

TUBAL FAKTÖRÜ DİAGNOSTİK LAPAROSKOPİ İLE SAPTANAN İNFERTİL KADINLARDA SERUM ANTİKLAMİDYAL ANTİKOR DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ VE İNFERTİLİTE ARAŞTIRMASINDAKİ YERİNİN BELİRLENMESİ

Serkan KAHYAOĞLU¹, İnci KAHYAOĞLU², Necdet SÜT³, Mehmet AYDIN⁴,
Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU¹, Utku ÖZCAN¹

¹ Sağlık Bakanlığı, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ankara

² Trakya Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Edirne

³ Sağlık Bakanlığı, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara,

⁴ Sağlık Bakanlığı, Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ordu

ÖZET

Amaç: Normal histerosalpingografi (HSG) bulguları varlığında, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık sonrası muhtemel gelişmiş pelvik adezyonların laparoskopi ile tedavisi için uygun hasta seçiminde pelvik enfeksiyonların en sık etkenlerinden klamidyra trahomatise karşı kanda antikor düzeyi araştırılması faydalı olabilir. Anormal HSG bulguları varlığında da laparoskopiyi bir süreliğine ertelemeye negatif bir antiklamidyal antikor düzeyinin faydası araştırılmaya değer bir konudur. Bu çalışmada bu iki konu araştırılmıştır.

Gereç ve yöntemler: Serum antiklamidyal antikor düzeyinin tanısal değerinin belirlenmesi amacıyla, hastanemiz infertilite kliniğine Mayıs 2004 ile Kasım 2005 tarihleri arasında infertilite etiyojisi araştırılması amacıyla diagnostik laparoskopi yapılması için yatırılan 80 hastadan postoperatif dönemde alınan kan örneklerinde mikroeliza yöntemi ile antiklamidyal IgM ve IgG antikor düzeyleri araştırılmak üzere yürütülmüştür. Hastaların en az son bir yıl içinde çektiği oldukları HSG filmleri değerlendirildi. Bu hastalardan klamidyra trahomatis serum immünglobulin M ve immünglobulin G antikor düzeyi çalışılması amacıyla postoperatif erken dönemde venöz yoldan kan alındı ve ameliyat bulguları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların antiklamidyal antikor düzeylerine göre 60 tanesinin (%75) klamidyra enfeksiyon geçirmediği ve 20 hastanın ise (%25) daha önce klamidyra enfeksiyon geçirdiği saptanmıştır. Hastalar preoperatif dönemde çekilen HSG'leri bakımından normal ve normal dışı olarak 2 gruba ayrıldığında; anormal HSG' si olan 60 hastanın 18 tanesinde (%30) antiklamidyal antikor düzeyleri pozitiflik gösterirken, HSG' si normal olan 20 hastanın 2 tanesinde (%10) antiklamidyal antikor düzeyleri pozitiflik gösteriyordu.

Sonuç ve tartışma: Antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif çıkan hastaların %85' inde, antiklamidyal antikor düzeyleri negatif olan hastaların ise %46.7' sinde diagnostik laparoskopide tubal geçişte defekt saptanmış olması klamidyra trahomatis enfeksiyonunun tubal infertiliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: antiklamidyal antikor, diagnostik laparoskopi, infertilite, tubal faktör

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9 Sayı: 1 Sayfa: 47- 54

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Serkan Kahyaoğlu, Gn. Dr. Tevfik Sağlam cad. Esertepe mah. Emlakbankası Evleri C3 Blok no: 32, 06020 Etilik, Ankara
Tel.: (0505) 886 80 40

e-posta: mdserkankahyaoğlu@gmail.com

Alındığı tarih: 29.12.2010, revizyon sonrası alınma: 27.08.2011, kabul tarihi: 20.09.2011, online yayın tarihi: 08.12.2011

SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE AND TIMING OF SERUM ANTICHLAMIDIAL ANTIBODY LEVEL EVALUATION DURING INFERTILITY WORKUP AMONG INFERTILE WOMEN IN WHOM TUBAL FACTOR WAS DETECTED WITH DIAGNOSTIC LAPAROSCOPY

Objectives: With normal hysterosalpingography (HSG) results, selecting suitable candidates for the laparoscopic treatment of probable pelvic adhesions following previous pelvic inflammatory disease, it would be wise to investigate serum antibody screening against chlamidia trachomatis. It is worth to evaluate whether it is useful to detect a negative antichlamidial antibody disease for cancelling laparoscopy for a while with abnormal HSG findings. These two subjects have been investigated in study.

Material and methods: For detecting diagnostic value of serum antichlamidial antibody, in our infertility clinic, postoperative blood samples of 80 patients who were hospitalized for diagnostic laparoscopy to investigate infertility ethiology between May 2004 and November 2005 have been tested with microelisa method for antichlamidial IgM and IgG antibodies. HSG films of the patients performed at least one year were evaluated. Venous blood was drawn from these patients during postoperative early period for studying serum IgM and IgG antibodies of chlamidia trachomatis and the results were compared with operative findings.

Results: According to the antichlamidial antibody levels 60 (75%) patients have not been infected with chlamidia and 20 (25%) patients have been infected previously. When the patients were divided to two groups; normal and abnormal; based on preoperative HSG films; 18 (30%) of the 60 patients with abnormal HSG films and 2 (10%) of the 20 patients with normal HSG films had positive antichlamidial antibody levels respectively.

