

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRETERM EYLEM, EMR VE GEBELİK KAYBI ÖYKÜSÜ OLAN
GEBELERDE CHLAMYDİA TRACHOMATİS PREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI

Dr. Ebru YALTI

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2012

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRETERM EYLEM, EMR VE GEBELİK KAYBI ÖYKÜSÜ OLAN
GEBELERDE CHLAMYDİA TRACHOMATİS PREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI

Dr. Ebru YALTI

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr. H. Mete TANIR

ESKİŞEHİR
2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ebru YALTI'ya ait 'Preterm eylem, EMR ve gebelik kaybı öyküsü olan gebelerde Chlamydia Trachomatis prevalansının araştırılması ' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 02.01.2012

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Hüseyin Mete TANIR
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.



Üye

Prof.Dr. Sabit Sinan ÖZALP
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.



Üye

Prof.Dr. Ömer Tarık YALÇIN
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih ve.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Necmi ATA

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr. Hikmet HASSA'ya, Prof.Dr. S. Sinan ÖZALP'e, Prof.Dr. K. Turgay ŞENER'e, Prof.Dr. Başar TEKİN'e, Prof.Dr. Ö. Tarık YALÇIN'a, Yrd.Doç.Dr. Tufan ÖGE'ye, tez çalışmamı titizlikle takip eden ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof.Dr. H. Mete TANIR'a, tezimde mikrobiyolojik çalışmalarına destek olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Tercan US' a ve tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Fezan ŞAHİN MUTLU'ya, yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Yaltı, E. Preterm eylem, EMR ve gebelik kaybı öyküsü olan gebelerde Chlamydia trachomatis prevalansının araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Chlamydia trachomatis cinsel yolla bulaşan hastalıkların en sık bakteriyel nedenidir. Enfeksiyon sıklıkla asemptomatik geçer. Ancak pelvik inflamatuvar hastalık, infertilite, kronik pelvik ağrı ve ektopik gebelik risklerini artırarak uzun dönemde kalıcı sekeller bırakır. Bu yüzden enfeksiyonun erken tespit ve tedavisi için taramanın önemi büyüktür. Literatürde Chlamydia enfeksiyonunun preterm doğum, erken membran rüptürü ve spontan abortus gibi kötü gebelik sonuçlarına neden olup olmadığı tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda preterm eylem ve/veya EMR tanısı olan 55 gebe, spontan abortusu olan 51 gebe ve miada ulaşmış komplikasyonsuz gebeliği olan 51 hasta dahil edildi. Servikal sürüntüde PCR ve DFA tekniği ile Chlamydia trachomatis taraması yapıldı. Gebelerde Chlamydia trachomatis prevalansı PCR ile % 1.2, DFA tekniği ile de % 8.2 olarak bulundu. Spontan abortusu olan hastalarda her iki teknikle de antijen saptanamadı. Preterm eylemi olan gebelerde PCR ile %3.6, DFA ile %14.5 oranında Chlamydia trachomatis saptandı. Ancak kontrol grubu olan miad gebeler ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık oluşmadı. Pelvik muayenede servisit tespit edilen 19 gebe hastanın PCR ile ikisinde, DFA ile dokuzunda Chlamydia trachomatis antijeni saptandı. Servisiti olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiki olarak anlamlı idi.($p<0.005$) Sonuç olarak Chlamydia varlığı ile preterm eylem, EMR ve abortus gibi gebelik komplikasyonlarını ilişkilendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Chlamydia trachomatis, prevalans, preterm eylem, erken membran rüptürü, spontan abortus.

ABSTRACT

Yalti,E. The prevalence of Chlamydia trachomatis in Preterm labor, premature rupture of membrane and history of pregnancy loss. Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Gynecology and Obstetrics. Eskisehir 2011. Chlamydia trachomatis is the most common bacterial cause of sexually transmitted diseases. The infection is often asymptomatic. However, the risk of permanent sequelae such as pelvic inflammatory disease, infertility, chronic pelvic pain and ectopic pregnancy increases in the long term. For early detection and treatment of infection, women screening is very important. In the literature, whether there is a relation between Chlamydia infection and preterm birth, premature rupture of membranes and spontaneous abortion that result in poor pregnancy outcomes is controversial. In our study, 55 pregnant women with a preterm labor and / or premature rupture of membrane, 51 pregnant women diagnosed with spontaneous abortion and 51 patients with uncomplicated pregnancies were included. Cervical smears were tested for Chlamydia trachomatis using PCR and DFA technique. The prevalence of Chlamydia trachomatis in pregnant women by using PCR was 1.2% and by using DFA was 8.2%. Besides in patients with spontaneous abortion Chlamydia trachomatis antigen was detected in both techniques carried out. Furthermore, the percent of Chlamydia trachomatis in pregnant women with preterm labor was 3.6% using PCR and 14.5% using DFA . However, when the results were compared with the control group of pregnant women with full term pregnancy there is a statistically significant difference occurred. On the other hand, pelvic examination of 19 pregnant patients with cervicitis revealed two pregnant women with Chlamydia trachomatis antigens which are detected by PCR and nine chlamydia trachomatis antigens detected by DFA; however, the results were statistically different when compared with patients without cervicitis ($P < 0.005$) .As a result, more studies are needed to find the association between the presence of Chlamydia and pregnancy complications such as preterm labor, premature rupture of membranes (PROM) and abortion.

Key Words: Chlamydia trachomatis, prevalence, preterm labor, premature rupture of membranes, spontaneous abortion.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Chlamydia	3
2.1.1. Yaşam Siklusu	3
2.1.2. Morfolojik ve Kimyasal Yapı	4
2.1.3. Antijenik Yapı	6
2.1.4. Boyanma Özellikleri	8
2.1.5. Patogenez	8
2.1.6. Epidemiyoloji	9
2.1.7. Klinik Özellikler	10
2.1.8. Laboratuvar Tanısı	14
2.1.9. Tedavi ve Korunma	17
2.2. Erken Membran Ruptürü	20
2.2.1. Fetal Membranlar	20
2.2.2. İnsidans	21
2.2.3. Etyoloji	21
2.2.4. Tanı	24
2.2.5. Komplikasyonlar	25
2.3. Preterm Eylem ve Doğum	28
2.3.1. Doğum Eyleminin Fizyoloji ve Endokrinolojisi	28
2.3.2. Preterm Eylem Ve Doğum	31
2.3.3. Patogenez	40

	Sayfa
2.3.4. Preterm Eylem Tanısı	41
2.3.5. Preterm Doğum İçin Risk Altındaki Gebelerin Öngörüsü	42
2.4. Spontan Gebelik Kayıpları	48
2.4.1. Oluş Zamanına Göre Abortuslar	48
2.4.2. Oluş Şekline Göre Abortuslar	49
2.4.3. Tamamlanış Şekline Göre Abortuslar	49
2.4.4. Klinik Seyrine Göre Abortuslar	49
2.4.5. İnsidans	51
2.4.6. Erken Gebelik Kayıplarında Etyoloji	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	59
3.2. Örnek Alınması	60
3.3. Chlamydia Trachomatis Direk Floresan Antikor Yöntemi	61
3.4. Chlamydia Trachomatis Real-Time PCR Yöntemi	61
3.5. İstatistiksel Analiz	63
4. BULGULAR	65
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	91
KAYNAKLAR	93

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AGUM	Association for Genitourinary Medicine
AFP	Alfa fetoprotein
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CDC	Center for Diseases Control and Prevention
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP	C- reaktif protein
DFA	Direk Floresan Antikor
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
E	Östrojen
EB	Elementer Body
EIA	Enzim immun assay
EMR	Erken Membran Rüptürü
FDA	Food and Drug Administration
FMSD	Finnish Medical Society Duodecim
Gj	Gap-junction
HSP	Heat shock proteins= Isı şok proteinleri
Ig	Immunglobulin
IL	İnterlökin
LGV	Lenfograduloma venerium
LPS	Lipopolisakkarid
MHZK	Myozin hafif zincir kinaz
MOMP	Major Outer Membrane Protein
MPC	Mukopürülan servisit
MSSVD	Medical Society for the Study of Venereal Diseases
NAAT	Nucleic asid amplification tests
NGÜ	Nongonokoksik üretrit
NST	Non-Stres Test
OMP	Outer Membrane Proteins = Dış membran proteinleri
PCR	Polimeraz Zincir Tepkimesi

PGÜ	Postgonokoksik üretrit
P	Progesteron
PAF	Platelet Aktive edici Faktör
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PE	Preterm Eylem
PG	Prostaglandin
PID (PIH)	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
RB	Retiküler body
RDS	Respiratuvar Distres Sendromu
RNA	Ribonükleik asit
SARA	Sexually Acquired Reactive Arthritis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TFI	Tubal Factor Infertility
TNF	Tümör nekroz faktör
USG	Ultrason
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Chlamydia'ların yaşam döngüsü	6
2.2. Floresan mikroskopunda Chlamydia trachomatis DFA görüntüsü x 400	16
2.3. Bakteriyel ürünlerin myometrium kontraksiyonlarını başlatmadaki rolü	38
4.1. Preterm + EMR, Abortus ve Kontrol gruplarında Chlamydia trachomatis PCR sonuçları	73
4.2. Preterm + EMR, Abortus ve Kontrol gruplarında Chlamydia trachomatis DFA sonuçları	78

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. İnsanlarda enfeksiyon oluşturan Chlamydia türlerinin genel özellikleri	5
2.2. Elementer cisimsik ve retiküler cisimciklerin genel özellikleri	7
2.3. Gebelik Döneminde Chlamydia trachomatis İnfeksiyonunun Tedavisi	18
2.4. Bebeklerin doğum haftasına göre yaşam oranları ve bir haftalık gelişmenin bu oranlara etkileri (123)	32
2.5. Spontan preterm eylemin major ve minör risk faktörleri	34
2.6. Preterm eylemin maternal ve obstetrik nedenleri	34
2.7. Belirli enfeksiyonlarda preterm doğum riski	40
2.8. Bishop skorlama sistemi	45
4.1. Demografik özelliklerin gruplara göre dağılımı	67
4.2. Gruplarda boy, kilo ve BMI dağılımı	68
4.3. Grupların eğitim durumu, sigara kullanımı, meslek ve evlilik sayısı açısından karşılaştırması	69
4.4. Gruplarda DM, Gestasyonel HT ve hipotroidisi olan hastaların dağılımı	70
4.5. Demografik özelliklerin PCR sonuçlarına göre dağılımı	72
4.6. Preterm + EMR, Abortus ve Kontrol gruplarında Chlamydia trachomatis PCR sonuçları	73
4.7. Preterm + EMR grubu ile Kontrol grubunun PCR sonuçları	74
4.8. Muayenede vajinal enfeksiyon varlığı veya öyküsü olan ve olmayan gebelerde PCR sonuçları	74
4.9. Muayenede servisit bulguları olan ve olmayan gebelerin PCR sonuçları	75
4.10. Demografik özelliklerin DFA sonuçlarına göre dağılımı	77
4.11. Preterm + EMR, Abortus ve Kontrol gruplarında Chlamydia trachomatis DFA sonuçları	78
4.12. Preterm + EMR grubu ile Kontrol grubunun DFA pozitif sonuçları	79
4.13. Abortus grubu ile kontrol grubunun DFA sonuçları	79
4.14. Vajinal enfeksiyon olanlar ile olmayanların DFA (+) sonuçları	80
4.15. Servisit bulgusu olan ve olmayan hastaların DFA (+) sonuçları	80
5.1. Çeşitli ulusal ve uluslararası yayınlarda Chlamydia trachomatis prevalansının karşılaştırması	89

1. GİRİŞ

Chlamydia en sık rastlanan, cinsel temasla bulaşan hastalıkların başında gelir. Enfeksiyon sıklıkla asemptomatik geçer ve pelvik inflamatuvar hastalık (PID), infertilite, kronik pelvik ağrı ve ektopik gebelik risklerini artırarak uzun dönemde kalıcı sekeller bırakır(1-3).

Alt genital bölgede oluşan Chlamydia enfeksiyonu assendan enfeksiyon için risk oluşturur. Chlamydia enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik seyrettiğinden en iyi ortaya çıkarma yolu tarama yapmaktır. Böylece chlamydia enfeksiyon tedavisi yapılarak PID, ektopik gebelik ve infertilite riski azaltılabilir. Özellikle risk altındaki gruplarda eradikasyon bu anlamda çok önemlidir(4,5).

Yapılmış bazı çalışmalarda gebe kadınlarda Chlamydia trachomatis prevalansı %2,4-6 olarak bulunmuştur(6-9).

Çoğu gebede asemptomatik enfeksiyon olsa da, üçte birinde üretral sendrom, üretrit veya Bartholin bezi enfeksiyonu vardır(10). Gebelik komplikasyonlarında Chlamydia enfeksiyonlarının yeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar Chlamydia trachomatis ve gebelik kaybı arasında doğrudan bir ilişki bildirirken, çoğu bir ilişki kuramamıştır(11-15).

Tedavi edilmemiş Chlamydia enfeksiyonunun preterm doğum, erken membran rüptürü ve prenatal mortaliteyi artırıp artırmadığı tartışmalıdır(16-19). Bir çalışmada abortus, ölü doğum, preterm eylem ve doğum, erken membran rüptürü gibi bazı kötü gebelik sonuçlarının Chlamydia enfeksiyonlarda 10 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir(20).

Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarında yaşanan en önemli sorun tanı zorluğudur. Tanıda geçmişte altın standart yöntem kabul edilen hücre kültürü uygulanabilirliği zor, deneyimli bir ekip ve teknik donanıma gereksinim gösterir. Ancak günümüzde hızlı sonuç veren direk floresan antikor (DFA) ve enzim immunoassay (EIA) gibi yeni antijen arama yöntemleri geliştirilmiştir. Yine moleküler yöntemlerden olan polimeraz zincir tepkimesi (PCR) günümüzde duyarlılığının yüksekliği ile Chlamydia tanısında altın standart olmaya adaydır(21).

Bu çalışmanın amacı gebelerde Chlamydia trachomatis prevalansını belirlemek ve Chlamydia trachomatis varlığı ile preterm eylem, EMR ve abortus arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Chlamydia

Chlamydia'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. Chlamydia'ları virustan ayıran ve bakteri olarak nitelendirilmesine neden olan özellikler şöyle sıralanabilir(22,23):

- 1- Bakterilerde olduğu gibi ribonükleik asit (RNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA)'yı bir arada bulundurlar.
- 2- Ortadan ikiye bölünerek çoğalırlar.
- 3- Gram negatif bakterilere benzeyen hücre duvarları vardır ancak muramik asit bulundurmazlar ve lizozomal etkinliğe karşı hassas değildir.
- 4- Viruslardan farklı olarak ribozomları bulunmaktadır.
- 5- Metabolik olarak aktif enzimleri bulunmaktadır.
- 6- Çoğalmaları birçok antimikrobiyal ilaç tarafından engellenebilir, özellikle tetrasiklin ve eritromisine hassastırlar.

Chlamydia'lar biyolojik özellikleri, yaşam siklusları, bulaş yolları, yaptığı enfeksiyonlar gibi birçok özellikleri göz önüne alınarak çeşitli türlere ayrılmıştır.

İnsanlarda enfeksiyon yapan üç Chlamydia türünün temel özellikleri Tablo-2.1'de gösterilmiştir(24).

2.1.1. Yaşam Siklusu

Chlamydia'lar zorunlu hücre içi mikroorganizmalardır. Hücre içinde üremek için infekte ettikleri konak hücrenin metabolizmasına ihtiyaçları vardır. Yaşam siklusu içinde değişik morfolojik formlarda bulunurlar(25).

Chlamydia enfeksiyonu enfeksiyöz elementer body (EB)'nin komşu hücrenin yüzeyindeki reseptörlere bağlanması ile başlamaktadır. Bağlanma sırasında kltrin kaplı kanallar aracılığı ile reseptöre bağlı endositoz önemli rol oynar(26,27). Fagositozu takiben EB'nin etrafında konak hücre membranından kaynaklanan bir sitoplazmik vakuol oluşur. Elementer cisimcikleri içeren veziküller yaklaşık 2 saat

kadar sonra golgi aparatına yaklaşır(28). Chlamydia'ların golgi membranı ile iletişimi sonucu hücrenin konak yanıtı hızlı ve aktif bir şekilde değişir(29-31).

İnfeksiyonu takiben 6-9 saat sonra fagosite olan EB'ler retiküler cisimciklere (reticulate body=RB) dönüşmeye başlar. Retiküler cisimcikler, metabolik olarak aktiftirler ve endozom büyümesi ile beraber 2 saatte bir ikiye bölünmeye başlarlar (28). Bu olay enfeksiyondan yaklaşık 18 saat sonra meydana gelmeye başlar(22).

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(22). Yirmi ila 40. saatler arasında RB'lerin bir kısmı tipik EB 'lere dönüşür, bir kısmı ise konak hücre sitoplazmasını hemen hemen dolduruncaya dek çoğalmasını sürdürür(32). Son aşamada infeksiyöz EB'ler vakuolü parçalayarak hücre dışına yayılır ve diğer hücreleri infekte ederler. Bütün bu yaşam siklusu 48-72 saat içinde tamamlanır(22,28). Chlamydia'ların yaşam döngüsü Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

2.1.2. Morfolojik ve Kimyasal Yapı

Chlamydia dimorfik yaşam siklusu ile diğer bakterilerden ayrılır. Bu gelişimsel siklusda 2 ayrı form görülür. Bunlardan birisi elementer cisimcik, diğeri retiküler cisimciktir(28).

Elementer cisimcik, bakterinin hücre dışı ortamda stabilitesini koruyabilen formudur. Hücre dışında çoğalmaksızın canlılıklarını sürdürebilir ve infeksiyözdür. Elementer cisimcik konak hücreye tutunarak içeri girinceye dek metabolik olarak inaktif ve dış koşullara karşı dayanıklıdır. Hücre duvarlarının yapısı gram negatif bakterilere benzer ve MOMP (major outer membrane protein, büyük dış membran proteini) içerir(32). Chlamydia'ların cinsine ve kullanılan tekniklere bağlı olarak değişik moleküler ağırlıkta dış membran proteinleri belirlenmiştir. Bu moleküller in vitro olarak ökaryotik hücre membranlarına bağlanabilmektedir(22).

Bakterinin yaşam döngüsü içinde çoğalabilen form olan retiküler cisimcik ise metabolik olarak aktif dolayısıyla protein sentezi için gereken ribozomlardan zengin, diffüz ve fibriler DNA'ya sahip bir yapı gösterir. Chlamydia trachomatis'de diğer türlerden farklı olarak, RB'lerin içinde glikojen partikülleri birikimi vardır(28).

Tablo 2.1. İnsanlarda enfeksiyon oluşturan Chlamydia türlerinin genel özellikleri

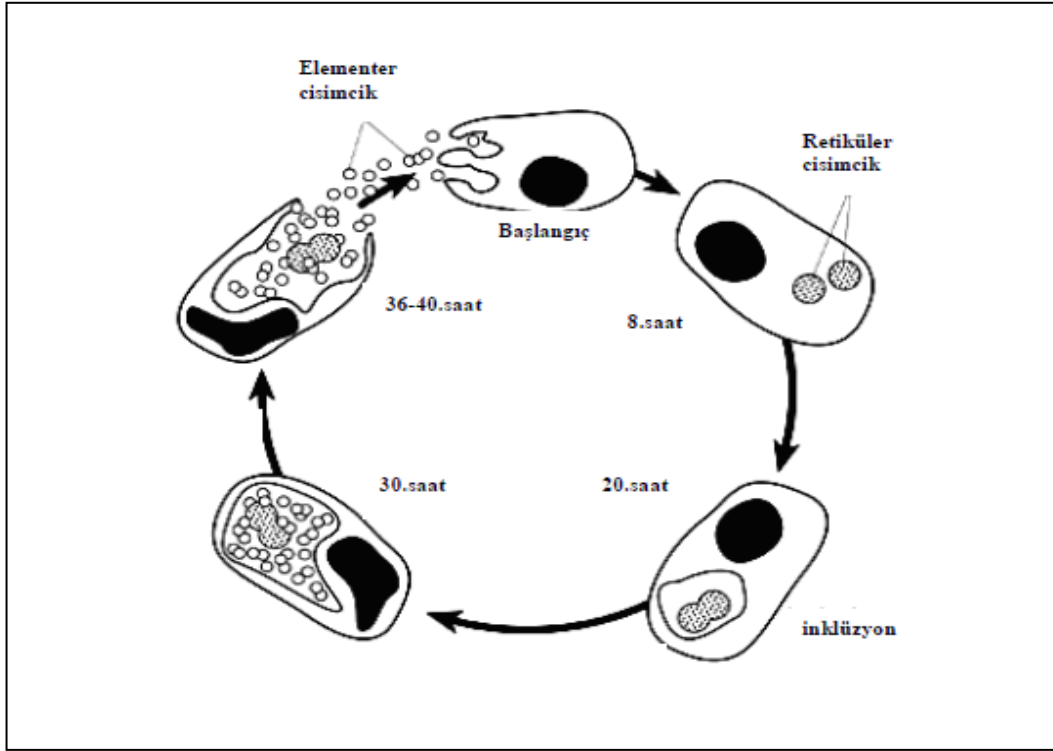
Özellikler	Türler				
	<i>C. trachomatis</i>	<i>C. trachomatis</i>	<i>C. trachomatis</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. psittaci</i>
Serovarylar	A-C	D-K	L1, L2, L3	tek	Birçok
Doğal konakçı	İnsan	İnsan	insan	insan	Kuşlar
Bulaşma yolu	Eller/göz, Sinekler	Seksüel, perinatal	Seksüel	solunum damlacık yolu	Aerosol solunum
Hedef bölgeler	Konjonktiva	Anogenital mukoza: üretra, serviks, rektum	Genital mukoza, lenfosit, monosit	Solunum yolu epitelleri	Sistemik
Akut enfeksiyon	Konjonktivit	Nongonokokal üretit, mukopürülan servisit	Genital ülserler, lenfadenopati	ÜSYE1, toplumsal kazanılan pnömoni	Toplumsal kazanılan pnömoni
Uzun dönem komplikasyon	Körlük	PIH2, ektopik gebelik, kanser, SARA3, TFI4	Lenfograduloma venerium	Ateroskleroz Kardiyak hastalık, Astm?	Hepatit
Önlem / kontrol	Güvenli Strateji	Tarama, tedavi	Yok	Yok	Tanı ve hayvan kaynakları elimine etme

1- ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu

2- PIH: pelvik inflamatuvar hastalık

3- SARA: sexually acquired reactive arthritis (cinsel yolla kazanılmış reaktif artrit)

4- TFI: tubal factor infertility (tubal faktöre bağlı infertilite)



Şekil 2.1. Chlamydia'ların Yaşam Döngüsü (33)

Chlamydia'lar yaklaşık 1200 kilobaz büyüklüğünde çift iplikli çembersel bir yapıyla mikoplazmalardan sonra bilinen en küçük prokaryotik genoma sahiptirler. Chlamydial plazmid DNA'sı yaklaşık 7.5 kilobaz büyüklüğündedir(34,35).

En çok görülen 3 Chlamydia 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.

Elementer cisimcik ve retiküler cisimciklerde hem DNA hem de RNA vardır. Tablo 2.2'de elementer ve retiküler cisimciklerin genel özellikleri gösterilmiştir.

2.1.3. Antijenik Yapı

İlk kez 1995 yılında Raulston'un bir çalışmasında Chlamydial zarın komponentleri detaylı olarak incelenmiştir(37). Chlamydia'ların grup (cins) ve tür'e özgül antijenleri vardır.

Tablo 2.2. Elementer cisimsik ve retiküler cisimciklerin genel özellikleri (22,36)

Özellik	Elementer cisimcik	Retiküler cisimcik
Büyüklik	0,2-0,3 µm	1 µm
Morfoloji	Sert hücre duvarı	Kırılgan hücre duvarı
İnfektivite	İnfeksiyöz	İnfeksiyöz değil
RNA/DNA oranı	1/1	3/1
Metabolik aktivite	Dolaylı olarak inaktif	Aktif, kopyalama evresi
Tripsin ile sindirimi	Dirençli	Duyarlı
Yaşam şekli	Hücre dışı yaşama uygun	Hücre içi yaşama uygun
Çoğalma	yok	var
Fagositoz	var	yok

Lipopolisakkarid (LPS)

Lipopolisakkaridler cinse özgüdür ve bütün Chlamydia'larda ortak olup ısıya dayanıklı lipoprotein-karbonhidrat kompleksleridir(22,36).

Dış Membran Proteinleri (Outer Membrane Proteins=OMP)

Chlamydia'ların dış membranında 3 protein bulunur. Bunlar molekül ağırlıkları sırası ile 40 kDa olan MOMP (major outer-membrane protein), 60 kDa olan OMP2 ve düşük moleküler ağırlıklı üçüncü bir proteindir(32,36,37).

İnfeksiyöz Chlamydial EB'lerin yüzeyindeki dominant antijen MOMP' dir. 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 lenfgranuloma venerium (LGV) sebebi olarak tanımlanmışlardır(38-40).

Isı Şok Proteinleri (Heat shock proteins=HSP)

Chlamydia'ların EB ve RB dışında hücre içinde persistans gösteren canlı bir formu daha tanımlanmıştır. Bazı durumlarda gama interferonun etkisi ile hücre içinde triptofan miktarının azalması sonucu hücre stres altında kalmakta, bu da Chlamydia'ların gen regülasyonunu değiştirip bazı proteinlerin artmasına neden

olmaktadır. Isı şok proteinleri bu proteinlerden olup gecikmiş tipde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olmaktadır(41).

Isı şok proteinleri, hücrelerin uygunsuz dış koşullara direncinde önemli rol oynamaktadırlar. Çalışılan major Chlamydia ısı şok proteinleri GroEL (Hsp60), GroES (Hsp10), ve DnaK (Hsp70)'dir(28). Chlamydia Hsp 60' a karşı serum antikorları; trahom, pelvik inflamatuvar hastalık, ektopik gebelik ve kadındaki infertilitede saptanmıştır(42,43).

Hücre Bağlanma Proteinleri

Chlamydia trachomatis'in EB'leri hücre bağlanma proteinleri ile HeLa hücrelerine bağlanır. Retiküler cisimciklerde hücre bağlanma proteinleri yoktur. Bu proteinlere karşı elde edilen antikorlar kullanıldığında EB'lerin hücre bağlanmasının engellendiği ve infektiviteyi nötralize ettiği görülmüştür(44).

2.1.4. Boyanma Özellikleri

Chlamydia'lar gram negatif boyanır ancak tanısal değeri düşüktür(45). Elementer cisimcikler, Macchiavello boyası ile mavi zemin üzerinde zayıf kırmızı; Gimenez boyası ile yeşilimtrak zemin üzerinde kırmızı olarak boyanırlar. Giemsa boyası ile ise EB'ler mavi, RB'ler pembe olarak boyanırken içinde buldukları hücrenin sitoplazması mavi boyalıdır(22). Hücre içinde de mikrokoloniler oluşturan Chlamydia'lar Giemsa ile boyanınca hücre nükleusu yanında koyu pembe renkli inklüzyon cisimcikleri şeklinde görülürler(22,45).

İyotlu boya ile inklüzyonlar sarı zemin üzerinde esmer kahverengi olarak boyanır. Klinik örneklerin tanısında tavsiye edilmemektedir. Kolay ve hızlı bir yöntem olması nedeni ile C. trachomatis ile infekte edilmiş hücre kültürlerinde tercih edilen boyama şeklidir. Diğer Chlamydia'ların inklüzyonları bu boya ile boyanmazlar(23).

2.1.5. Patogenez

Chlamydia trachomatis biyovarları konjonktival, solunum veya genital mukozalardan girerek kolumnar ve skuamokolumnar epitel hücrelerine yerleşir ve farklı klinik tablolar oluşturur(22,46,47). Chlamydia enfeksiyonlarının en önemli

özelliği, genellikle yerleştikleri organizma ile biyolojik bir denge kurmaları ve bu yüzden çok kez latent enfeksiyon şeklinde bulunmalarıdır. İnfekte organizmada Chlamydia'ların çeşitli antijenlerine karşı antikorlar oluşursa da bunların koruyucu etkisi yoktur ve Chlamydia'lar bu antikorlu ortamda etkilenmeden yaşamlarını sürdürürler .

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 enfekte olabilir. İnfekte bölgelerdeki ilk cevap polimorf nüveli lökositlerin ortaya çıkmasıdır(46). İnfekte epitelyal hücrelerin ürünü interlökin-8 ve diğer proinflamatuvar sitokinler ilk nötrofilik cevabı stimüle eder(46). Oküler ve genital enfeksiyonlarda plazma hücreleri büyük rol oynarken buna karşılık yenidoğan pnömonisinde eozinofil ve nötrofiller ön plandadır(46). 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 (46).

Chlamydia'lara bağlı doğal veya hücre kültürlerinde oluşturulan deneysel enfeksiyonlar esnasında, persistan veya rekürren enfeksiyonlara çok sık rastlanmaktadır(28,46).

2.1.6. Epidemiyoloji

Chlamydia trachomatis Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006 yılında bir milyondan fazla olguyla en sık bildirilen enfeksiyöz hastalıktır. Ancak, çoğuna tanı konmamış olmasına rağmen, ortalama yıllık 2.8 milyon yeni olgu olduğu tahmin edilmektedir(48). Bugün kadınlarda 'female urethral syndrome' (steril pyuria ve disuri) nin major etkeninin Chlamydia trachomatis olduğu tespit edilmiştir.

Chlamydia trachomatis enfeksiyonlu bu hastaların çoğu asemptomatik olduğundan bu enfeksiyonların farkında değillerdir. İnfekte kadınlar, özellikle hastalığın asemptomatik veya hafif semptomlarla seyretmesi ve persistans göstermesi nedeniyle, enfeksiyonun önemli bir rezervuarıdırlar.

Trahom'un endemik olduğu veya olmadığı bölgelerde, inklüzyon konjonktiviti veya genital enfeksiyonlardan izole edilen C.trachomatis biyovar

trachoma B, Ba, D-K serovarların gerçek insidansı bilinmemektedir(22,49). LGV ise Güneydoğu Asya ve Afrika'da endemik, Avrupa ve Kuzey Amerika'da sporadik olarak görülmektedir(50).

Genital Chlamydia enfeksiyonları, erişkinlerde yaptıkları hastalıklar ve komplikasyonları yanısıra yenidoğanlarda da morbiditeye neden olmaktadır(22).

Erkeklerde Chlamydia trachomatis'in neden olduğu en önemli klinik tablo non-gonokoksik üretritir(22,25).

Ülkemizde Chlamydia enfeksiyonlarının epidemiyolojisi sadece bölgesel verilere dayanmaktadır ve aralarında Chlamydia prevalansı açısından büyük farklar bulunmaktadır(51).

