

JİNEKOLOJİK YAKINMALARI OLAN VE OLMAYAN KADINLARDA CHLAMYDIA TRACHOMATIS POZİTİFLİĞİNİN SİTOLOJİK VE DİREK İMMÜNOFLORESANS YÖNTEMLERİYLE ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* POSITIVITY IN WOMEN WITH
AND WITHOUT GYNECOLOGIC COMPLAINTS BY CYTOLOGIC AND DIRECT
IMMUNOFLUORESCENCE METHODS

Dilek ÖZDAĞ*, **Dürdal US****, **Şayeste DEMİREZEN***
Sinan BEKSAÇ***

ÖZET: *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonlarının büyük oranda asemptomatik seyretmesi, hem etkenin kronik enfeksiyona ve ciddi komplikasyonlara yol açmasına hem de toplumlarda hızla yayılmasına neden olmaktadır. Bu çalışmada, jinekolojik yakınmaları olan ve olmayan kadınlarda *C.trachomatis* varlığının araştırılması ve asemptomatik taşıyıcılık oranının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine akıntı, kaşıntı, yanma ve/veya kasık ağrısı gibi yakınmalarda başvuran 68 hasta ile rutin kontrol amacıyla başvuran ve yakınmaları olmayan 132 kişi olmak üzere, gebe olmayan toplam 200 kadın (yaş aralığı: 20-81 yıl; yaş ortalaması: 40.2 ± 10.4 yıl) dahil edilmiştir. Kadınlardan alınan servikal örnekler, *C.trachomatis* serotipe özgül majör dış membran proteinine özgül floresanla işaretli monoklonal antikorlar (Fluorotect Chlamydia, Omega Diagnostics, UK) kullanılarak direk floresan antikor (DFA) yöntemiyle incelenmiş ve tüm örnekler eş zamanlı olarak Papanicolaou yöntemiyle boyanarak sitolojik yönden taranmıştır. Çalışmaya alınan kadınların 49'unda (%24.5) DFA ile *C.trachomatis* antijen pozitifliği saptanmış, 19'unda (%9.5) ise sitolojik olarak klamidyal inklüzyon cisimciği tespit edilmiştir. DFA ile pozitif bulunan 49 örneğin 12'si (%24.5) ve negatif bulunan 151 örneğin 7'si (%4.6) sitolojik incelemede de pozitif sonuç vermiştir. Her iki yöntemle alınan sonuçlar arasında gözlenen toplam uyumluluk oranı (P_o) %78 olarak belirlenmiştir. DFA ile *C.trachomatis* pozitifliğinin, semptomatik hastaların %16.2'sinde (11/68), asemptomatik kadınların ise %28.8'inde (38/132) mevcut olduğu izlenmiştir. Klinik yakınma varlığı ya da bulguların tipi ile *C.trachomatis* pozitifliği arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). Sonuç olarak çalışma grubumuzda belirlenen yüksek asemptomatik taşıyıcılık oranı, kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine başvuran hastaların klinik yakınması

* Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Beytepe, Ankara.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
(durdalus@hacettepe.edu.tr)

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.

olsun ya da olmasın *C.trachomatis* açısından taranması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu amaçla ekonomik ve pratik olması nedeniyle yaygın olarak uygulanan sitolojik tarama ile birlikte DFA yönteminin de kullanılması, tanısal duyarlılık ve özgüllüğü artıracaktır.

Anahtar sözcükler: *Chlamydia trachomatis*, direk immünofloresan yöntemi, sitolojik inceleme, asemptomatik enfeksiyon.

ABSTRACT: The asymptomatic nature of the majority of *Chlamydia trachomatis* infections leads to persistent infections and serious complications as well as continuous transmission of bacteria in the populations. The aim of this study was to investigate the presence of *C.trachomatis* in non-pregnant women with and without gynecologic signs and symptoms, and to detect the rate of asymptomatic carriage. Cervical specimens collected from 200 non-pregnant women (age range: 20-81 yrs; mean age: 40.2±10.4 yrs) who were admitted to Gynecology and Obstetrics Clinics of Hacettepe University Hospital were included to the study. Of them 68 had clinical complaints such as vaginal discharge, itching/irritation, inflammation and inguinal pain, while 132 had not any clinical complaints. All the samples were examined by direct immunofluorescence (DFA) method (Fluorotect Chlamydia, Omega Diagnostics, UK) with fluorescein isothiocyanate labeled monoclonal antibodies against *C.trachomatis* serotype specific major outer membrane proteins, and the samples were simultaneously screened cytologically by Papanicolaou staining method. As a result, *C.trachomatis* antigen positivity was found in 49 (24.5%) of the samples by DFA method, and chlamydial inclusion bodies were detected in 19 (9.5%) of women by cytologic method. Twelve (24.5%) of the 49 DFA positive samples, and 7 (4.6%) of the 151 DFA negative samples yielded positive results cytologically. The observed proportion of overall agreement (P_o) was estimated as 78% between the results of methods. *C.trachomatis* antigen positivity was detected in 16.2% (11/68) and 28.8% (38/132) of women with and without clinical symptoms, respectively. There was no statistically significant difference between *C.trachomatis* positivity and neither the presence of clinical signs and symptoms nor the characteristics of the signs and symptoms ($p>0.05$). In conclusion, the high asymptomatic carriage rate detected in our study population indicated that, for the prevention of bacterial transmission in the populations, the women who were admitted to gynecology and obstetrics clinics should be screened for *C.trachomatis* positivity even if they had no clinical complaints. The use of DFA method together with the widely used, practical and economical cytologic examination method, would increase the sensitivity and specificity of *C.trachomatis* diagnosis.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, direct immunofluorescence method, cytologic examination, asymptomatic carrier.