Conclusion: The relationship between chlamidia trachomatis infection and tubal infertility has been demonstrated among 85% of patients with positive antichlamidial antibody levels and 46.7% of patients with negative levels who had tubal passage defects detected during diagnostic laparoscopy.

Key words: antichlamidial antibody, diagnostic laparoscopy, infertility, tubal factor

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9 Issue: 1 Pages: 47- 54

GİRİŞ

Kadın yaşının ilerlemesi ve bu ilerleyen yaşla beraber muhtemel gelişebilecek jinekolojik hastalıkların pelvik organları infertiliteye sebep olacak şekilde etkilemesi ileri yaş infertilitesinin temel sebepleridir.

İnfertilite araştırmasındaki amaçlar; infertilitenin muhtemel sebebini belirlemek, prognoz hakkında kesin bilgi elde edebilmek, çifte destek, eğitim ve danışmanlık vermek, tedavi seçenekleri açısından çifte kılavuzluk yapmaktır⁽¹⁾. Kadınlardaki infertilitenin sebepleri arasında ovulatuvar disfonksiyon ile birlikte tubal ve pelvik patolojiler ilk iki sırada gelmektedir. Pelvik inflamatuvar hastalık, septik abortus, ruptüre apendiks, tubal cerrahi veya ektopik gebelik hikayesi tubal hasar ihtimalini artırır faktörlerdir. Her geçirilen pelvik inflamatuvar hastalık epizodu sonrası daha da artan oranda kalıcı tubal hasar meydana gelmektedir. Tubal hasarı ve/ veya pelvik adezyonları olduğu kanıtlanan hastaların neredeyse yarısında önceki hastalık ile ilgili

bir hikayeleri yoktur. Bu tür hastaların bir çoğu önceki geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalığı gösteren yükselmiş antiklamidyal antikor düzeyine sahiptir⁽²⁾. Hasar görmüş tubaları tespit etmede hysterosalpingografi ve laparoskopik değerli tetkikler olmalarına rağmen normal tubal fizyolojiyi göstermede yetersiz kalabilmektedirler. Klamidya enfeksiyonları dünyada prevalansı en yüksek seksüel geçişli bakteriyel enfeksiyonlardır. Dünya Sağlık Örgütüne göre dünyada yıllık olarak 90 milyon klamidyal enfeksiyon meydana gelmektedir⁽³⁾. Taranan bayan toplumuna göre değişmekle beraber genital klamidya prevalansı %8- 40 arasında değişmekte ve %15 median değer göstermektedir⁽⁴⁻⁶⁾. Bir çalışmada tedavi edilmemiş klamidyal enfeksiyonların %8' inin salpenjit ile komplike olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾. Genital enfeksiyon tedavisinde sadece penisilin verilmesi ve vajinal duş yapılması gibi faktörler de alt genital sistemde klamidyal enfeksiyonu olan kadınlarda üst genital sistem enfeksiyonu gelişmesine neden olmaktadır^(8,9). Enfeksiyon; tubal obliterasyon ile

sonuçlanan tubal mukosilyer hücre aktivitesinin kaybına, fibrozis ve skarlaşmasına neden olan hücre aracılıklı immün reaksiyonları indükleyebilir. Enfeksiyon insan heat- shock proteini (hsp) ile çapraz reaksiyon veren klamidyal hsp60 proteinine karşı antikor gelişimini indükleyebilir⁽¹⁰⁾. Klamidya trahomatisi sadece üst genital kanalında barındıran kadınlarda pozitif bir antikor sonucu bu durumun varlığının tek belirtici olabilir. Klamidyal 60 kDa heat-shock proteine (hsp60) karşı olan antikor tıkanmış fallop tüpleri ile güçlü bir ilişki göstermekteyken aynı ilişkiyi akut klamidya trahomatis enfeksiyonu ile göstermemektedir. Bu durum klamidyal hsp60'ın klamidyal enfeksiyon immunopatogenezinde önemli bir rol oynadığını gösterir. Hsp60'a karşı olan antikor persistan klamidyal antijenle olan uzun süreli enfeksiyonu gösterebilir. Maymunlardaki çalışmalar hsp60'a karşı kanda dolaşan antikorların saptanmasının bu mikroorganizmanın üst genital kanalda devam eden varlığı ile korele olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Normal histerosalpingografi bulguları varlığında, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık sonrası muhtemel gelişmiş pelvik adezyonların laparoskopi ile tedavisi için uygun hasta seçiminde pelvik enfeksiyonların en sık etkenlerinden klamidya trahomatise karşı kanda antikor düzeyi araştırılması faydalı olabilir. Anormal histerosalpingografi bulguları varlığında da laparoskopiyi bir süreliğine ertelemede negatif bir antiklamidyal antikor düzeyinin faydası araştırılmaya değer bir konudur. Bu çalışmada bu iki konu araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite kliniğine diagnostik laparoskopi yapılmak üzere yatırılan 104 hastaya yapılan diagnostik laparoskopide iç genital organlarda konjenital anomalisi ve/veya endometriosis hastalığı saptanmayan 80 hasta üzerinden yürütülmüştür. Kalogeropoulos ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan IgG antikorları pozitifliği açısından normal tüp grubunda %43,5 ve hasarlı tüp grubunda %81,5 baz alınarak $\alpha=0,05$ yanılma payı ve minimum %80 güç ile her bir gruptan en az 30 olgu incelemek yeterli bulunmuştur⁽¹²⁾. IgG düzeylerini baz aldığımızda her bir gruptan 30'ar toplam 60 olgunun incelemenin doğru ve güvenilir sonuçlar ortaya koymak