2.1.7. Klinik Özellikler

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

D) Göz Enfeksiyonları

A) Trahom: Trahom özellikle üst göz kapağında yerleşen bulaşıcı ve kornea lezyonları yüzünden körlükle sonuçlanabilen kronik bir foliküler keratokonjonktivittir. Bu enfeksiyona Chlamydia trachomatis'in A, B, Ba ve C serotipleri neden olmaktadır. Trahom en çok kuru, sıcak iklimlerde, su ve hijyenik koşulların kötü olduğu bölgelerde görülür(49).

B) İnklüzyon konjonktiviti: Chlamydia trachomatis'in D-K serotipleri ile oluşur. Yenidoğan bebeklerde annenin doğum kanalından bulaşır ve kızarıklık, gözkapaklarında şişlik ve pürülan akıntı ile seyreder. Tedavi edilmezse, skar ve korneal vaskülarizasyon gelişir.

Erişkinlerde görülen şekli ise genellikle hastada var olan genital Chlamydia enfeksiyonundan otoinokülasyon ile bulaşır. Trahomdan farklı olarak alt göz kapağından başlar. Başlıca yakınmalar gözde yabancı cisim duygusu, fotofobi ve mukopürülan bir akıntıdır. Hastalık bazen aylarca sürse de sonunda tamamen iyileşir(52).

II) Genital Enfeksiyonlar

A) Lenfograduloma venerium (LGV, tropikal bubo, Durand-Nicolas-Favre Hastalığı):

Lenfograduloma venerium C.trachomatis'in L1, L2 ve L3 serotiplerinin neden olduğu, tropikal bölgelerde daha çok rastlanan süpuratif inguinal adenit ile kendini gösteren cinsel ilişki ile bulaşan bir hastalıktır. Hastalığın üç dönemi vardır. İlk dönem papülle başlar, veziküle dönüşür ve patlayarak ülserleşir (lenfograduloma şankırı). İlk lezyonlar ağrısızdır, ardından 1-2 hafta sonra bölgesel lenfadenopati oluşumu ile ikinci dönem başlar. Ağrılı olan lenfadenopatiler çoğu kez tek taraflıdır. Inguinal bubon gelişir. Üçüncü dönem ise anorektal ve genital malformasyon, darlık ve sekel dönemidir. Lenf yolu tıkanmalarıyla elefantiyazis ortaya çıkar(52).

B) Non-LGV suşlar ile oluşan enfeksiyonlar:

Chlamydia trachomatis'in L1, L2 ve L3 serotipleri dışında D-K suşları ile de genital enfeksiyonlar görülmektedir. Bu enfeksiyonlar her iki cinste de ciddi komplikasyonlara sebep olabilir(46).

1-Erkeklerde Görülenler:

a- Nongonokoksik üretrit (NGÜ): Hastada üretral akıntı, dizüri, idrarını tutamama, kaşıntı, ağrılı cinsel ilişki gibi şikayetleri vardır. NGÜ olgularının %30-58'inden C. trachomatis sorumlu tutulmaktadır(49). Chlamydial üretrit erkeklerde primer komplikasyonları; epididimit, reaktif artrit ve eklenen Reiter sendromu'dur(46).

b- Postgonokoksik üretrit (PGÜ): Başlıca belirtileri, akut gonore tedavisinden 4-7 gün sonra yineleyen mukoid ve mukopürülan bir akıntı ve hafif dizüridir. Beta laktam antibiyotiklerle gonore tedavi edildiğinde ona eşlik eden C. trachomatis etkilenmemekte ve daha sonra PGÜ'e neden olmaktadır(52).

c- Epididimit: Epididimit genellikle tek taraflıdır, çoğu kez birlikte üretrit de bulunur(22). Yetersiz tedavi fertilitede azalmaya neden olabilir(53). Cinsel yünden aktif olan 35 yaşın altındaki epididimitli erkeklerde C.trachomatis enfeksiyonuna %70'e varabilen oranlarda rastlanmaktadır(49).

d- Prostatit: Chlamydia trachomatis özellikle kronik idiyomatik prostatit'in en sık sebeplerindedir ve birçok çalışmada saptanmıştır(54). Prostatik inflamasyonun görülmediği, lökositözün az rastlanıldığı veya standart kültür yöntemleri ile bir bakteri izole edilmediği durumlarda akla C. trachomatis gelmelidir(55).

e- Proktit ve Proktokolit: Chlamydia trachomatis, bebek ve erişkinlerde asemptomatik rektal taşıyıcılık şeklinde bulunabilmesinin yanısıra, özellikle eşcinsel erkeklerde sıklıkla proktit ve proktokolite neden olmaktadır(22,49). Proktit olgularında N. gonorrhoeae ve C. trachomatis enfeksiyonlarına sıklıkla rastlanıldığından her iki bakteriye yönelik ampirik tedavi önerilmektedir(56).

f- Reaktif artrit: Primer enfeksiyon bölgesinden uzak bir bölgede, enfeksiyona karşı oluşan immun cevabın bir bulgusu olarak görülür(22,44). Reaktif artritlen tekrarlayıcı atakları özellikle C. trachomatis enfeksiyonu sonucu gelişen artritlerde görülür(57).

2- Kadınlarda Görülenler:

a- Mukopürülan servisit (MPC): Mikroorganizmanın genitoüriner sistemde en çok yerleştiği bölge serviksdeki kolumnar epiteldir(58). Kadınların yarısından çoğu asemptomatiktir. Semptom oluştuğunda; endoservikal kanalda pürülan veya mukopürülan akıntı, intermenstruel vajinal kanama ve postkoital kanama görülebilir. Mukopürülan servisit, muayenede akıntının olması veya endoservikal swab örneğinde saptanması olarak tanımlanmaktadır. Bazı uzmanlar ise MPC tanısında en ufak travmada kolayca kanamasını tanım içine koymaktadırlar. Ödem ve servikal ektopi varlığı da chlamydia enfeksiyonu tanısı için önemlidir. Kriterler hala tam olarak standardize edilmemiştir. Mukopürülan servisit C. trachomatis ile N. gonorrhoeae birlikte neden olabilir(58).

b- Endometrit: Mukopürülan servisitli kadınların yaklaşık %40'ında, enfeksiyonun üst genital bölgeye ilerlemesiyle endometrit gelişmektedir. Ağrılı cinsel ilişki, anormal vajinal kanamalar, alt abdominal ağrı gibi servikal enfeksiyon belirtileri aynı zamanda endometritin de klinik bulgularını oluşturur(49).

c- Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) ve salpenjit: Tedavi edilmeyen Chlamydia servititi ve endometriti olguları, enfeksiyonun asendan olarak daha da

ilerlemesiyle, salpenjit ve PIH gibi üst genital sistem enfeksiyonlarına neden olabilmektedir(49, 59).

Yapılan çalışmalarda PIH' da C.trachomatis saptanma oranının %14 ila %65 arasında değiştiği görülmektedir(59). Genç ve cinsel aktivite gösteren bir kadında, üç haftadan uzun süren karın ağrısı ve jinekolojik muayenede pelviste duyarlılık saptanmasının yanısıra, ateş, bulantı, kusma, lökositoz, sedimantasyon yüksekliği ve CRP olumluluğu PIH'i akla getirmelidir(49,58). Pelvik inflamatuvar hastalık %50'nin üzerinde salpenjit ile beraberdir(49).

d- 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(49). Diğer sık görülen etyolojik ajanlar Mycoplasma ve Herpes viruslardır(60).

e- Gebe ve yenidoğanlarda C.trachomatis enfeksiyonları: Gebe kadınlarda taşıyıcılık oranı % 2,4-6'dır(6-9). Gebelik sırasında görülen chlamydial enfeksiyonlar perinatal komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Çoğu gebede asemptomatik enfeksiyon olsa da, üçte birinde üretral sendrom, üretrit veya Bartholin bezi enfeksiyonu vardır(10).

Gebelik komplikasyonlarında chlamydial enfeksiyonların yeri tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalar Chlamydia trachomatis ve gebelik kaybı arasında doğrudan bir ilişki bildirirken, çoğu bir ilişki kuramamıştır(11-15). Tedavi edilmemiş servikal enfeksiyonun preterm doğum, erken membran rüptürü ve prenatal mortaliteyi artırıp artırmadığı tartışmalıdır(16-19). Bir çalışmada abortus, ölü doğum, preterm eylem ve doğum, erken membran rüptürü gibi bazı kötü gebelik sonuçlarının Chlamydial enfeksiyonlarda 10 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir(20).

Elektif abortus sonrası Chlamydia trachomatis kolonizasyonu ile beraber pelvik enfeksiyonlar görülebilir. Sezaryen sonrası kolonize olursa ciddi pelvik enfeksiyonlar görülebileceği saptanmıştır. Vaginal doğum yapan kadınlarda 6 hafta kadar sonra Chlamydia trachomatis'e bağlı postpartum endometrit gelişebilir.

Chlamydia trachomatis D-K serovarları ile infekte yenidoğanda başta konjonktivit ve pnömoni olmak üzere birçok klinik belirti görülebilir. Immunglobulin M (IgM) antikor pozitif gebe kadınlarda koryoamniyonit görülebilir ve düşük kilolu bebek doğurma riskleri vardır(49,61). Gebelik sırasında

C.trachomatis'in serum antikorlarının saptanması perinatal Chlamydia enfeksiyonlarının teşhisinde ve sık olarak enfeksiyon tarama programları içinde birçok laboratuvar tarafından kullanılmaktadır(61, 62).

2.1.8. Laboratuvar Tanısı

Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının klinik tanısı zordur. Bu nedenle laboratuvar tanı testleri önem kazanmaktadır. Tanıda kullanılan yöntemler hücre kültürü, sitoloji, serolojik yöntemler (indirekt floresan antikor testi, mikroiimmun floresan testi) ile antikor aranması, antijen tayini yöntemleri (ELISA, direkt floresan antikor testi ve hızlı testler), ve moleküler biyoloji tanı testleri (nükleik asit amplifikasyon testleri) ile klinik örneklerde chlamydial genlerin aranmasıdır(63).

Hücre Kültürü

Etkenin izolasyonunda hücre kültürü, uzun yıllardan bu yana Chlamydia enfeksiyonlarının tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir(64-68). Hücre kültüründe McCoy veya HeLa hücreleri sıklıkla tercih edilmektedir(46).

Hücre kültüründe 48-72 saatlik büyüme döneminden sonra, infekte olmuş hücreler çok sayıda elementer ve retiküler cisimcik içeren karakteristik intrasitoplazmik inklüzyonları geliştirir. Bu inklüzyonlar, C. trachomatis'in major dış membran proteinine (MOMP) spesifik floresan boya ile işaretlenmiş monoklonal antikorlarla boyanarak gösterilirler(25). Hücre kültürleri antibiyotik duyarlılık testleri için klinik izolat elde edilebilen tek methoddur(69).

Chlamydia trachomatis'in hücre kültüründe dezavantajlar; bazı kültür dışı tanı yöntemlerine göre (örn; PCR, DFA.) düşük duyarlılık, 3-7 gün gibi uzun bir sürede sonuç vermesi, standardizasyondaki zorluk (uygun muayene maddesi, kullanılan eküvyonun özelliği, transport ortamı, besiyerinin özelliği, sonuçların yorumlanması vs.), teknik karmaşıklık, klinik örneklerin taşınmasında kesinlikle soğuk zincire uyulmasına gereksinim ve dolaylı olarak pahalı olmasıdır(25).

Sitolojik Tanı

Özellikle yenidoğanların inklüzyon konjonktiviteinde ve trahomda, tipik intrasitoplazmik inklüzyonlar, konjontival kazıntı örneklerinin Giemsa ile boyanmasıyla sıklıkla saptanabilmektedir(46).

Genital bölge enfeksiyonlarında Giemsa ile boyama yönteminin duyarlılığı azdır ancak çabuk tanı vermesi bakımından önemlidir(68). Günümüzde sitolojik yöntemlerden immunfloresan ve immunperoksidaz boyama yöntemleri daha duyarlı ve özgül olmaları ile diğer boyama yöntemlerinin yerini almaya başlamıştır(23,46).

Serolojik Tanı

Serolojik testlerin okülojenital Chlamydia enfeksiyonlarının tanısında sınırlı tanısal değeri vardır. Serum ve salgısal antikorlarda elde edilen pozitiflik genellikle geçirilmiş bir enfeksiyonun varlığını göstermekte, hiçbir zaman geçirilmekte olan enfeksiyonu geçirilmiş bir enfeksiyondan ayırmaya imkan sağlamamaktadır(70).

Spesifik immunglobulin M antikorları kişi daha önce de C. trachomatis ile enfekte ise çoğu zaman saptanabilir düzeyde olmamakta ya da saptandığında elde edilen IgM pozitifliğinin diğer Chlamydia türleri ile anamnestic reaksiyon verebileceği ihtimali bulunmaktadır(71).

Anti-Chlamydia immunglobulin G (IgG) seksüel olarak aktif erişkinlerde %30 ila 60 oranında yüksek titrede saptanır. Son zamanlarda immunglobulin A (IgA) tipi antikorların aktif hastalık tanısında değerli olabilecekleri belirtilmekteyse de duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerlerin yeterince yüksek bulunmamış olması nedeniyle klinik yararı kesinlik kazanmamıştır(46).

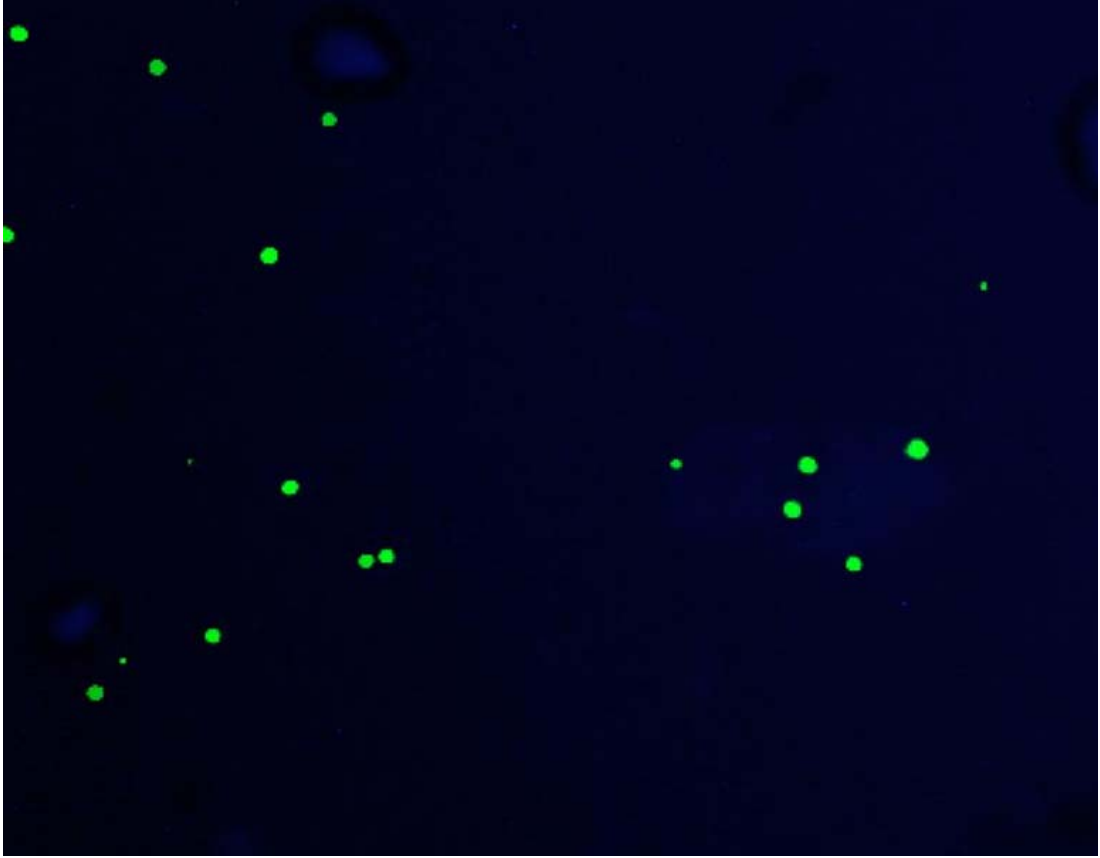
Kompleman fiksasyon testinden çok daha duyarlı bir test olan mikroimmunofloresan (mikro-IF) testi gerek LGV gerekse diğer genital Chlamydia enfeksiyonlarının tanısında kullanılan bir testtir. Bu test tür spesifik MOMP antijenlerine karşı oluşan antikorları saptayabildiğinden Chlamydia'lar arasında tür ayırımı yapabilmektedir(70,72).

Antijen Saptanması

a) Direkt floresan antikor (DFA): Chlamydia trachomatis'in MOMP'na özgül fluorescein izotiyosiyanat ile işaretlenmiş monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan bir testtir. Chlamydia trachomatis tanısı için DFA testi konjonktival, üretral, rektal ve küçük çocuklardaki respiratuvar örneklerde kullanılır ancak asıl kullanım alanı endoservikal sürüntü örnekleridir(66).

Direkt floresan antikor testi birçok laboratuvarında primer tanısal test olarak

kullanılmaktadır. Direkt floresan antikor testinin sonucuna pozitif diyebilmek için her alanda en az 10 EB'nin görülmesi gerekmektedir(66). Kültür referans alındığında DFA testinin duyarlılığı % 80-90, özgüllüğü ise % 98 olarak bildirilmektedir.



Şekil 2.2. Floresan mikroskobunda Chlamydia trachomatis DFA görüntüsü x 400

b) Enzim immün assay (EIA): Enzim immün assay, örneklerdeki Chlamydia'lara ait elementer cisimciklerin lipopolisakkaritlerine bağlanan enzim bağlı antikorların kullanıldığı bir testtir. Lipopolisakkaritlerin bütün Chlamydia türlerinde ortak olması önemli bir dezavantajdır. Duyarlılığı (%60-70) ve özgüllüğü (%95-99) DFA testine göre daha düşüktür, ancak çok sayıda örnekle çalışılmasına olanak sağlamasından dolayı tercih edilebilmektedir(25,66).

c) Hızlı testler: Enzim immün assay yöntemine dayanan hızlı testler primer olarak lateks immunodiffusion temellidir. Yaklaşık 30 dakika içinde test sonuçlanır. Sonuçlar göz ile okunur, kalitatifdir. Hızlı testlerde diğer organizmaların LPS'leri ile çapraz reaksiyon sonucu yalancı pozitif sonuçlar sık olarak görülür. Nükleik asit

çoğaltma yöntemleri (NAAT) ile karşılaştırıldığında hızlı testlerin duyarlılığı % 60-70, özgüllüğü %95 civarındadır(66).

Moleküler Yöntemler

Son yıllarda kullanıma sunulmuş olan; PCR, LCR ve transkripsiyon esaslı amplifikasyon (TMA) gibi nükleik asit çoğaltma yöntemleri (nucleic acid amplification tests=NAATs), Chlamydia enfeksiyonlarının tanısında yeni bir dönem açmıştır(25,63).

Nükleik asit çoğaltma yöntemlerinden PCR; kolay uygulanması, %90'ın üzerinde duyarlılık ve kültüre yakın özgüllüğü (%99-100) ile günümüzde giderek kullanımı artmaktadır ve “gold standart” olmaya aday olup birçok laboratuarda referans yöntem olarak kabul edilmektedir(25,73,74). Food and Drug Administration (FDA)'nın *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* tanısında NAATs için onayladığı çalışma örnekleri; kadın ve erkeklerden alınan endoservikal swab örnekleri ve idrar örnekleridir. Nükleik asit çoğaltma yöntemlerinin önemli bir dezavantajı örneklerin amplifikasyon inhibitörleri içermesinden dolayı meydana gelebilecek yalancı negatif sonuçlardır(25).

Chlamydia tanısında en çok araştırma yapılan moleküler tanı yöntemi PCR'dır. Yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesi nedeni ile günümüzde PCR “gold standart” teknik olarak kabul edilmektedir.

2.1.9. Tedavi Ve Korunma

Doku kültürlerinde *C. trachomatis*'e etkili olduğu saptanan antimikrobiyaller arasında tetrasiklinler, makrolidler, rifampisinler, sülfonamidler ve bazı penisilinler bulunmaktadır(75).

Günümüzde gebe de önerilen tedavi rejimleri Tablo 2-3'de gösterilmiştir. Azitromisin ilk seçenek tedavidir ve gebelikte güvenli ve etkin bulunmuştur(76,77). İlaç aracılı hepatotoksisiteye neden olduğu için kullanılmayan eritromisin estolat gibi, gebelikte florokinolon ve doksisisiklin kullanımından kaçınılır. Tedavinin tamamlanmasından 3-4 hafta sonra chlamydial test önerilir.

Yenidoğanın Chlamydial konjunktivitine karşı profilakside eritromisin içeren göz damlaları % 1 'lik gümüş nitrattan daha etkilidir. Chlamydial yenidoğan

konjunktivitinde ve infant pnomonisinde eritromisin içeren süspansiyonlar, 50mg/Kg/gün dörde bölünmüş dozlar halinde en az 3 hafta verilmelidir.

Tablo 2.3. Gebelik döneminde Chlamydia trachomatis enfeksiyonunun tedavisi(78)

Rejim	İlaç ve Dozaj
Önerilen Tedavi	Azitromisin 1000mg tek doz Veya Amoksisilin 500mg günde 3 kez 7 gün
Alternatifler	Eritromisin baz 500mg günde 4 kez 7 gün veya Eritromisin etilsüksinat 800mg günde 4 kez 7 gün veya Eritromisin baz 250mg günde 4 kez 14 gün veya Eritromisin etilsüksinat 400mg günde 4 kez 14 gün

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(41).

LGV birinci ve ikinci dönemlerinde başarıyla uygulanan antibiyotikler arasında, tetrasiklin, doksisisiklin, kloramfenikol, eritromisin ve rifampin sayılabilir(41,79).

Center for Diseases Control and Prevention (CDC), erişkinlerde komplike olmayan üretral, endoservikal veya rektal chlamydial enfeksiyonlarda oral olarak günde 2 defa 100 mg doksisisiklini 7 gün boyunca almayı veya tek doz oral olarak 1

gram azitromisini tavsiye etmektedir. Alternatif tedavi olarak da ofloksasin veya eritromisin tavsiye edilmektedir.

Chlamydia enfeksiyonlarından korunmada, enfeksiyonlu veya asemptomatik taşıyıcılar tedavi edilerek, şüpheli eşlerle cinsel ilişkide kondom ve germisidli vajinal köpükler kullanılması ve cinsel eş sayısının azaltılması önerilmektedir. Chlamydia trachomatis enfeksiyonu olan kadın ve erkeklerin cinsel eşleri tedavi edilmeli ve toplum, cinsel ilişkiyle bulaşacak hastalıklar hakkında eğitilmelidir.

Neonatal konjonktivitten korunmak için ise hamile kadınların doğum öncesi Chlamydia enfeksiyonunun saptanması ve eşi ile birlikte tedavi edilmesidir. Zira yenidoğanların gözlerine damlatılan penisilin veya %1'lik gümüş nitrat çözeltileri korunmada yeterli olmamaktadır(45).

Tedavi ve korunma konusunda dünyadaki belli başlı ulusal rehberlerin (National Guidelines) tavsiyelerinin karşılaştırılması:

AGUM/MSSVD (Association for Genitourinary Medicine/Medical Society for the Study of Venereal Diseases), CDC, FMSD (Finnish Medical Society Duodecim) ve SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)'ın; ortak tavsiyesine göre erkek ve gebe olmayan kadının komplike olmayan genital Chlamydia enfeksiyonları tetrasiklin, azitromisin veya ofloksasin ile tedavi edilebilir. Bütün grupların tek doz azitromisin tedavisini tercih ettiği söylenebilir. Eritromisin ancak diğer antibiyotiklerin kullanılmadığı durumda kullanılır(80). Her iki rehber grubu da cinsel ilişki sırasında kondom kullanılmasını tavsiye etmektedir. CDC tedavi sırasında cinsel ilişkiden kaçınılması gerektiğine dikkat çekmiştir(80).

2.2. Erken Membran Ruptürü

2.2.1. Fetal Membranlar

Fetal membranlar, normalde uterus kavitesini döşer ve fetusu tamamen çevirir Membranlar, ince ve içte olan amnion (0.02-0.5 mm), kalın ve dışta olan koriondan oluşmuştur. Bu iki membran arasında amnionun rejenerasyonu için gerekli olan kollajenden zengin bağ dokusu vardır. Korionu yapan hücreler, blastosist oluşumunun hemen ardından belirir, amnion ise 7-8. günlerde, şekillenmiş embriyonun dorsal yüzünde ortaya çıkar. Amnion ve korion, anatomik olarak farklı orijinlidirler. Membranlardaki büyüme mitotik aktivite ile 28 gebelik haftasına kadar devam eder ve bundan sonra kesenin büyümesi, gerilmesiyle gerçekleşir. İki membran, genellikle birbiri üzerinden kayar ve doğumda birbirinden kolaylıkla ayrılır. 28. gebelik haftasından sonra amnion tek katlı kubiodal hücreden oluşur, korion ise 4-6 sıralı poligonal hücrelerden oluşmuştur(81,82). Amnion koriona göre daha fazla gerilme kuvvetine sahiptir ve ikisi birlikte daha fazla basınca karşı koyarlar. Gebelik ilerledikçe zarlarda meydana gelen biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliklere bağlı olarak zayıflama olur. Gebelik ilerledikçe kollajen içeriği azalır. Kapalı bir serviksteki zarların yırtılması için gereken basınç, 3-4 cm açıklığı olan serviksteki zarların yırtılması için gereken basınçtan azdır(81-83).

Amnion ve korion membranları ile çevrelenmiş olan amnion sıvısı fetusun normal işlevleri, büyümesi, gelişimi ve hareketleri için uygun ortamı yaratır. Kas gelişimini ve somatik büyümeyi sağlar. Amniotik sıvı ayrıca fetusun solunum sisteminin gelişmesini, ısı transferini, umbilikal kordonun serbest hareketliliğini ve fetusun travmalardan korunmasını sağlar. Amniotik sıvı, membranlar ile fetusu vajen ve serviksten ulaşılacak mikroorganizmalardan korur. Membranlar, aynı zamanda prostaglandin gibi önemli maddelerin oluşması için gerekli fosfolipidlerin deposudur (81-83).

Erken membran ruptürü (EMR) veya **amnioreksis** fetal zarların doğum başlamasından en az bir saat önce yırtılması ve amnion sıvısının akmasıdır, böylece fetus ve dış ortam arasındaki barier yıkılmış olur. EMR 37 gebelik haftasından önce meydana gelirse, **preterm erken membran ruptürü (pEMR)** denir. Etyoloji, komplikasyon ve sonuçlar açısından pEMR ve EMR benzemektedir; ama pEMR'de

membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koriodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir(81-84).

Membranın yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir devre vardır. Bu süre EMR'de 0-12 saat iken gebelik haftası küçüldükçe uzamaktadır. Termde eylem, membran rüptürünü takiben 24 saat içinde %90 oranında başlarken, 28-34 gebelik haftalarında %50 gebede doğum 24 saat içinde, %80-90'ında ise 1 hafta içinde başlamaktadır. 24-26 haftadan küçük gebeliklerin %50'sinde doğum 1 hafta içinde başlamaktadır(82,83).

2.2.2. İnsidans

EMR, tüm gebeliklerin %10'unda görülmekle birlikte olguların % 60-80'i term gebelerde, %20-40'ı 37. haftadan küçük gebelerde meydana gelmektedir(82). PEMR tüm doğumların %2-3 ünde görülmekte olup, preterm doğumun en sık nedenidir(85).

2.2.3. Etyoloji

EMR'nin etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir ve birçok hipotezler ileri sürülmektedir. Bazı epidemiolojik çalışmalarda pEMR'ye neden olabilecek bazı etkenler belirtilmiştir. Bunlar genital yol enfeksiyonları veya bazı mikroorganizmalarla kolonizasyonu, mekanik zarar, sigara, bazı vitamin ve besin eksiklikleri, koitus, düşük sosyoekonomik durum, gebelikte kanama ve plazminojen aktivasyonudur. Maternal kilo, travma veya mekonyum ile EMR arasında ilişki bulunmamıştır(81-83,86-88).

Termde zarlarda zayıflamaya bağlı olarak EMR'nin fizyolojik olay sayılabileceği görüşü tam destek görmemiştir(83). Polihidramnios da zarları aşırı gerip zayıflatabilir ve bu EMR'ye neden olabilir. Serklaj ve amniosentez gibi girişimler sonrası EMR görülebilir. İkiz gebeliklerde ve daha önce EMR öyküsü olanlarda EMR sık görülmektedir. Servikal yetersizlik olgularında zarlar bir süre vajen içine kabardıktan sonra sıklıkla yırtılır(81,83).

Enfeksiyon

PEMR'de en önemli nedenin enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. İltihabi olaylar membranları zayıflatır ve rüptüre neden olur. PEMR ve preterm doğumun büyük kısmında amniotik sıvıda patojen mikroorganizmalar gösterilmiştir

Çeşitli mikroorganizmalar tarafından meydana getirilebilen koryoamniyonik enfeksiyonlar, rüptüre membran ve/veya preterm eylem açıklanamayan olgularına olası bir açıklama olarak karşımıza çıkmaktadır(89).

Membran rüptürü ile ilgili çalışmalarda, vajinal floradan patolojik mikroorganizmaların izole edilmesi bakteriyel enfeksiyonun EMR patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genital yolun, Grup B streptokoklar, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorea ve bakteriyel vajinozise yol açan anaeroplara, Gardnerella vaginalis, genital mikoplazma ile kolonizasyonunun; EMR riskini artırdığı, antibiyotik tedavisinin ise riski düşürdüğü bulunmuştur(90,91).

PEMR'de, olasılıkla assendan enfeksiyonla bakterilerin içerdikleri kollegenaz enzimi, membran kollegenaz aktivitesine ve dayanıklılığına etki ederek membran rüptürüne neden olmaktadır. Bu, özellikle B grubu Streptokoklar, S.aureus ve Bakteriodes türleri için geçerlidir(81-83). Yapılan bir çalışmada membran zedelenmesinde rüptüre neden olan proteazların rolü araştırılmıştır. Proteazlar eksojen (enfeksiyon yapan mikroorganizmalar) veya endojen kaynaklı (mekonyum, amnion sıvısı veya maternal doku) olabilir. Proteazların membranları zayıflatarak EMR'ye neden olduğu düşünülmektedir(87,92). EMR'li olgularda fetal kord immunglobulinleri olan IgA ve IgM seviyeleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. EMR'li olgularda immunglobulinler, rüptürden sonra ilk 12 saat içinde veya rüptürü izleyen 72 saat içinde pik yapmaktadır. İmmunglobulinlerin ilk 12 saat içinde pik yapması rüptürden önce enfeksiyon varlığını göstermektedir(81,82).

Vajinal pH

EMR ile ilgili görülen N.gonorrhoea, B grubu streptokoklar ve anaeroblara vajen pH'ını yükseltirler. Yapılan çalışmalarda vajinal pH'ın 4.5'den yüksek olan olgularda PEMR riskinin vajinal pH'ın 4.5 veya altında olan olgulara göre arttığı bildirilmiştir(82,93-96).