GİRİŞ

Gram negatif zorunlu hücre içi bakteriler olan *Chlamydia*'lar, elementer ve retiküler cisimcik olarak adlandırılan iki farklı forma sahiptirler ve gösterdikleri benzersiz yaşam döngüleri ile diğer bakterilerden ayrılırlar¹. Cinsel yolla bulaşan

hastalık etkenleri arasında önemli yere sahip bir tür olan *C.trachomatis*, kadınlarda vajinit, servisit, endometrit, salpinjit, ooforit ve üretrit gibi enfeksiyonlardan sorumludur². Ancak *C.trachomatis* enfeksiyonlarının özellikle kadınlarda %50-80 oranında asemptomatik seyretmesi, tanı ve tedaviyi güçleştirmekte ve enfeksiyonun üst genital sisteme yayılarak kronik inflamasyon oluşumuna yol açmaktadır^{1,3,4}. Pelvik inflamatuvar hastalığı (PIH) olan kadınların %20-50'sinde *C.trachomatis*'in etken olduğu, ayrıca bu bakterinin postpartum endometrit, prematüre membran yırtılması, erken doğum, ölü doğum ve düşük ağırlıklı doğum gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili olabileceği; doğum sırasında enfekte anneden bulaş sonunda ise bebekte inklüzyon konjunktiviti ve pnömoni gibi hastalıklara yol açabileceği bildirilmektedir³⁻⁵. Son yıllarda, *C.trachomatis*'in servikal kanser gelişiminde de rolünün olabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur; hatta servikal intraepitelial neoplazi (CIN) gelişiminde insan papillomavirus (HPV)'ların kofaktörü olabileceği rapor edilmiştir⁶⁻⁹.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, *C.trachomatis* enfeksiyonlarının insidansında son yıllarda önemli oranda artış olduğu ileri sürülmektedir^{1,5,10}. Enfeksiyonların büyük oranda asemptomatik seyretmesi, semptomatik olanlarda ise klinik bulguların özgül olmaması nedeniyle tanının konulması güçleşmekte, etkin tedavi gecikmekte ve bunun sonucu olarak da bakteri toplumlarda hızla yayılmaktadır. Dolayısıyla, *C.trachomatis* enfeksiyonlarında hızlı ve doğru tanı ile etkin bir tedavinin uygulanması büyük önem taşımaktadır. Enfeksiyonların laboratuvar tanısında virolojik, serolojik, moleküler biyolojik ve sitolojik yöntemler kullanılmaktadır^{2,10,11}.

Bugüne dek "altın standart" olarak nitelendirilen hücre kültürü yönteminin özgüllüğünün çok yüksek (%100) ancak duyarlılığının düşük (%40-60) olması, günümüzde bu yöntemin yerini duyarlılık (%90-98) ve özgüllükleri (%98-99) çok yüksek olan nükleik asit amplifikasyon (NAA) testlerine bırakması gerekliliği düşüncesini doğurmuştur^{3,4,11-15}. Ancak bu yöntemler, yüksek maliyet, özel laboratuvar donanımı ve deneyimli personel gereksinimi gibi nedenlerden dolayı ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde rutin uygulama ve tarama için yaygınlaşmamıştır. *C.trachomatis*'in saptanmasında ucuz, kolay ve hızlı bir yöntem olarak kabul edilen sitolojik incelemede, Papanicolaou (Pap) ile boyanan servikal örnekler ışık mikroskopik olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntemin özgüllüğü (%80-99) ve duyarlılığı (%27-100) ile ilgili son derece farklı oranlar bildirilmekte ve çelişkili yorumlar yapılmaktadır¹⁶⁻²⁰. Yine de Pap yaymasının, ekonomik olma avantajı nedeniyle düşük riskli gruplarda *C.trachomatis* tarama amacıyla kullanılabileceği vurgulanmaktadır^{16,18,21}. Servikal örneklerde *Chlamydia* antijenlerinin gösterilmesine dayanan direk immünofloresan yöntemi ise pratik, hızlı ve göreceli olarak uygun maliyete sahiptir. Duyarlılığı %75-80, özgüllüğü ise %90-99 arasında bildirilen DFA yöntemi ile sürüntü örneklerindeki epitel hücrelerinde elementer cisimcikler saptanabilmektedir^{11,12,22}. Gerek sitolojik gerekse DFA yönteminin özgüllük ve duyarlılığının, alınan endoservikal örneğin kalitesine ve değerlendirmeyi yapan kişinin uzmanlık ve deneyimine bağlı olarak yükseldiği ifade edilmektedir^{12,17}.