açısından yeterli olacağı bulunmuştur. Diagnostik laparoskopideki bulgular üzerinden 8 hasta uterin anomali, 16 hasta da endometriosis tanısı konularak çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm hastalardan onam formu alınmıştır ve etik komite tarafından çalışmamız onaylanmıştır. Antiklamidyal antikor düzeyinin tanısal değerinin belirlenmesi amacıyla 80 hastadan post-operatif dönemde alınan kan örneklerinde mikroeliza yöntemi ile klamidya IgM ve IgG antikor düzeyleri araştırılmak üzere yürütülmüştür.

Hastanemiz infertilite kliniğine Mayıs 2004 ile Kasım 2005 tarihleri arasında infertilite araştırması amacıyla diagnostik laparoskopi yapılması için yatırılan hastaların daha önce yapılmış olan bazal infertilite tetkikleri incelendi. Üçüncü gün bazal FSH değerleri 10 mIU/mL ve daha büyük olan; partnerinin spermiyogramında Kruger'in kesin kriterlerine göre normal sperm morfolojisi %5'inin ve/veya total sperm sayısı 20 milyon/mL'den az olan, sperm motilitesi açısından a+b değeri %50'nin altında olan; preoperatif değerlendirmelerinde endometriosis olarak değerlendirilen; uterin anomalileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. En az 1 yıllık infertilitesi olan ve çocuk sahibi olmak için düzenli cinsel ilişkide bulunmuş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalardan yaş, infertilite tipi (primer veya sekonder), önceden geçirilmiş pelvik enfeksiyon varlığı, önceden geçirilmiş pelvik-abdominal cerrahi varlığı ve menstrüel düzen açısından hikaye alındı. Hastaların son bir yıl içinde çekilen histerosalpingografi sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalardan, diagnostik laparoskopide intraoperatif olarak infertilitenin diğer nedenlerinden olan uterin anomali veya endometriosis tanısı alanlar çalışma dışı bırakıldı. Tubal hastalık açısından hastalar serviksten Rubin kanülü yardımı ile verilen metilen mavisi yardımıyla laparoskopik direkt gözlem ile intraoperatif değerlendirildiler. Metilen mavisinin bilateral olarak tubalardan zorlanmadan geçtiği; tuba ve over ilişkilerinin bilateral olarak normal olduğu hastalar tubal faktörü olmayan hastalar olarak kabul edildi. Bu hastalar aynı zamanda çalışmanın kontrol grubunu oluşturdu. Metilen mavisinin geçişinin unilateral veya bilateral olmadığı, ya da tubal sakkulasyon yaparak geçişinin olduğu; tuba ve over ilişkilerinin unilateral veya bilateral olarak bozuk olduğu hastalar tubal faktörü olan hastalar olarak kabul edildi. Bu hastalardan klamidya trahomatis serum immünglobulin M ve immünglobulin G düzeyi çalışması

amacıyla postoperatif erken dönemde venöz yoldan kan alındı.

Hastalardan alınan kan örneklerinden serumlar ayrıştırılıp, hastanemizin merkez mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Kan örnekleri, laboratuvarın çalışma günlerine denk gelmiş ise aynı gün çalışıldı. Diğer günlerde alınan kan örneklerinin ağız parafinlenip +4°C'de buzdolabına bırakıldı. Çalışmada Pera Medikal firmasından hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında bulunan Triturus marka MikroEliza cihazı kullanılmıştı. Burada her hastanın sonucu hem sayısal hem de renk ile gösterilmekteydi. Koyu kırmızı renkte olan sonuçlar 'pozitif', açık mavi renkte olanlar 'negatif', açık kırmızı olan sonuçlar 'gri zon' olarak değerlendirildi. Şüpheli ve gri zon olan sonuçlar tekrar çalışıldı. Burada dikkat edilen diğer bir konu da kalitatif olan testlerin Eliza ile kantitatif hesaplanıp index değerlerinin tespit edilmesidir. Yani, örnek aborbanslarının hesaplanan 'cut off' değerlerine bölünmesi ile elde edilen değerlerdir. Yüzde 10'luk bir gri zon belirtilmiş olan kalitatif bir testte 1.1 İndex değerinin üzeri 'pozitif', 0.9 İndex değerinin altı 'negatif' ve bu iki değer arasında kalan değerler ise 'şüpheli' olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 51 tanesi (%63.8) primer infertil, 29 tanesi ise (%36,3) sekonder infertil idi. Hastaların yaş ortalaması 28.4±4.9 idi. Hastaların ortalama infertilite süresi 58.9±47 ay idi. Hastaların bazal 3. gün FSH değeri ortalaması 6.5±1.7 mIU/ml, bazal 3. gün LH değeri ortalaması 5.8±1.9 idi. Bu sonuçların hastaların infertilite tipine göre istatistiksel olarak dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Primer ve sekonder infertil hastaların arasında; infertilite süresi, bazal 3. FSH ortalaması, bazal 3. gün LH ortalaması, bazal 3. gün E2 ortalaması açısından fark yoktu. Bu iki grup hastanın yaş ortalamaları ise istatistiksel anlamlı olarak birbirinden farklı bulundu ($p<0.001$).