Vitaminler, Minereller ve Beslenme Faktörleri

Kötü beslenmede membran defektleri görülebilir. Özellikle kollajen formasyonunun esası olan vitamin C yetersizliğinde EMR sıklığı artar(82,85,97).

Amniotik sıvıda antimikrobal ve antiviral rolu olduğu düşünölen çinko eksikliğinde, EMR riskinde artış olduğu ileri sürölmektedir. Pek çok enzim sisteminde önemli rol oynayan bakırın eksikliğinde kollajen maturasyonu engellenebilir ve elastin üretimi azalarak EMR'ye neden olabilir(81,82,86,97,98).

Sigara ve Kanama

Sigara içen kadınlarda EMR ve pEMR daha sık görölmektedir(99). Bu doza bağımlı olup 10 sigaradan fazla içenlerde risk artmaktadır(81,100). Sigara içmeyenlerde erken doğum hızı % 12.5 iken günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde ise % 29.7'ye çıkmaktadır. Erken membran rüptürü insidansı da annenin sigara içmesi ile artmaktadır. Günde 20'den fazla sigara içen kadınlarda 33. haftadan önceki doğumlarda % 60, 37. haftadan önceki doğumlarda ise % 20 oranında artış tespit edilmiştir.

Sigara gebenin beslenmesini olumsuz etkiler, özellikle askorbik asid düzeyini azaltır. Ayrıca sigara, immunitiyi bozar ve enfeksiyonlara yanıtı azaltır. Nikotin, arteriolar konstriksiyona neden olarak desidual iskemi oluşturur. 34 gebelik haftasından önce EMR, sigara içenlerde içmeyenlere göre 3 kat fazladır. Bu risk, terme kadar devam eder(81,82,85,86).

Gebeliğinin herhangi bir döneminde vajinal kanama geçiren gebede sigara içimi de varsa pEMR riski artmaktadır(81,82).

Servikal Yetmezlik

Servikal yetmezlik varlığında membranlar daha fazla vajinal bakteri ile ilişkili olurlar. Böylece, enfeksiyon ve pEMR riski artar. Ayrıca, serklaj sonrasında EMR görülebilir. Özellikle acil yapılan serklajda, korioamnionit ve pEMR riski artmaktadır(81,82). İkinci trimesterde serviksin transvajinal USG ile değerlendirildiği ve servikal uzunluğun < 25mm olduğu olgularda, preterm doğum ve EMR riskinde artış olduğu ileri sürölmektedir(81,85,101,102).

Prolaktin Düzeyi

Prolaktin EMR'li gebelerin koryonik membranlarında önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Amnion sıvısındaki yüksek prolaktin düzeyi, membranların su ve

elektrolit miktarlarında yaptığı değişiklikler ile membranın elastik kısmını bozmaktadır(82).

Koitus

Koitus ile EMR ve pEMR arasında kesin neden-sonuç ilişkisi gösterilememiştir(82,85,86).

2.2.4. Tanı

Öyküdeki, vajinadan bol sulu bir akıntının geliş ifadesi, %90 olguda EMR'yi belirtir; ancak bazı olgularda yalnızca kesintili ve az miktarda akıntı veya perineal ıslaklık vardır. Ancak, aynı öykünün EMR olmaksızın idrar kaçırma ile de oluşabileceği unutulmamalıdır. Gebenin muayenesinden önce, tanıdan emin olunamaz. EMR varlığında perine ıslaktır. Aseptik koşullarda kuru bir spekulumla yapılan vajinal muayenede vajen arka forniksinde sıvı biriktiği görülür. Ancak, EMR, 24 saatten önce oluşmuş ise vajen sadece ıslaktır. Uterus fundusuna baskı veya valsava manevrası yapılırsa servikal osdan vajene sıvı akımı izlenebilir. Amniotik sıvı kalmamışsa veya fetal kısımlar servikal kanalı kapatıyorsa bu akım izlenmeyebilir. Amniotik sıvının kendine özgü bir kokusu vardır ama çoğu kez vajinal sekresyon ve kanla baskılanmıştır(81,82,84,103).

Serviksin dijital muayenesi, pEMR tanısı kesinleştikten sonra yapılmamalıdır. Doğum 24 saat içinde planlanıyorsa yapılabilir. Tek bir dijital muayenin bile, amnionitis ve neonatal enfeksiyonu artırdığı bildirilmiştir(81).

EMR tanısı, her zaman kolay olmayabilir. Bu nedenle pek çok test geliştirilmiştir. En çok kullanılan, vajinal pH ölçümüdür. Gebelikte normal vajen pH'ı 4.5-6.0 arasında değişir. Amniotik sıvı pH'ı ise 7.1-7.3'dür. PH tayini için litmus, bromthymol mavisi ve nitrazin kağıtları kullanılabilir. Sıklıkla tercih edilen nitrazin kağıtlarıdır. Kağıtlara sodium dinitrophenylozanaphthol disülfonate fikse edilmiştir. PH 6.5 üzerinde ise rengi sarı yeşilden koyu maviye çevrilir. Ortamda kan, semen, vajinal enfeksiyon, alkali antiseptikler ve ender olarak alkali idrar varsa yalancı pozitiflik %1-17 arasında değişir. Yalancı negatiflik oranı %3-5 arasındadır ve uzamış EMR'de görülebilir(81-83,104).

Amniotik sıvının kristalizasyonu da, EMR tanısında kullanılabilir. Vajen arka fornixten kuru bir pamuklu çubukla alınan sıvı örneği bir lam üzerine yayılarak 5-7 dakika kurutulur, sonrasında mikroskop altında amniotik sıvının tipik eğrelti otu manzarası (ferning), %85-98 oranında görülür. Servikal mukusta daha yaygın ve çiçeksi görünümdeki fern paterni ile yanlış pozitif sonuç verebilir. Fern testi mekonyum, vajinal pH' da değişiklikleri ve kan/amnion sıvı oranı 1/5 oluncaya kadar etkilenmez. Kan, nemlendiriciler, vajinal akıntılar yanlış negatif sonuç verebilir(81-83,104).

İntraamniotik boyama testleri ise fetusu boyamaları, mekonyumu maskelemeleri ve fetuse zararlı etkilerinden dolayı kullanılmamaktadır. Çoğunlukla indigo carmine amniosentez yolu ile verilip transservikal boyanma izlenir. Metilen mavisi yenidoğanda hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi yaptığı için kullanılmaz(81,82).

Ultrasonografi kolay uygulanabilirliği ve yan etkisinin olmamasından dolayı EMR tanısında sık kullanılmaktadır. Aynı zamanda fetal prezentasyon, gestasyonel yaş ve tahmini fetal ağırlık değerlendirilir. Spesifik olmamasına karşın, azalmış sıvı volumu EMR tanısını destekler. Amnion sıvısının normal olması, EMR tanısını dışlamaz(81).

Normalde vajen sıvısında bulunmayıp amnion sıvısında bulunan maddelerden prolaktin, di amino-oksidad, AFP ve fibronektinin, vajen sıvısında saptanması ile EMR tanısı konulabilir(81,82,104). Yapılan bir çalışmada, özellikle AFP için geliştirilen anti AFP monoklonal antikor kitleri ile, EMR tanısında duyarlılık %98, nitrazinde %77, ferningde %62 bulunmuştur. AFP testi, kandan etkilenmekte ancak idrar ve semenden etkilenmemektedir(104).

2.2.5. Komplikasyonlar

EMR'de en önemli komplikasyonlar, erken doğum dolayısıyla prematurite, maternal ve fetal enfeksiyonlar, umbilikal kord basısına veya kordon sarkmasına bağlı hipoksi ve asfiksi, pulmoner hipoplazi ve fetal deformitelerdir(82,83).

PEMR'nin Nonenfeksiyöz Riskleri

1. Kordon sarkması: Nonverteks prezentasyonda siktir.
2. Sezaryen oranının artması: induksiyona yanıt vermeme, non verteks prezentasyonlar.
3. Ablasyo plasenta: pEMR'lerin %5-6'sında görülür. EMR'den sonra kanama olursa %25 oranında bulunmuştur.
4. Pulmoner hipoplazi: EMR haftası ile orantılıdır. 19.haftada %50, 22.haftada %25 ve 26.haftadan sonra % 10'dan az bulunmuştur.
5. Respiratuvar distres sendromu (96)

Erken Doğum

Membran rüptürünü izleyerek gebelik yaşı ile ters orantılı olarak doğum ağrıları başlar. Erken gebeliklerde membran rüptürü ile eylemin başlaması arasındaki latent period uzun iken, terme yaklaştıkça kısalır. Termdeki gebelerde EMR'yi izleyen 24.saat içinde %90 olguda doğum ağrıları başlarken, 28-34 gebelik haftalarında %50 olguda 24 saat içinde, %80-90 olguda 1 hafta içinde doğum ağrıları başlar. 24-26 gebelik haftalarında ise ancak %50 gebede doğum ağrıları 1 haftada başlar(84,105).

Enfeksiyon

EMR anne ve fetüste enfeksiyon riskini artırır. Maternal enfeksiyon riski sosyoekonomik duruma, gebelik haftasına, latent period süresine, amniotik sıvı volumüne bağlıdır. Latent period uzadıkça (özellikle 24 saati geçen olgularda) enfeksiyon riski de artmaktadır. Korioamnionit insidansı, düşük sosyoekonomik düzeyli gebelerde, sık vajinal muayenede ve internal monitorizasyonda artmaktadır.

25 gebelik haftasının altında ise korioamnionit riski ilk 72 saatten sonra süre ile artmaz. EMR'li gebede oligohidramnios varsa, enfeksiyon riski artmaktadır(82,83,106).

EMR ile ilişkili olarak gelişen maternal enfeksiyonlar, korioamnionit ve endometrittir. Korioamnionit insidansı, EMR'li olgularda % 9 civarındadır. pEMR'de ise, %15-25 arasındadır. Endometrit, doğumdan önce veya sonra gelişebilir, myometrium hatta parametriuma yayılabilir. Korioamnioniti sonucu endometrit

gelişebildiği gibi sepsis, dissemine intravasküler koagulopati, renal yetmezlik ve yetişkin tipi respiratuar distres sendromu ortaya çıkabilir(81,82).

Korioamnionit nedeni olan mikroorganizmalar çok çeşitli olup, en önde gelenler aerobik ve anaerobik streptokoklar, aerobik koliform gram negatif bakteriler, bakteriodes ve fusobakterium türü anaeroblar başta olmak üzere diğer anaeroblardır(81,82,94,106).

EMR varlığında, yenidoğanda enfeksiyon riski artmaktadır. (%1.4)

Korioamnionit gelişmişse bu oran %8.7 çıkar(93,107). Yenidoğanda enfeksiyon riski prematürde, maternal B grubu streptokok kolonizasyonunda ve erkek fetüste artmaktadır. Yenidoğanda 34. gebelik haftasının altında latent period ile enfeksiyon insidansı arasında pozitif bir korelasyon yok iken, termdeki gebelerde 72 saatten uzun süren latent period varlığında perinatal morbidite ciddi şekilde artmaktadır. Maternal enfeksiyona neden olan aynı organizma konjenital pnomoni, sepsis veya menenjit oluşturabilir(81,82,106).

Fetal Distres

Malprezentasyon varlığında EMR ile umbilikal kord prolapsusu riski artmaktadır. Ayrıca oligohidramniosla bağlı olarak prolapsus olmaksızın da kord basısı olabilir. Bu komplikasyon, eylem öncesinde veya sırasında meydana gelebilir. Ablasyo plasenta da fetal distres yapabilir(81).

Pulmoner Hipoplazi ve Fetal Deformiteler

Normal akciğer gelişimi ve normal solunum hareketleri için yeterli amnion sıvısı gereklidir. Özellikle 22. gebelik haftasının altında ve uzun süren oligohidramnios olgularında pulmoner hipoplazi gelişebilir. Oligohidramniosun ortaya çıkardığı bası ile abdomen diafragmayı yukarı iter, akciğer kompresyonu meydana gelir ve fetal akciğer sıvısı boşalır. Bu sıvının azlığı ve yokluğunda akciğer maturasyonu sağlıklı olmaz(81,82). EMR'nin latent periodu ve oligohidramniozun derecesi ile ilgili olarak fetal deformiteler meydana gelebilir. En çok ekstremiteler kontraksiyonları görülür. Ancak EMR ilk trimesterde oluşmuş ise, multiple ciddi fetal deformiteler görülebilir(81).

2.3. Preterm Eylem Ve Doğum

2.3.1. Doğum Eyleminin Fizyoloji Ve Endokrinolojisi

Doğumun eyleminin başlamasında hücrenel, moleküler ve hormonal düzenlemeler rol alır.

Hücrenel düzenlemede ana olay, myometrial hücreler arasındaki koordinasyonu sağlayan gap-junction (GJ) bağlantılardaki sayıca artıştır. Gebelik öncesinde saptanamayan veya az miktarda bulunan GJ bağlantılarının, gebelik ilerledikçe sayı ve boyutlarında artma gözlenir. GJ, konneksin adı verilen 6 özel proteinden oluşur. Bunlar arasında "konneksin 43" adı verilen proteinin, GJ'nin esas yapısını oluşturduğu bilinmektedir(108). Terme yakın oluşan "Braxton-Hicks" kontraksiyonlarının GJ oluşumu tamamlanan alanlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan in-vitro çalışmalarda, uterusu östrojen (E)/progesteron (P) oranındaki artışla ve ortama prostoglandin (PG)'lerin eklenmesi ile GJ oluşumunun arttığı; PG sentez inhibitörlerinin dokuya eklenmesi ile ise GJ oluşumunun durduğu gösterilmiştir(109).

Moleküler düzenlemede esas rol Ca^{+2} e aittir. Düz ve çizgili kasta hücre içinde Ca^{+2} 'un artması ile Ca^{+2} -kalmodülün kompleksi oluşur. Bu kompleks myozin hafif zincir kinaz (MHZK) enzimine bağlanıp enzimi aktive etmektedir. Myozin hafif zincirleri bu enzim ile fosforile edilip aktin ile aktomyozin kompleksini oluşturur. Aktin, myozinin adenosin trifosfataz (ATPaz) aktivitesini açığa çıkararak kasta kasılma meydana getirir. Düz kasta gevşeme ise, myozin hafif zincir fosfataz (MHZF) enzimi yardımı ile gerçekleşir. Bazı hormon ve ilaçlar, myometriumdaki moleküler yapıya etki ile kasta kasılma ve gevşemeye neden olmaktadır. Örneğin, $PGF2\alpha$, hücre içi Ca^{+2} 'u ve MHZK'nın fosforilasyonunu arttırarak uterus kontraktilesini artırır iken oksitosin, hücre zarında " Ca^{+2} - Mg^{+2} -ATPaz enzimi"ni inhibe ederek hücre içi Ca^{+2} 'u arttırır. β -adrenerjik ilaçlar ise hücrede siklik adenosin monofosfat (cAMP)'ı arttırarak MHZK aktivitesini ve intrasellüler Ca^{+2} 'u azaltıp, aktin myozin ilişkisi zayıflayarak miyometrium gevşemesine neden olurlar.

Hormonal düzenleme için farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Termde ve doğum eylemi esnasında hayvanlarda P düzeyinde azalma saptandığı halde, insanda

gösterilememiştir. İnsanda terme yakın dönemde E ile beraber P düzeyi de artmaktadır(110). Bu nedenle sanılanın aksine kanda E/P oranı değişmemektedir. Lokal P reseptörleri ise, termde azalmaktadır. Termde P çekilmesinin sistemik değil, lokal olduğu düşünülmektedir. İnsan amniyon ve koryonunda, 17β , 20α -OH dehidrogenaz enzimi vardır ve bu enzim, C18 ve C20 steroidleri okside ve redükte edebilir. Terme yakın dönemde redüktif özelliği artan enzimin aktif östradiol (E2) ve inaktif 20α -dihidroksiprogesteron (20α DHP) üretmesine bağlı olarak koryon ve amniyonda E/P oranı artmaktadır. Burada oluşan lokal P çekilmesi desidua, koryon ve amniyonda PG sentezini başlatarak uterusu kontraksiyonlara neden olmaktadır(111). İnsanda, eylemin başlaması ve sürdürülmesi sadece P çekilmesi ile açıklanamaz ve P daha çok, gebeliğin devamının sağlanması ve eylemdekine benzer düzensiz kontraksiyonların başlamasında rol oynar.

Gebelikte giderek artan E değerlerinin esas kaynağı fetustur(112). Fetusun ölü olduğu gebeliklerde plazma E2'si düşmekte ve kontraksiyonların ritmi bozulmaktadır(113). Östrojenler, eylemin başlatılmasında doğrudan etkili olmasa bile, GJ proteinlerinin oluşumu, oksitosin reseptörlerinin artması, uterusun oksitosine duyarlılaşması ve serviksin olgunlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. E2 oksitosin reseptör konsantrasyonunu artırırken, P azaltmaktadır. Gebede oksitosin reseptörleri, 12-13. gebelik haftalarından itibaren artmakta, term ve preterm eylemde normalin 50-100 katına çıkmaktadır(109).

Kortizol maternal kanda 34-36. haftalarda artar, fakat insanlarda, hayvanlarda olduğu gibi doğumun başlamasında rolü olduğu düşünülmemektedir. Ancak fetal kortizol, plasentadan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgısını arttırmaktadır. Bu hormon, hipofizer CRH'dan farklı olarak glukokortikoidlerle uyarılır ve plasental kaynaklı PGE2 ve PGF2 α salınımına neden olur(113). Prostaglandinlerin eylemin başlamasındaki rolü, hayvan deneylerinde gösterilmişse de insanda bu durum net değildir. İnsanda, PG'ler eylem öncesi değil daha çok eylem sırasında veya postpartum dönemde arttığı gösterilmiştir(110). PG'ler, eylemin başlamasında etkili olabilirlerse de eylemin devamında etkileri şüphelidir. PG'lerin lokal etki ettiği düşünülürse, kontraksiyonların başlamasında esas olarak desidua ve myometrial PG'lerin rol oynadığı düşünülmektedir(111). Eylemde maternal kanda, PG'ler ve

araşidonik asit artar. Servikal muayene, membranların alt segmentten sıyrılması veya rüptürü, PG salınımına sebep olur.

İnterlökin (IL)'ler gibi bazı sitokinler PG yapımını ve kontraktileteyi artırarak, servikal olgunlaşma ve membran rüptürünü sağlayarak doğum eyleminin başlamasında etkilidirler. IL-1 ve Tümör nekroz faktör (TNF) bakteriyel ürünlere (endotoksin) cevap olarak makrofajlar tarafından yapılan bir sitokindir ve amniyon, desidua ve myometriyumda PG yapımını uyarmaktadır. IL-6, enfeksiyon ve doku hasarına cevap olarak salgılanan önemli bir mediatördür. Özellikle IL-1, TNF ve interferonlar IL-6 salgılanmasını uyarırlar. Amniyon sıvısında termde fazla miktarlarda bulunurlar. IL-8, enfeksiyon olsun olmasın hem term hem de preterm doğumlarda amniyon sıvısında yüksek konsantrasyonda izlenir. P koryodesiduadan IL-8 yapımını inhibe eder. Serviksin olgunlaşması üzerine etkilidirler(114). Koloni stimulan faktörler, preterm eylem ve intraamniyotik enfeksiyonlarda amniyon sıvısında yüksek düzeylerde varolup muhtemel desidual makrofajların proliferasyonunu sağlar ve fonksiyonlarını düzenler(115).

Platelet aktive edici faktör (PAF) amniyon sıvısında PGE2 sentezini ve ayrıca direkt olarak myometrial kasılmaları uyarmaktadır.

Relaksin'in birinci trimesterde düzeyleri çok yüksektir. Relaksin özellikle ilk trimesterde uterus aktivitesini inhibe etmede ve gebelik boyunca miyometriyumun sessiz kalmasını sağlamada progesteron ile sinerjik görev yapmaktadır. Ayrıca oksitosin salınımını da baskılayabilir(115).

Kuvvetli bir uterotonin olan endotelin-1 gebe olmayan uterustan alınan miyometriyum bantlarında kuvvetli kasılma yapar(114). Anoksi ise fetusta stres oluşturarak adrenokortikotrop hormon ve katekolamin salgılanmasını uyarıp doğum ağrılarını başlattığı düşünülmektedir (115).

2.3.2. Preterm Eylem Ve Preterm Doğum

Preterm eylem gebelerin son adetinin ilk gününden itibaren 20-37. haftalar (140-259. günler) arasında başlayan doğum eylemine, “**prematür doğum**” ise doğum kilosundan bağımsız olarak bu haftalar içinde olan doğumlara denir. Prematür doğumlar anne açısından herhangi bir risk taşımamasına karşın gelişmiş ülkelerde anomalisi olmayan yenidoğanlarda mortalite ve morbiditenin en büyük nedenidir(116). Yaklaşık olarak tüm gebeliklerin %5-10’u erken doğum ile sonlanır (117). Preterm doğum eylemi insidansı ırklara göre değişmekte olup beyaz ırkta %8.8 iken siyah ırkta %18.9’a çıkmaktadır(118). Teknolojideki ve hasta izlemindeki gelişmelere karşılık gebelikte rastlanabilen birçok sorunun aksine prematür eylem ve doğumların görülme sıklığında önemli bir azalma bulunmamaktadır. Bir çok olgu erken doğumun durdurulmasına elverişli olmadığından ideal bir tokolitik ajan kullanılsa bile, prematür doğum hızı ancak %10-20 oranında azaltılabilmektedir (119).

Çoğul gebeliklerde artış, elektif preterm doğumlarda artış, önceden “nonviable” sayılan gebelik haftalarında doğanların erken doğum olarak kaydı, gebelik yaşının yükselmesi nedenleri ile son 20 yılda erken doğum insidansında bir artış saptanmıştır.

Preterm Eyleme Bağlı Perinatal Mortalite

Neonatal dönemde anomalilere bağlı olmayan ölümlerin %83-85’inde neden prematürite ve getirdiği sorunlardır. Otuzyedinci haftadan önce doğan bu bebeklerdeki neonatal kayıpların %66’sı 29. haftadan önceki doğumlarda görülmektedir(120). Gestasyonel yaş 29. haftadan önceki doğumlarda sağkalım için daha önemli bir belirteçken, bu haftadan sonra doğum ağırlığı sağkalım için daha büyük önem taşımaktadır. Bunlara ek olarak, 29. haftaya kadar erkek bebeklerdeki mortalite oranı kızlarda saptanan oranın 2 katıdır. İkizlerde de mortalite tekil gebeliklerin 3-4 katıdır(121).

Yenidoğanların hayatta kalmaları ile ilgili beklentiler, doğum ağırlığından ziyade gestasyonel yaş ve matürite ile ilgilidir. Yirmidördüncü gebelik haftasından 26. haftaya kadar perinatal mortalite belirgin derecede azalmaktadır. Yaşama şansı 24. gebelik haftasında %20 civarındayken, 25. haftada %50’ye kadar yükselmektedir

ve bu da her gün yaklaşık %4'lük bir artışa denk gelmektedir(118). Klinik olarak, her gün anlamlı derecede artan yaşama şansı, gebelik yaşının en alt uçlarında obstetrik kararların ne derece önemli olduğunu göstermektedir. Gebelik yaşı temel alındığında ölüm, ciddi bebek morbiditesi veya her ikisi de 26. gebelik haftasından önce oldukça sık, 24. haftadan önce ise hemen hemen kural kabul edilebilir(118). Tablo 2.4'de yenidoğanların doğum haftasına göre yaşam oranları ve kazanılan ek bir haftalık sürenin yaşam olasılığına katkısı gösterilmiştir. Bottom ve ark. (122), 1000 gramdan düşük tartılı yenidoğanlarda neonatal mortaliteyi saptamak konusunda USG ile fetal femur ölçümünün gebelik yaşınının en uygun tahmin aracı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Tablo 2.4. Bebeklerin doğum haftasına göre yaşam oranları ve bir haftalık gelişmenin bu oranlara etkileri (123)

Gebelik haftası	Haftaya göre yaşam(%)	Bir haftanın yaşam oranına etkisi(%)
23	25	-
24	50	25
25	70	20
26	80	10
27	86	6
28	91	5
29	94	3
30	95	1
31	96	1
32	97	1
33	98	1
34	99	1
35	99	<1
36	99	<1

Preterm Eyleme Bağlı Perinatal Morbidite

Doğum ağırlığı 750 gramın altında olan bebekler 1970'lerde aktif olarak tedavi edilirlerken, 1980'lerden itibaren tedavi sıklıkla en az 500 gram doğum ağırlığına sahip veya ≥ 24 . hafta doğmuş bebeklere uygulanmıştır(124).

Preterm yenidoğanlar çeşitli organ sistemlerinin immatüritesi nedeniyle spesifik hastalıklar açısından risk altındadır. Prematüriteye bağlı gelişebilen en önemli sorunlar; RDS, İVK, NEK, sepsis, patent duktus arteriozus (PDA), hiperbilirubinemi, uzamış fototerapi ya da exchange transfüzyon, hipoglisemi, hipokalsemi, retinopati ve bronkopulmoner displazi'dir. Bu sorunlar gebelik haftası ilerledikçe azalır(125).

Prematüriteye bağlı sorunların gebelik haftalarına göre görülme ilişkileri için, ek sorunu olmayan bir gebeliğin 36. gebelik haftası sonrasına kadar uzatılmasının, neonatal RDS (36. haftada %3.3 iken, 37. haftada %0.4), 32. haftadan sonra PDA (32.haftada %9.3 iken, 33. haftada %1.8) ve NEK (32.haftada %5.6 iken, 33.haftada %1.8) oranlarında azalma sağlayacağı saptanmıştır. Grade III-IV İVK oranı 27. haftadan sonra azalır ve 32. haftadan sonra genellikle görülmez(125).

Preterm olarak doğmasına rağmen yaşama şansına sahip olan bebeklerin önemli bir bölümünde fiziksel ve mental ciddi problemler gelişmektedir. Ayrıca ani infant ölümü de prematür doğan bebekler arasında daha sıktır. Komplikasyonların giderilmesi veya rehabilite edilmesi sırasında oluşan tıbbi bakım masrafları da oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır(126). Bazı çok küçük bebeklerin, uzun dönemli ve çok pahalı, yoğun bakım imkânları sağlandığında yaşama şanslarının olduğunun gösterilmesi, karar verme konusunda ciddi problemleri beraberinde getirmiştir.

Preterm Eylemin Etyolojisi

Uzun yıllar süren çabalara karşın insanlarda doğum eylemini başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Genellikle, preterm eylemin birden fazla nedeni olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir(126). Preterm eylemin risk faktörleri Tablo 2.5'de, olası nedenleri de Tablo 2.6' da gösterilmiştir.

Tablo2.5. Spontan preterm eylemin major ve minör risk faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Çoğul gebelik Dietilstilbestrole maruz kalma Polihidramniyos Uterus anomalisi 32. haftada servikal dilatasyon >1 cm İki den fazla 2. trimesterde kayıp Önceden preterm doğum olması Termde doğum fakat preterm eylem öyküsü Gebelik sırasında abdominal cerrahi 32. haftada serviksin <1 cm kısalması Uterusta irritabilite Kokain kullanım	Ateşli hastalıklar 12. haftadan sonra kanama Geçirilmiş pyelonefrit öyküsü Sigara 10 tane/gün Birden fazla 2. trimesterde kayıp İki den fazla 1. trimesterde kayıp

Tablo 2.6. Preterm eylemin maternal ve obstetrik nedenleri

Maternal nedenler	Obstetrik nedenler	Diğer nedenler
Maternal kalp hastalığı Maternal böbrek hastalığı Hipertansiyon Maternal enfeksiyonlar Derin anemi Hipertiroidi Hepatit Yanık ve travma Cerrahi girişimler Malnutrisyon veya obezite Sigara veya alkol kullanımı	Çoğul gebelik Sık doğum Doğumsal fetal anomaliler Önceki gebelikte preterm doğum Önceki gebelikte abortus öyküsü Polihidramniyosveyaoligohidramniyos Asemptomatikintrauterinenfeksiyonlar Erken membran rüptürü Servikal patolojiler Uterus anomalileri	

Eğitim d¼zeyi, aylık gelir göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda, erken doğum ile d¼řük sosyoekonomik d¼zey arasında sıkı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (127). D¼řük sosyoekonomik durum hastanın beslenme d¼zeyini etkileyerek de erken doğumda rol oynar. Özellikle konsepsiyondaki nutrisyonel durum erken doğum oranını etkiler. Gebelik başlangıcında ağırlığı 50 kg'dan az olan annenin riski, ağırlığı 57 kg veya üzeri olana göre 3 kat fazladır(128). Yapılan bir çalışma, gebelikte yetersiz kilo alımının da erken doğum riskini arttırdığını g¼stermiřtir(129).

Erken ve ileri yaşlardaki gebelerde preterm eylem insidansı artar. Anne yaşı 15'in altında ise kaçıncı gebelik olursa olsun preterm eylem riski artmaktadır. Yaşın 35'in üzerinde olması ise sadece ilk gebelikte riski artırmaktadır(128).

Hastanın daha önceki gebeliklerinin öyküsü řu anki gebeliğinin prognozu açısından önemlidir. Daha önceden bir yada daha fazla erken doğumu olan kadınlar takip eden gebeliklerinde %17-47 oranında yeniden erken doğum yapmaktadır(125). Preterm doğum sayısı ikinin üzerine çıktıkça oran daha da yükselmektedir. İlk trimester d¼řükleri takiben preterm eylem oranı değişmemektedir. Ancak ikinci trimester d¼řüklerinden sonra artış olup olmadığı bilinmemektedir.

Bazı uterus anomalilerinin erken doğumla önemli bir ilişkisi vardır. Örneğin *uterus bicornis*'te erken doğum insidansı %80'e kadar çıkabilir. Uterusta septum bulunanlar daha d¼řük risk taşırlar(131).

Uterus anomalileri, başlıca "Müllerian anomaliler" olmak üzere servikal faktör veya servikal bariyeri bozdukları için preterm doğum insidansında artışa neden olurlar. Ayrıca yine bu grupta plasental implantasyon ve ayrılma bozuklukları da preterm eyleme neden olan patolojiler arasındadır(132). Servikal yetmezlikte serklaj ameliyatlarından sonra preterm eylem oranı %30'dur(133). Servikal konizasyon ameliyatları sonrası ise %0-33 oranında erken doğuma rastlanılır(134).

Ağır fiziksel güç gerektiren işlerde çalışma, kısa boy ve psikolojik stres de erken doğum için risk faktörüdür(135).

Ayrıca, ≥ 10 adet/gün sigara içimi ve doğum sayısının üçten fazla olması erken doğum riskini artıran diğer faktörlerdir(136). Sigaranın myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını artırarak, myometriyumun oksitosine olan kontraktil yanıtını güçlendirerek preterm doğum riskini artırdığı bildirilmiştir(137).