Bu çalışmada, hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerine klinik yakınmalarla ya da rutin kontroller için başvuran hastalardan alınan servikal örneklerde *C.trachomatis* varlığının DFA ve sitolojik yöntemle araştırılması ve asemptomatik enfeksiyon prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve Örnekler: Çalışmaya, jinekolojik şikayetler ile ya da rutin kontrol amacıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve gebe olmayan 200 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, öyküleri ve şikayetleri (kasık ağrısı, kaşıntı, akıntı, idrar yaparken yanma, vb) kaydedildikten sonra, ayrıntılı fiziksel muayene uzman jinekologlar tarafından gerçekleştirildi. Fizik muayene sonrasında her hastadan DFA ve sitolojik yöntemler için olmak üzere ikişer adet endoservikal kanal ve ektoserviks sürüntü örneği alındı.

DFA Yöntemi: DFA yönteminde kullanılacak örnek, steril eküvyon ile alınarak hasta başında özel lamlar üzerine döndürülmek suretiyle yayıldı. Bekletilmeden laboratuvara ulaştırılan preparatlar metil alkol ile tespit edildi, kurutuldu ve her bir hasta örneğinin üzerine ticari olarak temin edilen konjugat (Fluorotect Chlamydia, Omega Diagnostics, UK) tüm alanı kaplayacak şekilde (25 µl) damlatıldı. Floresan izotiyosiyanat ile işaretli özgül monoklonal antikor konjugatı, *C.trachomatis* serotiplerinde ortak olan majör dış membran proteini (MOMP)'ne özgüllük taşımakta idi. Daha sonra lamlar nemli ortamda 37°C'de 30 dakika inkübe edildi, fosfatlı tampon (PBS) ile 10 dakika yıkandı ve lamların fazla suyu akıtılarak kuruması beklenmeden üzerlerine "Mounting Medium" (Omega Diagnostics, UK) damlatıldı. Lamel ile kapatılan preparatlar floresan mikroskopta (Olympus BX 51) incelendi ve epitel hücreleri içinde ya da dışında parlak yeşil renkte küçük, düzgün kenarlı ve yuvarlak şekilli elementer cisimciklerin (EC) görülmesi pozitif olarak değerlendirildi. Her çalışmada üretici firma tarafından sağlanan pozitif ve negatif kontrol lamları kullanıldı.

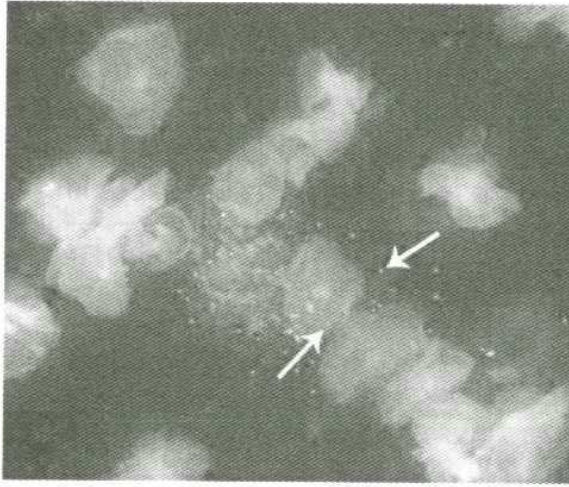
PAP Yayması: Sitolojik incelemede kullanılacak örnek, servikal fırça (cytobrush) ile alındı ve daha önceden temizlenmiş lamlara tek yönlü olarak yayıldı. Hazırlanan yaymalar havada kurutulmadan içinde saf alkol bulunan şalelere konularak tespit edildi ve Papanicolaou boyama tekniğine göre boyandı¹⁶. Boyanan yaymalar entellan kullanılarak lamel ile kapatıldı ve mikroskopta (Prior Scientific, USA) klamidyal inklüzyon cisimciklerinin varlığı açısından incelendi.

İstatistiksel Değerlendirme: Bu amaçla Ki-kare ve Fisher kesinlik testleri kullanıldı ve sonuçlar "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) 11.5 paket programında değerlendirildi. Yöntemlerin sonuçları arasındaki uyumluluğun (P_o , P_s+ , P_s-) hesaplanmasında "Raw Agreement Indices" formülü kullanıldı²³.

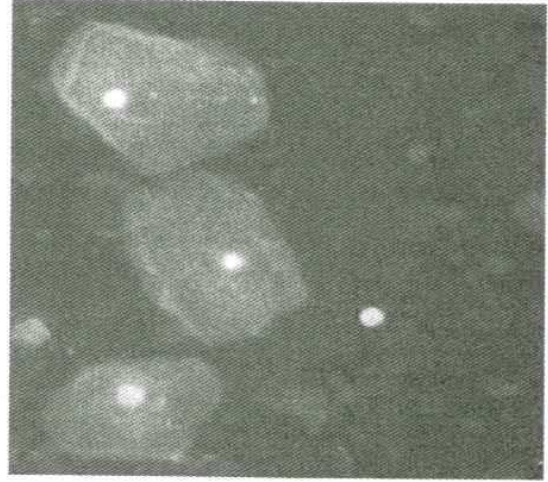
BULGULAR

Yaşları 20-81 (ortalama: 40.2±10.4) yıl arasında değişen 200 kadından alınan servikal örneğin 49'unda (%24.5) DFA yöntemi ile *C.trachomatis* antijen (elementer cisimcik) pozitifliği saptanmıştır. DFA ile pozitif ve negatif olarak değerlendirilen örnekler ait görüntüler Resim 1 ve 2'de verilmiştir. Sitolojik inceleme sonunda ise, örneklerin 19'unda (%9.5) klamidyal inklüzyon cisimcikleri tespit edilmiştir (Resim 3 ve 4).

