor ise sağaltılmaları ilk akla gelenlerdir. Diğer taraftan ülkemiz için çok önemli bir nokta, konu ile ilgili sağlık çalışanlarının eğitim ve bilinçlenmelerinin sağlanmasıdır. Ayrıca toplumun cinsel davranış biçimlerinin, cinsel ilişki ile bulaşacak hastalıkları azaltacak yönde değiştirilmeye çalışılması da önemlidir(3).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde renal transplantasyon yapılan hastalarda *C. trachomatis* sıklığı 200 hastanın idrar örneklerinde Gerçek Zamanlı PZR testi ile araştırıldı. Örneklerin alınmasından önceki üç hafta içerisinde makrolid, kinolon veya tetrasiklin türevi antibiyotik kullananlar çalışmaya dahil edilmediler. Çalışmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Etik kurulundan onay alındı.

3.1.Örneklerin Toplanması ve Saklanması

1. Çalışmaya katılacak hastalara bilgi verilerek Bilgilendirilmiş Olur Formu dolduruldu (Ek-1)
2. İdrar örnekleri toplanan hastaların demografik bilgileri ve klinik bilgileri hasta bilgi kayıt formuna kaydedildi (Ek-2)
3. Hastaların 10 ml ilk akım idrar örnekleri 50 ml'lik "DNAse" ve "RNAse" içermeyen steril Falcon tüplere toplandı. (En son idrar yapımından itibaren en az iki saat geçtikten sonra idrar örneği alındı.)
4. Toplanan örnekler testler çalışılncaya kadar 50 ml'lik "DNAse" ve "RNAse" içermeyen steril Falcon tüpler içerisinde (-)20°C'de bekletildi.

3.2.İdrar örneklerinden *C. trachomatis* DNA'sının ekstraksiyonu:

Ekstraksiyon "Qiamp Viral DNA Mini Kit" kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. Yöntemde kısaca, idrar örneğindeki hedef nükleik asidi ortaya çıkarmak için örnek serum proteinaz K içeren tampon ile inkübe edildi. Kolon santrifüjleme yöntemi kullanılarak, nükleik asit kaotropik tuz varlığında silika membranlar üzerindeki "fiber glass" yüzeye bağlandı. Yıkama basamaklarından sonra, nükleik asit, su içerisine süzüldü.

Kullanılan Ticari Kit:

Viral DNA ekstraksiyon kiti:(Qiamp Viral DNA Mini Kit, Qiagen, Hamburg)

Kit İçeriği (50 testlik):

1. QIAmp Spin Kolonlar (50 adet)
2. Koleksiyon tüpleri - 2 ml (200 adet)
3. AL Buffer - 12 ml (1adet)
4. ATL Buffer- 10 ml (1 adet)
5. AW1 Buffer- 19 ml konsantre (1 adet)
6. AW2 Buffer- 13 ml konsantre (1 adet)
7. AE Buffer- 22 ml (1 adet)
8. Proteinaz K- 1,25 ml (1 adet)

Reagenlerin Hazırlanması:

1. **AL Buffer:** Oda ısısında (15-25 C°'de) saklandı. Kullanmadan önce buffer çalkalayarak karıştırıldı. (Oda sıcaklığında bir yıldan fazla saklanabilir.)
2. **AW1 Buffer:** İlk kullanımda önce konsantre buffer içine 25 ml %96-100'lık etanol eklendi. (Oda sıcaklığında bir yıldan fazla saklanabilir.)
3. **AW2 Buffer:** İlk kullanımda önce konsantre buffer içine 30 ml %96-100'lık etanol eklendi. (Oda sıcaklığında bir yıldan fazla saklanabilir.)

Nükleik asit ekstraksiyon basamakları (Miktarlar tek serum örneği içindir) :

1. 20 µl proteinaz K 1.5 ml'lik ependorf tüpe aktarıldı.
2. 200 µl idrar örneği eklendi.
3. Örneklere 5 µl internal kontrol eklendi.
4. 200 µl AL Buffer'ı örneğe eklenip 15 saniye vortekslendi.
5. 6 C°de 10 dk. inkübe edildi.
6. Tüp kapağında kalan sıvıyı uzaklaştırmak için kısa bir santrifüj yapıldı.
7. Tüpe 200 µl etanol eklenip 15 saniye vortekslendi.
8. Tüp kapağında kalan sıvıyı uzaklaştırmak için kısa bir santrifüj yapıldı.
9. Tüpten tüm sıvı alınıp, altına toplama tüpü yerleştirilmiş spin kolonlara aktarıldı. Tüpün kapağı kapatılıp 6000xg (8000rpm)'de 1 dakika santrifüje edildi
10. Alttaki toplama tüpü atılıp yenisi ile değiştirildi.
11. Spin kolona 500 µl AW1 Buffer eklenip 6000xg (8000 rpm)'de 1 dakika santrifüje edildi. Alttaki toplama tüpü atılıp yenisi ile değiştirildi.
12. Spin kolona 500 µl AW2 Buffer eklenip en yüksek hızda (20,000xg -14000 rpm) 3 dakika santrifüje edildi. Alttaki toplama tüpü atıldı.

13. Spin kolonun altına yeni bir toplama tüpü yerleştirilip en yüksek hızda 1 dakika daha santrifüj yapıldı.

14. Spin kolonu 1.5 ml'lik ependorf tüpe yerleştirildi. Oda ısısına gelmiş 50 µl AE Buffer eklenip 6000xg (8000rpm)'de 1 dakika santrifüje edildi.

15. Sonuç olarak 200 µl örnekten 50 µl DNA ekstraktı elde edildi. Elde edilen viral DNA çalışılncaya kadar -20C°'de saklandı.