Gebelikte sistemik hastalıklardan hepatit, hipertiroidi, kalp hastalığı, gebeliğe bağlı kolestaz, hipofiz adenomları, anemi de erken doğum riskini artırmıştır(136). Polihidramniyos gibi komplikasyonları oluşmadıkça diabetes mellitus, erken doğum için bir risk faktörü değildir(138).

İkinci ve üçüncü trimesterde yapılan abdominal cerrahi, uterus aktivitesinde artışa neden olarak erken doğum ile sonuçlanabilir(136).

Çoğul gebelikler özellikle son yıllarda yardımcı üreme teknikleri programları sonrası artış göstermiş olup prematürütede önemli etkiye sahiptirler(132). Çoğul gebeliklerde bebek sayısı ile paralel olarak preterm eylem oranı artmaktadır(139). Bu durumun polihidramniyos vakalarında da %30-40 oranında görülmesi nedeniyle uterusun aşırı distansiyonuna bağlı olduğu düşünülür.

Preeklampsinin preterm doğum riskinde hafif bir artışa neden olduğu bilinmekle birlikte, kronik hipertansiyonun erken doğuma neden olduğu kesin olarak gösterilmemiştir.

Plasenta previa, ablasyo plasenta nedeniyle görülen antepartum kanamalarda da ve ilk trimesterde kanaması olanlarda preterm eylem oranı artmaktadır(140).

Fetal multipl konjenital anomaliler veya santral sinir sistemi anomalilerinde de preterm doğum riski yüksektir. Maternal serum alfa-fetoprotein (MS-AFP) düzeyinin gebeliğin ilk yarısındaki artışı preterm eylem ile ilişkili bulunmuştur. İkinci trimesterde MS-AFP'nin 3 MoM (multiples of median) üstündeki artışlarında bebeklerin %25'i preterm doğmuştur(141).

Kokain ve benzeri uyuşturucu kullananlarda da preterm eylem sık görülmektedir. Amniyosentez ve kordosentez gibi uterusu yönelik girişimler de preterm eyleme neden olabilmektedir(142).

Meis ve ark. (136) , toplum kaynaklı bir çalışmada tekil gebeliklerde preterm doğumların yaklaşık %28'inde nedenlerin preeklampsi (%43), fetal distress (%27), fetal büyüme kısıtlılığı (%10), ablasyo plasenta (%7) ve fetal ölüme (%7) bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır. Geriye kalan %72 hastada ise, membran rüptürüne bağlı olarak veya olmayarak spontan preterm doğum gelişmiştir.

Enfeksiyon ve Prematürite

Son yıllarda yapılan çalışmalar, preterm eylemin etyolojisinde enfeksiyonun yerini desteklemektedir. Plasental zarlarda subklinik enfeksiyonun; koryoamniyal zarlar açılmadan önce ve sonra oluşan koryoamnionitisin ve histolojik enfeksiyonun etyolojideki rolü giderek ağırlık kazanmaktadır(82,143,144). Preterm doğum yapan gebelerin plasental zarlarında, termde doğum yapan gebelere oranla 2-4 kat sıklıkta mikroorganizmalar izole edilmiştir(82).

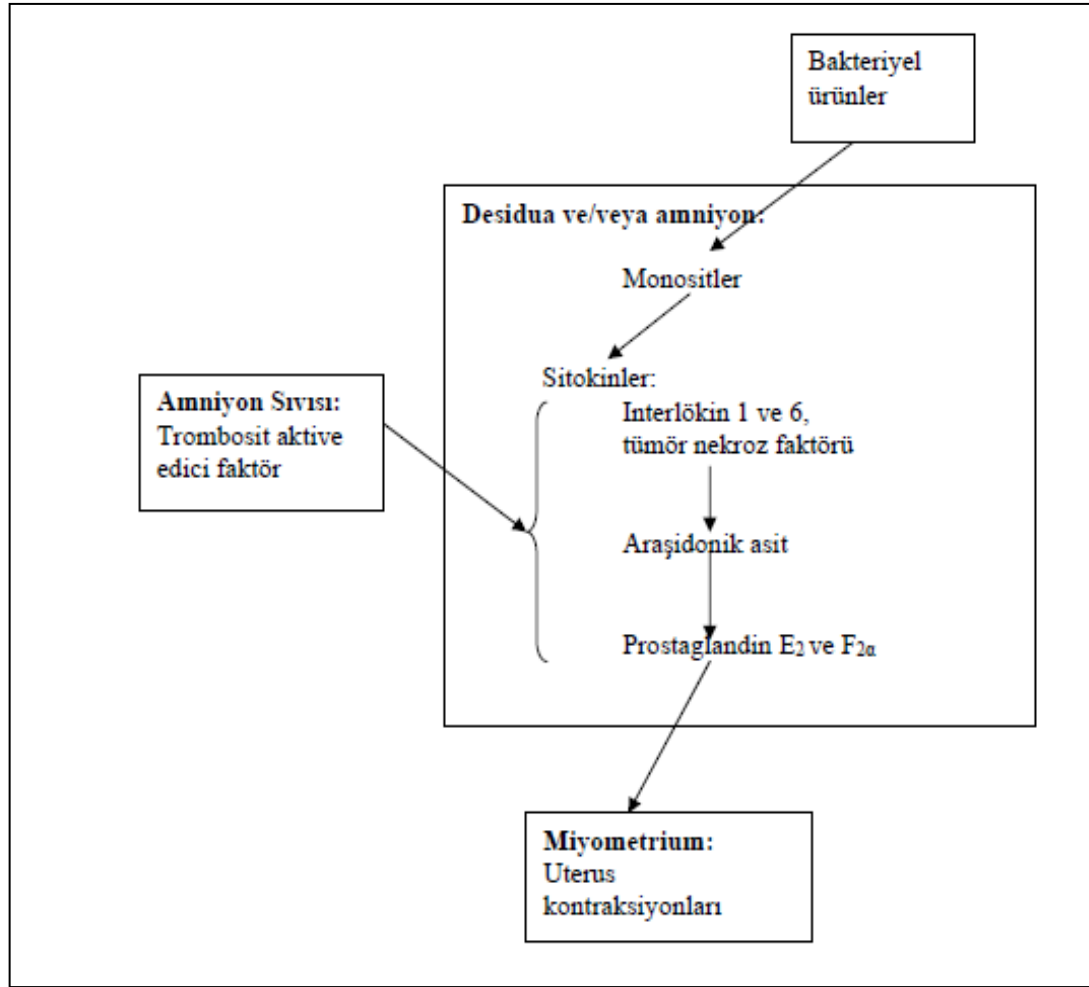
Histolojik koryoamnionitise ise, preterm doğum yapan gebelerin %9-14'ünde, term doğum yapan gebelerin %4-16'sında rastlanmaktadır. Preterm eylem ve enfeksiyon arasında bir korelasyon bulunmakla beraber bu iki bulgu her zaman birlikte görülmemektedir. Preterm eylem ile beraber subklinik enfeksiyonun saptanması halinde, bu olguların tedaviye dirençli olduğu ve eylemin sıklıkla preterm doğum ile sonuçlandığı saptanmıştır(82).

Assendan yolla amniyo-koriyonik-desidual enfeksiyon ve lokal inflamasyona yol açan mikroorganizmalar endotoksin ve inflamatuvar sitokin (IL-1 ve TNF) üretiminde artışa neden olur. Bu olay amniyo-koriyonik zar ve desiduada prostaglandin birikimine yol açar. Bu sitokinler aynı zamanda lökotrien ve endotelin üretimini de arttırarak kontraksiyonların başlamasına neden olurlar.

Prostaglandin ve sitokinlerin etkisi ile amniyo-koriyonik zar ve ekstraselüler matriks yıkımında rol oynayan kollajenaz ve ekstraselüler matriks yıkımında en etkili proteaz olan elastaz aktive olur. Buna ek olarak amniyo-koriyonik, desidual ve servikal IL-8 üretimi artarak polimorfonükleer lökositler bölgede toplanır. Kollajenaz ve elastaz aktivitesi sonucunda rahim ağzında değişiklikler oluşur. Böylece koriyon desiduada ayrılarak membranların prematür olarak açılmasına zemin hazırlar. (Şekil 2.3)

Preterm doğum ve prematur membran rüptürü riski olan gebelerin vajinal floralarında birden fazla bakteriel ajanın saptanması, preterm eylem riskini üç kat artırmaktadır(16,88,93,145-147).

Hillier ve ark.'ları (148) yaptıkları çalışmada, gardnerella vajinalis, mycoplasma hominis ve gram negatif anaerobların oluşturduğu vajinal enfeksiyonların preterm doğum için risk faktörü olabileceğini açıklamışlardır.



Şekil 2.3 Bakteriyel ürünlerin myometrium kontraksiyonlarını başlatmadaki rolü

Tokolitik ajanlara dirençli preterm eylemi olan kadınların %20- 30'unda pozitif amniyon sıvı kültürü gösterilmiştir. Klinik enfeksiyon ile histolojik amniyonit arasındaki bağlantı, özellikle 30. ile 32. haftadan önceki doğumlarda, doğumdaki gestasyonel yaş azaldıkça artmaktadır(149).

Bakteriyel vajinozis ile preterm doğumların birlikteliği gösterilmiştir ve bu enfeksiyonun preterm doğumlar açısından relatif riski 1,5-3 olarak bildirilmiştir(145). Bakteriyel invazyon PG sentezini artırır. Dolayısıyla maternal enfeksiyonlar, erken eylem ve doğum riskini artırır. Alt genital bölgenin Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis, Trichomonas vaginalis, Grup B streptokok ve değişik anaerob bakteriler ile kolonizasyonunun erken doğuma neden olduğu yayınlanmıştır(150).

Mikroorganizmalar ayrıca, intrauterin ortama transplental yolla da gelebilirler. Bunlar; *listeria monocytogenes*, *treponema pallidum* ve mikobakteriler olabilir.

McDonald ve ark.'ları (150), Grup B streptokok kolonileşmesiyle erken eylem arasında kesin ilişki bulmuşlardır. Bu grubun çalışmasında, Grup B streptokok kolonizasyonunun görüldüğü gebelerde erken eylem oranı %18.5 iken, Grup B streptokok negatif kadınlarda bu oran %5.5 bulunmuştur.

Yapılan bir başka çalışmada; *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* ve gram negatif anaeroplara oluşturduğu vajinal enfeksiyonların preterm doğum için risk faktörü olabileceği açıklanmıştır(144).

Andrews ve ark.'ları (16) yaptıkları bir çalışmada, 24. gebelik haftasında genitouriner *C.Trachomatis* enfeksiyonu olan hastaların, enfekte olmayanlara göre preterm doğum riskinin <37 hafta için 2 kat, <35 hafta için 3 kat arttığı gösterilmiştir.

Holst ve ark.'ları (151) yaptıkları kohort çalışmasında, *Bacteroides* türleri ile *Mycoplasma hominis* enfeksiyonu ile bakteriyel vajinozisin, preterm doğum için yüksek risk oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca bakteriyel vajinozisin koryoamnionit oluşturan asendan enfeksiyona predispozisyon oluşturduğu belirtilmiştir.

Nguyen ve ark.'ları (152) yaptıkları çalışmada 456 hastada 15-17. gebelik haftasında transabdominal amniosentez ile alınan amnios sıvısında *Mycoplasma hominis* araştırmışlardır. 29 hastanın amnios sıvısında *M.Hominis* tesbit edilmiştir (%6.4). Amnios sıvısında *M.Hominis* pozitif olan hastalarda preterm doğum oranı (%14.3) negatif olan hastalara göre (%3.3) daha yüksek bulunmuştur. İkinci trimesterde amnios sıvısında *M.Hominis* pozitif olmasının preterm eylem ve doğum riskini artırdığını bildirmişlerdir.

Hay ve ark.'ları (153) çalışmasında bakteriyel vajinozisin ikinci trimester düşüklerine ve preterm doğuma neden olduğu vurgulanmıştır.

Kiss ve ark.'ları (154) gebelikte enfeksiyon taramasının preterm doğum riskini azaltıp azaltmadığını belirlemek için yaptıkları prospektif, randomize kontrollü çalışmada, asemptomatik vajinal enfeksiyon saptanması için gram boyama ile tarama yapılarak, sonuca göre çalışma grubuna tedavi vermişlerdir. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre preterm doğum sayısı anlamlı olarak az

bulduğunu; rutin antenatal bakıma basit bir enfeksiyon programı dahil edilerek preterm doğumda anlamlı azalma sağlanacağını bildirmişlerdir.

Çeşitli enfeksiyonlarda preterm doğum riski Tablo 2.7' de gösterilmiştir(155).

Sistemik enfeksiyonlarda da bakteri endotoksinleri myometrial aktiveyi uyarmaktadır Gebelikte tedavi edilmeyen bakteriuri akut pyelonefrit nedenlerinin %25'ini oluşturur. Akut pyelonefrit ise preterm doğum eylemi, böbrek yetmezliği, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis, hematolojik bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle izlenmeli ve tedavi edilmelidir(116).

Tablo 2.7. Belirli enfeksiyonlarda preterm doğum riski (155)

Enfeksiyon	Odds oranı(95% güvenlik aralığı)
16 hf öncesi Bakterial vajinozis	7.55(1.8-31.7)
N.gonorrhoeae	5.31(1.57-17.9)
Asemptomatik bakteriüri	2.08(1.45-3.03)
Chlamydia trachomatis 24.haftada	2.2(1.03-4.78)
Chlamydia trachomatis 28.haftada	0.95(0.36-2.47)
Trichomonas vaginalis	1.3(1.1-1.4)
U.urealyticum	1.0(0.8-1.2)

2.3.3. Patogenez

Preterm eylemde patogenez karışıktır. Gebelik yaşına göre iki alt grup ortaya konmuştur(82,143):

A) 32. Haftadan Önce Spontan Preterm Doğumlar

Sıklıkla klinik veya subklinik enfeksiyon bulgularına eşlik ederler. Yenidoğanda uzun dönem morbidite ile beraberdir. Sonraki gebeliklerde yineleme oranı daha fazladır.

B) 32. Haftadan Sonraki Spontan Preterm Doğumlar

Uterin kontraksiyon frekansında artma ve artmış uterin hacim (hidramnios, çoğul gebelik) ile sıklıkla ilişkilidir. Çok az olasılıkla enfeksiyon ile komplikedir

2.3.4. Preterm Eylem Tanısı

Geleneksel olarak preterm eylem teşhisi tekrarlayan uterus kontraksiyonlarıyla birlikte vajinal muayenede serviksin dilatasyonu ve silinmesindeki değişiklikler ile konulur(132). Preterm eylemin erken tanısına yönelik klinik belirteçler USG veya vajinal muayenede servikal değişikliğin saptanması, gittikçe artan uterus kontraksiyon sıklığı, vajinal kanama ve önceden varolan ve gelişmekte olan risk faktörlerinin birleşimidir. Bu tür yaklaşımlar erken doğumun öngörüsünde duyarlı ve özgül yöntemlerdir.

Preterm doğum tehdidi tanısı alan gebelerde yapılan bir çalışmada en sık görülen belirtiler ve görülme oranları: uterus kontraksiyonları %71, pelvik bası hissi %50, bel ağrısı %47, artmış vajinal akıntı %45 ve menstruasyondakine benzer kramplar %43 olarak bildirilmiştir(156). Preterm eylem tanısı için eylem kriterleri kaynağa göre farklılık göstermekle birlikte, servikal değişiklikler kesin kriterlerle ortaya konmuştur.

Serviks silinmesinin %80'nin ve dilatasyonun da 3-4 cm in üzerinde olması veya membranların rüptüre olması, tokolitik ajanların etkinliğini azaltır. Bu nedenle preterm eylem daha erken tanınmalı ve etkin bir tokolitik tedaviye başlanmalıdır.

Preterm Eylemin Belirtileri(143);

- 1)Uterin kontraksiyonlar
- 2)Pelviste bası duyusu
- 3)Abdominal kramplar
- 4)Bel ağrısı
- 5)Menstural kramp benzeri ağrılar

6)Vajinal akıntının artması, karakterinin değişmesi, lekelenme şeklinde Kanama

Preterm Eylemde Klinik ve Pelvik Bulgular(143);

- 1)Ağrılı kontraksiyonlar
- 2)Vajinal kanama
- 3)Serviks uteri açıklığı
- 4)Serviks uteri uzunluğu
- 5)Serviks uteri kıvamı
- 6)Serviks uteri pozisyonu
- 7)Alt uterin segmentin genişlemesi

Preterm Eylem Tanı Kriterleri(143);

1. 20. gebelik haftasından sonra, 37 hafta dolmadan başlayan doğum sancıları
+
2. Dokumante kontraksiyonlar (4/20 dk or 6/60 dk)
+
3. (a) membran rüptürü
veya
– (b) 2 cm'den fazla servikal açıklık
veya
– (c) % 80'den fazla servikal silinme
veya
– (d) intakt membranlar ve gözlem sırasında servikal değişiklik

2.3.5. Preterm Doğum İçin Risk Altındaki Gebelerin Öngörüsü

Erken doğum birçok faktörün etkileşimi sonucu meydana gelir, bundan dolayı erken eylem tanımı için kullanılan kriterler, erken doğumu öngörmede yetersizdir.

Risk-skorlama Sistemi

Yüksek risk gruplarının saptanması için değişik risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Creasy risk skorlama sistemi, en çok bilinenidir. Bu sistemde gebenin demografik özellikleri, öyküsü, günlük alışkanlıkları, sosyoekonomik durumu ve güncel gebelik komplikasyonları dikkate alınarak 1-10 arası puanlama yapılır. 10 ve

daha yüksek skorlar, preterm doğum için yüksek riskli kabul edilir. Servikal değişiklikler de değerlendirilerek sonraki kontrollerde skorlama yinelenir. Ancak, skorlama sistemleri başarılı bulunmamıştır(143).

Erken Doğum Eylemi Öngörüsünde Biyokimyasal Parametreler:

Fibronektin

Fetal zarlardaki hasar sonucu serviks ve vajene fetal fibronektin salınımı olduğu ve bunun preterm eylemin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Fibronektinler, plazma ve hücre dışı matriksinde bulunan glikoproteinlerdir. Mekanik veya inflamatuvar travma sonrası, fetal fibronektin amniotik sıvı ve plasentada saptanır. Preterm eylem başlamadan önce fetal fibronektinin serviks ve vajene salınacağı ve bu faktörün saptanması ile preterm eylemin önceden belirlenebileceği düşünülmüştür. Normal gebelerde değeri, 50 ng/ml nin altındadır. 429 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada fibronektin değerinin 50-60 ng/ml. üzerinde bulunması halinde, bu gebelerde %70 oranında preterm eylem olabileceği saptanmıştır(147,157,158). Preterm eylemi veya EMR olan gebelerin %50-93.8'inde servikovajinal örneklerde fetal fibronektin, 60ng/ml' nin üzerinde bulunmuştur(157,158).

C- reaktif protein (CRP)

Preterm eylem etyolojisinde enfeksiyonun rolü giderek ağırlık kazanmaktadır. Enfeksiyonun bir akut faz reaktanı olan CRP, hızlı artan ve yarılanma süresi kısa olan bir reaktandır. Preterm eylem nedeni ile izlenen 203 gebenin CRP değerleri, zar kültürleri ve histolojik bulgular karşılaştırıldığında, yüksek bulunan CRP'nin amniotik sıvı enfeksiyonunu ve ilk hafta içinde preterm doğum riskinde artışı gösterdiği bildirilmiştir(159,160).

Alfa fetoprotein

Maternal serum alfa fetoprotein düzeyinin ikinci trimesterde artışı, preterm erken membran rüptürü ve preterm eylem ile ilişkili bulunmuştur. 3 MoM üstündeki artışlarda bebeklerin %25'i preterm doğmuştur(141,160,161).

Amniotik sıvı interlekin-6 düzeyleri

Preterm eylem saptanan gebelerden amniosentez ile alınan örneklerde IL-6 düzeyinin ≥ 11.3 ng/ml olması halinde %100 duyarlılık ile, amniotik sıvıya mikrobiyal invazyon olduğu gösterilmiştir(160).

Amniotik sıvı glukoz düzeyi

İntraamniotik enfeksiyonun araştırılmasında, amniotik sıvıdaki glukoz değerlerine bakılmış ve enfeksiyonu olanlarda anlamlı şekilde düşük düzeyler saptanmıştır(160).

Vajinal- servikal pH

Preterm eylem veya EMR ile komplike olgularda vajinal pH, vajen florasındaki bozulmaya bağlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu olgulardan G. vajinalis, trikomonas vajinalis, bakterioides, chlamydia, mikoplazma hominis, kandida albicans ve stafilokok aureus izole edilmiştir(162).

Ferritin

İkinci ve üçüncü trimesterlerde artmış ferritin düzeyi ile erken doğum ve pEMR arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca ferritin, erken preterm doğumlarda geç preterm doğumlara göre daha fazla anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin erken preterm doğumun daha fazla intrauterin enfeksiyona bağlı olduğu ve yükselmiş ferritin düzeyi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür(97,163-165).

Erken Doğum Eylemi Öngörüsünde Klinik Göstergeler

I.Servikal Değişiklik

Servikal değişiklikler serviksin manuel ve USG ile değerlendirilmesi yoluyla anlaşılabilir.

Serviksin Manüel Değerlendirilmesi: Gebelik ilerledikçe alt segment oluşur ve internal servikal kanal daha belirgin hale gelir. Gebeliğin sonlanmasına yakın servikal kanal kısalır ve *os internum*'da açılma görülür. Bazı çalışmalar, vajinal muayene yönteminin preterm eylem riskinde olan kadınları erken dönemde tanımda önemli olabileceğini göstermiştir. Ancak, servikal açıklığı belirlemek amacıyla vajinal muayene yapılması potansiyel enfeksiyon riski taşır. Servikal muayenenin

prematür membran rüptürüne neden olabileceği de belirtilmiştir. Muayeneler sonrasında maternal kanda PG düzeyinin arttığı gösterilmiştir. *Os externum* kapalı ise *os internum*'daki değişiklikler fark edilmez(126). Servikal kriterler içinde en önemli faktör internal os'un açık olmasıdır.

34. haftadan önceki gebeliklerde servikal silinme olması halinde, preterm eylem riski %25'dir. Preterm eylem ve tedavi protokolünü belirlemede servikal kriterler ve dolayısıyla Bishop skoru oldukça yararlıdır(143).

Tablo 2.8' da Bishop skora sistemi gösterilmiştir. Bir çalışmada, preterm eylemi olan Bishop skoru 4-6 ölçülen gebelerin %32'sinde, skoru 0-3 olanların ise %78'inde gebelik 10 günden fazla devam etmiştir(166).

Tablo 2.8 . Bishop skora sistemi(118)

Skor	0	1	2	3
Prezente olan kısmın düzeyi	-3	-2	-1	+1
Açıklık(cm)	Kapalı	2	3-4	>5
Silinme(%)	0-39	40-59	60-79	>80
Serviks kıvamı	Sert	Orta	Yumuşamış	--
Serviks pozisyonu	Arkada	Orta hat	Anterior	--

Serviksin Sonografik Değerlendirilmesi: Servikal değişikliğin manüel yöntemle değerlendirilerek tahmin edilmesi büyük oranda kişisel farklılık göstermesine rağmen endovajinal sonografiyle servikal uzunluğun ölçülmesi bu değişikliği en aza indirmektedir. Servikal kanal uzunluğu internal-eksternal os arası ölçülerek yapılmaktadır. 30 haftalık tekil gebeliği olan 113 kadın üzerinde çift-kör olarak endovajinal, transabdominal USG ve manüel yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmış ve endovajinal sonografi ile ortalama servikal uzunluk 40.9 mm olarak ölçülmüştür. Bu çalışmaya göre gebeliğin 30. haftasında transvajinal

sonografi ile servikal uzunluğun 39 mm'nin altında olması preterm doğum için en iyi prediktif değere sahip olduğu ve preterm doğum riskini 4 kat artırdığı bulunmuştur. Bu sınır eşik değer alınarak preterm doğumların %76'sının önceden tanınması mümkün olmaktadır(167).

Servikal uzunluğun değerlendirilmesinde transabdominal ve transvajinal sonografik ölçümler arasında 5 mm fark mevcuttur. Abdominal muayenede, mesane boş olduğunda servikal kanalın tanınması genellikle güç olmakta, görülse bile normalden daha kısa olduğu izlenimi vermektedir. Mesane aşırı dolu iken servikal kanal baskı altında kalarak normalden daha uzun bulunmaktadır. Bu nedenle vajinal USG, transabdominal yola tercih edilmelidir(126). Transvajinal ölçüm yapılırken de mesane boş olmalıdır. Orta hat sagittal planda serviks bulunur ve görüntünün proksimal 1/3'üne bakılarak internal os görülür, transduser geriye çekilerek servikse en az bası gelecek tarzda tekrar yerleştirilir. Servikal uzunluk en az 3 kez ölçülür ve en kısa olanı ölçüm için alınır.

Iams ve ark.'ları (168) tokolizin başarılı olduğu, preterm eylemdeki gebeleri transvajinal sonografi ile değerlendirmişler ve sonografinin vajinal muayeneye göre üstün olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre, 18-28. haftalarda servikal uzunluk ≤ 25 mm (10. persantil) ise ≤ 35 hafta doğum riski 6.5 kat, ≤ 32 hafta doğum riski 7.7 kat artarken; preterm doğum öyküsü olan olgularda ise 35 haftadan önce preterm doğum riski 24. haftada servikal uzunluk ≤ 25 mm ise %31, 26-35 mm ise %16, ≥ 36 mm ise %8 olarak hesaplanmıştır.

II. Uterus Kontraksiyonları

Bunlar hastanın algıladığı ve tokodinamometride saptanan kontraksiyonlar olmak üzere iki başlıkta incelenebilirler.

Hastanın Algıladığı Kontraksiyonlar: Uterus aktivitesi preterm eylemin gelişeceği hastaları belirlemede önemli bir belirteçtir. Uterusun iki tip kontraktıl aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Birincisi, yüksek frekans, düşük amplitüdü; diğeri, yüksek amplitüdü, daha uzun aralarla oluşan dalga formlarıdır (Braxton Hicks kontraksiyonları). Bu tip dalgaların frekansı, gestasyonel yaş arttıkça artar. Braxton

Hicks kontraksiyonlarının özelliği düzensiz, ağrısız olması ve güçlerinin 10-15 mmHg arasında değişmesidir. Preterm doğuma yol açmazlar.

Tokodinamometri: Hastalar tokodinamometri ile gösterilebilen kontraksiyonların %15'ini ayırt edebilir. Hastanın artan uterus aktivitesini anlaması preterm doğumun önceden tahmin edilmesi yeterli görünmemesinden dolayı preterm doğum riskini erken belirlemede duyarlı olan tokodinamometri önerilebilir. Tokodinamometrinin ayaktan tedavi edilebilen hastalarda kullanılabilmesine rağmen tüm gebeleri görüntülemek için ekonomik değildir. Bunun da ötesinde daha önceki çalışmalar tokodinamometrinin preterm eylemin önceden tahmin edilmesinde etkili olmasına karşılık preterm doğumda etkili olmadığını göstermiştir(117,156,168).

III. Vajinal Kanama

Vajinal kanama preterm doğum öncesinde yaygın olarak görülür. Bir çalışmada, ilk trimesterde kanaması olan gebelerde preterm doğum riskinin arttığı gösterilmiştir(169). Bu çalışma vajinal kanamanın doğum açısından göreceli olarak düşük duyarlılık fakat yüksek pozitif prediktif değer taşıdığını göstermiştir.

IV. Fetal Davranış Durumundaki Değişiklikler

Fetal biyofizik parametrelerden fetal solunum hareketlerinin gebelik prognozunu belirlemede önemli olduğu ileri sürülmüştür. Fetal solunum hareketleri bulunan gebelerin %92'sinde gebelik 7 günden fazla sürmüş, fetal solunum hareketleri saptanmayanların %76.8'inde gebelik 48 saat içinde sonuçlanmıştır(156).

Besinger ve ark.'ları (170), servikal değişikliği ve artmış uterus kontraksiyonları olan 50 kadında sonografik olarak fetal solunum hareketlerini gözlemlemişlerdir. Preterm doğum öncesinde fetal solunum hareketlerinin izlenmemesinin 48 saat içinde preterm doğumun başlayacağını göstermesinin sensitivitesi %96, spesifitesi %80, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %87 ve %94 olarak saptanmıştır.

2.4. Spontan Gebelik Kayıpları

Spontan gebelik kayıpları, mekanik yada farmakolojik girişim olmaksızın gebeliğin 20. haftadan önce sonlanmasını ifade etmek için kullanılan bir terimdir.

1977 yılında dünya sağlık örgütü (WHO), gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter alarak yeni bir abortus tanımı getirmiştir. Bu tanıma göre, 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha az embriyo veya fetus ve eklerinin, tamamının yada bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir(118). Bazı Avrupa ülkelerinde bu sınır 1000 gramdır.

Abortus nedeniyle olan vajinal kanamalar birinci ve ikinci trimesterde olan kanamalar arasında ilk sırayı almaktadır. Abortuslar kanama yapması dışında neden olduğu obstetrik komplikasyonlar sebebiyle de önemli bir patolojidir.

Spontan abortusların çoğu embriyonun ölümünden sonraki 1 – 3 haftalarda 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 serviks açılır. Gebelik ürünü dışarı atılır(171).

Gebelik kesesi içerisinde sıvı ve masere embriyo görülür. Embriyo görülmezse buna blighted ovum (anembriyonik gebelik) denir. Gebelik ürünü uzun süre dışarı atılmamışsa etrafındaki kan pıhtıları organize olarak noduler kırmızı kitle oluşur, buna karneoz moll, kan molü veya breus molü denir. Amnion sıvısının rezorpsiyonu sonucu kompresyona ve rezorpsiyona uğramış fetusa fetus papyraceus denir. Tüm abortus meteryallerinin histolojik incelenmesinde plental villuslarda dejenerasyon görülmüştür(172).

2.4.1. Oluş Zamanına Göre Abortuslar

I.Subklinik Abortus (Belirlenemeyen Abortus): Klinik olarak tespit edilmeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin mevcudiyeti bilinen olgulardaki, zamanında yada birkaç gün geciken menstruel kanama ile oluşan abortuslardır(172).

II.Erken Abortuslar: 12. gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslardır. Bunların en az yarısına kromozomal anomaliler neden olmaktadır.

III.Geç Abortuslar: 13- 20. gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslardır(173).

2.4.2. Oluş Şekline Göre Abortuslar

I.Spontan Abortuslar: Hiçbir zorlama veya girişim (cerahi yada medikal) olmaksızın gebeliğin 20. gebelik haftasından önce sonlanmasıdır.

II.Zorlanmış (Provoke, İnduced) Abortuslar: Bu grup kendi arasında 2 alt guruba ayrılır.

a) Terapötik Abortuslar: Bir gebelik olgusu annenin veya fetusun sağlığını tehdit ederek veya her ikisine de olumsuz etkiler yaparak seyir gösteriyorsa, bu tür olguların 20. gebelik haftasından önce zorunlu bir şekilde sonlandırılmasıdır.

b) İstemli (Kriminal,Elektif) Abortuslar: Ortada anne ve fetus açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır. Ülkemizde 1983 yılında çıkarılmış 2827 sayılı kanun ile 10.gebelik haftasına kadar olan gebelikler istenmediği takdirde yasal tahliye yapılabilir.