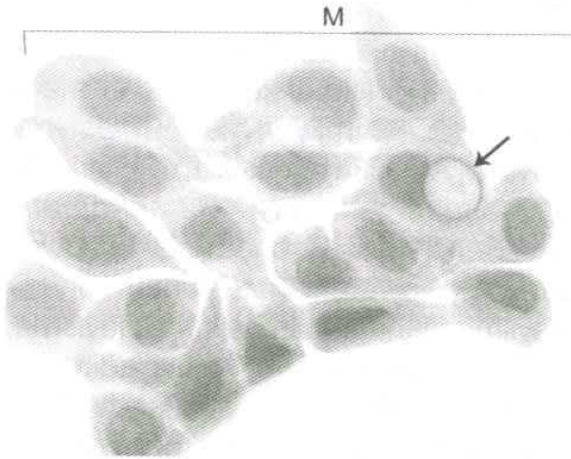
DFA ile pozitif bulunan 49 örneğin 12'si (%24.5) ve negatif bulunan 151 örneğin 7'si (%4.6) sitolojik incelemede pozitif sonuç vermiştir. *C.trachomatis* pozitifliği açısından her iki yöntemle de alınan sonuçlar karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de gösterilmiştir.



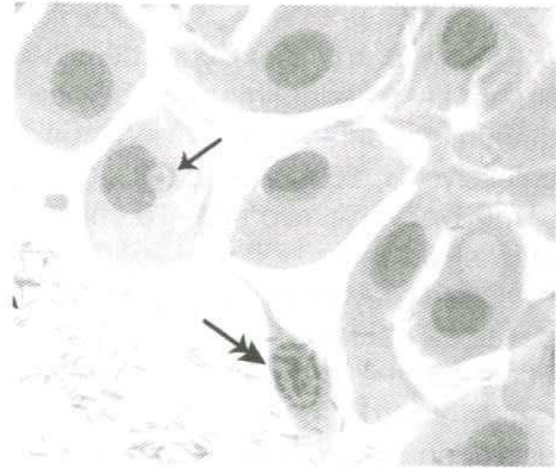
Şekil 1: *C.trachomatis* antijen pozitifliği saptanan bir örnek (DFA, 40x).



Şekil 2: *C.trachomatis* negatif bir örnek (DFA, 40x).



Şekil 3: Metaplazik hücre grubunda (M) çekirdeğin yanında yer alan inklüzyon cisimciği (Papanicolaou, 1000x).



Şekil 4: Metaplazik hücre içinde saptanan bir inklüzyon cisimciği (ok) ve çekirdek dejenerasyonu (çift ok) görülen bir metaplazik hücre (Papanicolaou, 1000x).

Tablo I: *Chlamydia* Saptanmasında DFA ve Sitolojik Yöntemin Karşılaştırmalı Sonuçları (n: 200)

		Sitolojik İnceleme	
		Pozitif (n: 19)	Negatif (n: 181)
DFA	Pozitif (n: 49)	12	37
	Negatif (n: 151)	7	144

DFA ile sitolojik yöntemin sonuçları arasındaki toplam uyumluluk (P_o) %78, pozitif sonuçlar arasındaki uyumluluk (P_{s+}) %35, negatif sonuçlar arasındaki uyumluluk (P_{s-}) ise %86 olarak hesaplanmıştır.

Klinik yakınması olan 68 hastanın 11'inde (%16.2) ve klinik bulguları olmayan 132 kadının 38'inde (%28.8) DFA ile *C.trachomatis* antijen pozitifliği saptanmıştır (Tablo II). Klinik yakınma varlığı ya da bulguların tipi ile *C.trachomatis* DFA pozitifliği arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo II: Yakınması Olan 68 Hastada Klinik Bulguların DFA Sonuçlarına Göre Dağılımı

Klinik Bulgu	DFA Pozitif Sayı (%)	DFA Negatif Sayı (%)
Akıntı	9 (13.2)	35 (51.5)
Kaşıntı/yanma	1 (1.5)	12 (17.6)
Kasık ağrısı	1 (1.5)	10 (14.7)
Toplam	11 (16.2)	57 (83.8)

TARTIŞMA

Son yıllarda cinsel yolla bulaşan hastalıkların tanı ve kontrolüne yönelik büyük ilerlemeler kaydedilmesine rağmen bu hastalıkların insidansları hızla artmaya devam etmektedir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 89 milyon yeni *Chlamydia* enfeksiyonu olgusunun ortaya çıktığı, bu sayının Amerika Birleşik Devletleri'nde 3 milyon ve Avrupa'da 10 milyon olduğu bildirilmektedir¹³. *C.trachomatis* enfeksiyonlarının görülme sıklığındaki bu artışı etkileyen en önemli faktörlerden birisi, enfeksiyonun yüksek oranda asemptomatik seyretmesi ve bunun sonucu olarak da bakterinin popülasyonlarda hızla yayılma olanağı bulmasıdır. Dolayısıyla, geniş tarama programlarıyla enfeksiyonların tanımlanması ve tedavi edilmesi, gerek ciddi komplikasyonların önlenmesi gerekse yayılımının sınırlandırılması açısından büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda ABD'de tarama programlarının uygulanmasıyla *C.trachomatis* pozitiflik oranında %60'dan fazla azalma olduğu ifade edilmektedir¹³.