3.3. *C.trachomatis* DNA Varlığının Gerçek Zamanlı PZR Yöntemiyle Araştırılması:

Kullanılan Ticari Kit:

Chlamydia trachomatis PCR kiti (RealArt C. Trachomatis RG PCR Kit, Artus, Hamburg)

Kit İçeriği: (48 testlik)

1. *C. trachomatis* master mix: 4x12 reaksiyonluk Kullanıma hazır.
2. *C. trachomatis* kantitasyon standardı: 1×10^4 kopya/µl x 200 µl. Kullanıma hazır.
3. *C. trachomatis* kantitasyon standardı: 1×10^3 kopya/µl x 200 µl. Kullanıma hazır.
4. *C. trachomatis* kantitasyon standardı: 1×10^2 kopya/µl x 200 µl. Kullanıma hazır.
5. *C. trachomatis* kantitasyon standardı: 1×10^1 kopya/µl x 200 µl. Kullanıma hazır.
6. *C. trachomatis* internal kontrol. 1x1000 µl. Kullanıma hazır.
7. PCR grade su. 1x1000 µl. Kullanıma hazır.

Gerçek Zamanlı (Real-Time) PZR Çalışma Prensi:

C. Trachomatis' in 100 baz çiftlik spesifik bölgesininin amplifikasyonunu sağlar. Amplifiye ürünlerin kantitasyonu floresans boyalarla işaretli primerler yardımıyla amplifikasyon sırasında yapılır. Hedef DNA FAM floresans kanalı yardımıyla, örnekte PZR inhibitörünün varlığını araştırmak için kullandığımız internal kontrolde JOE floresans kanalı yardımıyla saptanır.

Ekstraktın Gerçek Zamanlı PZR ile çalışılmasında yapılan işlem

basamakları:

1. 15 µl master mix (*C. Trachomatis*' in 100 baz çiftlik spesifik bölgesininin amplifikasyonunu hedef alan reagen ve enzimleri içerir) 0, 2 ml'lik ependorflara dağıtıldı.
2. Daha sonra üzerine 10 µl ekstraksiyon ürünü ilave edildi.
3. Dört adet kantitasyon standartı da 10'ar µl olacak şekilde ependorflara dağıtıldı.
4. Örnekler RotorGene™ 3000 Real Time PCR cihazına yüklendi.
5. Test bitiminde cihazın software yardımıyla sonuçlar değerlendirildi.

3 4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada, veri sonuçları, istatik amaçlı olarak Fisher's ki-kare testine göre karşılaştırılmıştır.

4.BULGULAR

Bu çalışmada renal transplantasyon yapılmış olan 200 hastanın ilk akım idrar örnekleri toplandı. Hastalara ilişkin demografik veriler çizelge 4.1.'de verilmiştir. Çalışmaya alınan 200 hastanın 50 (%25)'si kadın 150 (%75)'si erkeklerden oluşmaktaydı. Hastaların ortalama yaşları 37,61 olup yaşları 16 ile 62 arasında değişmekteydi. Hastaların 141 (%70.5)'i evli, 52 (% 26)'si bekar, 7 (% 3.5)'si duldu.

Çizelge 4.1. Hastalara ait demografik veriler

		Medeni hali						Toplam	
		evli		Bekar		dul			
		N	%	N	%	N	%	N	%
cinsiyet	kadın	31	15.5	14	7.0	5	2.5	50	25.0
	erkek	110	55.0	38	19.0	2	1.0	150	75.0
Toplam		141	70.5	52	26.0	7	3.5	200	100.0

Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyona neden olan altta yatan hastalıkları incelendiği zaman 61 hasta (%30.5) ile nedeni tespit edilemeyen hastalar ilk sırada yer almaktaydı. Altı hastada (%3) birden fazla neden bulunmaktaydı. Renal transplantasyon yapılan hastalarda altta yatan hastalıkların ayrıntılı bilgileri çizelge 4.2.'de gösterilmiştir.

Transplantasyon sonrası 21 hastada (%10.5) rejeksiyon görülmüş ve 2 hastada (%1) retrasplantasyon yapılmıştı.

Hastaların cinsel eş sayıları sorgulandığında 32 hastada (%16) cinsel ilişki öyküsü bulunmazken, 73 hasta (%36.5) tek, 16 hasta (%8) iki ve 79 hasta (%39.5) ikiden fazla cinsel eş sayısı bildirdi. Kadın hastaların hiçbirisinde ikiden fazla cinsel eş öyküsü yoktu. Kadımlarla erkekler arasındaki cinsel eş sayısındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). Hastaların cinsel eş sayısı ayrıntılı olarak çizelge 4.3.'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Renal transplant yapılan hastalarda altta yatan hastalıklar

	Sıklık (n)	Oran (%)
Nefrolithiasis	13	6,5
Pyelonefrit	1	,5
Amiloidoz	3	1,5
Diyabet	16	8,0
Nefrit	27	13,5
Nefrotik send	14	7,0
Hipertansiyon	26	13,0
Toksiste	4	2,0
Polikistik böbrek	8	4,0
Birden çok	6	3,0
Alport	3	1,5
VUR	9	4,5
Travma	2	1,0
Konjenital	2	1,0
Ankilozanspondilit	1	,5
Hipoksi	1	,5
Gut	1	,5
HSP	1	,5
Eklemsi	1	,5
Nedeni bilinmiyen	61	30,5
Total	200	100,0

Çizelge 4.3. Cinsiyete göre cinsel eş sayısı

	Cinsel eş sayısı								Toplam	
	İlişki yok		Tek Eş		İki Eş		İkiden fazla		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Cinsiyet kadın	11	5,5	36	18,0	3	1,5	0	0,0	50	25
erkek	21	10,5	37	18,5	13	6,5	79	39,5	150	75
Toplam	32	16,0	73	36,5	16	8,0	79	39,5	200	100

Ki-kare testi P=0.000

Hastaların semptomları incelendiğinde 7 hastada (%3.5) pelvik ağrı, 16 hastada (%8) dizüri, 21 hastada (%10.5) genital akıntı, 8 hastada (%4) ağrılı cinsel ilişki, 98 hastada (%49) şüpheli cinsel ilişki öyküsü, 23 hastada (%11.5) geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü mevcuttu. Kadın hastaların hiçbirisinde cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü mevcut değildi. Hastaların hiçbirisinde poliüri ve pollaküri yakınması yoktu.