2.4.3. Tamamlanmış Şekline Göre Abortuslar

I.Komplet abortuslar: Embriyo veya fetus ve eklerinin tamamen uterus kavitesi dışına atılmasıdır. Tedavide uterin kavite keskin küretilerle kontrol edilmelidir.

II.İnkomplet abortuslar: Embriyo veya fetus ve eklerinin bir kısmının uterus kavitesi dışına atılıp, bir kısmının ise kavitede kaldığı durumdur. Doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Tedavi uterin kavitenin boşaltılmasıdır(174).

2.4.4. Klinik Seyrine Göre Abortuslar

- 1)Abortus imminens (Düşük tehdidi)
- 2)Abortus incipiens(Önlenemeyen düşük)
- 3)Missed abortuslar
- 4)Habituel abortuslar
- 5)Septik abortuslar

I.Abortus İmminens (Düşük tehdidi): Gebeliklerin %25'inde görülür. Kanama genellikle azdır ve pelvik ağrı şeklinde görülen hafif bir ağrı ile birlikte. Pelvik muayenede serviks kapalı ve silinmemiştir. Düşen doku ve membran rüptürü yoktur. Uterus beklenen haftasına uygun büyüklüktedir(175). Abortus imminens vakalarının %50'si düşükle sonlanır. Gebeliği devam edenlerde konjenital anomali riskinde artış bildirilmemiştir. Ancak preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalitede artmış risk bulunmuştur(176). Tedavi konservatiftir. Hasta yatak istirahatine alınır. Gerekirse sedatize edilir. Koitus ve ağır fizik aktiviteden kaçınma önerilir. İzole korpus luteum yetmezliği dışındaki nadir olgular dışında progesteron preparatı vermemek gerekir. Bu olgularda da kanama başlamadan tedaviye başlanmalıdır. Abortus tehditi olan D negatif kadınlar anti D immünglobulin almalıdırlar.

II.Abortus İncipiens (Önlenemeyen düşük): Abortus imminens semptomları olan, servikal yetmezliği olmayan gebede internal servikal os'un dilate olması ile meydana gelir. Kanama fazladır. Amnion zarı yırtılmıştır ve pelvik ağrı vardır(177). Bu koşullarda abortus hemen hemen kesindir.

III.Missed Abortus (Ölü düşük): İntrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak fetusun uterus kavitesi dışına atılmaması in utero olarak kalması durumudur.Çoğu kez kahverengi vajinal akıntı vardır. Ultrasonografide fetal viabilite saptanmaz ve takiplerde B-hCG artmaz. Tedavi uterin kavitenin keskin küretle boşaltılmasıdır. Ciddi koagülasyon defekti ve kanama görülebilir(178).

IV.Habitüel Abortuslar (Rekürren abortuslar, tekrarlayan düşükler): Geleneksel olarak son menstruasyon tarihinden itibaren 20. gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş 3 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Tekrarlayan gebelik kayıpları yaklaşık olarak her 300 gebelikte bir görülür. Ancak gebelik kaybından önce fetal kalp aktivitesi saptanmışsa, kadının yaşı 35'ten fazla ise veya çiftin gebelik elde etmede zorluğu varsa iki spontan abortusun sonrasında gebelik kaybı için klinik araştırmaya başlanmalıdır. Tekrarlayan erken gebelik kaybı nedenleri olarak; İmmunolojik faktörler % 20-50 , endokrin faktörler %17-20 ,

anatomik faktörler %12-16 , genetik faktörler %3.5-5 , enfeksiyöz faktörler 0.5-5 , diğer faktörler(trombotik faktörler , çevresel faktörler, erkek faktörü v.s) %10 olarak sıralanabilir.Tam bir değerlendirmeden sonra bile vakaların yaklaşık yarısında olası bir neden bulunamaz(179).

V.Septik Abortus: Genellikle kontamine cisimle düşük yaptırma girişimi sonucunda ortaya çıkan yüksek ateş, pis kokulu kanlı akıntı, karın ağrısı ve uterin hassasiyetle kendini gösteren bir tablodur. Yaygın bir enfeksiyon tablosu vardır. Metrit olağan bir sonuçtur ancak parametrit, peritonit, endokardit ve septisemi de oluşabilir.

Ajan patojen çoğu kez E.coli, diğer enterik gram (-) bakterilerdir. B hemolitik streptokoklar, anerobik ajanlar, bacteriodes, stafilokoklar ve clostridiumlardır. Clostridium perfringens gibi şiddetli hemolitik egzotoksini olan bir ajan mevcutsa böbrek yetmezliği hemen hemen tüm olgularda ortaya çıkar. Yerleşmiş bir septik abortus tablosunda ciddi hipotansiyon, oligüri, anüri, hemoliz, DIC, paradoksik hipotermi ve lökopeni görülebilir.

Tedavide temel prensip uterusu boşaltmak ve şokla mücadele etmek, agresif olarak parenteral antibiyotik tedavisine başlamaktır. Eğer enfekte doku alınamiyorsa adneksiyal veya myometriyal abse oluşumu varsa histerektomi ve salpingooferektomi yapmak gerekebilir.

2.4.5. İnsidans

İnsan üreme sisteminin çok önemli bir özelliği yüksek kayıp oranıyla çalışan bir sistem olmasıdır. Klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin yaklaşık olarak %12-15'si 4 ile 20. gebelik haftaları arasında spontan abortus ile sonlanır. Ne var ki klinik olarak fark edilen ve fark edilmeyen gebelikleri de hesaba kattığımızda, gerçek erken gebelik kaybı oranları yaşa bağlı olarak 2 ile 4 kat daha fazladır. Hassas insan koryonik gonadotropin (hCG) kitlerinin kullanıldığı çalışmalarda implantasyondan sonraki gebelik kayıplarının gerçek oranı % 31 olarak bulunmuştur(174).

Çeşitli çalışmalar spontan abortus oranlarının önceki obstetrik öykü ile değiştiğini göstermiştir(180,181). İlk gebelikleri elektif olarak sonlandırılan ve son gebeliği başarılı bir gebelik olan kadınların spontan abortus riski nispeten düşüktür (%4-6). Aksine, önceki gebeliği kayıp ile sonuçlanan kadınların gelecek

gebeliklerindeki düşük riski (%19-24) çok daha fazladır. Klinik olarak fark edilmiş iki kaybı takip eden gebelikteki abortus riski %24, üç kayıptan sonra %30, 4 kayıptan sonra %40-50 olarak hesaplanmıştır(174). Bu bilgiler tekrarlayan gebelik kayıpları ve tedavisi hakkında klinik çalışma yapmayı güçleştirir. Çünkü, önerilen herhangi bir tedavi girişiminin etkinliğini gösterebilmek için, çok geniş hasta gruplarında çalışma yapmak gerekir(171).

Geçmişteki obstetrik öyküsünden bağımsız olarak, klinik olarak tanınmış spontan gebelik kaybı riski yaşla birlikte artmaktadır.30 yaşın altındaki kadınlarda risk %7-15 iken, 40 yaş sonrası kadınlarda risk %34-52 dir(182,183). Aynı durum paternal yaş açısından karşılaştırıldığında, insidansı 20 yaş altında %12 iken 40 yaş üzerinde %20 'e yükselmektedir.

2.4.6. Erken Gebelik Kayıplarında Etyolojisi

Etyolojik faktörleri başlıca üç grupta toplayabiliriz.

- 1) Embriyoya (fetusa) ait faktörler
- 2) Maternal faktörler
- 3) Paternal faktörler

1) Fetusa Ait Faktörler

İlk 6–8 haftadaki spontan abortusların %50-80'inde fetüse ait bir 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 edilebilmektedir. Malformasyonu olan fetüsler geç gebelik haftalarında bile olsa uterus dışına atılmaya eğilimlidir(82,173).

a) 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(184,185).

b) 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(186).

I. 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 sıklıdır). 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 ayrılamaması). 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 döllenmesidir. Burada plasentada hidropik dejenerasyon (molar değişim) görülür. Bu olay anne yaşından bağımsızdır. Ancak kromozom bozukluklarının nasıl abortusa yol açtığı henüz kesin bilinmemektedir. Mitozun bazen durumu bozduğu iddia edilmektedir. Embriyo, trofoblast ve desidua hızla artan hücre kitlesinin nükleik asidinin yapımında gerekli olan maddelerin (folik asit eksikliği, protein eksikliği, vitamin B-12 vb) eksikliğine neden olduğu ileri sürülmüştür(187).

II. Gen Bozuklukları:

İzole bir mutasyon ya da poligenik (birden fazla sayıda genin beraberce bozuk olması) faktörler kromozom yapısını değiştirmeden genetik bozukluğuna yol açabilirler (öplid bozukluk). Bu durum daha geç haftalarda düşük yapar ve maternal yaş arttıkça risk artar(186).

c) Fetal Anoksi

Annenin böbrek hastalıkları ve hipertansiyonu, dekolman, sirkumvallat plasenta, plasenta previa, molar hastalık ve plasentanın enfeksiyonlan plasenta

sirkülasyonunu bozarak fetal anoksiye yol açarlar. Umbilikal kordonda meydana gelen düğümler ani fetal kayıplara neden olur. Annenin kalp, akciğer hastalıkları ve ciddi anemisi fetal anoksi yaratır(173).

d) Fetal Anemi

Rh uyumsuzluğu; anemi ve kalp yetmezliği yaratarak 2. trimesterde düşüğe neden olabilir(178).

2) Anneye Ait Faktörler

Anneye ait faktörler daha ziyade birinci trimester sonu ile ikinci trimester abortuslarına sebep olur.

a) Maternal Enfeksiyonlar

İnfeksiyonlar gebelik kayıplarının potansiyel sebepleri arasında yer almakla beraber çok tartışmalı bir konudur. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği'ne (ACOG) göre enfeksiyonlar erken gebelik kayıplarının nadir nedenlerinden birisidir(188). Enfeksiyöz organizmaların gebelik kaybına yol açmasında mekanizmalar halen belirsizdir. Olası mekanizmalar;

1. Bazı virüslerin doğrudan fetusu ve plasentayı infekte ederek, villus enfeksiyonu ve doku hasarı ile gebelik kaybına yol açtığı düşünülmektedir

2. Transplental yolla korion ve amnion sıvısına geçen enfeksiyöz ajanlar, korioamnionit tablosu oluşturmakta, açığa çıkan prostaglandinler uterin kontraksiyonlara neden olmakta ve bunun sonucunda abortus oluşmaktadır.

3. Patolojik organizmalara karşı oluşan immun yanıt gebelik kaybı ile ilişkili olabilir.

4. Başka bir teori ise fetusun otoimmün olarak reddini önleyen mekanizmanın enfekte olmuş plasentanın tanınmasını ve enfeksiyondan temizlenmesini önleyerek patojen mikro organizmanın engellenmeden çoğalmasını sağlayabilir

Birkaç özel enfeksiyon araştırma konusu olmuştur. Örneğin Brucella abortus ve Campylobacter fetus, sığırlarda gebelik kaybı nedeni iken, insanlarda neden değildirler(189).

Mikoplazmaların abortus yapan kadınlarda daha fazla bulunması abortus yapabilecekleri iddiasına yol açmıştır. Quinn ve ark.'ları (190) alt genital trakta

yerleşmiş, mycoplasma hominis ve ureoplasma urealiticumun gebelik kaybındaki rolünü destekleyen serolojik kanıtlar sunmuştur. Buna karşın Temmerman ve ark.'ları (191) genital mikoplazma ile spontan gebelik kaybı arsında hiçbir ilişki saptamamıştır, fakat gebelik kaybının bağımsız olarak maternal HIV-1 antikoruyla, maternal sifilis seroreaktivitesiyle ve vajinanın B grubu streptokoklarla kolonizasyonu ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir. Tersine, Van Benthem ve ark.'ları (192) HIV ile infekte olmadan önce ve olduktan sonra, kadınlarda spontan gebelik kaybı riskinin aynı olduğunu bildirmişlerdir.

Akut sistemik enfeksiyonlar spontan abortusa yol açabilir. Listeria, vibrio, salmonella ile olan enfeksiyonlarda abortus oluşabileceği iddia edilir. TORCHES (Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes tip 2, Sifiliz) akut enfeksiyonları ilk trimesterde geçirilirse abortusa yol açabilirler. Akut enfeksiyonu tanıma kriteri; infektif ajana karşı spesifik immünglobulin M' nin (Rubella IgM, CMV İgM...) uygun gebelik haftasında kordon kanında yüksek olarak saptanmasıdır. Annenin aktif enfeksiyon geçirdiğinin gösterilmesi için anne kanında IgM'in titrasyonunun arttığı gösterilmesi gerekmektedir(193).

Chlamydia'nın abortus yapabileceği bilinmektedir. Wilkowska ve ark.'ları (194) yapmış oldukları çalışmada 1 kez spontan abortus yapan olgular (grup I) ile 2 ya da daha çok abortus yapan olgular (grup II); gebeliği son trimesterde olan, abortus öyküsü olmayan gebe olgular (kontrol) ile karşılaştırmış. I.Grupta istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere her iki abortus grubunda Chlamydia trachomatis pozitifliği kontrol grubundan fazla olarak bulmuşlardır.

Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda yapılan bir çalışmada annede enfeksiyona karşı abartılmış immün cevabı yansıtan anti-chlamydia antikorlarının prevalansının yüksek bulunması üzerine ileri sürülmüş, fakat daha sonra yapılan başka bir prospektif çalışmada anti-chlamydia antikorlar ve tekrarlayan düşükler arasında bir ilişki bulunamamıştır(12).

Nassaji ve ark.'ları (195) yapmış oldukları çalışmada abortus yapan kadınlarda brucella seropozitivitesinin normal gebeliği olan kadınlardan daha fazla olmadığını belirtmişlerdir.

Son zamanlarda düşük riski ile bakteriyel vajinozis arasında bir ilişki ortaya çıkmıştır. Yapılan bir büyük çalışmada, gestasyonun 14. haftasından önce yapılan

prenatal ziyarette bakteriyel vajinozis tanısı 20. gestasyonel haftadan önce 5 kat artmış bir gebelik kaybı riski ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka geniş çalışmada ise bakteriyel vajinozisin erken gebelik kaybını göstermediği, 13. gestasyonel haftadan sonra gebelik kaybında makul bir risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur(196-197).

Ayrıca pyelit, apandisit gibi bazı akut enfeksiyonlar genel septisemi ve yüksek ateş yaparak uterus aktivitesini artırarak, abortusa neden olabilirler.

b) Anatomik Anomaliler

Kaviteyi bozan konjenital müllerien anomaliler, submüköz ve intramural myomlar, nadiren retrofleks uterus gibi uterin malpozisyonlar, geçirilmiş operasyonlar sonucu uterus duvarında oluşan skar dokusu, uterin sineşiler, özellikle ikinci trimester kayıpları açısından anatomik veya servikal yetmezlik gibi faktörler abortusa neden olabilirler(198).

c) Sistemik Hastalıklar

Hipertiroidizm, hipotiroidizm, diabetes mellitus gibi endokrin bozukluklar, kardiovasküler ve renal hipertansif hastalıklar, SLE gibi bağ dokusu hastalıkları abortusa neden olabilir. Protein ve vitamin eksikliklerine yol açan beslenme bozuklukları da sorumlu faktörlerdendir(173,199).

d) Toksik ve Çevresel Faktörler

Birçok çalışma sigara içimi ve düşük riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmalar genel olarak sigara içmenin doza bağımlı bir şekilde spontan düşük riskini artırdığı sonucunu destekliyor; sigara içmenin yan etkileri 10 sigara/gün kadar az sigara içenlerde belirgin hale geliyor. Sorumlu mekanizmalar belli değil fakat sigara dumanındaki nikotin, karbondioksit, siyanür dahil bazı maddelerin vasokonstriktif ve antimetabolik etkileri plasental yetmezliğe yol açabilir(200,201).

Gebeliğin ilk 8 haftasında, sık alkol kullanımı hem spontan abortus, hem de fetal anomalilere neden olabilir(202). Kline ve ark.'ları (203) abortus riskinin içmeyenlerle karşılaştırıldığında haftada iki defa alkol içen kadınlarda iki katına, her gün alkol alan kadınlarda 3 katına çıktığı bildirilmiştir. 546 kişi ile yapılan prospektif bir çalışmada; gebelik süresince düşük düzeyde alkol tüketiminin anlamlı abortus riski ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir(204).

Hepsi olmamakla birlikte, maternal kafein tüketimi ile düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çoğu çalışma ağır kafein tüketiminin (günde 300mgdan fazla- 3

fincan kahveye eş değer), spontan düşük riskinde hafif (2 kattan az) bir artış ile ilişkili olduğunu bulmuştur(205,206).

Anestetik gazlar, perkloretilen (kuru temizleme solventi) ve başka organik solventler, ağır metallere maruziyet (civa, kurşun), düşüklere yol açmakla ilişkilendirilmiştir(207). Video gösterim terminalleri ve eşlik eden elektromanyetik alanlara maruz kalma abortus riskini attırmamaktadır(208). İsoetretinoin kesinlikle yükselmiş spontan düşük insidansı ile ilişkilidir(209).

8 ile 15.haftalar arası embriyonun en fazla radyasyon kaynaklı mental retardasyona açık olduğu zamandır. Son kanıtlar ışığında, 5 rad'ın altında bir radyasyon dozunda malformasyon, büyüme kısıtlılığı veya düşük açısından artmış bir fetal risk yoktur. Brent'e göre 20 rad değerinin altında radyasyona maruz kalan gebe popülasyonunda büyük konjenital malformasyonlarda artış görülmeyecektir. Tek bir teşhis amaçlı X ışını işleminden dolayı fetusun radyasyona maruz kalmış olması terapötik bir abortus için endikasyon değildir. Tek başına hiçbir teşhis amaçlı işlem gelişmekle olan fetus veya embriyonun iyi halini anlamlı düzeyde tehdit edecek kadar radyasyon yayamaz(173,210,211).

e) Travma ve Laparotomi

Özellikle ikinci trimesterde gebe uterusu penetran ve künt travmalar, elektrik şoklar olası abortus nedenleridir(173). Bazı cerrahi girişimlerde korpus gravidarumun bozulması ile abortus meydana gelebilir. İlk trimester içinde yapılan laparotomide %30 oranında abortus olduğu bildirilmektedir. Daha ileri haftalarda abortus oranı hızla düşmekte ve 16. hafta civarında %4 olmaktadır(82,173).

f) İmmunolojik Faktörler

Fetus immünojeniktir ve gebeliğin 12. haftasında fetal HLA klas-II antijenleri belirirler. Gebeliğin oluşması ve güvenle sürmesi, aslında fetal ve paternal antijenlere karşı immün tepkisizliği değil, tam tersine maternal bir immün tepkinin doğmasını gerekli kılmaktadır. İmmün tolerans sistemi yetersiz olan olgularda fetusun immunolojik olarak reddedilir. Sorumlu immunolojik mekanizma gebeliğin sonlandığı devreye bağlı olarak olarak değişir. Preimplantasyon döneminde ve implantasyonun sonuna kadar (13.gün) hücrel immün mekanizma erken abortuslardan sorumludur. Kan grubu uyumsuzluklarında özellikle ABO, Rh, Kelly ve subgrup uyumsuzlukları abortusa neden olur. Yine anne ve babanın MHC

(özellikle HLA klas-II ve HLA-B antijenleri) yakınlığı ne kadar fazla ise implantasyon şansı o kadar azalmakta ve spontan düşüklerin sayısı artmaktadır. Bu kadınlar, babanın MHC antijenleri (lenfositleri) ile aşılandıkları takdirde, anti-paternal antikolar oluşmakta ve düşükler önlenmektedir(212).

3) 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.

Sperm anomalilerinin veya paternal kromozom anomalilerinin abortuslarda artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca spermlerdeki DNA azlığının abortusa neden olabileceği belirtilmektedir. Bugüne kadar spontan gebelik kayıpları ile açık seçik ilişkisi konmuş tek paternal faktör spermatik kromozomal translokasyondur(213).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmadaki olgular 10.08.2010 tarih ve 142 sayılı Etik Kurul kararı alındıktan sonra aydınlatılmış onamları alınarak 01.09.2010 ile 01.04.2011 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran gebeler arasından seçildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Grup I' e preterm eylem ve/veya pEMR tanısı alan 55 gebe dahil edildi. Preterm eylem; ≥ 20 ile < 37 . gebelik haftasında olan, uterus aktivitesinde artış (20 dakikada 4 kontraksiyon varlığı) bulunan, servikste en az 1-2 cm açıklık ve/veya %80 incelmeye olan olgular, < 37 gebelik haftasında kuru spekulum muayenesi ile amniyon sıvısının gelişi gözlenenler pEMR kabul edilip çalışmaya alındı.

Grup II' e önceki gebeliği ve/veya gebelikleri spontan abortus ile sonlanan ve hiç yaşayan çocuk doğurmamış olan 51 gebe dahil edildi.

Kontrol grubu olarak da, polikliniğimize gebelik kontrol muayenesine gelen >37 . gebelik haftasındaki, mevcut gebeliği ve varsa önceki gebeliklerinde gebeliği sürecinde preterm eylem yada abortusla sonuçlanan gebeliği olmayan 51 gebe (Grup III) dahil edildi.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen olgularda mayene esnasında servisit ya da vajinit tespit edilenler ile mevcut gebeliğinde önceden vajinit geçirme öyküsü olanlar not edildi. Servikal konjesyon, kızarıklık ve kırılgenlikle beraber endoservikal kanaldan bol mukopürülan akıntısı olanlar, bunun yanında servikal ödemi bulunanlar servisit olarak kabul edildi. Vulvada yanma, kaşıntı, duyarlılık artışı ile birlikte anormal vajinal akıntı, vajina duvarlarında hiperemi, muayenede hassasiyeti olanlar vajinit kabul edildi. Bu şikayetler ile mevcut gebeliğinde doktora başvurup vajinal suppozituar kullananlar da not edildi.

Uterin anomali ve/veya trombofili nedeni ile abortus yapan olgular ile preklampsi/eklampsi nedeni ile gebeliği preterm sonlandırılan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerde aşağıdaki parametreler değerlendirildi.

- Yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan durumu
- Boy, kilo, VKİ (kg/m²)
- Eğitim durumu, evlilik sayıları
- Pelvik muayene bulguları (servikal açıklık, silinme, amniyon mayi drenajı varlığı, kanama, servisit, vajinit varlığı)
- Sigara içimi,
- Varsa önceki gebeliklerin obstetrik öyküsü (abortus, preterm, komplikasyonsuz gebelik)
- Medikal hastalıklar (Diabetes mellitus, hipertansiyon, hipo-hipertiroidi)
- Chlamydia trachomatis prevalansı (PCR ve DFA ile)

3.2. Örnek Alınması

Kriterlere uygun olan olgulardan steril spekulum muayenesi ile örnekler alındı. Örnek alınmadan önce steril gazlı bez ile servikal girişteki mukus ve akıntı temizlendi. Ardından steril sürüntü çubuğu endoservikal kanala kolumnar epitel seviyesine dek itilip birkaç kez rotasyon hareketi yaptırıldı. Olguların servikal örnekleri alınırken mümkün olduğunca çok sayıda kolumnar epitelyum hücresi içermesine dikkat edildi. Vajinal yüzeye dokunmadan sürüntü çubuğu geri çekildi. Her olgudan bu yöntem ile DFA ve PCR çalışılması için ikişer sürüntü örneği alındı.

DFA çalışılması için teflon lam üzerindeki çukur alanı kaplayacak şekilde sürüntü çubuğu cam slaytta yuvarlandı ve ileri geri hareket ettirildi. Örnek havada kurutuldu, sonra 5 dakika metanolla fikse edildi ve çalışılmak üzere Mikrobiyoloji Anabilim Dalı seroloji ve PCR laboratuvarına gönderildi.

PCR çalışılması için alınan örnek PCR kitinin içerisinden çıkan steril sürüntü çubuğu ile alındı ve kitin içindeki tüpe konulup çalışılmak üzere Mikrobiyoloji Anabilim Dalı seroloji ve PCR laboratuvarına gönderildi.

Örnekler iki farklı yöntem kullanılarak değerlendirildi. PCR tekniğinde kullanılan inhibitör etkene bağlı yalancı negatifler olabileceği göz önüne alınarak DFA testi de çalışma kapsamına alındı. Rutin tanıda en çok kullanılan bu iki

yöntemden herhangi biri ile sonuç pozitif saptanması durumunda olgu Chlamydia trachomatis yönünden pozitif kabul edildi.

3.3. Chlamydia trachomatis Direk Floresan Antikor Yöntemi

Bu lamalar çalışılana kadar karanlık ortamda -20 °C’de saklandı. Çalışma yapılırken fikse edilmiş örnek ve pozitif kontrol slaydına 25µl chlamydia cell reagenti eklendi ve çukur alan kaplandı. Slaytlar 37 °C’de 30 dakika nemli ortamda inkübe edildi. Slaytların kurumamasına özen gösterildi. 1 dakika PBS (phosphate buffer saline) banyosunda yıkandı ve dokunun bulunduğu kuyu etrafındaki nem nazikçe silindi. Slayt çukuruna bir damla RMF (mounting sıvısı) eklendi. Damlanın üstüne lamel yerleştirildi ve hava kabarcıkları uzaklaştırıldı. Floresan mikroskop kullanılarak x1000’lik büyütmede immersiyon yağıyla örneğin tamamı incelendi. Değerlendirme aşamasında örneğin en az 10 kolumnar epitelyum içermesine dikkat edildi. Chlamydial organizma içermeyen fakat en az 10 kolumnar hücre içeren (intakt veya parçalanmış) örnekler negatif olarak raporlandı. Ekstraselüler elementer cisimler olarak nokta şeklinde, düzgün sınırlı disk yapısında parlak elma yeşil floresan yapılar araştırıldı (300nm). Ayrıca retiküler cisim varlığı da değerlendirildi. Retiküler cisimler elementer cisimlerden 2-3 kat daha büyük, tam floresan veren ya da ortası siyah etrafında floresan halosu olan yapılar olarak görüldü. Örnekte bulunan elementer cismin boyut ve görünümünü karşılaştırmak için kontrol slaydı kullanıldı. En az 10 chlamydial cismin görüldüğü örnekler pozitif olarak kabul edildi.

3.4. Chlamydia trachomatis Real-Time PCR Yöntemi

1) Bakteriyel DNA Ekstraksiyonu

Bakteriyel DNA ekstraksiyonu Mag Attract Virus Mini M48 kitleri (QIAGEN) kullanılarak BioRobot M48 otomatize sisteminde (QIAGEN) yapıldı.

- Reagentlerin hazırlanması:

Buffer AW2: 66ml buffer AW2 içine 160 ml etanol (%96-100lük) eklendi.

Buffer AW1: 27 ml buffer AW1 içine 35 ml etanol (%96-100lük) eklendi.

Proteaz: +4°C saklanan liyofilize haldeki proteaz içine 5,5 ml proteaz resüspansiyon buffer eklendi.

Carrier RNA: Liyofilize haldeki carrier RNA içine 1350 µl buffer AVE eklendi.

- Reagent panelinde üreticilerin önerileri doğrultusunda kit içinde belirtildiği şekilde uygun kuyucuklara belirtilen miktarda reagentler eklendi.

Rea L 4: 32 ml Etanol (%96-100lük)

Rea L 3: Boş

Rea L 2: 53 ml AW2

Rea L 1: 28,2 ml İsoopropanol Alkol

Rea S 6: 15,5 ml Buffer AVE

Rea S 5: Boş

Rea S 4: 27 ml Buffer AW1

Rea S 3: 22.1ml buffer AL+152 µl hazırlanan carrier RNA

Rea S 2: Hazırlanan proteazdan 5.1 ml

Rea S 1: 2.6 ml MagAttract süspansiyon

- Hazırlanan reagent container uygun panele yerleştirildi.

- Uygun panele pipet uçları yerleştirildi.

- İnternal kontrolün hazırlanması

IC 20 µl

Carrier RNA 1 µl

Buffer AVE 39 µl

Hazırlanan karışım örnek hazırlama pleytlerinin 6. Kuyucuğuna 60 µl eklendi. Örnek hazırlama pleytleri uygun panele yerleştirildi.

- 1.5 ml'lik mikrotüplere transport medium içinde gelen sürüntü örneklerinden 400 µl kondu.

- Cihazda örnek 400 µl, elusion volume 100 µl olacak şekilde 48 örnek için ayarlandı.

- Üreticinin önerileri doğrultusunda kit prosedürüne uygun şekilde cihaz çalıştırıldı ve elution buffer içinde DNA elde edildi.

2) Chlamydia trachomatis Real-Time PCR Uygulaması

C. trachomatis Real Time PCR uygulaması üreticilerin önerileri doğrultusunda Artus *C. trachomatis* Plus RG PCR kit (QIAGEN Gmgb, D-40724

,Hamburg) kullanılarak Rotor-Gene 6000 series (Corbett-Research, Australia) otomatize sisteminde yapıldı.

- *C. trachomatis* RG master mix içine 26µl magnezyum kondu. Bu karışımdan 15µl hasta sayısı, pozitif ve negatif kontrol tüp sayısı kadar PCR tüplerine dağıtıldı.

- Kit içindeki negatif kontrole 100 µl internal kontrol eklendi. Bu karışımdan 10 µl alınarak 15µl master mix içeren PCR tüplerine kondu.

- Kit içindeki pozitif kontrole 20µl internal kontrol eklendi. Bu karışımdan 10 µl alınarak 15µl master mix içeren PCR tüplerine kondu.

- 15µl master mix içeren tüplerin üzerine çalışma gruplarından elde edilen DNA örneklerinden 10 µl kondu.

- Tüpler Rotor-Gene 6000 series (Corbett-Research, Australia) cihazına yerleştirildi.

- Cihazda yüklü olan Rotor-Gene 6000 Series Software sürüm 1.7 yazılım programında *C. trachomatis* programı seçilerek işlem başlatıldı. Bu program yardımıyla üreticinin önerileri doğrultusunda sonuçlar değerlendirildi.

Bu programa göre;

Başlangıç	95°C	1 dk	} 45 siklus
Siklusler	95°C	11 sn	
	60°C	20 sn (Annealing JOE + FAM)	
	72°C	20 sn	

Polimeraz zincir reaksiyonu sırasında hedef bölge FAM ile internal kontrol JOE ile boyanır. Bilgiler siklusun 55 derecelik anında toplanır.