C.trachomatis enfeksiyonlarının sıklığı ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda, semptomatik kadınlarda %5.2-15.7 arasında değişen oranlarda antijen pozitifliği saptandığı bildirilmektedir²⁴⁻²⁸. Bu oran toplumumuzun genelinde %5-7, üretritli erkeklerde %11-15 ve seks işçilerinde %22-30 arasındadır²⁹⁻³¹.

Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran ve klinik yakınması olan ve olmayan kadınlarda *C.trachomatis* pozitifliğinin araştırılmasının amaçlandığı bu çalışmada, toplam 200 kadından alınan endoservikal sürüntü örneği DFA ve sitolojik yöntemlerle incelenmiştir. Semptomatik 68 hastanın %16.2'sinde, asemptomatik 132 kadının ise %28.8'inde DFA ile *C.trachomatis* antijen pozitifliği saptanmış, bu oran tüm çalışma grubu için %24.5 olarak belirlenmiştir. Semptomatik kadınlarda saptanan pozitiflik oranı, ülkemizde yapılan diğer çalışmaların bulgularına benzerlik göstermekle birlikte, asemptomatik kadınlarda ve toplamda saptanan pozitiflik

oranları ülkemiz verilerinden yüksek görünmektedir²⁴⁻³¹. Bunun nedeni çalışmalarda kullanılan yöntem farklılıklarından kaynaklanabileceği gibi çalışma popülasyonuna da bağlı olabilir. Zira ülkemizde, klinik yakınması olmayan kadınların rutin kontrol amacıyla hastaneye başvurmaları olağan bir durum değildir. Bu nedenle toplum genelinde elde edilen verilerin çoğu *C.trachomatis* antikor pozitifliğini yansıtan çalışmalardan elde edilmiştir ve asemptomatik kadınlarda jinekolojik muayene yapılmadığından ya da yapılsa bile *Chlamydia* açısından endoservikal örnek alınmadığından, antijen aramaya yönelik çalışmalar kısıtlıdır. Bizim çalışma grubumuzdaki asemptomatik kadınlar, hastanemize rutin kontrol için başvuran kadınlardan seçilmiştir.

Ülkemizde kadın hastalıkları polikliniklerine çeşitli yakınmalarla başvuran kadınlardan, tanı ve/veya kontrol amacıyla yaygın olarak sitolojik inceleme için örnek alınmaktadır. Ancak sitolojik yöntemin *C.trachomatis* için tanısal özgüllük ve duyarlılığı düşüktür¹⁶⁻¹⁸. Sekhri ve arkadaşları¹⁷, Pap yayması incelemesi sırasında metaplazik hücrelerin ve intrasitoplazmik vakuollerin görülmesinin her ne kadar pozitif prediktif değeri artırdığını bildirmişlerse de, yine de bu yöntemin duyarlılığının düşük olduğunu ifade etmişlerdir. Üretral ve servikal örneklerde antijen tespitine yönelik olan ve duyarlılıkları %75, özgüllükleri ise %95-97 olarak bildirilen DFA ve EIA gibi katı faz yöntemleri ise, iş yükü yoğun olan rutin laboratuvarlarda hızlı, pratik ve ekonomik olmaları nedeniyle tercih edilmektedir¹². Palayekar ve arkadaşlarının 357 kadına ait endoservikal örneklerde DFA, EIA ve Pap yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, en yüksek duyarlılığın DFA yöntemi ile elde edildiği bildirilmiştir³². *C.trachomatis* saptanmasında Pap ve DFA yöntemlerini kullanan Kajaia ve arkadaşlarının³³ çalışmasında ise, *Chlamydia* pozitiflik oranı %33 olarak bildirilmiş ve DFA ile hastaların hepsinin saptanabilmesine karşın, Pap yayması ile pozitif hastaların yalnızca %8.5'i tespit edilebilmiştir. Forster ve arkadaşlarının¹⁶ riskli cinsel eşi olan 121 kadını içeren çalışmasında, DFA ile *C.trachomatis* pozitifliği %37 olarak bulunmuş, bunların sadece %13'ü Pap yayması ile saptanabilmiştir. DFA ile %24.5, ancak Pap yayması ile %9.5 oranında pozitifliğin belirlendiği çalışmamızın sonuçları, bu araştırmacıların bulguları ile paralellik göstermektedir.