Hastaların 24 (%12)'ünde tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu öyküsü vardı. Onüç hastanın (%6.5) eşinde üriner sistem infeksiyonu ve 1 hastanın (%0.5) eşinde cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü mevcuttu.

Hastaların ilk ilişki yaşı incelendiğinde erkeklerde ortalama 18.7 (medyan 18), kadınlarda ise ilk ilişki yaşı ortalama 20.1 (medyan 20.0) olarak bulundu. Erkeklerde ilk ilişki yaşı aralığı 13-32, kadınlarda ilk ilişki yaşı aralığı 14-30 arasında değişmekteydi.

Hastaların ortalama hemoglobin değeri 13.0 (medyan 12.9), ortalama lökosit değeri 8290 hücre/ml (median 7740 hücre/ml), ortalama BUN değeri 19.9 (median 19.0), ortalama kreatin değeri 1.91 (medyan 1.34) olarak bulundu. İdrarda lökosit esteraz toplam 21 hastada pozitif olarak bulundu. Pozitif olanların 5 tanesi 25, 5 tanesi 100, 11 tanesi 500 ünite olarak bulundu.

Hastaların kullandığı immunsupresif ajanlar incelendiğinde tüm hastalar steroid kullanmaktaydı. 178 hasta 3'lü tedavi protokolü alırken, 22 hasta 2'li tedavi almaktaydı. Hastaların kullandıkları immunsupresif ilaç kombinasyonları çizelge 4.4'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların renal transplantasyon yapılma tarihlerine göre medyan 11 ay (ortalama 27 ay) olarak hesaplandı (aralığı 18 yıla 15 gün arasında değişmekteydi).

Çalışmaya alınan hastaların idrar örneklerinde Gerçek Zamanlı PZR yöntemiyle yapılan *C trachomatis* testinin sonucunda çalışılan 200 testin tamamı negatif olarak bulundu. Çalışılan testlerin tümünde internal kontrol mevcuttu ve 197 testte pozitif olarak sonuç alındı. Üç internal kontrol çalışmadı ve bunlarda inhibitör varlığı olabileceği düşünüldü.

Çizelge 44 Renal transplantasyon yapılan hastalarının kullandığı immunsupresif ilaçların dağılımı

Tedavide Kullanılan İlaçlar		Sıklık n	Oran %
Steroid +	CsA	8	4.0
	CsA+Cellcept	66	33.0
	CsA+Myfortic	24	12.0
	CsA+Rapamune	6	3.0
	CsA+AZA	1	1.5
	Tacrolimus+Cellcept	52	26.0
	Tacrolimus+Myfortic	25	12.5
	Tacrolimus+Rapamune	1	1.5
	Tacrolimus	8	4.0
	Cellcept+Rapamune	3	1.5
	Cellcept	3	1.5
	Myfortic	1	0.5
	Rapamune	2	1.0
	Toplam	200	100

5.TARTIŞMA

C.trachomatis tüm dünyada, cinsel yolla bulaşan bakteriyel etkenler arasında birinci sırada yer alır ve hem kadında hem de erkekte , başta genital bölgede olmak üzere çeşitli infeksiyonlar yapar. Dünya Sağlık Örgütü, her yıl 500 milyon yeni cinsel yolla bulaşan hastalık olgusu tanımlandığını ve bunların yaklaşık 90 milyonunun *C.trachomatis*'e bağlı olduğunu ileri sürmektedir (33)

ABD'de her yıl 3-4 milyon yeni olgunun ortaya çıktığı tahmin edilmekte ve genital klamidyal infeksiyonların, kadınlarda erkeklerdekinden çok daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Bu durumun asemptomatik kadınlarda rutin olarak tarama testlerinin uygulanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. ABD'de, *C.trachomatis* infeksiyonları bildirim zorunlu hastalıklar arasına dahil edildikten sonra olgu sayısı her yıl artış göstermiştir (33).

Ülkemizde *C.trachomatis* infeksiyonları, bildirim zorunlu hastalıklar arasında değildir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberinde *C.trachomatis* hastalık tanısı olarak değil, laboratuvar tanısı olarak D grubu hastalıklar içerisinde tanımlanmıştır. Kültür veya moleküler testlerle pozitif bulunan sonuçlar bildirilmektedir. İdrar örneklerinde NAAT testi Sağlık Bakanlığınca sadece erkek hastaların idrar örneği için önerilmektedir (34). Tarama testi olarak NAAT'lerinin kullanımının güvenli olacağına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (18,31, 32,35,36,37,38,39).

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Çalışmaların büyük bir bölümü İzmir ve İstanbul'da gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, NGÜ'li erkeklerde *C.trachomatis* oranı % 9.4-32.1, infertil erkeklerde ise % 0.2-4 arasında bulunmuştur. Yine ülkemizde, asemptomatik kadınların %7-27.3'ünde, genitoüriner yakınmaları olan kadınların % 32-42'sinde, infertil kadınların % 4-11'inde, genelev kadınlarının % 11.1-25.4'ünde, asemptomatik gebelerin % 1.1-10.5'inde ve semptomatik gebelerin % 29.6 'sında *C.trachomatis* saptanmıştır (33).

Ülkemizde bu konuda sınırlı sayıda yapılan çalışmalardan bazılarının sonuçları şu şekildedir:

Kılıç ve arkadaşları Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2000-2001 yılları arasında, Üroloji ile İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğe başvuran üretral akıntı ve alt üriner sistem yakınmaları olan hastalarda Non-gonokokkal üretritli hastalarda *C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis* prevalansını çalışmışlardır. DIF yöntemiyle *C. trachomatis* taraması sonucunda 12 hastada (%24) *C. trachomatis* tespit edilmiştir. 8 hastada (%16) sadece *C. trachomatis* mevcut iken 3 hastada (%6), *C. trachomatis* yanında *U. urealyticum* ve 1 hastada (%2), *U. urealyticum* ve *M. hominis* ile birlikte mikst enfeksiyon saptamışlardır (40)

İstanbul Tıp Fakültesinde Lama tarafından 2003'de gerçekleştirilen, üretritli erkek hastalarda TMA yöntemiyle üretradan alınan sürüntü örneklerinde yapılan çalışmada, üretrit şikayeti olan 127 erkek hastanın 13'ünde (%10.2) *C. trachomatis* pozitifliği saptanmıştır (16).