Hastaların antiklamidyal antikor düzeylerine göre (IgM ve/ veya IgG) 60 tanesinin (%75) klamidyal enfeksiyon geçirmediği, 20 hastanın ise (%25) daha önce klamidyal enfeksiyon geçirdiği (1 hastada çalışma esnasında aktif klamidyal enfeksiyon varlığı ile beraber) saptanmıştır. Klamidyal enfeksiyon belirtici olarak, antiklamidyal antikorları pozitif olan 20 hastanın 14 tanesinin (%70) diagnostik laparoskopi öncesi herhangi

bir şikayeti veya semptomu yokken, 6 tanesinin (%30) pelvik ağrı, dismenore, adet düzensizliği şikayetlerinden bir veya birkaçına sahiptiler. Antiklamidyal antikorları negatif olan 60 hastadan 42 tanesinin (%70) preoperatif herhangi bir şikayeti yokken, 18 tanesinde (%30) pelvik ağrı, dismenore, adet düzensizliği şikayetlerinden bir veya birkaçına sahiptiler. Antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif veya negatif olan hastalar arasında preoperatif semptom varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p: 1.000$, Yates ki-kare testi).

Tablo I: Hastaların infertilite tipine göre istatistiksel dağılımı

Değişken	İnfertilite tipi	N	Ortalama	Std. Deviasyon	p
YAŞ	primer	51	26,6471	4,30267	<0.001 [†]
	sekonder	29	31,4828	4,50889	
İnfertilite süresi	primer	51	56,7451	48,32219	0.386 [#]
	sekonder	29	62,8966	45,51479	
FSH mIU/ml	primer	51	6,5167	1,96346	0.984 [†]
	sekonder	29	6,5241	1,40246	
LH mIU/ml	primer	51	6,0525	1,88339	0.126 [†]
	sekonder	29	5,3590	2,00219	
E2 pg/ml	primer	51	57,6275	29,69240	0.769 [†]
	sekonder	29	60,3414	52,67747	

#Mann Whitney U Test; †Student t test

Hastaların 62 tanesi (%77.5) daha önce hiç abdominopelvik cerrahi geçirmemişti ve 18 tanesi (%22.5) ise daha önce abdominopelvik cerrahi geçirmişti. Primer infertil olan 51 hastanın 7 tanesi (%13.7) ve sekonder infertil olan 29 hastanın 11 tanesi (%37.9) daha önce abdominopelvik cerrahi geçirmişti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p: 0.013$, Yates ki-kare testi).

Primer infertil olan 51 hastanın 11 tanesinde (%21.6) ve sekonder infertil olan 29 hastanın 9 tanesinde (%31) antiklamidyal antikor/ antikorlar pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.50$, Yates ki-kare testi).

Daha önce doğum yapmış olan 23 hastanın 8 tanesinde (%34.8), daha önce doğum yapmamış olan 57 hastanın 12 tanesinde (%21.1) antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif olarak tespit edildi ($p: 0.31$, Yates ki-kare testi).

Antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif bulunan

20 hastanın 17'sinde (%85), negatif bulunan 60 hastanın 28 tanesinde (%46.7) diagnostik laparoskopide metilen mavisi ile yapılan kromopertubasyonda tubal geçişte anormallik gözlemlendi ve istatistiksel olarak da anlamlıydı (p: 0.006, Yates ki-kare testi, Likelihood ratio: 9.8).

Diagnostik laparoskopide saptanan pelvik patolojilerden over kisti, uterin leiomyom, pelvik adezyonlar ve pelvik enfeksiyon gibi bulgulardan bir veya birkaçına sahip olma açısından antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif ve negatif olan hastaların karşılaştırılması Tablo II'de gösterilmiştir. Hastalar preoperatif dönemde çekilen histerosalpingografilerinin (HSG) normal ve normal dışı olarak 2 gruba ayrıldığında; anormal HSG'si olan 60 hastanın 18 tanesinde (%30) antiklamidyal antikor düzeyleri pozitiflik gösterirken, HSG'si normal olan 20 hastanın 2 tanesinde (%10) antiklamidyal antikor düzeyleri pozitiflik gösteriyordu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.083, Fisher'ın exact testi, Odds oranı: 0.25, %95 Güvenlik Aralığı: 0.054-1.236).

Hastalar preoperatif dönemde çekilen histerosalpingografilerinin (HSG) normal ve normal dışı olarak 2 gruba ayrıldığında; anormal HSG'si olan 60 hastanın 35 tanesinde (%58.3) ve normal HSG'si olan 20 hastanın 10 tanesinde (%50) diagnostik laparoskopide metilen mavisi ile yapılan kromopertubasyonda bir veya her iki tubal açıklıkta defekt tespit edildi (p: 0.696, Yates ki-kare testi, Odds oranı: 1.4, %95 Güvenlik aralığı: 0.507-3.866).