Çalışma grubumuzun %6'sında her iki yöntemle de pozitif, %72'sinde ise her iki yöntemle de negatif sonuç alınmış; bu yöntemlerin sonuçları arasındaki toplam uyumluluk %78, pozitif sonuçlar arasındaki uyumluluk %35, negatif sonuçlar arasındaki uyumluluk ise %86 olarak hesaplanmıştır. Inhorn ve arkadaşları³⁴ da, Pap ve DFA ile araştırdıkları 636 kadının %91'inde her iki testle de negatif, %7'sinde her iki testle pozitif sonuç almışlar uyumsuz sonuç oranını %2 bulmuşlardır. Çalışmamızda, DFA ile negatif olarak saptanan 151 örneğin yedisinin (%4.6) Pap yayması ile pozitif saptanması, sitolojik yöntemin yalancı pozitifliği olarak değerlendirilmiştir.

C.trachomatis genitoüriner enfeksiyonlarının önlenmesi için kadın ve erkeklerin taranmasında CDC (Centers for Disease Control) tarafından önerilen yöntem, idrar veya üretral/endoservikal örneklerle uygulanabilen nükleik asit amplifikasyon (NAA) testleridir¹³. Yapılan çalışmalarda, asemptomatik klamidyal enfeksiyonların saptanmasında NAA testlerinin konvansiyonel yöntemlerden daha etkin olduğu

bildirilmektedir^{3,35,36}. Ancak NAA testlerinin oldukça yüksek maliyete sahip olması, gerek tanı gerekse tarama amacıyla az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kullanımını sınırlamaktadır. Farklı toplumlarda ve toplumların farklı risk gruplarında, asemptomatik enfeksiyonların tarama programlarının belirlenmesi için maliyet-uygunluk analizi çalışmalarının yapılması önerilmektedir³⁷. İsveç'te 1000 kadın ile onların cinsel eşlerinde yapılan bir maliyet-uygunluk analizi çalışmasında, enfeksiyon prevalansının %6 civarında olduğu gruplarda asemptomatik kadınların taranmasında NAA testlerinin, daha yüksek olduğu gruplarda ise enzim immün yöntemlerinin (EIA) kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir³⁸. CDC de, duyarlılığı NAA testlerine göre daha düşük olmakla birlikte DFA ve EIA yöntemlerinin tarama için kabul edilebilir olduklarını ifade etmektedir¹³. Bizim çalışmamızda *C.trachomatis* taranması amacıyla DFA yöntemi kullanılmıştır. DFA yönteminde, alınan endoservikal örneğin miktarı ve kalitesi duyarlılık ve özgüllüğü etkileyen en önemli faktörlerdendir³⁹. Çalışmamızda, klinik örneklerin deneyimli jinekoloji uzmanı tarafından alınması, kalitesi iyi olmayan (yeterince epitelyum hücresi içermeyen) örneklerin çalışmaya dahil edilmemesi, floresan mikroskopik değerlendirmenin deneyimli mikrobiyoloji uzmanı tarafından yapılması ve her çalışmada pozitif ve negatif kontrol örneklerinin kullanılması nedeniyle, uyguladığımız DFA yönteminde yalancı pozitiflik ya da yalancı negatiflik olasılıklarının minimum düzeyde olduğu kanısındayız.

Semptomatik *C.trachomatis* enfeksiyonlarında görülen klinik yakınmalar arasında; anormal vajinal akıntı, mukopürülan endoservikal akıntı, ara kanamalar, ilişki sonrası kanamalar, sık idrara çıkma ya da idrar yaparken ağrı gibi bulgular yer almaktadır. Çalışmamızda akıntı, kaşıntı, yanma, kasık ağrısı gibi klinik şikayetleri olan hastaların %16.2'sinde *C.trachomatis* antijen pozitifliği belirlenmiştir. Bulgaristan'da yapılan bir çalışmada, jinekolojik yakınmaları olan 176 hastada DFA yöntemi ile *C.trachomatis* pozitifliği %26.1 olarak bildirilmektedir⁴⁰. Quinn ve arkadaşlarının⁴¹ çalışmasında, 245 kadının 51'inde (%21) hücre kültürü yöntemiyle *C.trachomatis* pozitifliği saptanmış ve bunların sadece %27'sinde klinik olarak servisiti varlığı izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da *C.trachomatis* pozitifliği saptanan 49 kadının 11'inde (%22.4) klinik yakınmaların mevcut olması, bu araştırmacıların verileri ile paralellik göstermektedir. Buna karşın çalışmamızda, klinik yakınması olan hastaların yaklaşık %84'ünde (57/68) *C.trachomatis* antijeninin negatif bulunması, bu kadınlarda başka enfeksiyon etkenlerinin varlığını düşündürmektedir. Ancak çalışmamız kapsamında, diğer mikrobiyolojik etkenlerin varlığının araştırılması amaçlanmamıştır.