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD'da Omer tarafından 2003'de yapılan araştırmada Jinekoloji kliniğine başvuran hastalarda *C. trachomatis* araştırılmıştır. Jinekoloji kliniğine başvuran 50 semptomatik ve 50 asemptomatik ve 20 sağlıklı kadından alınan toplam 120 kadının kan örneklerinde *C. trachomatis*'e karşı özgün IgM ve IgG tipi antikorların varlığı MIF yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışma sonucunda semptomatik grupta yer alan 50 kadının altısında (%12) IgM ve beşinde (%10) IgG tipi antikor pozitifliği saptanmıştır. Asemptomatik grupta yer alan 50 kadın ve kontrol grubundaki 20 sağlıklı kadından alınan kan örneklerinde antikor saptanmamıştır (41).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD İnfertilite polikliniğine başvuran hastalarda, Beyazgün tarafından 2002'de gerçekleştirilen çalışmada, İnfertil kadınlarda *C. trachomatis* PZR yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 20 infertil kadından ve kontrol grubundaki 20 kadından endoservikal sürüntü ve laporoskopi ile batın içi sıvı örneği alınarak, PZR ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, infertilite tanısı olan kadınlarda *C. trachomatis* enfeksiyonu insidansı %20, infertilite olmayan kontrol grubundaki kadınlarda ise %15 olarak bulunmuştur (42)

Bulut tarafından 2001'de gerçekleştirilen İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğine başvuran genital infeksiyon tanısı almış 90 kadın hastada EİA ve TMA yöntemleri ile yapılan *C. trachomatis* infeksiyon prevelansı çalışmasında, endoservikal sürüntü örneklerinde, 18 (%20) hastada *C. trachomatis* TMA yöntemiyle saptanmıştır. EİA yöntemiyle 12 (%13) hastada IgM, 14(%16) hastada IgM ve Ig G birlikteliği saptanmıştır. 20 (%22) hastada ise IgG pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca EİA yöntemiyle *C. trachomatis* antijeni 12 hastada (%13) saptanmıştır. Sonuç olarak genital infeksiyon tanısı alan kadınlarda *C. trachomatis* %12 oranında infeksiyon etkeni olarak bulunmuştur (43).

1994 yılında, Şişli Etfal Hastanesi III. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Yıldız tarafından yapılan *C. trachomatis* prevelans ve Etkileyen Faktörler çalışmasında, Şişli Etfal Hastanesi III. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 227 hasta, İstanbul Zührevi Hastalıklar Hastanesi Polikliniğine Getirilen 53 hasta ve İstanbul Belediyesi Karaköy (Genelev) Muayene İstasyonuna başvuran 34 hastanın endoservikal örnekleri alınarak Clearview Chlamydia testi ile çalışılmıştır. Şişli Etfal Hastanesine başvuran grupta 9 hasta (%3.96), Zührevi Hastalıklar Hastanesine getirilen grupta 13 hasta (%24.52) ve İstanbul Belediyesi Karaköy muayene istasyonuna başvuran grupta 1 hasta (%2.94) *C. trachomatis* pozitif olarak bulunmuştur (44).

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji AD'nda 1998 yılında Shokouhizadeh tarafından yapılan çalışmada, Genelev Kadınlarında *C. trachomatis* Enfeksiyonlarının tanısında ELİSA ve PZR karşılaştırılmıştır. 68 asemptomatik genelev kadınlarından alınan endoservikal sürüntü örneklerinin çalışılması sonucunda 17 (%25) hastada, *C. trachomatis* kolonizasyonunun varlığı gösterilmiştir. Çalışma sonucunda PZR'nin duyarlılığı %76.5, özgüllüğü %100 olarak bulunmuş, ELİSA duyarlılığı %58.8, özgüllüğü % 100 olarak bulunmuştur (45).

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji AD'nda Ürünsak tarafından 1997 yılında gerçekleştirile Genital Klamidya infeksiyonlarında PZR'nin tanı değeri araştırılmıştır. Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine servikal akıntı şikayeti ile başvuran 186 kadın hastaya ait endoservikal sürüntü ve serum örneklerinde, PZR ve EİA ile çalışılmıştır. Ayrıca

serum örneklerinde EİA yöntemiyle *C. trachomatis* antikorları araştırılmıştır. Çalışma sonucunda PZR ve EİA yöntemleri ile 33 (%17.7) hastada endoserviksde klamidya kolonizasyonunun varlığı gösterilmiş, %26 hastada anti klamidyal IgG pozitifliği bulunmuştur. PZR duyarlılığı % 97, EİA duyarlılığı %85 olarak bulunmuştur (46).

Çolak tarafından 1992 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD'nda gerçekleştirilen çalışmada, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran servisit tanısı almış 153 hastada, *C. trachomatis* antijenleri ELİSA yöntemiyle araştırılmış, hastaların 8 (%5.2)'inde *C. trachomatis* antijeni saptanmıştır (47).

Çiçek ve arkadaşları tarafından yapılan, evli semptomatik kadınlarda endoservikal sürüntü örneklerinde, TMA testi ve kültür ile yapılan *C. trachomatis* prevelansı çalışmasında, *C. trachomatis* prevelansını %5.2 olarak bulmuşlardır (48).

Mutlu ve arkadaşları tarafından üretral sendromlu kadınlarda *C. trachomatis* insidansı araştırmasında, semptomlu hasta grubunda % 38, semptomu olmayan grupta ise % 11 *C. trachomatis* antijen pozitifliği saptanmıştır (49).

Bütün bu çalışmalardan elde edilen veriler kısıtlı olmakla birlikte, *C. trachomatis* infeksiyonlarının ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olduğu ve ciddi tarama testlerine ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir. Bizim çalışmamıza aldığımız hasta grubunda da kadın hastalarda hiç cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olmamakla birlikte, erkek hastalarda diğer çalışmalarla benzer olarak % 10 cinsel yolla bulaşan hastalık geçirme öyküsü mevcuttu.