Hastalar preoperatif dönemde çekilen histerosalpingografilerinin (HSG) normal ve normal dışı olarak 2 gruba ayrıldığında; anormal HSG'si olan 60 hastanın 9 tanesine (%15) ve normal HSG'si olan 20 hastanın 2 tanesine (%10) diagnostik laparoskopide esnasında fimbrioplasti, adezyolizis ve over kistektomi işlemlerinden bir veya birkaçının yapıldığı tespit edilmiştir (p: 1.00, Two Samples Kolmogorov Smirnov Z test).

Diagnostik laparoskopide sonrası 80 hastadan 33 tanesinin (%41.3) operasyon bulgularına göre infertilite

açısından tedavi stratejisinin değiştiği tespit edildi. Tedavi stratejisinin değişmesi; preoperatif HSG sonucuna göre bilateral tubal oklüzyon olup diagnostik laparoskopide kromopertubasyonda bir veya her iki tüpten metilen mavisinin normal geçiş göstermesi veya preoperatif HSG sonucuna göre bir veya her iki tüpten geçiş gözlenmiş olup diagnostik laparoskopide kromopertubasyonda metilen mavisi ile her iki tüpten geçiş olmaması olarak kabul edilmiştir. HSG sonucu normal olup diagnostik laparoskopide bilateral tubal geçiş olmaması şöyle açıklanabilir; önceden çekilmiş HSG filmi olan hastalar çalışmaya dahil edildiğinden ve uzun süre önce HSG çekilmiş olan hastalara tekrar HSG çekilmesi önerilmesine rağmen birçok hastanın özellikle de normal HSG varlığında yeni HSG çektirmeye istekli olmaması nedeni ile normal HSG varlığında diagnostik laparoskopide kromopertubasyonda bilateral geçiş olmaması HSG ile laparoskopide arasında geçen sürenin uzunluğundan kaynaklanabilir. HSG'si normal olan bazı hastalarda diagnostik laparoskopide tubal geçiş izlenmemesi arada geçen zamanda tubal açıklığı bozan patolojik bir durum gelişmesinden kaynaklanabilir.

Hastalar preoperatif dönemde çekilen histerosalpingografilerinin (HSG) normal ve normal dışı olarak 2 gruba ayrıldığında; anormal HSG'si olan 60 hastanın 28 tanesinin (%46.7), HSG'si normal olan 20 hastanın ise 5 tanesinin (%25) diagnostik laparoskopide sonrası postoperatif infertilite tedavisi seçeneği değişmiştir (p: 0.088, Yates ki-kare testi, Odds oranı: 1.8, %95 Güvenlik Aralığı: 0.83-4.17).

Diagnostik laparoskopide sonrası infertilite tedavi seçeneği değişmeyen 47 hastadan 12 tanesinin (%25.5) preoperatif antiklamidyal antikor düzeyleri pozitifken, diagnostik laparoskopide sonrası tedavi seçeneği değişen 33 hastadan 8 tanesinin (%24.2) preoperatif antiklamidyal antikor düzeyleri pozitifti. Diğer bir ifade ile; preoperatif antiklamidyal antikor düzeyleri negatif olan 60 hastadan 25 tanesinin (%41.7),

Tablo II: Diagnostik laparoskopide saptanan bulgular.

N: 80	Normal bulgular	Over kisti	Myoma uteri	Pelvik adezyonlar	Pelvik enfeksiyon	Toplam
Antiklamidyal antikor düzeyi negatif olanlar	38 (%63)	5	4	9	8 (%13)	60
Antiklamidyal antikor düzeyi pozitif olanlar	7 (%35)	3	2	3	10 (%50)	20

p=0.035 Two (Samples Kolmogorov Smirnov Z test)

preoperatif antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif olan 20 hastanın 8 tanesinin (%40) diagnostik laparoskopi sonrası tedavi seçeneği değiştiği görüldü (p: 0.89, Yates ki-kare testi, Odds oranı:1.05, %95 Güvenlik Aralığı: 0.48-2.28).

Hastalar antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif veya negatif olma durumuna göre iki gruba ayrıldığında bu iki gruptan antiklamidyal antikor düzeyleri negatif olan 60 hastanın toplam infertilite süresi ortalaması 46.1 ± 5.9 ay, antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif olan 20 hastanın toplam infertilite süresi 50.8 ± 11.3 ay idi (p: 0.631, Mann Whitney U test). Hastaların infertilite süresi arttıkça antiklamidyal antikor düzeylerinin pozitif olma durumunun da artması ROC eğrisinde incelendiğinde ve lojistik regresyon analizi ile korele edildiğinde infertilite süresi ile pelvik enfeksiyon geçirme durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi (p: 0.502, Lojistik regresyon analizi).