Düşük duyarlılık ve özgüllüğüne rağmen Pap yayması uygulaması, *C.trachomatis* tanı ve taramasında halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Quinn ve arkadaşlarının⁴¹ çalışmasında, hücre kültürü yöntemi ile karşılaştırıldığında Papanicolaou yönteminin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %54 ve %71 olarak bulunmuş, bu oranlar DFA yöntemi için sırasıyla %94 ve %99 olarak rapor edilmiştir. Banuelos Panuco ve arkadaşları²⁰, semptomları olan ve olmayan 125 hamile kadından alınan endoservikal örneklerde *C.trachomatis*'i Pap yayması, EIA ve PCR ile araştırmışlardır. Enfeksiyon prevalansının %2.4 olarak bulunduğu bu çalışmada araştırmacılar, yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüklerini sırasıyla %100 ve %99.2, %100

ve %92.6, %100 ve %100 olarak bildirmişler ve düşük prevalanslı toplumlarda *C.trachomatis* tanısı için Pap ve PCR'ı önermişlerdir²⁰. Servisi olan ve olmayan kadınlarda yapılan bir diğer çalışmada, Pap yaymasının *C.trachomatis* tanısındaki duyarlılığı %27, özgüllüğü %80 olarak bulunmuş, epitel hücrelerindeki değişikliklerin inflamatuvar olarak değerlendirilmesiyle duyarlılığın %76'ya, özgüllüğün ise yaklaşık %100'e ulaştığını bildirilmiş ve sitolojik yöntemin enfeksiyonu olan kadınlarda tanı amacıyla kullanımından ziyade, *Chlamydia* enfeksiyonu olmayan kadınların belirlenmesinde yararlı olabileceği ifade edilmiştir¹⁸. Bir başka çalışmada ise Pap yayması ile inflamatuvar değişikliklerin saptandığı örneklerin hepsinde DFA ile pozitiflik saptanmış ve sitolojik tarama yapılan kadınlarda DFA yönteminin *Chlamydia* enfeksiyonlarının tanısını kolaylaştıracağı ileri sürülmüştür²¹. Tüm bu bulgularla benzer olarak bizim çalışmamızda da, DFA ile sitolojik yöntemin pozitif sonuçları arasındaki uyumun düşük (%35), negatif sonuçları arasındaki uyumun ise yüksek (%86) olarak saptanması, Pap yaymasının *Chlamydia* enfeksiyonunu dışlamak amacıyla kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, yaklaşık %29 gibi yüksek asemptomatik taşıyıcılık oranının saptandığı bu çalışma, genital *C.trachomatis* enfeksiyonlarının gerek komplikasyonlarının gerekse toplumdaki yayılımının önlenmesinde, jinekolojik yakınması olsun ya da olmasın erken tanı ve tedavi için tarama programlarının uygulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu amaçla DFA, rutin klinik laboratuvarlarda uygulanabilecek hızlı, pratik ve ekonomik bir yöntemdir; ancak DFA uygulamasının mümkün olmadığı sağlık kuruluşlarında sitolojik yöntemin - düşük riskli popülasyon olarak kabul edildiğinde- ülkemiz kadınlarında *Chlamydia* taraması için kullanılabilecek bir ön tarama testi olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Guaschino S, De Seta F. Update on *Chlamydia trachomatis*. N Engl J Med 2000; 900: 293-300.
2. http://www.ibms.org/pdf/pdf_science/chlamydia_trachomatis.pdf
3. Watson EJ, Templeton A, Russell I, et al. The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. J Med Microbiol 2002; 51: 1021-31.
4. Nelson HD, Helfand M. Screening for chlamydial infection. Am J Prev Med 2001; 20 (3S), 95-107.
5. Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: Impact on human reproduction. Hum Reprod Update 1999; 5: 433-47.
6. Wallin KL, Wiklund F, Luostarinen T, et al. A population-based prospective study of *Chlamydia trachomatis* infection and cervical carcinoma. Int J Cancer 2002; 101: 371-4.
7. Ness RB, Goodman MT, Shen C, Brunham RC. Serologic evidence of past infection with *Chlamydia trachomatis* in relation to ovarian cancer. J Infect Dis 2003; 187: 1147-51.
8. Smith JS, Munoz N, Herrero R, et al. Evidence for *Chlamydia trachomatis* as a human papilloma virus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and Philippines. J Infect Dis 2002; 1: 324-31.
9. Felice V, David S, Cappello F, Farina F, Zummo G. Is chlamydial heat shock protein 60 a risk factor for oncogenesis? Cell Mol Life Sci 2005; 62: 4-9.
10. Campbell LA, Marrazzo JM, Stamm WE, Kuo C. *Chlamydiae*, pp: 795-821. In: Cimolai N (ed), Laboratory Diagnosis of Bacterial Infections. 2001, Marcel Dekker Inc, New York.
11. Schachter J. DFA, EIA, PCR, LCR and other technologies: what tests should be used for diagnosis of *Chlamydia* infections? Immunol Invest 1997; 26: 157-61.