Bu sikluslar sırasında cihaz tüp içindeki fluoresan boyalardan FAM artışını ekrana bir eğri şeklinde yansıtır. Bu eğri yardımıyla cihaz otomatik olarak miktar tayinini kopya/ml düzeyinde belirler.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS 15'de değerlendirildi. Sürekli değişkenler için Shapiro-Wilk normality test uygulandı. İki grup karşılaştırılmaları için Poisson Oran testi kullanıldı. Üç grup karşılaştırılması için Kruskal-Wallis test uygulandı. Farklılık gösteren değişkenler için Dunn's çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Belirtici

istatistik olarak medyan ve çeyrek (%25_ %75) değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson exact kıkare, düzeltilmiş exact kıkare ve Fisher exact kıkare testi uygulandı. $P < 0.05$ olasılık değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

01.09.2010 ile 01.04.2011 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve kriterlere uygun olan 157 hasta çalışmaya dahil edildi.

Grup I (Preterm eylem ve/veya EMR grubu) de 55 hasta, Grup II (Abortus grubu) de 51 hasta, Grup III (Kontrol grubu) de ise 51 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu hastalardan; Grup I de 4 tanesi 20 yaş altında, 39 tanesi 21-34 yaş arasında, 12 tanesi 35 yaş üzerinde; Grup II de 1 tanesi 20yaş altında, 39 tanesi 21-34 yaş arasında, 11 tanesi 35 yaş üzerinde; Grup III de 2 tanesi 20 yaş altında, 40 tanesi 21-34 yaş arasında, 9 tanesi 35 yaş üzerindekiydi.

Grup I de ilk gebeliğinde başvuran 23 (%41.8), ikinci gebeliğinde başvuran 18 (%32.7), üçüncü ve daha sonraki gebeliğinde başvuran 14 (%25.5) olgu vardı. Grup II de ilk gebeliğinde başvuran olgu yoktu. İkinci gebeliğinde başvuran 29 (%56.9), üçüncü ve daha sonraki gebeliğinde başvuran 22 (%43.1) olgu vardı. Grup III de ilk gebeliğinde başvuran 21 (%41.2), ikinci gebeliğinde başvuran 20 (%39.2), üçüncü ve daha sonraki gebeliğinde başvuran 10 (%19.6) olgu vardı.

Grup I de daha önce hiç doğum yapmamış 27 gebe (49.1), bir kez doğum yapmış 16 gebe (%29.1), iki kez doğum yapmış 8 gebe (%14.5) ve üç veya daha fazla doğum yapmış 4 gebe (%7.3) mevcuttu. Grup II de daha önce hiç doğum yapmamış 48 gebe (94.1), bir kez doğum yapmış 2 gebe (%3.9.1), iki kez doğum yapmış 1 gebe (%2.0) mevcuttu. Grup III de daha önce hiç doğum yapmamış 21 gebe (41.2), bir kez doğum yapmış 20 gebe (%39.2), iki kez doğum yapmış 8 gebe (%15.7) ve üç veya daha fazla doğum yapmış 2 gebe (%3.9) mevcuttu.

Grup I de daha önce abortus yapmamış 47 gebe (%85.5), bir kez abortusu olan 8 gebe (%14.5) vardı, iki veya daha fazla abortus yapmış gebe yoktu. Grup II de daha önce bir kez abortus yapmış 30 gebe (%58.8), iki kez abortus yapmış 16 gebe (%31.4), üç veya daha fazla abortusu olan 5 gebe (%9.8) mevcuttu. Daha önce abortus yapmamış gebeler Grup II e dahil edilmedi. Grup III deki gebelerin daha önce abortusu yoktu.

Grup I de 28 hastanın (%50.9) yaşayan çocuğu yokken, 15 hastanın (%27.3) bir, 10 hastanın (%18.2) iki, 2 hastanın (%3.6) üçveya daha fazla sayıda yaşayan çocuğu vardı. Grup II de ki 51 hastanın (%100) hiçbirinin yaşayan çocuğu yoktu.

Grup III de 21 hastanın (%41.2) yaşıyan çocuğu yokken, 20 hastanın (%39.2) bir, 8 hastanın (%15.7) iki, 2 hastanın da (%3.9) üç yaşıyan çocuğu vardı. (Tablo 4.1)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan Grup I de 12 gebe (%21.8) 29 hafta 6 günden daha küçük gebelik haftasında idi. 24 gebe (%43.6) 30 hafta ile 34 hafta 6 gün arasında, 19 gebe de (%34.5) 35 hafta üzerinde idi. Grup II de 44 gebe (%86.3) 29 hafta 6 günden daha küçük gebelik haftasında idi. 3 gebe (%5.9) 30 hafta ile 34 hafta 6 gün arasında, 4 gebe de (%7.8) 35 hafta üzerinde idi. Grup III deki tüm gebeler 37 hafta veya daha büyük gebelik haftasında idi .

Hastalardan Grup I de median boy 160cm (155-165) , Grup II de median boy 160cm (155-163.7), Grup III de median boy 160cm (155-165) olarak izlendi. Median kilonun Grup I de 67kg (60-73), Grup II de 64kg (56-70.7) ve Grup III de 69kg olduğu görüldü. Kontrol grubuna göre abortus grubunda kilonun daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p<0.05$). Grup I de median BMI 26.3 (24.1-28.7), Grup II de 24.9 (22.5-28.6), Grup III de 27 (24.4-29) olarak bulundu. (Tablo 4.2)

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin gruplara göre dağılımı

Demografik özellikler	Preterm + EMR		Abortus		Kontrol		p
	n=55	%	n=51	%	n=51	%	
Yaş (yıl)							
≤20	4	7,3	1	1,9	2	3,9	0,728
21-34	39	70,9	39	76,5	40	78,5	
≥35	12	21,8	11	21,6	9	17,6	
Gravida(n)							
1	23	41,8	0	0	21	41,2	<0,001
2	18	32,7	29	56,9	20	39,2	
>3	14	25,5	22	43,1	10	19,6	
Parite (n)							
0	27	49,1	48	94,1	21	41,2	<0,001
1	16	29,1	2	3,9	20	39,2	
2	8	14,5	0	0	8	15,7	
>3	4	7,3	1	2	2	3,9	
Abortus (n)							
0	47	85,5	0	0	51	100	<0,001
1	8	14,5	30	58,8	0	0	
2	0	0	16	31,4	0	0	
>3	0	0	5	9,8	0	0	
Yaşayan (n)							
0	28	50,9	51	100	21	41,2	<0,001
1	15	27,3	0	0	20	39,2	
2	10	18,2	0	0	8	15,7	
>3	2	3,6	0	0	2	3,9	

Tablo 4.2. Gruplarda boy, kilo ve BMI dağılımı

Gruplar	Medyan (%25_%75)	p
Kilo (kg)		
Preterm + EMR	67 (60_73)	0.043
Abortus	64 (56_70.7)	
Kontrol	69 (62_75) *	
VKİ (kg/m²)		
Preterm + EMR	26.3 (24.1_28.7)	0.060
Abortus	24.9 (22.5_28.6)	
Kontrol	27 (24.4_29.6)	
Boy (cm)		
Preterm + EMR	160 (155_165)	0.627
Abortus	160 (155_163.7)	
Kontrol	160 (155_165)	

Kilo’da Abortus grubu ile Kontrol grubu arası fark vardır ($p<0.05^*$). Abortus yapan olguların kilolarının daha düşük olduğu izlendi ancak VKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

Gruplar öğrenim durumu açısından karşılaştırıldığında; Grup I de 13 gebe (%23.6) ilköğretim mezunu, 26 gebe (%47.3) lise mezunu, 16 gebe (%29.1) yüksek öğretim mezunudur. Grup II de 11 gebe (%21.6) ilköğretim mezunu, 30 gebe (%58.8) lise mezunu, 10 gebe (%19.6) yüksek öğretim mezunudur. Grup III de 9 gebe (%17.6) ilköğretim mezunu, 22 gebe (%43.1) lise mezunu, 20 gebe (%39.2) yüksek öğretim mezunudur.

Gruplar gebelik döneminde sigara kullanımı açısından irdelendiğinde Grup I de 5 hasta (%9.1), Grup II de 5 hasta (%9.8) ve Grup III de 2 hasta (%3.9) mevcut gebeliklerinde sigara kullandıkları öğrenilmiştir.

Grup I de 28 gebe (%50.9) ev hanımı iken 27 gebe (%49.1) çalışan idi. Grup II de 26 gebe (%51) ev hanımı, 25 gebe (%49) çalışan idi. Grup III de 19 gebe (%37.3) ev hanımı, 32 gebe (%62.7) çalışan idi.

Grup I deki tüm gebelerin ilk evliliği iken, Grup II de 1 gebe (%2) ve Grup III de de 1 gebenin (%2) ikinci evliliği olduğu öğrenildi.(Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Grupların eğitim durumu, sigara kullanımı, meslek ve evlilik sayısı açısından karşılaştırması

Demografik özellikler	PRETERM + EMR		ABORTUS		KONTROL		p
	n=55	%	n=51	%	n=51	%	
Eğitim durumu							0,277
Yok	0	0	0	0	0	0	
İlköğretim	13	23,6	11	21,6	9	17,6	
Lise	26	47,3	30	58,8	22	43,1	
üniversite	16	29,1	10	19,6	20	39,2	
Gebelikte sigara kullanımı							0,5
Yok	50	90,9	46	90,2	49	96,1	
Var	5	9,1	5	9,8	2	3,9	
Meslek							0,09
Ev hanımı	28	50.9	26	51	19	37.3	
Çalışan	27	49.1	25	49	32	62.7	
Evlilik Sayısı							0,5
1	55	100	50	98	50	98	
2	0	0	1	2	1	2	

Grup I de tip 1 Diabetus Mellitus (DM) tanısı olan 1 gebe (%1.8), gestasyonel Diabetus Mellitus (GDM) olan 9 gebe (%16.4), DM u olmayan 45 gebe (%81.8) vardı. Grup II de tip 1 DM i olan 2 gebe (%3.9), GDM olan 1 gebe (%2) ve DM olmayan 48 gebe(%94.1) vardı. Grup III de ise tip 1 DM olan 1 (%2), GDM olan 13 (%25.5) ve DM olmayan 37 hasta (%72.5) vardı.

Gruplarda hiçbir hastada kronik hipertansiyon (HT) yoktu. Grup I de 5 hastada (%9.1), Grup II de 1 hastada (%2) ve Grup III de 1 hastada (%2) gestasyonel HT vardı. Preeklampsi ya da eklampsi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Grup I de 4 gebede (%7.3), Grup II de 5 gebede (%9.8) ve Grup III de 1 gebede (%2) hipotiroidi mevcuttu ve bu nedenle tedavi almakta idi.

Tablo 4.4. Gruplarda DM, Gestasyonel HT ve hipotiroidisi olan hastaların dağılımı

Medikal hastalıklar	PRETERM + EMR		ABORTUS		KONTROL		p
	n=55	%	n=51	%	n=51	%	
Diabetus Mellitus							
Tip 1 DM	1	1.8	2	3.9	1	2	0.13
Gestasyonel DM	9	16.4	1	2.0	13	25.5	
Gestasyonel HT	5	9.1	1	2	1	2	0.126
Hipotiroidi	4	7.3	5	9.8	1	2	0.3

Hastalardan muayenede servisit tespit edilen; Grup I de 8 gebe (%14.5), Grup II de 7 gebe (%13.7) ve Grup III de 4 gebe (%7.8) vardı. Mevcut gebeliğinde vajinal enfeksiyon öyküsü olan veya muayenede vajinit tespit edilen hasta sayısı Grup I de 8 (%14.5), Grup II de 4 (%7.8) ve Grup III de 2 (%3.9) idi.

Çalışmaya dahil edilen 157 gebe içerisinde PCR sonucu pozitif gelen 2 olguya (%1.27), negatif gelen 155 olguya (%98.73) rastlandı.

Bu gebelerden PCR (+) olan 1 hasta (%50) 20 yaş altında, diğeri 21-34 yaş arasında idi. PCR (-) olan 6 hasta (%3.9) 20 yaş altında, 117 hasta (%75.5) 21-34 yaş arasında ve 32 hasta (%20.6) 35 yaş üzerinde idi.

PCR (+) olan 1 gebenin mevcut gebeliği ilk gebeliği iken, diğeri gebenin ikinci gebeliği idi. PCR (-) olan olgulardan 43 tane gebenin (%27.7) mevcut gebelik ilk gebeliği, 66 gebenin (%42.6) ikinci gebeliği ve 46 gebenin de (%29.7) üçüncü ve daha sonraki gebelikleri idi.

PCR (+) olan 1 gebe daha önce hiç doğum yapmamışken diğeri gebe bir kez doğum yapmıştı. PCR (-) gebeler içinde daha önce hiç doğum yapmayan 95 gebe (%61.3), bir kez doğum yapan 37 gebe (%23.9), iki kez doğum yapan 16 gebe (%10.3) ve üç veya daha fazla doğum yapan 7 gebe (%4.5) mevcuttu.

PCR (+) olan iki hastanın da önceden geçirilmiş abortusu yoktu. PCR (-) grupta 96 hastanın (%61.9) abortusu yokken, 38 hastanın (%24.5) bir abortusu, 16 hastanın (%10.3) iki abortusu, 5 tanesinin de (%3.2) üç ve daha fazla abortusu mevcuttu.

PCR (+) hastalardan birinin yaşayan çocuğu yokken diğeri bir yaşayan çocuğu vardı. PCR (-) olgulardan 99 tanesinin (%63.9) yaşayan çocuğu yoktu. 34 tanesinin (%21.9) bir, 18 tanesinin (%11.6) iki, 4 tanesinin de (%2.6) üç ve daha fazla yaşayan çocuğu vardı.

Eğitim durumlarına bakıldığında PCR (+) olan iki gebe de lise mezunu idi. PCR (-) gebelerin 33 tanesi (%21.3) ilköğretim, 76 tanesi (%49) lise, 46 tanesi de (29.7) üniversite mezunu idi.

Sigara kullanımına bakıldığında PCR (+) olan gebelerden biri mevcut gebeliğinde sigara kullanırken, diğeri kullanmadığı öğrenildi. PCR (-) olan gebelerin 11 tanesinin (%7.1) gebe iken sigara kullandığı, 144 gebenin (%92.9) ise kullanmadığı öğrenildi.

PCR (+) olan bir gebe ev hanımı iken diğeri gebe çalışmakta idi. PCR (-) olan gebelerden 72 tanesi (%46.5) ev hanımı, 83 tanesi (%53.5) çalışan idi. (Tablo 4.5)

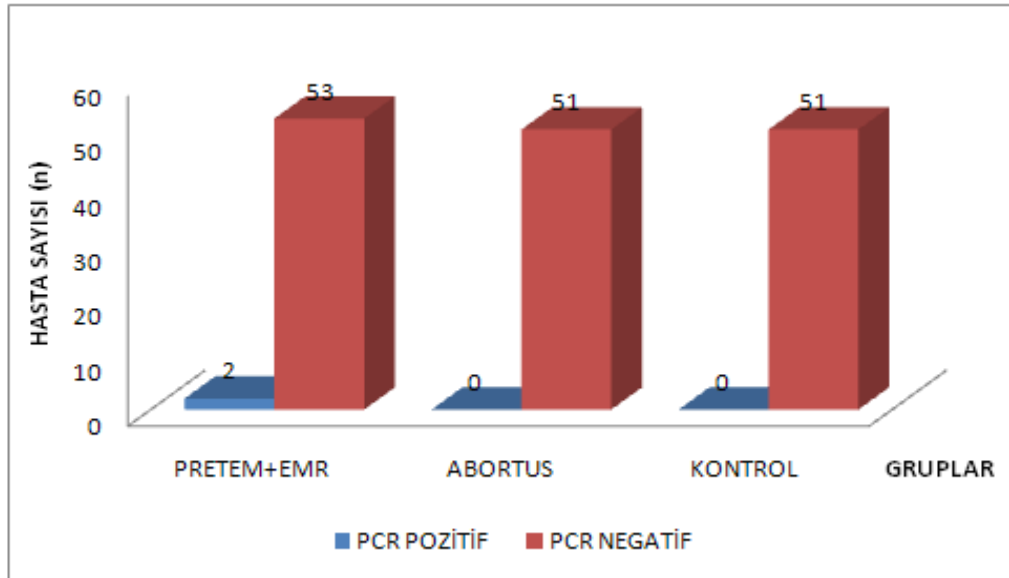
Tablo 4.5. Demografik özelliklerin PCR sonuçlarına göre dağılımı

Demografik veriler	PCR (+)		PCR (-)		p
	n	%	n	%	
Yaş (Yıl)					
≤20	1	50	6	3,9	0,08
21-34	1	50	117	75,5	
≥35	0	0	32	20,6	
Gravida (n)					
1	1	50	43	27,7	0,748
2	1	50	66	42,6	
>3	0	0	46	29,7	
Parite (n)					
0	1	50	95	61,3	1,000
1	1	50	37	23,9	
2	0	0	16	10,3	
>3	0	0	7	4,5	
Abortus (n)					
0	2	100	96	61,9	0,696
1	0	0	38	24,5	
2	0	0	16	10,3	
>3	0	0	5	3,2	
Yaşayan (n)					
0	1	50	99	63,9	1,000
1	1	50	34	21,9	
2	0	0	18	11,6	
>3	0	0	4	2,6	
Eğitim durumu					
Yok	0	0	0	0	0,497
İlköğretim	0	0	33	21,3	
Lise	2	100	76	49	
Üniversite	0	0	46	29,7	
Gebelikte sigara kullanımı					
Yok	1	50	144	92,9	0,147
Var	1	50	11	7,1	
Meslek					
Ev hanımı	1	50	72	46,5	1,0
Çalışan	1	50	83	53,5	

Gruplarda Chlamydia trachomatis PCR sonuçlarına bakıldığında; yalnızca Grup I de 2 hastada (%3.6) pozitiflik izlenirken, Grup II ve III de hiç pozitif sonuca rastlanmadı.(p=0.329)

Tablo 4.6. Preterm + EMR, Abortus ve Kontrol gruplarında Chlamydia trachomatis PCR sonuçları

Gruplar	PCR (+)		PCR (-)		p
	n	%	n	%	
PRETERM + EMR	2	3,6	53	96,4	0,329
ABORTUS	0	0	51	100	
KONTROL	0	0	51	100	



Şekil 4.1. Preterm + EMR, Abortus ve Kontrol gruplarında Chlamydia trachomatis PCR sonuçları

Preterm + EMR grubu ile kontrol grubuna PCR sonuçları açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamadı. Ancak iki tane pozitif sonucun ikisinin de preterm grubunda olması istatistiksel olarak anlam oluşturmaya da PCR pozitifliği için anlamlıdır.(Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Preterm + EMR grubu ile Kontrol grubunun PCR sonuçları

Gruplar	PCR (+)	PCR (-)	p
Preterm + EMR	2	53	0,496
Kontrol	0	51	

Abortus grubu ve kontrol grubunda PCR pozitif sonuç olmadığından istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı.

Çalışmaya dahil edilen 157 gebe içerisinde; mevcut gebeliğinde vajinal enfeksiyon geçirme öyküsü olan veya muayene esnasında vajinit tespit edilen 14 gebenin (%8.9) 2 tanesinde (%14.3) alınan örnek sonucu Chlamydia PCR (+) olarak saptandı. Vajinal enfeksiyon saptanmayan 143 gebede (%91.1) ise sonuçlar negatif olarak geldi. (p=0.007) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Muayenede vajinal enfeksiyon varlığı veya öyküsü olan ve olmayan gebelerde PCR sonuçları

Muayenede vajinal enfeksiyon varlığı veya öyküsü	PCR (+)	PCR (-)	p
Var	2	12	0,007
Yok	0	143	

Pelvik muayene sırasında servisit bulguları olan 19 gebe (%12.1) saptandı. Bunlardan 2 tanesinde (%10.5) PCR (+) sonuç saptanırken; servisit bulgularına rastlanılmayan 138 gebenin (%87.9) hiçbirinde PCR (+) sonuca rastlanmadı. (p=0.014) (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Muayenede servisit bulguları olan ve olmayan gebelerin PCR sonuçları

Muayenede servisit bulguları	PCR (+)	PCR (-)	p
Var	2	17	0,014
Yok	0	138	

Çalışmaya dahil edilen 157 gebenin DFA sonuçlarına bakıldığında; 13 tanesinde (%8.3) DFA sonucu pozitif, 144 tanesinde (%91.7) ise negatif olarak bulundu.

DFA (+) olan 1 hasta (%7.7) 20 yaş altında, 8 hasta (%61.6) 21-34 yaş arasında, 4 hasta (% 30.7) 35 yaş üzerinde idi. DFA (-) olan 6 hasta (%4.2) 20 yaş altında, 110 hasta (%76.3) 21-34 yaş arasında, 28 hasta (% 19.5) 35 yaş üzerinde idi.

DFA (+) olan 3 hastanın (%23.1) mevcut gebelikleri ilk gebelikleri iken, 5 hastanın (%38.5) ikinci gebeliği, 5 hastanın da (%38.5) üç ve daha sonraki gebelikleri idi. DFA (-) olan 41 hastanın (%28.5) ilk gebelikleri, 62 hastanın (%43.1) ikinci gebelikleri, 41 hastanın (%28.5) da üç ve daha sonraki gebelikleri idi.

Daha önce hiç doğum yapmamış olan DFA (+) grupta 3 olgu (%23.1), bir kez doğum yapan 6 olgu (%46.2), iki doğum yapan 3 gebe (%23.1), üç ve daha fazla kez doğum yapan ise 1 olgu (%7.7) vardı. DFA (-) olanlarda hiç doğum yapmamış olan 93 gebe (%64.6), bir kez doğum yapan 32 olgu (%22.2), iki doğum yapan 13 gebe (%9), üç ve daha fazla kez doğum yapan ise 6 olgu (%4.2) mevcuttu.

DFA (+) olanlarda 11 gebenin (%84.6) daha önceden abortusu yokken, 2 tanesinin (%15.4) bir kez abortusu vardı. DFA (-) olanlarda 87 gebenin (%60.4) hiç abortusu yoktu.36 gebenin (%25) bir kez, 16 gebenin (%11.1) iki kez, 5 gebenin de (%3.5) üç ve daha çok kez abortusu vardı.

Hiç yaşayan çocuğu olmayan DFA (+) olanlarda 3 gebe (%23.1), bir yaşayanı olan 6 gebe (%46.2), iki yaşayanı olan 3 gebe (%23.1),üç ve daha çok yaşayanı olan 1 gebe (%7.7) mevcuttu. DFA (-) olanlarda hiç yaşayan çocuğu olmayan 97 olgu

(%67.4), bir yaşayarı olan 29 gebe (%20.1), iki yaşayarı olan 15 (%10.4), üç ve daha fazla yaşayarı olan 3 gebe (%2.1) vardı.

DFA (+) olanların 4 tanesi (%30.8) ilköğretim mezunu, 6 tanesi (%46.2) lise mezunu ve 3 tanesi (%23.1) üniversite mezunu idi. DFA (-) olanlarda 29 gebe (%20.1) ilköğretim mezunu, 72 gebe (%50) lise mezunu, 43 gebe (%29.9) üniversite mezunu idi.

Gebelikte sigara kullanımı DFA (+) olan 2 gebede (%15.4) ve DFA (-) olan 10 gebede (%6.9) mevcuttu.

DFA (+) olan 8 gebe (%61.5) ev hanımı, 5 gebe (%38.5) çalışan idi. DFA (-) olanlarda ise 65 gebe (%45.1) ev hanımı, 79 gebe (%54.9) çalışandı. (Tablo 4.10)

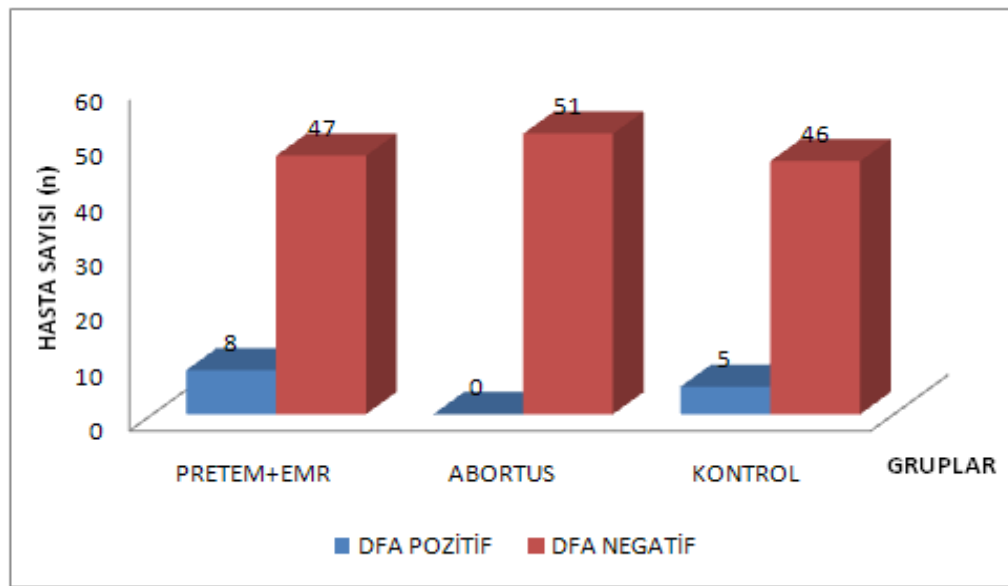
Tablo 4.10. Demografik özelliklerin DFA sonuçlarına göre dağılımı

Demografik özellikler	DFA (+)		DFA (-)		P
	n	%	n	%	
Yaş (yıl)					
<=20	1	7,7	6	4,2	0,52
21-34	8	61,6	110	76,3	
>=35	4	30,7	28	19,5	
Gravida (n)					
1	3	23,1	41	28,5	0,813
2	5	38,5	62	43,1	
>3	5	38,5	41	28,5	
Parite (n)					
0	3	23,1	93	64,6	0,031
1	6	46,2	32	22,2	
2	3	23,1	13	9	
>3	1	7,7	6	4,2	
Abortus (n)					
0	11	84,6	87	60,4	0,272
1	2	15,4	36	25	
2	0	0	16	11,1	
>3	0	0	5	3,5	
Yaşayan (n)					
0	3	23,1	97	67,4	0,033
1	6	46,2	29	20,1	
2	3	23,1	15	10,4	
>3	1	7,7	3	2,1	
Eğitim durumu					
Yok	0	0	0	0	0,644
İlköğretim	4	30,8	29	20,1	
Lise	6	46,2	72	50	
üniversite	3	23,1	43	29,9	
Gebelikte sigara kullanımı					
Yok	11	84,6	134	93,1	0,260
Var	2	15,4	10	6,9	
Meslek					
Ev hanımı	8	61,5	65	45,1	0,385
Çalışan	5	38,5	79	54,9	

Gruplarda Chlamydia trachomatis DFA sonuçlarına bakıldığında; Grup I de 8 gebede (%14.5), Grup III de 5 gebede (%9.8) pozitiflik izlenirken, Grup II de hiç pozitif sonuca rastlanılmadı.(p=0.02)

Tablo 4.11. Preterm + EMR, Abortus ve Kontrol gruplarında Chlamydia trachomatis DFA sonuçları

Gruplar	DFA (+)		DFA (-)		p
	n	%	n	%	
PRETERM + EMR	8	14,5	47	85,5	0,02
ABORTUS	0	0	51	100	
KONTROL	5	9,8	46	90,2	



Şekil 4.2. Preterm + EMR, Abortus ve Kontrol gruplarında Chlamydia trachomatis DFA sonuçları

Preterm + EMR grubu ile kontrol grubuna DFA sonuçları açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Ancak preterm grubunda yüzde olarak DFA pozitifliği daha fazla bulundu. Kontrol grubundaki hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.(Tablo 4.12)

Tablo 4.12. Preterm + EMR grubu ile Kontrol grubunun DFA pozitif sonuçları

Gruplar	N	Toplam	p
Pretem+EMR	8	55	0.051
Kontrol	5	51	

Abortus grubu ile kontrol grubuna DFA sonuçları açısından bakıldığında; abortus grubunda DFA pozitif sonuç izlenmedi. Kontrol grubunda 5 gebede (%9.8) pozitif sonuç tespit edildi. Abortus grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı. ($p=0.056$)

Tablo 4.13. Abortus grubu ile kontrol grubunun DFA sonuçları

Gruplar	DFA (+)	DFA (-)	p
Abortus	0	51	0,056
Kontrol	5	46	

Çalışmaya dahil edilen 157 gebe içerisinde; mevcut gebeliğinde önceden vajinal enfeksiyon geçiren veya muayene esnasında vajinit tespit edilen 14 gebenin (%8.9) 3 tanesinde (%21.4) alınan örnek sonucu Chlamydia DFA (+) olarak saptandı. Muayenede ya da öyküde vajinal enfeksiyon bulunmayan 143 gebenin (%91.1) ise 10 tanesinde (%7) DFA sonucu pozitif olarak bulundu. Vajinal enfeksiyon olanlar ile olmayanlar arasında DFA sonuçları açısından farklılık vardı. ($p<0.001$)

Tablo 4.14. Vajinal enfeksiyon olanlar ile olmayanların DFA (+) sonuçları

Vajinal Enfeksiyon	N	Toplam	p
Var	3	14	<0.001
Yok	10	143	

Pelvik muayene sırasında servisit bulguları olan 19 gebe (%12.1) saptandı. Bunlardan 9 tanesinde (%47.4) DFA (+) sonuç saptanırken; 10 tanesinde (%52.6) DFA sonucu negatif bulundu. Servisit bulgularına rastlanılmayan 138 gebenin (%87.9) 4 tanesinde DFA (+) sonuca rastlandı. ($p<0.001$) (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Servisit bulgusu olan ve olmayan hastaların DFA (+) sonuçları

Servisit	N	Toplam	p
Var	9	19	<0.001
Yok	4	138	

5. TARTIŞMA

Chlamydia trachomatis, hem kadın hem de erkekte cinsel temasla bulaşan hastalıkların en sık bakteriyel nedenidir(214). Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik seyrettiğinden *chlamydia* için rezervuar görevi görmektedir. Bu nedenle de hastalığın tanısında laboratuvar tanısı önem kazanmaktadır.

Chlamydia trachomatis tanısında kullanılan yöntemler sitoloji, hücre kültürü, antijen tayini yöntemleri (direkt fluoresan antikor testi = DFA), serolojik yöntemler ve moleküler biyoloji tanı testleri (nükleik asit amplifikasyon testleri = NAAT) şeklinde sınıflandırılabilir.

NAAT leri içerisinde en sık kullanılan PCR tekniği, yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesi nedeni ile hücre kültürü ve kültür dışı diğer testlere üstünlük göstermektedir. Hatta *C.Trachomatis* tanısında geçmişte gold standart olarak kabul edilen hücre kültürünün yerini günümüzde NAAT lerinin aldığı düşünülmektedir(215).