Hastalar antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif veya negatif olma durumuna göre iki gruba ayrıldığında bu iki gruptan antiklamidyal antikor düzeyleri negatif olan 60 hastanın yaş ortalaması 27.6 ± 4.3 , antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif olan 20 hastanın ise yaş ortalaması 30.7 ± 5.8 idi (p: 0.013, Student t test). Hastaların yaşı arttıkça antiklamidyal antikor düzeylerinin pozitif olma durumunun da artması ROC eğrisinde incelendiğinde ve lojistik regresyon analizi ile korele edildiğinde yaş ile pelvik enfeksiyon geçirme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (p: 0.018, Odds oranı: 1.14, %95 Güvenlik aralığı: 1.023-1.275).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Tjisu ve arkadaşlarının normal HSG'si olan 57 infertil hastada yaptığı bir çalışmada açıklanamayan infertilitesi olan ve normal HSG'si olan hastaların %80.7'sinde diagnostik laparoskopide patolojik anormallikler saptanmıştır ve hastaların %14'ünde diagnostik laparoskopiden sonra ART tedavisine geçiş kararı verilmiştir⁽¹³⁾. Badawy ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise açıklanamayan infertilite tedavisinde diagnostik laparoskopi yapılmadan önce direk olarak 6 siklus ovulasyon indüksiyonu tedavisi yapılması ve bu tedavi başarısız kaldığında diagnostik laparoskopiye geçilmesinin gebelik oranlarını etkilemediği gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Açıklanamayan infertilite tanısı koymadan önce diagnostik laparoskopi yapılması

ve pelvik patolojilerin ekarte edilmesi gerektiği kabul edilmektedir⁽¹⁵⁾. Preoperatif tanısal testlerden histerosalpingografinin pelvik patolojileri tubal açıklığı ve normal tuboovaryan ilişkiyi gösterme oranları oldukça sınırlıdır⁽¹³⁾. Hastaları diagnostik laparoskopiye yönlendirmeden önce bu ameliyattan tedavi stratejisi değişikliği gibi bir fayda görecektir hastaları öngörebilecek tanısal testlere ihtiyaç olduğu aşıkardır. Diagnostik laparoskopinin tüm infertil olgularda rutin kullanımı tartışmalıdır⁽¹⁴⁾. Retrospektif kontrolsüz çalışmalarda birkaç başarısız ovulasyon indüksiyonu tedavisinden sonra diagnostik laparoskopi yapılmasının tedavisi mümkün olan önemli oranda pelvik patoloji saptanmasına imkan verdiği gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Klamidya trahomatisin genital traktusta yaptığı enfeksiyonlar, kadınların %75'inde ve erkeklerinse %50'inde minör semptomlara neden olarak ve çoğu zaman da hastanın tedavi aramasına neden olmayarak genital traktusta persistan olarak varlığını sürdürür⁽⁷⁾. Tubal enfeksiyon varlığını ekarte etmede serviksten yapılan klamidya kültür testlerinin yeterli olmadığı, asemptomatik olarak ve laparoskopide herhangi bir pelvik enfeksiyon bulgusu olmadan tubal mukozada klamidyal kolonizasyon varlığının mümkün olduğu gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Günümüzde ise Eliza temelli cins- spesifik klamidya trahomatis antikor tanı testleri yapılabilmektedir⁽⁷⁾. Çalışmamızda da klamidya trahomatis'e spesifik antikorların kanda tespitinde Eliza yönteminin kullanılması, önceden geçirilmiş olabilen klamidya pnömonia enfeksiyonuna spesifik antikorlar ile çapraz reaksiyona engel olmuştur. Bu çalışmanın sonuçları antiklamidyal antikorların varlığı ile gösterilen klamidyal enfeksiyon ile infertilite arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif çıkan hastaların %85'inde, antiklamidyal antikor düzeyleri negatif olan hastaların ise %46.7'sinde diagnostik laparoskopide tubal geçişte defekt saptanmış olması klamidya trahomatis enfeksiyonunun tubal infertiliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha önce aynı konuda yapılmış olan 2 ayrı çalışmadan bir tanesinde laparoskopide konfirme edilmiş distal tubal oklüzyonu olan 33 infertil hastanın %73'ünde, patent tüplere sahip 84 infertil hastanın ise sadece %11'inde antiklamidyal antikor pozitifliği saptanmıştı (1,17-21). Diğer çalışmada ise; hasarlı tüplere sahip olan 27 infertil hastanın %81'inde, patent tüplere sahip 22 infertil hastanın ise sadece %43'ünde antiklamidyal antikor pozitifliği saptanmıştı⁽¹²⁾. Çalışmamızda Kalogeropoulos ve arkadaşlarının bu ikinci çalışmada saptadıkları prevelansa yakın sonuçlar

saptadık. Çalışmamızda preoperatif antiklamidyal antikor düzeyleri negatif olan hastaların %46.7'sinde diagnostik laparoskopide tubal geçişte defekt tespit etmemiz tubal faktör infertilitesinin etyolojisinde sadece geçirilmiş pelvik klamidyal enfeksiyonun değil başka faktörlerin de etkili olduğunu ve antiklamidyal antikor düzeyleri negatif bulunan hastaların da diagnostik laparoskopiden fayda görebileceklerini göstermiştir. Uterin tüplerin salpingoskopi ile değerlendirilip tubal lümenin anatomik olarak patolojik özelliklerine puan verildiği bir çalışmada tubal mimarisi bozulmuş hastalarda fekunditenin azalmış olduğu görülmüştür⁽²²⁾. Haeusler ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da histeroskopi sırasında salpenjit tanısı açısından fallop tüplerinin proksimal kısmından fırça ile örnek alınmasının güvenilir ve güvenli bir yöntem olduğu gösterilmiştir⁽²³⁾. Klamidya trahomatise karşı oluşmuş IgG tipi dolaşan antikorların, klamidya trahomatise karşı servikal IgA tipi antikorlar ile beraber tespiti halen genital traktusunda bu mikroorganizmayı barındıran kadınları tespit edecektir⁽²⁰⁾.