Son yıllarda kullanıma girmiş olan NAAT'leri ile klamidyal infeksiyonların tanısında büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Bu testlerin en önemli avantajları, örnekte çok az miktarda bulunan mikroorganizmaları dahi saptayabilmeleri ve duyarlılık ve özgüllüklerinin yüksek olmasıdır. Bu testlerin klamidya infeksiyonu üzerine duyarlılığı hakkında birçok çalışma gerçekleştirilmiştir.

Jensen ve arkadaşları, 1995-1996 yılları arasında, cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniğine başvuran hastalarda idrar örneklerini EİA ve PZR yöntemiyle çalışmışlar ve servikal veya üretral sürüntü örneklerini PZR ve hücre kültürü ile

çalışarak karşılaştırmışlardır. Genel olarak *C. trachomatis* prevalansı %11.5 olarak bulunmuştur. *C. trachomatis* pozitif hastaların % 85'ine idrar testi ile tanı konulabilirken, sürüntü örneklerinde bu oranı %91 olarak bulmuşlardır. İdrar testlerinde PZR duyarlılığını kadınlarda %66.7, erkeklerde %71.9 olarak bulmuşlardır. Sürüntü örneklerinde, PZR duyarlılığı kadınlarda % 93.3 ve erkeklerde %87.5 olarak saptamışlardır (50).

Shrier ve arkadaşları tarafından tarama testlerinin değerlendirildiği bir çalışmada 16-25 yaş arasındaki asemptomatik kadınların kendi aldıkları vajinal sürüntü ve ilk idrar örnekleri ile klinisyen tarafından alınan üretral, vajinal ve endoservikal sürüntü örneklerinde kültür, PZR ve LGR yöntemleri ile *C. trachomatis* araştırmışlardır. *C. trachomatis* prevalansını %22 olarak tesbit etmişlerdir. Çalışma sonucunda, en yüksek duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerler endoservikal LZR yönteminde bulunmuştur. Endoserviks, üretra ve vajinal örneklerde PZR testleri de nisbeten duyarlı ve özgül bulunmuştur. İdrarda PZR duyarlılığı % 44.4, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer % 86.8 olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda tek bir anatomik bölgeden alınan örneklerde NAAT'nin duyarlılığını genel olarak bildirilen sonuçlardan daha düşük bulmuşlardır (51).

Çalışmaya dahil edilen renal transplantasyon yapılmış hastalarda, idrar örneklerinde yaptığımız gerçek zamanlı PZR testinde hastaların hiçbirisinde *C. trachomatis* genomu tesbit edilmemiştir.

Renal transplant hastalarında *C. trachomatis* enfeksiyonu riski ve sonuçları üzerine, son derecede az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Muller ve arkadaşları tarafından dializ, renal transplant ve sağlıklı kontrol hastalarında, kardiovasküler hastalıklarda risk faktörü olarak *C. pneumonia* DNA'sını araştırmışlar ve diyaliz hastalarında, kontrol grubuna ve renal transplant grubuna göre daha yüksek oranda klamidya DNA'sı tespit etmişlerdir. Kontrol grubu ile transplant grubu arasında fark bulunmamıştır. Bunun nedeninin de renal transplant hastalarının daha az kardiovasküler komplikasyonu olan dializ hastaları arasından seçilerek transplantasyon yapılmış olması nedeniyle olabileceği şeklinde belirtmişlerdir (52).

Dimitrakov ve arkadaşları, renal transplant yapılan bir hastada *C. trachomatis* infeksiyonu olgusunu yayınlamışlardır. Hastanın bozulan renal fonksiyonları tedavi sonrasında düzelmiş ve hastada bozulan renal fonksiyonunda kompleks olmakla birlikte, *C. trachomatis* infeksiyonunun da etkili olduğunu düşünmüşlerdir (53).

Yine Dimitrakov ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada obstruktif pyelonefriti olan 20 hastadan, intraoperatif idrar örneği alınarak PZR ile *C. trachomatis* varlığı araştırılmıştır. Bunlardan beş hastada (%25) *C. trachomatis* pozitif olarak bulunmuş ve akut pyelonefritte *C. trachomatis*'in önemli bir etken olabileceği bildirilmiştir (54).

Varaganam ve arkadaşları klamidya seropozitifliği ile renal transplant rejeksiyon oranı arasında ilişki saptamamışlardır (55)

Sonuç olarak bizim yaptığımız renal transplant hastalarında, klamidya sıklığının araştırıldığı bu çalışmada, transplantasyon yapılmış hiçbir hastanın idrar örneğinde *C. trachomatis* saptanmamıştır. Hastaların geçmiş öykülerinde, şüpheli cinsel ilişki öyküleri olmasına ve erkek hastalarda % 10 cinsel yolla bulaşan hastalık geçirme öyküsü bulunmasına karşılık, idrar örneklerinde *C. trachomatis* saptanmamasının nedeni olarak, bu hastaların transplant sonrası risk faktörlerini minimuma indirmeleri ve çoğunun son üç ayda antibiyotik kullanmamış olmasına rağmen, daha önce çeşitli zamanlarda antibiyotik almış olmaları nedeniyle olabileceğini düşündük. Ayrıca renal transplantasyon yapılan hastaların transplantasyon öncesi detaylı bir incelemeden geçirilmiş ve sonrasında transplantasyon kararı verilmiş olmasının da etkili olduğunu düşündük. Bu çalışmanın sonucu olarak *C. trachomatis* infeksiyonlarının renal transplant hastaları için rutin taranmasının anlamlı olmayacağı ve risk faktörü oluşturmadığı kanısına vardık.

Bunun yanında bu konuda yeterli sayıda çalışmanın yapılmamış olması nedeniyle, daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu da bir gerçektir

SONUÇLAR

Renal transplantasyon yapılan hastalarda *C trachomatis* sıklığını belirlemek üzere 200 hastanın ilk akım idrar örnekleri toplanarak Gerçek Zamanlı PZR testi ile çalışıldı.