Chlamydia trachomatis tanısında kullanılan diğer bir yöntem olan antijen tayini yöntemleri (direkt fluoresan antikor testi = DFA) de duyarlılığı % 80-90, özgüllüğü % 98-99 olarak bildirilmektedir. Bu testin duyarlılığı değerlendirilirken kültür yöntemi referans olarak alınmıştır. Halbuki PCR gibi nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinin kültüre göre daha duyarlı olduğu göz önüne alınırsa DFA testinin duyarlılığı % 80-90 ın altına düşmektedir. Ayrıca enfeksiyon prevalansının düşük olduğu (<%5) populasyonlarda DFA testinin duyarlılığı ve özgüllüğü azalmaktadır. Böyle populasyonlarda nükleik asit amplifikasyon yöntemleri gibi daha duyarlı testlerin kullanılması önerilmektedir(216,217).

Bizim çalışmamızda olgulardan almış olduğumuz örneklerde PCR ve DFA tekniği ile *C.Trachomatis* varlığı araştırıldı. Hücre kültürü; maliyetinin yüksek olması, uygulanışının zor olması, donanımlı laboratuvar ve deneyimli ekibe gereksinim göstermesi nedeni ile yapılmadı.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık olarak 4.000.000 yeni *Chlamydia trachomatis* vakasının ortaya çıkması tahmin edilmektedir(218,219). *Chlamydia* en yüksek hızda adolesan bayanlarda ulaşmaktadır(218). 18-26 yaş arası 14322 şahıs üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında *chlamydia* prevalansı % 4.2 bulunmuştur(220). Yine aynı çalışmada en yüksek hız african

amerikan kadınlarına aitken (%14), kadınlarda prevalansın erkeklerden daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Literatürde gebe kadınlarda yapılan çalışmalarda ise *Chlamydia trachomatis* prevalansı oldukça değişkendir.

Bizim değerlendirmemizde çalışmaya alınan tüm gebeler dikkate alındığında PCR sonucuna göre prevalans % 1.2 (2/157), DFA sonucuna göre ise % 8.2 (13/157) olarak bulunmuştur. William ve ark.'ları (221) 2470 gebede ilki 16-24. gebelik haftaları arasında, ikincisi 24-30. haftalar arasında olmak üzere iki kez idrarda moleküler bir yöntem olan ligase chain reaction (LCR) ile *C.Trachomatis* taraması yapmışlardır. Her iki gebelik döneminde de *Chlamydia trachomatis* prevalansı % 10 olarak bulunmuştur.

Silveria ve ark.'ları (222) ise 2127 gebe üzerinde yaptıkları taramada *Chlamydia trachomatis* prevalansını % 4,7 olarak bulmuşlar ve *C.Trachomatis* tanısı ile preterm doğum arasında ilişki saptayamamışlardır. Benzer olarak Rours ve Duijts (223) 4055 gebeden idrar örneklerinde PCR yöntemi ile *C.Trachomatis* taramışlar ve prevalansı % 3,9 olarak bulmuşlardır. Karowicz ve ark.'ları (224) 2005-2007 yılları arasında preterm doğum tehditi nedeni ile hospitalize ettikleri 400 gebede yaptıkları taramada enzim immün assay (EIA) yöntemi ile *C.Trachomatis* pozitifliğine rastlamamışlardır.

Buna karşın Ramos ve Poletini (225) Brezilya' da 101 gebede servikal sekresyonda PCR ile *C.Trachomatis* prevalansını % 25,7 olarak bulmuşlar ve olası obstetrik ve neonatal komplikasyonları önleme için taramanın önemini vurgulamışlardır.

Türkiye' den Yaşar ve ark.'ları (226) doğumda anneden bebeğe *Chlamydia trachomatis* geçiş sıklığını saptamak amacı ile asemptomatik 56 gebeden aldıkları vajinal ve servikal örneklerin değerlendirilmesinde vajinal taşııcılığı % 10,7, servikal taşıyıcılığı da % 16,1 olarak bulmuşlardır. Kizirgil ve ark.'ları (227) Fırat Üniversitesine başvuran 149 gebe kadında ELISA yöntemi ile servikal *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu araştırdı. Hastalar genitoüriner belirti ve bulgularına göre gruplandırıldı. Semptomatik gebelerin % 16,8' inde, asemptomatik gebelerin ise % 5,6' sında *Chlamydia trachomatis* antijeni saptandı. Bütün gebelerde *Chlamydia trachomatis* antijeni bulunma oranı ise % 12,8 olarak saptandı.

Yavuz ve ark.'larının (228) Van yöresinde fertil ve infertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* prevalansını araştırdıkları bir çalışmada 58 infertil kadın ile 62 gebe olguyu incelemişler. İnfertil hastalardan serviksden ve laparoskopik olarak Fallop tüplerinden örnek alınmış. Gebelerden serviks ve sezaryen esnasında tüplerden örnek alınıp DFA yöntemi ile incelenmiş. İnfertil hastaların ikisinde serviks ve tüplerde, üçünde sadece serviksde, ikisinde de sadece tüplerde olmak üzere toplam yedisinde (% 12,06) antijen saptanırken; gebe kadınların tümü sadece serviksde olmak üzere dördünde (% 6,4) *Chlamydia Trachomatis* antijeni saptanmıştır. Kırıkkale Üniversitesi'nde yapılan bir başka çalışmada ise 75'i ilk trimesterde, 45'i ikinci trimester ve 26'sı da üçüncü trimesterde olan 146 gebe kadında ELİSA ile *C.Trachomatis*'e karşı oluşan anti-*Chlamydia* IgG, IgM ve IgA antikorları araştırıldı. Akut enfeksiyon göstergesi olarak değerlendirilen anti-*Chlamydia* IgM antikorları tüm gebelerin % 17,1'inde bulundu. Anti-*Chlamydia* IgM prevalansı, trimesterlar, yaş, gravida ve paritelere göre incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(229).

Son olarak Ankara'da yapılan bir çalışmada, yasal tahliye istemi ile başvuran 70 ilk trimester gebede servikal sürüntüde EIA yöntemi ile *Chlamydia trachomatis* lipopolisakkarit antijeni (LPS) varlığı araştırıldı. Bir gebede (% 1,4) *Chlamydia trachomatis* antijeni saptandı(230).

Chlamydia trachomatis prevalansındaki bu değişkenliği enfeksiyonun risk faktörlerine bakarak açıklamak mümkündür. Risk faktörleri arasında en önemlisi adölesan ya da genç erişkin olmadır. Buna ek olarak evli olmama, geçmişte cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsünün olması, bariyer kontraseptif metodların kullanılmaması, çok sayıda cinsel partnerin olması yer almaktadır.

Çalışmalardaki *Chlamydia trachomatis* prevalansındaki bu değişkenlik; çalışmaların yapıldığı etnik grupların farklılığına, bunların cinsel davranış şekilleri, enfeksiyonun tespiti için kullanılan tanı yöntemlerinin çeşitliliği ve bu yöntemlerin duyarlılıklarının birbirinden farklı olması, ülkemizde yeterince tarama programlarının gelişmemiş olması, hastaların büyük kısmının asemptomatik olması ve semptomatik hastaların etken gösterilmeksizin ampirik tedavi alıyor olmasına bağlanabilir.

Gebelerde Chlamydia trachomatis enfeksiyonu varlığı; preterm eylem, erken membran rüptürü, yenidoğanda düşük doğum ağırlığı, perinatal mortalite ve spontan abortus gibi kötü gebelik sonuçlarının görülme riskini artırdığı düşünülmektedir. Yine tedavi edilmemiş anneden doğan bebeklerin % 20-50 sinde konjonktivit, % 10-20 sinde de neonatal pnomoni gelişeceği tahmin edilmektedir(231,232).

Bizim çalışmamızda Preterm +/-EMR grubunda prevalans PCR tekniği ile % 3,6 (2/55), DFA tekniği ile de % 14,5 (8/55) olarak bulunmuştur. C.Trachomatis enfeksiyonu varlığı ile preterm eylem ya da EMR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak preterm grubundaki DFA pozitif sonuçların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark oluşturamaması olgu sayısının azlığına bağlanmıştır. Yine çalışmaya dahil edilen 157 gebe içerisinde PCR ile yapılan taramada pozitifliğin her ikisinin de Preterm grubunda olması PCR pozitifliği açısından anlamlı olarak yorumlanmıştır.

Kovacs ve ark.'ları (233) 6161 gebe üzerinde prospektif olarak yaptıkları çalışmada Chlamydia trachomatis sıklığını ve preterm doğumdaki rolünü araştırdılar. Servikal sürüntüde PCR ile antijen varlığının; düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü ve preterm eylem ile ilişkisini araştırdılar. Chlamydia trachomatis prevalansını % 5,74 olarak saptadılar. Chlamydia trachomatis varlığı ile düşük doğum ağırlığı ve erken membran rüptürü arasında anlamlı ilişki bulamazken; preterm eylem ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki buldular.

Blas ve Canchihuaman (234) yaptıkları çalışmada 851 Chlamydia trachomatis enfeksiyonu olan gebe ile 3404 tane enfeksiyon olmayan gebeyi gebelik sonuçları açısından retrospektif olarak incelediler.(Washington Üniversitesi'nde ilk antenatal visitte gebeler rutin olarak Chlamydia trachomatis açısından taramakta ve enfeksiyon tespit edilen gebe ve eşine de tedavi verilmektedir). Preterm doğum ve erken membran rüptürü ile enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptarken; düşük doğum ağırlığı ve infant ölümü ile ilişki bulmadılar. Bu nedenle preterm doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarını azaltılabileceğinden antenatal takipte rutin Chlamydia trachomatis taramasını önerdiler. Benzer olarak Rours ve Duijts de (235) Chlamydia trachomatis ile düşük doğum ağırlığı arasında herhangi bir ilişki bulamazken; 32 hafta öncesi preterm doğum (OR 4.35[95% CI: 1.3-15.2]) ve 35

hafta öncesi preterm doğum (OR 2.66 [95% CI 1.1, 6.5]) ile enfeksiyon varlığı arasında İlişki saptamışlardır.

Yine Rours ve ark.'larının (236) yaptığı bir başka çalışmada 32. gebelik haftasından önce doğum yapan gebelerin plasentalarında PCR ile C.Trachomatis araştırıldı. 304 olgunun dahil edildiği çalışmada 76 plasenta (% 25) materyalinde chlamydia tespit edildi. Histolojik olarak inflamasyon bulunan 123 plasentanın da 41 tanesinde (%54=41/76) C.Trachomatis vardı. Bu çalışmada C.Trachomatis ile plasental inflamasyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Öte yandan Karowicz ve ark.'ları (224) preterm doğum tehdidi nedeni ile hospitalize ettikleri 200' ü ikinci trimesterde ve 200' ü son trimesterde olan 400 gebede yaptıkları taramada servikal sürüntüde enzim immün assay (EIA) yöntemi ile C.Trachomatis pozitifliğine rastlamamışlardır. Bu gebelerden ilk grupta %2' si ve ikinci grupta da % 3' ü erken doğum yapmıştır.

Bizim çalışmamızda obstetrik öyküsünde spontan abortusu olan 51 gebe bulunmakta idi. Bu olgularda ne DFA ile ne de PCR ile Chlamydia trachomatis enfeksiyonuna rastlanmamıştır.

Literatürde spontan abortus etyolojisinde enfeksiyonların rolü tartışmalıdır. Brucella, Mikoplazma Hominis, Chlamydia trachomatis ve Listeria Monositogenes gibi bazı bakteriler; CMV, Rubella, HSV ve Parvovirüs gibi bazı virüsler ve bir parazit olan Toxoplasma Gondii düşük yapan ajanlar arasında geçse de abortus etyolojisinde enfeksiyonların rolü net değildir.

Wilkowska ve ark.'ları (194) yapmış olduğu çalışmada; tek spontan abortusu olan (Grup I) 76 kadın, 2 yada daha fazla abortusu olan (Grup II) 44 kadın ve kontrol grubu olarak da üçüncü trimesterde olan obstetrik komplikasyonu olmayan (Grup III) 46 gebe incelenmiştir. Olgularda servikal sürüntüde PCR ile Chlamydia trachomatis varlığı araştırılmıştır. Grup I de % 11.8, Grup II de % 9.1 ve Grup III de de % 2.2 oranında yakalanmıştır. Grup I ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır (p=0,029).

Dudkiewicz ve ark.'ları (237) spontan abortus yapmış 144 kadın üzerinde yaptıkları araştırmada servikal sürüntüde; C.Trachomatis (% 18.7), E. Coli (%9.2), Klebsiella (% 7.6) ve Staphylococcus haemolyticus (% 7.6) izole etmişlerdir ve C.Trachomatisin en sık izole edilen bakteriyel ajan olduğunu bulmuşlardır.

Choroszy-Krol ve ark.'ları (238) spontan abortus ile servikal Chlamydia enfeksiyonunun birlikteliğinin anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Abortusu olan kadınlarda yaptıkları çalışmada servikal sürüntüde DFA ile % 44.4 oranında C.Trachomatis saptarken; Zgorniak-Nowosielska ve ark.'ları da (239) yine abortus yapan kadınlarda fakat hücre kültür yöntemi ile % 23 oranında C.Trachomatis varlığını göstermişlerdir.

Kishore ve ark.'ları (240) rekürren spontan abortus ile Chlamydia Trachomatis arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Anatomik, endokrin, Rh uygunsuzluğu şüphesi ve kromozomal anomalisi olanları çalışma dışı bırakıp bunlar dışında rekürren abortus yapanları içeren bir çalışma grubu oluşturmuşlardır. Kontrol grubu olarak da ikinci üçüncü trimesterde olan gebeleri seçmişlerdir. Serum anti-CT Ig M pozitifliği rekürren spontan abortus grubunda % 46.5 iken kontrol grubunda % 13.8 olarak bulmuşlardır.($p<0.005$)

Rastogi ve ark.'larının (13) yapmış olduğu bir başka çalışmada 77 spontan abortus yapmış gebe ile 25 indüklenmiş abortus yapan gebenin endometrial küretaj materyallerinde EIA ile Chlamydia trachomatis aranmış. Spontan abortus yapanlarda % 15.6, diğer grupta % 4 oranında tespit edilmiş. Yine aynı gruplarda daha önce abortus yapmış olanlar ile ilk kez abortusu olan hastalarda oranlar % 18.1 ve % 16.1 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar Chlamydia trachomatis varlığının spontan abortus riskini gösterdiğini söyleyebilmek için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu vurgulamışlardır.

Öte yandan Sozio ve ark.'ları (14) çalışmalarında spontan abortus ile Chlamydia trachomatis enfeksiyonu arasında bir ilişki olmadığını bulmuşlardır. Chlamydia trachomatis idrarda LCR yöntemi ile taranmış ve abortus anamnezi olan grupta % 3.8 oranında tespit edilirken kontrol grubunda % 8.5 olarak bulunmuştur. Çin' de yapılan bir başka çalışmada Grup B Streptokok, Mycoplasma ve Chlamydia trachomatis kolonizasyonunun erken embriyonik ölüm ve spontan abortusda rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada da abortus yapan grupta % 8.11 Chlamydia trachomatis saptanırken kontrol grubunda % 8.06 oranında bulunmuştur. Sonuç olarak Mycoplasma' nın abortusda rolünün olabileceği ancak Grup B Streptokok ve Chlamydia trachomatis ile abortus arasında böyle bir ilişki bulamadıklarını vurgulamışlardır(241).

Yine abortus yapan ajanlar arasında gösterilen Brucella için yapılan bir çalışmada; 81 abortus yapmış kadın ile 105 komplikasyonsuz gebeliği olan kadın karşılaştırılmış. Kanda Brucella ya karşı oluşmuş Ig G ve M antikorları EIA yöntemi ile taranmış. Her iki grupta da Ig M pozitifliğine rastlanmazken; abortus grubunda Ig G pozitifliğine % 6.2 oranında, kontrol grubunda ise % 13.6 oranında rastlanmıştır. Spontan abortus ile Brucella seropozitivitesinin ilişkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır(195).

Bizim çalışmamızda kontrol grubu olarak oluşturulan komplikasyonsuz gebeliği olan 37 gebelik haftasını aşmış gebelerde DFA sonucuna göre C.Trachomatis prevalansı % 9.8 (5/51) olarak bulunurken, PCR ile pozitif sonuca rastlanmamıştır.

Chlamydia enfeksiyon klinik verdiğinde erkekte en sık üretrit ile karşımıza çıkarken kadında en sık servisit tablosunu oluşturmaktadır. Tedavi edilmemiş chlamydia servikal enfeksiyon varlığında yaklaşık % 30 oranında PID gelişmektedir (242). C.Trachomatis' in neden olduğu PID neticesinde de tubal infertilite riski oldukça artmaktadır (243).

Bizim çalışmamızda pelvik muayene ile servisit tanısı alan 19 gebe oldu. Bu hastalardan alınan servikal sürüntülerde 2 hastada PCR pozitif sonuca rastlanırken; servisiti olmayan 138 gebede hiç pozitif sonuca rastlanmadı (P=0.014). DFA sonucuna göre de 19 hastanın 9' unda DFA pozitif sonuç alınırken; 138 servisit olmayan gebenin sadece 4' ünde DFA ile antijen saptanmıştır (p<0.001) .

Yapmış olduğumuz çalışmada pelvik muayene ile vajinit tanısı alan veya mevcut gebeliğinde önceden vajinit geçirme öyküsü olan 14 gebe oldu. Bu hastalardan alınan servikal örneklerde DFA ile 3 hastada (p<0.001) ve PCR ile de 2 hastada (p=0.007) Chlamydia trachomatis antijeni tespit edilmiştir.

Ramos ve ark.'ları (225) gebe kadınlarda Chlamydia trachomatis servisit sıklığını saptamak için yaptıkları çalışmada servikal sürüntüde PCR ile % 25.7 oranında antijen saptamışlar ve gebelerde bu yüksek prevalanstan ötürü taramanın önemini vurgulamışlardır.

Gebe kadınlarda Chlamydia trachomatis enfeksiyonunun taranması ile ilgili CDC (244) ve United State Preventive Services Task Force (USPSTF) (245) önerileri şunlardır.

USPSTF 24 yaşında ve daha genç olan her gebenin taranmasını, 24 yaşından daha büyük olan gebelerin ise risk faktörü olduğunda taranmasını önermektedir. Risk faktörü olarak ise daha önce Chlamydia ya da diğer cinsel temasla bulaşan hastalık öyküsü olması, yeni ya da çoklu cinsel partnerinin olması ve gebenin hayat kadını olmasını tanımlamaktadır.

CDC ise yaş sınırı gözetmeksizin tüm gebelerin ilk prenatal visitte taranmasını, <25 yaş ya da yukarıda tanımlanan risk faktörü olanların; postnatal maternal komplikasyonları önleme ve yenidoğan enfeksiyonunu önleme için üçüncü trimesterde tekrar taranmasını, ilk taramada enfeksiyon tespit edilenlerin tedavi verildikten 3 hafta sonra tekrar taranmasını önermektedir.

Ülkemizde 2005 yılından itibaren Chlamydia trachomatis bildirim zorunlu hastalıklar kapsamına alınmıştır. Ancak tarama açısından bakılacak olursa gebeler için herhangi bir tarama programı bulunmamaktadır.

En önemli risk faktörü olarak gösterilen yaş açısından bakacak olursak; bizim çalışmamızda PCR ile enfeksiyonu tespit ettiğimiz iki hasta da sınır olarak kabul edilen 24 yaş altında idi. Ancak PCR sonucu negatif olanlarla karşılaştırmada istatistiksel bir anlam ifade etmiyordu ($p=0.08$). Yine DFA ile antijen saptanan 13 hastanın ise sadece ikisi 24 yaş altında idi. İnfeksiyon saptanmayanlar ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.5$).

Gebe kadınlarda yapılan bir başka çalışmada anti-Chlamydia Ig M 25 yaş altında % 13.2' sinde, 25 yaş ve üstündeki hastalarda ise % 18.5' inde pozitif bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (229).

Kovacs ve ark.'ları (233) ise preterm doğumda Chlamydia trachomatis rolünü araştırdıkları çalışmada; literatür ile uyumlu olarak 20 yaş altında enfeksiyon hızını % 18.4 olarak bulurken, 20 yaş üzerinde % 8.1 olarak bulmuşlardır ($p<0.05$).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda Chlamydia trachomatis enfeksiyon varlığı ile servisit ve vajinit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken; preterm eylem, EMR ve spontan abortus ile anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Tablo 5.1. Çeşitli ulusal ve uluslararası yayınlarda Chlamydia trachomatis prevalansının karşılaştırması

	Toplum	Çalışılan örnek	Teknik	Prevalans
William ve ark. (221)	Gebe 16-24 hf	İdrar	LCR	%10
	Gebe 24-34 hf			%10
Rours ve ark. (223)	Gebe	İdrar	PCR	%3.9
Korowich ve ark.(224)	Gebe	Serviks	EIA	0
Ramos ve ark.(225)	Gebe	Serviks	PCR	%25.7
Yasar ve ark.(226)	Gebe	Serviks	DFA	%16.1
		Vajen		%10.7
Kizirgil ve ark.(227)	Gebe semptom(+)	Serviks	ELISA	%16.8
	Gebe asemptomatik			%5.6
Yavuz ve ark.(228)	Gebe	Serviks	DFA	%6.4
	İnfertil			%12.6
Noyan ve ark.(229)	Gebe	Kan	ELISA	%17.1
Doğan ve ark.(230)	Gebe	Serviks	EIA	%1.4
Kovacs ve ark.(233)	Gebe	Serviks	PCR	%5.7
Yaltı ve ark.	Gebe (tüm popülasyon)	Serviks	PCR	%1.2
			DFA	%8.2
Rours ve ark.(236)	Preterm doğum yapan kadınlar	Plasenta	PCR	%25
Yaltı ve ark.	Preterm eylemi olan gebeler	Serviks	PCR	%3.6
			DFA	%14.5

Tablo 5.1. Çeşitli ulusal ve uluslararası yayınlarda Chlamydia trachomatis prevalansının karşılaştırması.(Devamı)

	Toplum	Çalışılan örnek	Teknik	Prevalans
Wilkowska ve ark.(194)	Tek abortus	Serviks	PCR	%11.8
	≥2 abortus			%9.1
	miad gebe			%2.2
Dudkiewicz ve ark.(237)	Abortus yapmış kadınlar	Serviks	EIA	%18.7
Choroszy ve ark.(238)	Abortus yapmış kadınlar	Serviks	DFA	%44.4
Zgorniak ve ark.(239)	Abortus yapmış kadınlar	Serviks	Hücre kültürü	%23
Kishore ve ark.(240)	Rekürren abortus yapmış kadınlar	Kan	ELISA	%46.5
	Gebe			%13.8
Rastogi ve ark.(13)	Spontan abortus	Küretaj materyali	EIA	%15.6
	İndüklenmiş abortus			%4
Sozio ve ark.(14)	Spontan abortus	İdrar	LCR	%3.8
	Kontrol			%8.5
Li YH ve ark.(241)	Spontan abortus	Küretaj materyali	EIA	%8.11
	İndüklenmiş abortus			%8.06
Yaltı ve ark.	Spontan abortusu olan gebe	Serviks	PCR	0
			DFA	0
	Miad gebe		PCR	0
			DFA	%9.8

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda gebe kadınlarda Chlamydia trachomatis prevalansı PCR sonucuna göre % 1.2, DFA sonucuna göre ise % 8.2 olarak bulunmuştur.
2. Çalışmamızda preterm eylem tanısı alan gebelerde prevalans PCR tekniği ile % 3.6, DFA tekniği ile de % 14.5 olarak bulunmuştur.
3. Çalışmamızda Chlamydia trachomatis enfeksiyon varlığı ile preterm eylem +/- EMR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Ancak günümüzde Chlamydia trachomatis tanısında PCR gold standart teknik olarak kabul edilmektedir. 157 gebe hasta ile yaptığımız çalışmamızda bu yöntem ile saptanan 2 tane pozitif sonucun her ikisinin de preterm hastalar olması, istatistiksel olarak fark oluşturamamış olsa da klinik olarak uyarıcıdır.

4. Çalışmamızda Chlamydia trachomatis enfeksiyon varlığı ile spontan abortus arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.
5. Çalışmamızda Chlamydia trachomatis ile servisit ve vajinit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
6. Literatürde Chlamydia trachomatis ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki çelişkilidir.

Preterm eylem, EMR ve spontan abortuslar ile Chlamydia trachomatis birlikteliğine dikkat çeken yayınlar olduğu gibi hiçbir ilişki gösteremeyen yayınlar da az değildir. Bizim çalışmamızda spontan abortuslar ile Chlamydia trachomatis birlikteliğine dair bir ilişki her iki tarama yöntemi ile de gösterilememiştir. Preterm eylemi olan gebelerde PCR yöntemi ile 2 hastada, DFA yöntemi ile de 8 hastada Chlamydia trachomatis saptanmıştır. Bulunan sonuçlar olgu sayısındaki yetersizlikten ötürü istatistiksel bir farklılık oluşturamamıştır ancak klinik olarak uyarıcı olabilir.

7. Chlamydia trachomatis cinsel yolla bulaşan hastalıkların en sık bakteriyel nedenidir.
8. Chlamydia trachomatis enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik geçer. Ancak pelvik inflamatuvar hastalık (PID), infertilite, kronik pelvik ağrı ve ektopik gebelik risklerini artırarak uzun dönemde kalıcı sekeller bırakır.
9. En önemli risk faktörleri yaş (≤ 24) ve çok eşlilik olan Chlamydia trachomatis enfeksiyonu; ülkemizde de cinsel aktivite yaşının düşmüş olması ve gençler

arasında çok sayıda cinsel partner varlığı nedeni ile gelecekteki fertilité açısından bir tehdit unsuru olarak görülmelidir.

10. Ülkemizde Chlamydia trachomatis 2005 yılında bildirim zorunlu hastalıklar kapsamına alınmıştır.
11. Ülkemizde gebe popülasyonda Chlamydia trachomatis taramasına yönelik ulusal bir rehber bulunmamaktadır.
12. USPSTF ve CDC' nin taramaya yönelik önerileri ise olası gebelik ve yenidoğan komplikasyonlarını önlemek için her gebenin taraması yönündedir.
13. Chlamydia hücre içi bakterileri olduğundan tanıda çeşitli zorluklar yaşanmaktadır.
14. Chlamydia tanısında geçmişte gold standart olarak görülen hücre kültürü yöntemi; bugün yerini daha hızlı, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip DFA ve PCR gibi yöntemlere bırakmıştır.
15. Chlamydia tanısında günümüzde gold standart teknik PCR olarak kabul edilmektedir.
16. Sonuç olarak Chlamydia varlığı ile preterm eylem, EMR ve spontan abortuslar gibi gebelik komplikasyonlarını ilişkilendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections: progress and problems. *J Infect Dis.* 1999;179:380-3.
2. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, Goeman J, Behets F, Batter V, Alary M, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS.* 1993 ;7(1):95-102.
3. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect.* 1999 ;75(1):3-17.
4. Macmillan S, Templeton A. Screening for Chlamydia trachomatis in subfertile women. *Hum Reprod.* 1999 ;14(12):3009-12.
5. Sharma K, Aggarwal A, Arora U. Seroprevalence of Chlamydia trachomatis in women with bad obstetric history and infertility. *Indian J Med Sci.* 2002 ;56(5):216-7.
6. Lawton B, Rose S, Bromhead C, Brown S, MacDonald J, Shepherd J. Rates of Chlamydia trachomatis testing and chlamydial infection in pregnant women. *N Z Med J.* 2004 ;117(1194):U889.
7. Bañuelos Pánuco CA, Deleón Rodríguez I, Hernández Méndez JT, Martínez Guzmán LA, Akle Fierro D, Miranda Murillo J, Reyes Maldonado E. Detection of Chlamydia trachomatis in pregnant women by the Papanicolaou technique, enzyme immunoassay and polymerase chain reaction. *Acta Cytol* 2000 ;44(2):114-23.
8. Hill LV, Luther ER, Young D, Pereira L, Embil JA. Prevalence of lower genital tract infections in pregnancy. *Sex Transm Dis* 1988 ;15(1):5-10.
9. Vonsée HJ, Stobberingh EE, Bouckaert PX, de Haan J, van Boven CP. Detection of Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in pregnant Dutch women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989 ;32(2):149-56.
10. Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003 ;349(25):2424-30.

11. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H. Risk factors for spontaneous abortion: a case-control study in France. *Hum Reprod* 1991;6(9):1332-7.
12. Paukku M, Tulppala M, Puolakkainen M, Anttila T, Paavonen J. Lack of association between serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999 ;72(3):427-30.
13. Rastogi S, Salhan S, Mittal A. Detection of *Chlamydia trachomatis* antigen in spontaneous abortions. Is this organism a primary or secondary indicator of risk? *Br J Biomed Sci* 2000;57(2):126-9.
14. Sozio J, Ness RB. Chlamydial lower genital tract infection and spontaneous abortion. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1998;6(1):8-12.
15. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Nakanishi T, Kumamoto Y, Suzumori K. Pregnancy outcome in recurrent aborters is not influenced by *Chlamydia* IgA and/or G. *Am J Reprod Immunol* 2005 ;53(1):50-3.
16. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, et al: The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ;183(3):662-8.
17. Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA, et al: Midpregnancy genitourinary tract infection with *Chlamydia trachomatis*: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ;194(2):493-500.
18. Baud D, Regan L, Greub G. Emerging role of *Chlamydia* and *Chlamydia*-like organisms in adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21(1):70-6.
19. Mikhova M, Ivanos S, Nikolov A, et al: Cervicovaginal infections during pregnancy as a risk factor for preterm delivery. *Akush Ginekol (Sofia)* 2007;46(9):27-31.
20. Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, Hawes SE. Pregnancy outcomes in women infected with *Chlamydia trachomatis*: a population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Infect* 2007 ;83(4):314-8.
21. Blake DR, Lemay CA, Gaydos CA, Quinn TC. Performance of urine leukocyte esterase in asymptomatic male youth: another look with nucleic acid

- amplification testing as the gold standard for Chlamydia detection. *J Adolesc Health* 2005 ;36(4):337-41.
22. Özbal Y, Klamidyalar , Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 2. baskı. Çeviri editörü: Ustaçelebi S. Güneş Kitabevi 1999; sayfa: 705-719.
 23. Schachter J, Chlamydiae, *Manuel of Clinical Microbiology*, Fifty edition, 1991, Chapter 105, 1045-53.
 24. Stamm, WE, Jones, RB, Batteiger, BE. Introduction to Chlamydialdiseases. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Mandell, GL, Bennett, JE, Dolin, R, (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005, 2236-39.
 25. Johnson EJ et all. “Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections – 2002”, *Morbidity and mortality weekly report, recommendations and reports*; 51, RR-15, (2002), 1-40.
 26. Zhang JP, Stephens RS. “Mechanism of C. trachomatis attachment to eukaryotic host cells”, *Cell* 1992 ; 69 (5): 861-9.
 27. Boleti H, Benmerah A, Ojcius DM, Cerf-Bensussan N, Dautry-Varsat A. Chlamydia infection of epithelial cells expressing dynamin and Eps15 mutants: clathrin-independent entry into cells and dynamin-dependent productive growth. *J Cell Sci* 1999 ;112 (Pt 10):1487-96.
 28. Ward ME, G Ridgway G. Chlamydia, *Topley & Wilson’s Microbiology and Microbial Infections*, Eds: W.J.Hausler and M.Sussman, 9th edition, Volume 5, chapter 59, 1999, 1331-44.
 29. 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. *J Cell Sci* 2003 ;116(Pt 18):3793-802.
 30. Scidmore-Carlson MA, Shaw EI, Dooley CA, Fischer ER, Hackstadt T. Identification and characterization of a Chlamydia trachomatis early operon encoding four novel inclusion membrane proteins. *Mol Microbiol* 1999;33(4):753-65.
 31. Scidmore MA, Fischer ER, Hackstadt T. Sphingolipids and glycoproteins are differentially trafficked to the Chlamydia trachomatis inclusion. *J Cell Biol* 1996 ;134(2):363-74.