Bizim çalışmamızda klamidya trahomatise karşı kandaki IgM ve IgG türü antikorların varlığının Eliza yöntemi ile tespit edilmesi, hsp60 antijenine karşı oluşmuş antikorların ayrı olarak bakılamamış olması çalışmamızın eksikliğidir^(10,11). Yine de özellikle hsp60'a karşı oluşan antikorları araştırmamış olsak da, antiklamidyal antikor pozitifliği olan infertil kadınlarda unilateral veya bilateral tubal oklüzyonu %85 oranında tespit etmiş olmamız bu testin de tanıda değerinin olduğunu göstermektedir. Antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif bulunan kadınlarda hsp60'a karşı antikor düzeyleri bakılmasının tubal oklüzyonu değerlendirmedeki değerinin diagnostik laparoskopi ile konfirme edildiği ve fertilitate sonuçlarının değerlendirildiği prospektif randomize kontrollü çalışmalara bu noktada ihtiyaç vardır.

Klamidya trahomatis; kadınlarda infertilitenin, ektopik gebeliğin ve gebelik kaybının major sebeplerindedir⁽⁶⁻⁹⁾. Tubal faktör infertilitesi temel olarak fallop tüplerinin obliterasyonu ile meydana gelmektedir⁽¹⁶⁾. Fallop tüplerinin açıklığı infertilite araştırmasının en temel testlerinden olan HSG ile değerlendirilebilir fakat HSG anormal olduğunda diagnostik laparoskopi yapılırsa postoperatif infertilite tedavi seçeneğini istatistiksel anlamlı olarak değiştirmesine rağmen tubal açıklığı doğru tespit etmede sensitivite ve spesifitesi düşük olması diagnostik laparoskopiyeye hasta yönlendirmede diğer başka testlere ihtiyaç doğurmak-tadır^(12,13).

Tubal obliterasyonun en sık sebebi önceki geçirilmiş salpenjittir⁽⁶⁾. Fallop tüplerinin enfeksiyonu en sık klamidya trahomatise nedeni ile olmaktadır⁽²⁰⁾. Yapılan bir çalışmada servikte klamidya trahomatise kolonizasyonunun açıklanamayan infertil kadınlarda asemptomatik pelvik enfeksiyon tanısı açısından ümit verici olduğu bulunmuştur⁽²⁴⁾. Kadınlarda klamidyal servisit, eş tedavisi ile beraber, pelvik enflamatuar hastalık gelişmesine izin vermeden erken tedavisi her zaman mümkün olamamaktadır. Klamidya trahomatise etken olduğu pelvik enflamatuar hastalık da çoğunlukla semptomsuz geçirilir⁽⁷⁾. Her geçirilen salpenjit epizodu tedavi edilmediği takdirde tubal faktör infertilitesi riskini artırır. Toplumdan topluma değişmekle beraber, hastalığın genel olarak ortalama %15'lik prevalansı göz önüne alındığında infertilite kliniğine başvuran tüm hastalarda antiklamidyal antikor IgM ve IgG türü antikorlarının kanda bakılması günümüz koşullarında bazal tetkikler arasına girmelidir^(14,18,19). Antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif olan hastalarda gerek hastayı muhtemel varolan bir tubal faktör infertilitesi nedeni ile gebelik başarısının ovulasyon indüksiyonu ile elde edilmesi zor olması, gerekse bu tedaviler sırasında bu hastalarda ektopik gebelik riskinin pelvik klamidya enfeksiyonu geçirmemiş hastalara göre daha yüksek olması nedeni ile antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif bulunan hastalara diagnostik laparoskopinin geciktirilmeden yapılması ve tubal faktör infertilitesi konfirme edildiği takdirde hastanın başka tedavilerle zaman ve para kaybetmeden tüp bebek tedavisine alınması uygun bir klinik yaklaşım olacaktır. Antiklamidyal antikor düzeyleri pozitif olup diagnostik laparoskopide tubal açıklığı normal olan hastalarda ise ovulasyon indüksiyonu ve artifisyonel inseminasyon ile 3- 6 siklus boyunca gebelik elde edilmeye çalışılabilir⁽¹⁵⁾. Klamidya trahomatise karşı servikal IgA türü antikorların veya kanda klamidyal hsp60'a karşı gelişmiş antikorların tespiti klamidya trahomatise persistansını ve vücutta klamidya trahomatise karşı potent pro-inflamatuar cevabı yansıtabilmektedir⁽¹¹⁾. Bu testlerin, infertilite araştırmasındaki değerinin diagnostik laparoskopi ile konfirme edildiği kontrollü çalışmalar; klamidyal antikorları pozitif olan hastalarda diagnostik laparoskopiyeye gerek kalmadan tubal faktör infertilitesi tanısına ulaşmamızı sağlayabilir. Spesifik klamidyal antijenlere yönelik oluşan antikorların tubal mimariyi bozma ihtimalinin araştırıldığı morbiditesi daha düşük tanısal testlerin infertilite araştırmasındaki tanısal değerinin

değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre açıklanamayan infertil hasta grubu hem cerrahinin morbiditesinden korunmuş olacak hem de hastalarda varolan tubal faktör infertilitesinin tanısının erken konması ile zaman kaybetmeden tüp bebek tedavisine yönlendirilmiş olacaktır.