200 hasta cinsel eş sayısı ve şüpheli temas, geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık ve aktif şikayetin olup olmaması açısından değerlendirildi.

Hastaların %47.5'inde 2 yada daha fazla cinsel eş öyküsü mevcuttu. Cinsel eş sayısı açısından erkeklerle kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

Hastaların %11.5'inde geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü vardı. Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan hastaların tamamı erkeklerdi.

İdrar örneklerinde çalışılan PZR testi sonucuna göre hiçbir hastada *C trachomatis* infeksiyonu genomu izlenmedi.

Sonuç olarak klamidya infeksiyonunun renal transplant hastalarında risk faktörü oluşturmadığı ve rutin tarama testlerine ihtiyaç olmadığı kanısına varıldı.

ÖZET

C. trachomatis, tüm dünyada cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında birinci sırada yer alır. Hem kadında hem de erkekde başta genital bölge olmak üzere çeşitli infeksiyonlara neden olur.

Son dönem renal yetmezlikli hastalar için önemli bir tedavi yaklaşımı olan ve son yıllarda büyük ilerlemeler sağlanan renal transplantasyon da üriner infeksiyonlar hala büyük bir engel olarak durması nedeniyle, büyük bir kısmı asemptomatik seyreden klamidya infeksiyonlarının tespit edilmesi ve daha erken tedavi edilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada renal transplant hastalarında literatür bilgilerine göre sıklığı hakkında yeterince veri bulunmayan ve büyük bir kısmı asemptomatik olan *C. trachomatis* sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla, 200 renal transplantasyon yapılan hastanın ilk akım idrar örnekleri alınarak, gerçek zamanlı PZR yöntemi ile *C. trachomatis* genomu araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların % 47.5'inde 2 veya daha fazla cinsel eş öyküsü, % 49'unda daha önce şüpheli ilişki öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan kadınların hiç birisinde cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü yokken, erkek hastaların % 10'unda daha önceden geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık geçirme öyküsü mevcuttu. Hastaların çalışılan idrar örneklerinde *C. trachomatis* genomu saptanmadı. Bunun nedenlerinin hastaların transplant sonrası riskli davranışlarında azalma olması ve çeşitli dönemlerde antibiyotik tedavisi almış olmaları olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak *C. trachomatis* infeksiyonunun renal transplant hastalarında rutin olarak taranmasının anlamlı olmadığı ve bu konuda literatürde yetersiz sayıda çalışma olması nedeniyle, daha ileri çalışmalara gerek olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Ünal S, Zarakolu P. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002: S. 1111-15
2. Ertem E. Chlamydia Trachomatis İnfeksiyonları. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002: S. 1413-25
3. Serter D. Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1997: S. 94-115
4. Ergin F, Arslan H, Yapar G, Karakayalı H, Haberal M. Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients. Transplantation Proceedings, 2003;35:2685-86
5. Principles and Practice of Renal Transplantation. Kahan BD, Ponticelli C,(eds). Martin Dunitz Ltd , London, 2000:559
6. Özbal Y. Klamidyalar. İçinde: Ustaçelebi Ş, (ed): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 1999: S.705-19
7. Schachter J. Chlamydia. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, (eds): Infectious Diseases, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; 1865-74
8. Saikku PA. Chlamydia. In: Armstrong D,Cohen J, (eds): Infectious Diseases. Mosby, Barcelona, 1999: pp. 8.25.1-8
9. Ertem E. Klamidya İnfeksiyonlarının Genel Özellikleri. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002: S. 1411-13
10. Jones RB,Batteiger BE. Introduction to Chlamydial Diseases. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases Churchill Livingstone,Philadelphia, 2000: pp. 1986-89
11. Schachter J,Stamms WE. Chlamydia. In:Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, (eds):Manual of Clinical Microbiolgy. American Society for Microbiology, Washington, DC, 1999: pp. 795-806

- 12 Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Chlamydiae In: Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. Appleton and Lange, Stamford, Connecticut, 1998: pp 310-18
13. Jones RB, Batteiger BE. Chlamydia trachomatis (Trachoma , Perinatal Infections, Lymphogranuloma Venereum and Other Genital Infections) In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000: pp. 1989-2004.
14. Black CM. Current Methods of Laboratory Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* Infections. Clinical Microbiology Reviews, Jan. 1997: 10(1);160-84
15. Centers for Disease Control and Prevention. Screening Tests to Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* Infections-2002. MMWR 2002; 51(No.RR-15):1-21
16. Lama T. Üretritli Erkek Hastalarda Chlamydia Trachomatis Araştırılması ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul, 2003
17. Doornum GJJV, Schouls LM, Pijl A, Cairo I, Buimer M, Bruisten S. Comparison between the LCx Probe System for Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infections in Patients Attending a Clinic for Treatment of Sexually Transmitted Diseases in Amsterdam, The Netherlands. Journal of Clinical Microbiology 2001;39(3):829-835
18. Chan EL, Brandt K, O'Brien K, Antonishyn N, Hoisman GB. Performance Characteristics of the Becton Dickinson Probe Tec System for Direct Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Male and Female Urine Specimens in Comparison With the Roche Cobas System. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:1649-1652.
19. Branchi A, Moret F, Desruets JM, Champenois I, Dervaux Y, Desvoux O, et al. PreservCyt Transport Medium Used for the ThinPrep Pap Test Is a Suitable Medium for Detection of Chlamydia trachomatis by the COBAS AmpliCor CT/NG Test: Results of a Preliminary Study and Future Implications. Journal of Clinical Microbiology 2002;40(5):1749-1754