32. Öktem M.E., “Chlamydia mikrobiyolojisi ve konak-etken ilişkisi”, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, (19-23 Eylül 2004), 73-74.
33. Abdelrahman YM, Belland RJ. The chlamydial developmental cycle. *FEMS Microbiol Rev* 2005;29(5):949-59.
34. Stothard DR, Williams JA, Van Der Pol B, Jones RB. Identification of a *Chlamydia trachomatis* serovar E urogenital isolate which lacks the cryptic plasmid. *Infect Immun* 1998 ;66(12):6010-3.
35. Lovett M, Kuo K-K, Holmes K, Falkow S., “Plasmids of the genus *Chlamydia*”, *Infect Immun* 1980 (2):1250-1252.
36. Ward ME. Chlamydial classification, development and structure. *Br Med Bull* 1983;39(2):109-15.
37. Portig I, Goodall JC, Bailey RL, Gaston JS. Characterization of the humoral immune response to *Chlamydia* outer membrane protein 2 in chlamydial infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10(1):103-7.
38. Morr  SA, Ossewaarde JM, Lan J, et al: Serotyping and genotyping of genital *Chlamydia trachomatis* isolates reveal variants of serovars Ba, G, and J as confirmed by *omp1* nucleotide sequence analysis. *J Clin Microbiol* 1998;36(2):345-51.
39. Everett KD, Bush RM, 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 standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol.* 1999;49(2):415-40.
40. Ortiz L, Angevine M, Kim SK, Watkins D, DeMars R. T-cell epitopes in variable segments of *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein elicit serovar-specific immune responses in infected humans. *Infect Immun* 2000;68(3):1719-23.
41. Ertem E. Klamidya Enfeksiyonlarının Genel Özellikleri. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3. Baskı. Çeviri editörleri: Topçu A, Söyletir G, Doganay M. Cilt 2, bölüm 27, Sayfa:1411-1436.

42. Domeika M, Domeika K, Paavonen J, Mårdh PA, Witkin SS. Humoral immune response to conserved epitopes of *Chlamydia trachomatis* and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis* 1998 ;177(3):714-9.
43. Wilson AC, Tan M. Stress response gene regulation in *Chlamydia* is dependent on HrcA-CIRCE interactions. *J Bacteriol* 2004;186(11):3384-91.
44. Wenman WM, Meuser RU. *Chlamydia trachomatis* elementary bodies possess proteins which bind to eucaryotic cell membranes. *J Bacteriol* 1986; 165(2):602-7.
45. Serter D, Klamidyalar. *Virus, riketsiya ve klamidya hastalıkları*. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 1997; Sayfa:94-115.
46. Stamm WE, Jones RB, Batteiger BE. *Chlamydia trachomatis* (Trachoma, Perinatal Infections, Lymphogranuloma Venereum and Other Genital Infections). In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds), Churchill Livingstone, PA 2005; 2239-56.
47. Belland RJ, Scidmore MA, Crane DD, Hogan DM, Whitmire W, McClarty G, Caldwell HD. *Chlamydia trachomatis* cytotoxicity associated with complete and partial cytotoxin genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(24):13984-9.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted disease surveillance, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55(No. RR-11):38.
49. Serter D. “*Chlamydia trachomatis* enfeksiyonlarında klinik belirtiler”, *Cinsel temasla bulaşan hastalıklar (CTBH)*, Ali Agaçfıdan, Özlem Ang. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:35. Bölüm 2, konu 13. sf: 117-124.*
50. Spaargaren J, Fennema HS, Morré SA, de Vries HJ, Coutinho RA. New lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis* 2005 ;11(7):1090-2.
51. Aka N, Api H, Yazıcıoğlu E. “*Chlamydia trachomatis*'e bağlı pelvik enfeksiyonların tanısında polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin yeri”, *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi (logos)* 2003, 17(1): 48-51.

52. Tünger A, Çavusoglu C, Korkmaz M. Zorunlu hücre içi bakteriler: Chlamydiaceae ve Rickettsiaceae. *Asya Mikrobiyoloji*. 2. Baskı. Güneş Kiabevi 2004; Sayfa: 206-215.
53. Pal S, Peterson EM, de la Maza LM. New murine model for the study of Chlamydia trachomatis genitourinary tract infections in males. *Infect Immun* 2004 ;72(7):4210-6.
54. Domingue GJ Sr, Hellstrom WJ. Prostatitis. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(4):604-13.
55. Kádár A, Bucsek M, Kardos M, Corradi G. Detection of Chlamydia trachomatis in chronic prostatitis by in situ hybridization (preliminary methodical report). *Orv Hetil* 1995 ;136(13):659-62.
56. Klausner JD, Wong W. Sexually Transmitted Diseases in Men Who Have Sex with Men: A Clinical Review. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5(2):135-144.
57. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003 ;62(7):655-8.
58. Workowski KA, Berman SM. CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 2):S135-7.
59. Simms I, Stephenson JM. Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? *Sex Transm Infect* 2000 ;76(2):80-7.
60. Peipert JF, Ness RB, Soper DE, Bass D. Association of lower genital tract inflammation with objective evidence of endometritis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8(2):83-7.
61. Numazaki K. Serological tests for Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Rev* 1998 ;11(1):228-9.
62. Joubert R. Prevalence of chlamydia trachomatis in patients attending the termination of pregnancy clinic at Kalafong hospital. *O & G Forum* 2004; 19-22.
63. Gökengin D. Chlamydia trachomatis. *Cinsel temasla bulaşan hastalıklar Ed.Ali Agaçfidan, Özlem Ang. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:35. Bölüm 2, konu 14. sf: 149-153.*
64. Newhall WJ, Johnson RE, DeLisle S, Fine D, Hadgu A, Matsuda B, Osmond D, Campbell J, Stamm WE. Head-to-head evaluation of five chlamydia tests

- relative to a quality-assured culture standard. *J Clin Microbiol* 1999; 37(3):681-5.
65. Tan HH, Chan R. Use of polymerase chain reaction on pooled cervical swabs to detect *Chlamydia trachomatis* infections in female sex workers in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46(5):215-8.
 66. Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(1):160-84.
 67. Winter AJ, Gilleran G, Eastick K, Ross JD. Comparison of a ligase chain reaction-based assay and cell culture for detection of pharyngeal carriage of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2000;38(9):3502-4.
 68. Chernesky MA, Chong S, Jang D, Luinstra K, Sellors J, Mahony JB. Ability of commercial ligase chain reaction and PCR assays to diagnose *Chlamydia trachomatis* infections in men by testing first-void urine. *J Clin Microbiol* 1997 ;35(4):982-4.
 69. Budai I. *Chlamydia trachomatis*: milestones in clinical and microbiological diagnostics in the last hundred years: a review. *Acta Mikrobiol Immunol Hung* 2007;54(1):5-22.
 70. Sırmatel F, Sırmatel Ö, Kutlar İ, Yağcı F. Kronik genito-üriner enfeksiyon ve infertil hastalarda *Chlamydia trachomatis* serovarlarının Mikroimmüno Floresans yöntemi ile araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2002; 27-30.
 71. Numazaki K. Serological tests for *Chlamydia trachomatis* infections. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(1):228-9.
 72. Mabey D, Solomon AW. Application of molecular tools in the control of blinding trachoma. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:11-7.
 73. Van Dyck E, Ieven M, Pattyn S, Van Damme L, Laga M. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by enzyme immunoassay, culture, and three nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol* 2001;39(5):1751-6.
 74. Land S, Tabrizi S, Gust A, Johnson E, Garland S, Dax EM. External quality assessment program for *Chlamydia trachomatis* diagnostic testing by nucleic acid amplification assays. *J Clin Microbiol*. 2002 ;40(8):2893-6.

75. Ertem E. Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının tedavisi. Cinsel temasla bulaşan hastalıklar (CTBH), Edt: Ali Ağaçfıdan, Özlem Ang. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:35. Bölüm 2, konu 13. sf: 117-124.
76. Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, Liverman EM, Motley RU. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(7):1352-4.
77. Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, Packel L, Rhew M, Baxter R, Chow J, Bolan G. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. Sex Transm Dis 2006 ;33(2):106-10.
78. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-11):1-94.
79. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for the prevention and management of Chlamydia trachomatis infections, 1993. MMWR Recomm Rep 1993;42(RR-12):1-39.
80. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of genital Chlamydia trachomatis infection. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): SIGN 2009;42.
81. Mercer B. M. Premature Rupture of the Membranes. In: Obstetrics; Normal and problem pregnancies. Edt: Gabbe SG, Niebly JR, Simphson JL. Fifth Edition; Churchill Livingstone, Philadelphia;2007. p.713-33.
82. Ustay K. Erken Membran Ruptürü. İn: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kışnişci H, Gokşin E, Durukan T, Ayhan A, Gurgan T, Onderoğlu L. Güneş Kitabevi; Ankara, 1996. Sayfa:1481-1489.
83. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. Erken Membran Ruptürü. İn: Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Ronald S. JB Lippincott Company. 7. Baskı. Yüce reklam/yayım/dağıtım, İstanbul. 1994; 186-198.
84. Svigos JM, Robinson JS. Spontan Preterm Eylem ve Doğum taraması. İn: Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri. James DK, Steer PJ, Weiner CP. 3. Baskı, Öncü Basımevi; 2008. Sayfa:1293-1304.

85. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, et al: The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ;174(6):1885-93.
86. Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(3):873-9.
87. Draper D, McGregor J, Hall J, Jones W, Beutz M, Heine RP, Porreco R. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ;173(5):1506-12.
88. French JI, McGregor JA, Draper D, Parker R, McFee J. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol* 1999;93(5 Pt 1):715-24.
89. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC. Preterm birth. In: *Williams Obstetrics*. 21st Ed. USA: McGraw-Hill Co; 2005. p.689-727.
90. Gelişen O, Çalışkan E. Erken Membran Rüptürü. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Çeviri editörleri: Beksaç MS, Demir N, Koç A: OBSTETRİK; *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medikal Network,2001; 1156-1165.
91. Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, Johnson F, Roberts J, Caritis SN. The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 1996;87(5 Pt 1):656-60.
92. Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6):1723-31.
93. McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, et al: Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: Results of prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1): 157-67.
94. Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet And Gynecol* 1995;38(4): 675-87.

95. Christmas JT, Cox SM, Andrew N, Oax J, Leveno J, Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes: Effect of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80:759-62.
96. Gratacos E, Figureas F, Barranco M, et al: Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol* 1988;77: 37-40.
97. Scholl TO. High third trimester ferritin concentration: Association with very preterm delivery, infection and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol* 1998;92: 162-6.
98. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzì G, Ferrari A, Morales V, Di Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 ;77(1):32-6.
99. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA* 1986;255(1):82-4.
100. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Graubard BI, Isotalo L. Effect of age, parity, and smoking on pregnancy outcome: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):16-21.
101. Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao CR. Can a "snapshot" sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(3):990-5.
102. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I, Safe-Femme, Nisand I. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:196-9.
103. De Cherney AH, Pernoll ML: *Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and treatment*. 1994; Eighth Edition: 336-338.
104. Rochelson BL, Rodke G, White R, Bracero L, Baker DA. A rapid colorimetric AFP monoclonal antibody test for the diagnosis of preterm rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1987; 69:163-66.
105. Creasy RK. Preterm birth prevention: where are we? *Am J Obstet Gynecol* 1993 ;168(4):1223-30.

106. Lewis R, Mercer BM. Adjunctive care of preterm labor, the use of antibiotics. *Clin Obstet And Gynecol* 1995; 38(4): 755-70.
107. İlicin G, Biberoglu K, Suleymanlar G. Temel iç Hastalıkları. 1. Baskı. Cilt:2. Güneş Tıp Kitabevi 1996; Sayfa:1910.
108. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, Izumi H. Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. *Semin Perinatol* 1995;19(1):41-51.
109. Moore TR. Patterns of human uterine contractions: Implications for clinical practise. *Semin Perinatol* 1995;19:64-72.
110. Olsan DM, Mijovic JE, Sadowsky DW. Control of human parturition. *Semin Perinatol* 1999;19:52-3.
111. Mitchell BF, Wang S. Changes in 17 beta - 20 alfa hydroxysteroid dehydrogenase activity supporting an increase in the estrogen/progesterone ratio of human fetal membranes at parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1377-85.
112. Chibbar R, Hokirk R, Mitchel B. Sulfohydrolase activity for estrone sulfat and dehydroepiandrosterone sulfat in human fetal membrans decidua around the time of parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:90-4.
113. Moore TR, Iams JD, Creasy RK. Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;83:517-23.
114. Goldenberg RL, Iams J, Mercer B, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. What we have learned about the predictors of preterm birth. The national institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network. *Am J Obstet Gynecol* 2003;27(3):185-93.
115. Gelişen O. Erken Doğum. Maternal-fetal tıp & perinatoloji. Editörler: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Medikal&Nobel Kitabevi 2001; Sayfa: 1149-55.
116. Robert L, Goldenberg MD. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100(5):1020-37.
117. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(8):687-704.

118. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Preterm birth. In: Williams Obstetrics. 23rd Ed. USA: McGraw-Hill Co; 2010. p.804-832.
119. Higby K, Xenakis EM, Paurerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy review and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1247-59.
120. Rush RW, Keirse MJNC, Howat P, Anderson A, Beard R, Brudenell JM. Contribution of preterm delivery to prenatal mortality. *BMJ* 1976;2:965-70.
121. Petrova A, Mehta R, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Impact of race and ethnicity on the outcome of preterm infants below 32 weeks gestation. *J Perinatol* 2003;23(5):404-8.
122. Bottoms SF, Paul RH, Mercer BM, Mac Plierson CA, Caritis SN. Obstetric determinants of neonatal survival: Antenatal predictors of neonatal survival and morbidity in extremely low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:665-9.
123. Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svennings N, Thiringer K, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birth weight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Pediatr* 1997;86(5):503-11.
124. Hack M, Taylor HG, Klein V, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. Schoolage outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med* 1994;331:753-9.
125. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(6):1629-41.
126. Şener T. Preterm eylem ve doğum. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Editörler: Kışnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L. Güneş Kitabevi 1996; Sayfa:1465-80.
127. Macones GA, Parry S, Elkousy M, et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6): 1504-1508.

128. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004;329:675-78.
129. Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon SK, Perry G, Ferre MS, Stella M, et al. Prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain: associations with preterm delivery. The NMIHS Collaborative Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):194-200.
130. Parsons MT, Spellacy WN. Erken Doğum Eylemi. İn: Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. JB Lippincott Company 7.Baskı. Yüce reklam/yayım/dağıtım, İstanbul. 1997; Sayfa:289-304.
131. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. *Acta Gynecol Scand* 1982;61(2):157-62.
132. Arda L. Prematüritenin sonuçları ve epidemiyolojisi. *Perinatoloji Dergisi* 2002;10(2):81-7.
133. Medical Research Council Royal College of Obstetricians and Gynecologists working party on cervical cerclage. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:787-90.
134. Weber T, Obel E. Pregnancy complications following conisation of cervix. *Acta Obstet Gynaecol* 1984;91:724-3.
135. Dayan J, Creveuil C, Helicovie ZM. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol* 2002; 155:293-301.
136. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales: Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(2):597-603.
137. Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod* 2003; 68 (6): 2274-80.
138. Touboul C, Boileau P, Picone O, Frydman R, Senat MV. Outcome of children born out of pregnancies complicated by unexplained polyhydramnios. *Int J Obstet Gynaecol* 2006;114(4):489-92.
139. Neilson JP, Verkuyl DAA, Crowther CA. Preterm labor in twin pregnancies: Prediction by cervical assessment. *Obstet Gynecol* 1988;72(5):719-23.
140. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1991;78(1):14-8.

141. Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Prediction of pregnancy outcome with single versus serial maternal serum alfa fetoprotein tests. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(6):1529-33.
142. Berghella V, Klebanoff M. Sexual intercourse association with asymptomatic bacterial vaginosis and trichomonas vaginalis treatment in relationship to preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5):1277-88.
143. Ugwumadu A. Chorioamnionitis and mid-trimester pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70(4): 281-5.
144. Creasy RK, Merkatz IR. Prevention of preterm birth: clinical opinion. *Obstet Gynecol* 1990 ;76.
145. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, Heine RP, Nugent RP, Fischer ML, Leveno KJ, Wapner R, Varner M. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000; 342(8): 534-40.
146. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL Infection and preterm birth. *Am J Perinatol* 2000;17(7):357-65.
147. Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD: The preterm prediction study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):8-12.
148. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(26):1737-42.
149. Brocklehorst P. Infection and preterm delivery. *BMJ* 1999;318:548-9.
150. Mc Donald HM, O'Loughlin JA, Jolley P. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99(3):190-5.
151. Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacterial vaginosis and vaginal microorganismns in idiopatic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol* 1994; 23: 176-186.

152. Nguyen DP, Gerber S, Hohlfeld P, et al. Mycoplasma hominis in mid-trimester amniotic fluid: relation pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2004; 32(4):323-326.
153. Hay PE, Morgan DJ, Ison CA. A longitudinal study bacterial vaginosis during pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 1048-1053.
154. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004 ;329(7462):371.
155. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ;190(6):1493-502.
156. Katz M, Newman RB, Gill PJ. Assessment of uterine activity in ambulatory patients at high risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(1):44-7.
157. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ* 2002 ;325(7359):301.
158. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M, Berkowitz RL. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ;169(4):798-804.
159. Hvilsum GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 ;81(5):424-9.
160. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ;173(4):1258-62.
161. Simpson JL, Palomaki GE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Sibai B, Elias S. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second and third trimester maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ;173(6):1742-8.

162. Riedewald S, Kreutzmann IM, Heinze T, Saling E. Vaginal and cervical pH in normal pregnancy and pregnancy complicated by preterm labor. *J Perinat Med* 1990; 18(3):181-6.
163. Bozdağ H, Ertekin K, Kutlu T, et al. Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erken doğum tehdidinde kullanımı. *Zeynep Kamil Tıp Bulteni*. 2003; 34(1): 13-18.
164. Goldenberg RL, Tamura T, Dubard M, Johnston KE, Copper RL, Neggers Y. Plasma ferritin and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1356-9.
165. Goodlin RC. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol* 1999 ;93(1):156.
166. Leveno KJ, Cox K, Roark ML. Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol* 1986;68(3):434-5.
167. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;84(1):40-6.
168. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):1035-40.
169. Juan Y, Katherine E, David A, Amy H. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004; 160(2):118-25.
170. Besinger RE, Compton AA, Hayashi RH. The presence or absence of fetal breathing movements as a predictor of outcome in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:753-7.
171. Scoott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Erken Gebelik Kayıpları. İn: Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Porter F, Branch DW. Lippincott Company 7. Baskı. Yüce reklam/yayım/dağıtım, İstanbul.1997:60-71.
172. Speroff L, Fritz MA. Tekrarlayan Erken Gebelik Kaybı. İn: Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite. Lippincott Company 7. Baskı. Öncü Basımevi 2007; 1069-1103.
173. Baser I, Gungor S. Spontan Gebelik Kaybı. İn: Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Çiçek MN, Akyürek C, Celik C. Güneş Kitabevi, 2006. Sayfa:627-636.

174. Wilcox AH, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1998;319:189-194.
175. Güven ES. Erken Gebelik Döneminde Kanama. İn: Temel Obstetrik ve Jinekoloji. Barry OR, Rymer J. Çeviri Ed: Günalp S. Güneş Tıp Kitabevi 2008:195-212.
176. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Mitsuda N, Miyai K, Tanizawa O. Physiologic thyroid activation in normal early pregnancy is induced by circulating hCG. *Obstet Gynecol* 1990 ;75(5):775-8.
177. Miller JF, Williamson E, Glue J. Fetal loss after implantation: A prospective study. *Lancet* 1980; 2: 554-559.
178. Boue J, Boue A, Lazar P: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology* 1995;12:11-16.
179. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habituel abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66: 24-29.
180. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. II: Clinical associations, causes, and management. *Lancet* 1990 ;336(8717):728-33.
181. Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 1996 ;2(2):118-36.
182. Maurilus GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars reprod endocrinol* 1991;9:165.
183. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Cristens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: *BMJ* 2000; 320:1708-11.
184. Üstün M, Özbilim G, Üner M, Karaveli Ş: Multipl Konjenital Anomalileri Olan Habitüel Abortus Olgusu. *Perinatoloji Dergisi* 2003; 11(1-2): 41-45.
185. 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; Sayfa: 1076-1085.
186. Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss: *Semin Reprod Med* 2006; 24(1):17-24.
187. Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H. Genetic factors in fetal growth restriction and miscarriage. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(3):334-45.

188. ACOG Practice Bulletin. Management of recurrent early pregnancy loss. No. 24 February 2001. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(2):179-90.
189. Sauerwein RW, Bisseling J, Horrevorts AM. Septic abortion associated with *Campylobacter fetus* subspecies fetus infection: case report and review of the literature. *Infection* 1993; 21(5):331-3.
190. Quinn PA, Shewchuk AB, Shuber J, Lie KI, Ryan E, Sheu M, Chipman ML. Serologic evidence of ureaplasma urealyticum infection in women with spontaneous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1983 ;145(2):245-50.
191. Temmerman M, Lopita MI, Sanghvi HC, Sinei SK, Plummer FA, Piot P. The role of maternal syphilis, gonorrhoea and HIV-1 infections in spontaneous abortion. *Int J STD AIDS*. 1992; 3(6):418-22.
192. Van Benthem BH, de Vincenzi I, Delmas MC, Larsen C, van den Hoek A, Prins M. Pregnancies before and after HIV diagnosis in a european cohort of HIV-infected women. European Study on the Natural History of HIV Infection in Women. *AIDS* 2000;14(14):2171-8.
193. El-Sayed Zaki M, Goda H. Relevance of parvovirus B19, herpes simplex virus 2, and cytomegalovirus virologic markers in maternal serum for diagnosis of unexplained recurrent abortions. *Arch Pathol Lab Med* 2007 ;131(6):956-60.
194. Wilkowska-Trojnieł M, Zdrodowska-Stefanow B, Ostaszewska-Puchalska I, Redzko S, Przepieć J, Zdrodowski M. The influence of *Chlamydia trachomatis* infection on spontaneous abortions. *Adv Med Sci*. 2009; 54(1):86-90.
195. Naasaji M, Rahbar N, Ghorbani R, Lavaf S: The role of brucella infection among women with spontaneous abortion in an endemic region, *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2008; 9(1):20-23.
196. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spitz B. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):431-7.
197. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *BMJ* 2002; 325(7376):1334.

198. Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006; 24(1):25-32.
199. Yamaç G, Gürsoy R, Çakır N: Gebelik ve Hiperkoagülabilité. *Gebelik ve Sistemik Hastalıklar.* 1. Baskı, Medikal&Nobel, İstanbul 2002; Sayfa: 277-291.
200. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992 ; 82(1):85-7.
201. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996; 66(5):679-89.
202. Floyd RL, Decouflé P, Hungerford DW. Alcohol use prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med* 1999; 17(2):101-7.
203. Kline J, Shrout P, Stein Z, Susser M, Warburton D. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet* 1980; 2(8187):176-80.
204. Cavallo F, Russo R, Zotti C, Camerlengo A, Ruggenini AM. Moderate alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 1995;30(2):195-201.
205. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 ;82(2):182-8.
206. Parazzini F, Chatenoud L, Di Cintio E, Mezzopane R, Surace M, Zanconato G, Fedele L, Benzi G. Coffee consumption and risk of hospitalized miscarriage before 12 weeks of gestation. *Hum Reprod* 1998;13(8):2286-91.
207. McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Einarson TR, Koren G. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med.* 1998;34(3):288-92.
208. Gardella JR, Hill JA 3rd. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18(4):407-24.
209. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, et al: Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med.* 1991;324(11):727-33.
210. Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999 ;59(4):182-204.
211. Hall EJ. Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics* 1991;11(3):509-18.

212. Cairo MS. Neonatal neutrophil host defense. Prospects for immunologic enhancement during neonatal sepsis. *Am J Dis Child* 1989 ;143(1):40-6.
213. Demirhan O, Tastemir D. Partial trisomy 1p due to paternal t(1;9) translocation in a family with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2006 ;86(1):219.e15-9.
214. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: *Sexually Transmitted Diseases*. Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al (Eds), McGraw-Hill 4th ed, New York 2008; p.575.
215. Blake DR, Lemay CA, Gaydos CA, Quinn TC. Performance of urine leukocyte esterase in asymptomatic male youth: another look with nucleic acid amplification testing as the gold standard for Chlamydia detection. *J Adolesc Health*. 2005; 36(4):337-41.
216. Johnson RE, Newhall WJ, Papp JR, Knapp JS, Black CM, et al: Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections--2002. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-15):1-38.
217. Clarke L. Direct detection of viruses and Chlamydia in clinical samples. In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Isenberg HD ed. Lipincott Company. 2nd ed. 2004;171-175.
218. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Division of Sexually Transmitted Diseases-1997 Annual Report. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 58(19): 891-3.
219. Quinn TC, Zenilman J, Rompalo A. Sexually transmitted diseases: advances in diagnosis and treatment. *Adv Intern Med* 1994;39:149-96.
220. Miller WC, Ford CA, Morris M, Handcock MS, et al: Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. *JAMA* 2004; 291(18):2229-36.
221. Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA, Hauth JC, Carey JC, et al: Midpregnancy genitourinary tract infection with Chlamydia trachomatis: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and Trichomonas vaginalis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2):493-500.

222. Silveira MF, Ghanem KG, Erbeling EJ, Burke AE, Johnson HL, Singh RH. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy and the risk of preterm birth: a case-control study. *Int J STD AIDS* 2009; 20(7):465-9.
223. Rours GI, Duijts L, Moll HA, Arends LR, et al: Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(6):493-502.
224. Karowicz-Bilińska A, Kuś E, Kazimiera W, Maścicł A, Brzozowski M, et al: Chlamydia trachomatis infection and bacterial analysis in pregnant women in II and III trimester of pregnancy. *Ginekol Pol* 2007;78(10):787-91.
225. Ramos BR, Poletini J, Marcolino LD, Vieira EP, et al: Prevalence and risk factors of Chlamydia trachomatis cervicitis in pregnant women at the genital tract infection in obstetrics unit care at Botucatu Medical School, São Paulo State University-UNESP, Brazil. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15(1):20-4.
226. Yasar F, Akbulut H, Aygun A, et al: Doğum sırasında anneden bebeğe chlamydia trachomatis geçiş sıklığı, Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, 1998;7(3): 126-8.
227. Kizirgil Z, Simsek A, Kalkan M, et al. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' ne başvuran gebelerde servikal Chlamydia trachomatis sıklığının araştırılması. *Turkish Journal of Infection* 1999;13(2): 259-61.
228. Yavuz E, Simsek M, Berktaş M, Bozkurt M, et al: Van yöresinde fertil ve infertil kadınlarda Chlamydia trachomatis prevalansını araştırılması. *Turkish Journal of Infection* 1999;13(4):489-91.
229. Noyan V, Apan T, Yücel A, Sağsöz N. Gebe kadınlarda Chlamydia Trachomatis enfeksiyonunun serolojik yöntemlerle taranması. *AÜTD* 2003; 35:53-56.
230. Dogan M, Yılmaz B, Gokturk U. İlk Trimester gebeliklerinde alt genital trakt Chlamydia Trachomatis, Mikoplasma Hominis, Ureplasma ve Neisseria Prevalansı. *Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2009;XI(3):17-23.
231. Rours IG, Hammerschlag MR, Ott A, De Faber TJ, Verbrugh HA, de Groot R, Verkooyen RP. Chlamydia trachomatis as a cause of neonatal conjunctivitis in Dutch infants. *Pediatrics* 2008 ;121(2):e321-6.

232. Rours GI, Hammerschlag MR, Van Doornum GJ, Hop WC, de Groot R, Willemse HF, Verbrugh HA, Verkooyen RP. Chlamydia trachomatis respiratory infection in Dutch infants. *Arch Dis Child* 2009;94(9):705-7.
233. Kovács L, Nagy E, Berbik I, Mészáros G, Deák J, Nyári T. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62(1):47-54.
234. Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, Hawes SE. Pregnancy outcomes in women infected with Chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Infect* 2007 ;83(4):314-8.
235. Rours GI, Duijts L, Moll HA, et al: Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(6):493-502.
236. Rours GI, de Krijger RR, Ott A, Willemse HF, et al: Chlamydia trachomatis and placental inflammation in early preterm delivery. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(5):421-8.
237. Dudkiewicz J, Donhoffner B. Wpływ Chlamydia trachomatis i innych bakterii na przebieg ciąży. In: *Materialy naukowe na 24 Krajowy Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego*; 1991 May; Ponzan, Poland. *Ginekol Pol* 1991; 1:340-3.
238. Choroszy-Krol I, Teryks-Wolyniec M, Frej-Madrzak M, Grybos M, editors. Chlamydia trachomatis w zakażeniach układu moczowo-pleiowego u kobiet. *Proceedings of the XXV Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologicznego*; 2004 September; Bydgoszcz, Poland. *Post Mikrobiol* 2004; 43(1):130.
239. Zgorniak-Nowosielska I, Slawinska B, Szostek S, Zawilinska B. Chorobotwórczość i metody rozpoznawania zakażeń narządu moczowo-pleiowego, wywołanych przez Chlamydia trachomatis. *Mikrob Med* 1996; 3 (8): 3-7.
240. Kishore J, Agarwal J, Agrawal S, Ayyagari A. Seroanalysis of Chlamydia trachomatis and S-TORCH agents in women with recurrent spontaneous abortions. *Indian J Pathol Microbiol* 2003; 46(4):684-7.

241. Li YH, Wu QL, Zou YM, Pan WF, Peng D, Liu XY. Relationship between the colonization of Group B Streptococci, Mycoplasma, and Chlamydia Trachomatis infections and spontaneous abortion due to early embryonic death. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2010; 32(5):513-5.
242. Cates W Jr, Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(6 Pt 2):1771-81.
243. Tubal infertility: serologic relationship to past chlamydial and gonococcal infection. World Health Organization Task Force on the Prevention and Management of Infertility. *Sex Transm Dis.* 1995; 22(2):71-7.
244. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59(RR-12):1-110.
245. Meyers DS, Halvorson H, Luckhaupt S; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 147(2):135-42.