KAYNAKLAR

1. DeCherney AH, Nathan L: Current Obstetric & Gynecology Diagnosis and Treatment, Ninth Ed. Section 6: Reproductive Endocrinology & Infertility, McGraw-Hill, 2003.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Sixth Ed. Chapter 26, Lippincott Williams & Wilkins.
3. Gerbase ac, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexual transmitted diseases. Lancet 1998; 351 (Suppl III): S2- S4.
4. Centers for Disease Control. Chlamydia trachomatis infections: policy guidelines for prevention and control. MMWR 1985; 34 (suppl 3S): 53S- 74S.
5. Batteiger BE, Jones RB. Chlamydial infections. Infect Dis Clin North Am 1987; 1: 55- 81.
6. Schachter J. Why we need a program for the control of Chlamydia trachomatis. N Engl J Med 1989; 320: 802- 4.
7. Westrom L. Chlamydial and gonococcal infections in a defined population of wpmen. In: Mardh P-A, ed. Chlamydia trachomatis in genital and related infections. Stockholm, Sweden: Almquist and Wiksell, 1981: 152- 7.
8. Wolner- Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, et al. Association between vaginal douching and acute pelvic inflammatory disease. JAMA 1990; 263: 1936- 41.
9. Washington AE, Gove S, Schachter J, Sweet RL. Oral contraceptives, Chlamydia trachomatis infection, and pelvic inflammatory disease: a word of caution about protection. JAMA 1985; 253: 2246- 50.
10. Neuer A, Spandorfer SD, Giralso P, et al. The role of heat shock proteins in reproduction. Hum Reprod Update 2000; 6: 149- 59.
11. Peeling RW, Patton DL, Cosgrove Sweeney YT, Cheang MS, Lichtenwalner AB, Brunham RC, Stamm WE. Antibody response to the chlamydial heat-shock protein 60 in an experimental model of chronic pelvic inflammatory disease in monkeys (Macaca nemestrina). J Infect Dis. 1999 Sep; 180(3): 774- 9.
12. Kalogeropoulos A, Frantidou F, Klearchou N, Diza E, Kyriazopoulou V, Karagiannis V. Chlamydia trachomatis in infertile Greek women. A serologic and laparoscopic study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993 Feb; 48(2): 107- 10.
13. Tsuji I, Ami K, Miyazaki A, Hujinami N, Hoshiai H. Benefit of diagnostic laparoscopy for patients with unexplained infertility and normal hysterosalpingography findings. Tohoku J Exp Med. 2009 Sep; 219(1): 39- 42.
14. Badawy A, Khiary M, Ragab A, Hassan M, Sherif L. Laparoscopy--or not--for management of unexplained infertility. J Obstet Gynaecol. 2010; 30(7): 712- 5.
15. Bosteels J, Van Herendael B, Weyers S, D'Hooghe T. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. Hum Reprod Update. 2007 Sep-Oct; 13(5): 477- 85. Epub 2007 Jun 11.
16. Lucisano A, Morandotti G, Marana R, Leone F, Branca G, Dell'Acqua S, Sanna A. Chlamydial genital infections and laparoscopic findings in infertile women. Eur J Epidemiol. 1992 Sep; 8(5): 645- 9.
17. Cooke ID, Salaiman RA, Lenton EA, Parsons RJ. Fertility and infertility statistics: their importance and application. Clin Obstet Gynaecol 1981; 8: 531- 548.
18. Weström L. Incidence, prevalence and trends of acute PID and its consequence to industrialized countries. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 880- 92.
19. Cates W, Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: Epidemiology and reproductive sequelae. Am J Obstet Gynecol 1991; 164 (2): 1771- 81.
20. Brunham RC, Maclean IW, Binns B, et al. Chlamydia trachomatis: its role in tubal infertility. J Infect Dis 1985; 152: 1275- 82.
21. Conway D, Clazener CM, Caul EO, ET AL. Chlamydial serology in in fertile and infertile women. Lancet 1984; 1: 191- 3.
22. Nakagawa K, Inoue M, Nishi Y, Sugiyama R, Motoyama K, Kuribayashi Y, Akira S, Sugiyama R. A new evaluation score that uses salpingoscopy to reflect fallopian tube function in infertile women. Fertil Steril. 2010 Dec; 94(7): 2753- 7. Epub 2010 Apr 18.
23. Haeusler G, Tempfer C, Lehner R, Sam C, Kainz C. Fallopian tissue sampling with a cytobrush during hysteroscopy: a new approach for detecting tubal infection. Fertil Steril. 1997 Mar; 67(3): 580- 2.
24. Guven MA, Dilek U, Pata O, Dilek S, Ciragil P. Prevalance of Chlamydia trochomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections in the unexplained infertile women. Arch Gynecol Obstet. 2007 Sep; 276(3): 219- 23. Epub 2006 Dec 10.