12. Chan EL. Laboratory testing for *Chlamydia trachomatis* urogenital infections. J Fam Plan Reprod Health Care 2002; 28: 153-4.
13. Johnson RE, Newhall WJ, Papp JR, et al. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections-2002. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR-15): 1-38.
14. Harindra V, Underhill G, Tobin JM. Screening for genital chlamydia infection: DNA amplification techniques should be the test of choice. Int J STD & AIDS 2003; 14: 723-6.
15. Hamdad F, Orfila J, Boulanger JC, Eb F. *Chlamydia trachomatis* urogenital infections in women. Best diagnostic approaches. Gynecol Obstet Fertil 2004; 32: 1064-74.
16. Forster GE, Cookey I, Munday PE, et al. Investigation into the value of Papanicolaou stained cervical smears for the diagnosis of chlamydial cervical infection. J Clin Pathol 1985; 38: 399-402.
17. Sekhri A, Le Faou AE, Tardieu JC, Antz M, Fabre M. What can be expected from the cytologic examination of cervicovaginal smears for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. Acta Cytol 1988; 32: 805-10.
18. Sanchez Mejia RM, Echaniz Aviles G, Olvera Salinas J, et al. Detection of endocervical *Chlamydia infections* by comparing the Papanicolaou staining test and direct immunofluorescence. Ginecol Obstet Mex 1989; 57: 29-36.
19. Cavaliere MJ, Maeda MYS, Shirata NK, et al. Cervico-vaginal *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant adolescent and adult women. Arch Gynecol Obstet 1993; 253: 175-82.
20. Banuelos Panuco CA, Deleon Rodriguez I, Hernandez Mendez JT, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in pregnant women by the Papanicolaou technique, enzyme immunoassay and polymerase chain reaction. Acta Cytol 2000; 44: 114-23.
21. Rantala I, Kivinen S. Demonstration of *Chlamydia trachomatis* in Papanicolaou-stained gynecological smears. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 46-8.
22. Swain GR, McDonald RA, Pfister JR, Gradus S, Sedmak GV, Singh A. Decision analysis: point-of-care *Chlamydia* testing vs. laboratory-based methods. Clin Med Res 2004; 2: 29-35.
23. <http://ourworld.compuserve.com/homepages/jsuebersax/raw.htm>
24. Aksoy AM. Detection of *Chlamydia trachomatis* antigen in cases of cervicitis and patients with vaginal discharge. Mikrobiyol Bul 1993; 27: 327-34.
25. Bulut Y, Durmaz B, Durmaz R, Otlu B. Use of transcription-based amplification and enzyme immunoassay methods to investigate possible *Chlamydia trachomatis* infections in women with genital complaints. Mikrobiyol Bul 2002; 36: 31-9.
26. Çiçek C, Altuğlu I, Özacar T, Kolday K, Demir N, Bilgiç A. Assessment of *Chlamydia trachomatis* prevalence by cell culture and transcription-mediated amplification in symptomatic women. Med Princ Pract 2004; 13: 91-4.
27. Sirmatel F, Şahin N, Sirmatel O, Telli E, Kececi S. *Chlamydia trachomatis* antigen positivity in women in risk groups and its relationship with the use of antibiotics. Jpn J Infect Dis 2005; 58: 41-3.
28. Öztürk CE, Özdemir I, Yavuz T, Kaya D, Behçet M. Etiologic agents of cervicovaginitis in Turkish women. Saudi Med J 2006; 27: 1503-7.
29. Ronsmans C, Bulut A, Yolsal N, Ağaçağidan A, Filippi V. Clinical algorithms for the screening of *Chlamydia trachomatis* in Turkish women. Genitourin Med 1996; 72: 182-6.
30. Ağaçağidan A, Moncada J, Aydın D, et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Turkey among men with urethritis. Sex Transm Dis 2001; 28: 630-2.
31. http://www.tusp.saglik.gov.tr/turkce/yayinlar/pdf_dokumanlar/05_CYBE.pdf
32. Palayekar VV, Joshi JV, Hazari KT, Shah RS, Chitlange SM. Comparison of four nonculture diagnostic test for *Chlamydia trachomatis* infection. J Assoc Physicians India 2000; 48: 481-3.
33. Kajaia D, Merabishvili N, Burkadze G. Pap testing and direct immunofluorescence for *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant women. Georgian Med News 2006; 131: 27-30.

34. Inhorn SL, Wand PJ, Wright TC, Hatch KD, Hallum J, Lentricchia BB. *Chlamydia trachomatis* and Pap testing from single, fluid-based sample. J Reprod Med 2001; 46: 237-42.
35. van Valkengoed IG, Morre SA, van den Brule AJ, et al. Follow-up, treatment and reinfection rates among asymptomatic *Chlamydia trachomatis* cases in general practice. Br J Gen Pract 2002; 52: 623-7.
36. Spasovski MS, Simjanovska LJ, Taleski V, et al. Screening of *Chlamydia trachomatis* urogenital infections among the male and female population of the Republic of Macedonia. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19: 427-30.
37. Morre SA, van den Brule AJ, Rozendaal L, et al. The natural course of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year follow-up. Int J STD AIDS 2002; 13 (Suppl 2): 12-8.
38. Genc M, Mardh PA. A cost effectiveness analysis of screening and treatment for *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic women. Ann Intern Med 1996; 124: 1-7.
39. Welsh LE, Quinn TC, Gaydos CA. Influence of endocervical specimen adequacy on PCR and direct fluorescent-antibody staining for detection of *Chlamydia trachomatis* infections. J Clin Microbiol 1997; 35: 3078-81.
40. Mainkhard K, Borisov I. The direct immunofluorescence test for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in gynecology. Akush Ginekol (Sofia) 1995; 34: 14-6.
41. Quinn TC, Gupta PK, Burkman RT, Kappus EW, Barbacci M, Spence MR. Detection of *Chlamydia trachomatis* cervical infection: a comparison of Papanicolaou and immunofluorescent staining with cell culture. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 394-9.