20. Schachter J. Chlamydial Infections of the Genital Tract. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, (eds): *Infectious Diseases*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004: 894-98
21. Kohl KS, Markowitz LE, Koumans EH. Developments in the Screening for Chlamydia trachomatis: a Review. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30(4):637-658
22. Jooye AG, Thyagarajan SP, Sowmya B, Venkatesan C, Ganapathy M. Need for Specific & Routine Strategy for the Diagnosis of Genital Chlamydial Infection among Patients with Sexually Transmitted Diseases in India. *Indian J Med Res.* 2003; 118:152-7
23. Center for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2002 Supplement, Chlamydia Prevalence Monitoring Project.* Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, October 2003.
24. Mason PR, Gwanzura L, Gregson S, Katzenstein DA. Chlamydia trachomatis in Symptomatic and Asymptomatic Men: Detection in Urine BY Enzyme Immunoassay. *Cent Afr J Med.* 2000; 46(3):62-5
25. Golden MR, Handsfield HH. Approach to the Patient with Sexually Transmitted Diseases. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, (eds): *Infectious Diseases*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004: 882-86
26. Blake DR, Gaydos CA, Quinn IC. Cost- Effectiveness Analysis of Screening Adolescent Males for Chlamydia on Admission to Detection. *Sex Transm Dis* 2004; 31(2):85-95
27. Eichhoff M, Laue T, Ruckes T, Cramer SO, Krupp G, Tiemann C. Ultra-rapid Detection of Chlamydia trachomatis by Real -timePCR in the LigthCycler using SYBR Green Technology or 5-Nuclease Probes. *Clin Lab.* 2003; 49(5-6):217-25
28. Hardick J, Maldeis N, Theodore M, Wood BJ, Yang S, Lin S, et al. Real-time PCR for Chlamydia Pneumoniae Utilizing the Roche Ligthcycler and 16s Rrna Gene Traget. *J Mol Diagn.* 2004; 6(2):132-6.

29. DeGraves FJ, Gao D, Kaltenboeck B. High- Sensitivity Quantitative PCR Platform Biotechniques 2003; 34(1):106-10, 112-5
30. Zhang W, Cohenford M, Lentricchia B, Isenberg HD, Simson E, Li H, et al. Detection of Chlamydia trachomatis by Isothermal Ramification Amplification Method: A Feasibility Study. J CLIN Microbiol. 2002;40(1):128-32
31. Sugunendran H, Birley HDL, Mallinson H, Abbott M, Tong CYW. Comparison of Urine, First and Second Endourethral Swabs for PCR Based Detection of Genital Chlamydia trachomatis Infection in Male Patients Sex Transm Inf 2001;77:423-426
32. Wilcox MH, Reynolds MI, Hoy CM, Brayson J. Combined Cervical Swab and Urine Specimens for PCR Diagnosis of Genital Chlamydia trachomatis Infection. Sex Transm Inf 2000; 76:177-178
33. Gökengin D. Chlamydia trachomatis. İçinde: Arman D, Ünal S, (ed): Cinsel yolla Bulaşan Hastalıklar ve Tedavisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2004: s.37-46
34. T.C. Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi-2004. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara 2004
35. Morre SA, Valkengoed IGMV, Moes RM, Boeke AJP, Meijer CJLM, Brule AJCV. Determination of Chlamydia trachomatis Prevalence in an Asymptomatic Screening Population: Performances of the LCx and COBAS Amplicor Tests with Urine Specimens. Journal of Clinical Microbiology 1999; 37(10):3092-3096
36. Vincelette J, Schirm J, Bogard M, Bourgault AM, Lujt DS, Bianchi A, et al. Multicenter Evaluation of the Fully Automated COBAS AMPLICOR PCR Test for Detection of Chlamydia trachomatis in Urogenital Specimens. Journal of Clinical Microbiology 1999; 37(1):74-80
37. Toye B, Woods W, Bobrowska M, Ramotar K. Inhibition of PCR in Genital and Urine Specimens Submitted for Chlamydia trachomatis Testing. Journal of Clinical Microbiology 1998; 36(8):2356-2358

38. Goessens WHF, Mouton JW, Meijden WIVD, Delen S, Rijsoort-Vos THV, Toom NLD, et al. Comparison of Three Commercially Available Amplification Assays, AMP CT, LCx, COBAS AMPLICOR, for Detection of Chlamydia trachomatis in First-Void Urine. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35(10):2628-2633.
39. Schepetruk S, Kok I, Martin L, Waddell R, Higgins G. Detection of Chlamydia trachomatis in Urine Samples by Nucleic Acid Tests: Comparison with Culture and Enzyme Immunoassay of Genital Swab Specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35(12):3355-3357
40. Kılıç D, Başar MM, Kaygusuz S, Yılmaz E, Başar H, Batislam E. Prevalence and Treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, and Mycoplasma hominis in Patients with Non-Gonococcal Urethritis. *Jpn, J. Infect. Dis.* 2004; 57:17-20
41. Omer DNA. Jinekoloji Kliniğine Başvuran Hastalarda Chlamydia Trachomatis Araştırılması ve Sonuçlarının Seroepidemiyolojik Olarak Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul, 2003
42. Beyazgün Y. İnfertil Kadınlarda Chlamydia Trachomatis'in PCR Yöntemi ile Tanınması. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İzmir 2002
43. Bulut Y. Genital İnfeksiyonlu Kadın Hastalarda, Transkripsiyon Esaslı Amplifikasyon (TMA) ve Enzim İmmun Assay(EIA) Metodları ile Chlamydia Trachomatisin Tanınması. Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya 2001
44. Yıldız AB Chlamydia Trachomatis Prevelans ve Etkileyen Faktörler Uzmanlık Tezi, SB. Şişli Etfal Hastanesi, İstanbul 1994
45. Shokouhizade S. Genelev Kadınlarda Klamidya Trachomatis Enfeksiyonlarının Tanısında ELİSA ve PCR 'nin karşılaştırılması. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji AD, Adana 1998

46. Ürünsak M. Genital Chlamydial İnfeksiyonlarında PCR'in Tanı Değeri. Yüksek Lisans tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü mikrobiyoloji AD, Adana 1997
47. Çolak D. Servisitli Hastaların Endoservikal Örneklerinde Chlamydia Trachomatis Antijeni Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp fakültesi mikrobiyoloji AD, Antalya 1992
48. Çiçek C, Altuğlu İ, Özacar T, Kolday K, ve ark. Assessment of Chlamydia trachomatis Prevalence by Cell Culture and Transcription-Mediated Amplification in Symptomatic Women. *Medical Principles and Practice* 2004; 13:91-94
49. Mutlu B, Mutlu N, Yücesoy G. The Incidence of Chlamydia trachomatis in Women with Urethral Syndrome. *Int J Clin Pract* 2001;55(8):525-6
50. Jensen IP, Fogh H, Prag J. Diagnosis of Chlamydia trachomatis Infections in a Sexually Transmitted Disease Clinic: Evaluation of a Urine Sample Tested by Enzyme Immunoassay and Polymerase Chain Reaction in Comparison with a Cervical and/or a Urethral Swab Tested by Culture and Polymerase Chain Reaction. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:194-201.
51. Shrier LA, Dean D, Klein E, Harter K, Rice PA. Limitations of Screening Tests for the Detection of Chlamydia trachomatis in Asymptomatic Adolescent and Young Adult Women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 190:654-662 .
52. Muller J, Nyvad O, Larsen NA, Lokkegaard N, Pederson RS, Solling J, et al. Chlamydia Pneumonia DNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Dialysis Patients, Renal Transplant Recipients and Healthy Controls. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62(7): 503-9
53. Dimitrakov J, Mourdjeva M, Draganov M, Dimitrakov D. A Case of Chlamydia trachomatis Infection in a Renal Allograft Patient. *Folia Med (Plovdiv)* 1998; 40(4):45-47.
54. Dimitrakov J, Ganev V, Zlatanov T, Detchev I, Horvat A, Kirov S, et al. PCR Studies on the Presence of Chlamydia trachomatis in the Upper Urinary Tract with Obstructive Pyelonephritis. *Folia Med (Plovdiv)* 1998; 40(3):24-8

55. Varaganam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, et al. Pretransplantation Levels of C-Reactive Protein Predict All-cause and Cardiovascular Mortality, but not Graft Outcome, in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):502-507

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın Katılımcı,

Renal transplant nedeniyle takip edilmektesiniz. Renal transplant hastalarında infeksiyon hastalıkları ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. *Chlamydia trachomatis* infeksiyonu cinsel yolla bulaşan bir hastalık olup tüm dünyada giderek artan bir sağlık sorunudur. Hastalığın belirti vermeden seyredebilmesi nedeni ile tespitinde ve tedavisinde gecikmeler olabilmektedir. Tedavi edilmeyen olgular hastalığı cinsel eşlerine bulaştırabilmekte ayrıca kalıcı sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir.

Basit bir idrar örneği ile bu hastalık tespit edilebilmektedir. Ülkemizde ve renal transplant hastaları arasında bu hastalığın yaygınlığı konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. Hastalığın sıklığını belirlemek amacıyla bu çalışmaya davet edilmiş bulunmaktasınız.

Tarama kapsamında sizde bu hastalığın olup olmadığını anlamak için bir form doldurmanız ve 10 cc idrar örneği vermeniz istenecektir. Bu bilgiler sadece bilimsel amaç ile kullanılacaktır. Taramaya katılmanız halinde ek tetkik istenmeyecek ve ücret talep edilmeyecektir. Tarama sırasında edinilen size ait bilgiler kesinlikle gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacaktır. Bir yıl sürmesi planlanan bu araştırmaya sizinle birlikte 200 kişi davet edilmiştir.

Araştırmaya katılmanız tümüyle gönüllülüğünüze bağlıdır. Eğer katılmayı reddederseniz herhangi bir yaptırımla karşılaşmayacağınızdan emin olmalısınız.

Bu belgeyi imzalayarak tıbbi bilgilerinizin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermiş olmaktadır.

Bu taramaya katıldığımı imza ile onaylamam gerektiği söylendi. Yukarıda ki açıklamaları okudum. Bunlar hakkında ayrıca sözlü açıklamalarda yapıldı. Bu koşullarda söz konusu taramaya kendi rızam ile, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı:

Adresi:

İmza:

Tel:

Tarih:

Açıklama yapan araştırmacının

Adı Soyadı:

İmza

Tarih

HASTA BİLGİ KAYIT FORMU

Kayıt No:
 Dosya No:
 Adı Soyadı:
 Medeni Hali: Evli Bekar Dul
 Adresi:
 Telefon:

Tarih:
 Yaşı: Cinsiyeti: E K

Renal transplantasyon tarihi:
 Renal transplantasyon nedeni:

Rejeksiyon : Yok Var Tarihi:
 Retransplantasyon: Yok Var Tarihi:

Cinsel aktif hastaların:
 İlk ilişki tarihi(Yaşı):
 Cinsel eş sayısı: Bir İki
 Cinsel tercih: Heteroseksüel Homoseksüel Biseksüel
 Son ilişki tarihi:
 İkinden fazla

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
 MEDİKAL KÜTÜPHANESİ

Kullandığı İmmüsupressif İlaçlar	Dozu	Süresi
Steroid		
Tacrolimus (Prograf)		
Siklosporin		
Sandimmun		
S.Neoral		
Mycofenolate mofetil		
Cellcept		
Myfortic		
Rapamune		
Diğer:		

Son üç ayda antibiyotik kullanımı (Makrolid, tetrasiklin veya kinolon türevi)	Var	Yok
Aktif Şikayet		
Ateş		
Pelvik bölgede ağrı		
Dizüri		
Pollaküri		
Poliüri		
Genital Akıntı		
Ağrılı cinsel ilişki		
Şüpheli cinsel ilişki öyküsü		
Cinsel yolla bulaşan hastalık geçirme öyküsü (Varsa etken ve tedavi tarihi)		
Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu öyküsü		
Eşinde üriner sistem infeksiyonu öyküsü		
Eşinde cinsel yolla bulaşan hastalık geçirme öyküsü (Varsa etken ve tedavi tarihi)		

Laboratuvar Bulguları:

Tam Kan: Hb: Lökosit: Trombosit:
 Biyokimya: BUN: Kreatinin: ALT: AST:
 İT: Mikroskop: İdrar Kültürü: Klamidya PZR sonucu:
 Lökosit esteraz:
 Kontrol Klamidya PZR sonucu (Tedavi gören hastalar için):