

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI  
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

*Əlyazması hüququnda*

**YAVƏR VİDADI OĞLU HACIYEV**

**UROGENİTAL TRİXOMONİAZIN DİAQNOSTİKA  
PROBLEMLƏRİ VƏ TÖRƏDİCİNİN MÜASİR  
ANTİPARAZİTAR PREPARATLARA REZİSTENTLİYİ**

2414.01 – Mikrobiologiya

Tibb üzrə fəşəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq  
üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

**A F T O R E F E R A T I**

Bakı – 2014

Dissertasiya Azərbaycan Tibb Universitetinin Mikrobiologiya və İmmunologiya kafedrasında və Tədris Terapevtik Klinikasının Mərkəzi Laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

**Elmi rəhbər:**

tibb elmləri doktoru, professor

**A.İ.QURBANOV**

**Rəsmi opponentlər:**

Azərbaycan Respublikasının

əməkdar elm xadimi,

tibb elmləri doktoru, professor

**F.Ə.SADIQOVA**

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

**S.M.SULTANOVA**

**Aparıcı Təşkilat:** V.Axundov adına Milli Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutunun Mikrobiologiya və epidemiologiya şöbəsi

Dissertasiya “\_23\_” 05 2014-cü il saat “\_\_\_”-da Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdindəki FD 03.014 Dissertasiya Şurasının iclasında müdafiə olunacaqdır.

Ünvan: Az 1022, Bakı, Bakıxanov küç. 23

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Aftoreferat “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2014-cü il tarixdə göndərilmişdir.

FD 03.014 Dissertasiya şurasının elmi katibi

tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

**E.F.VAHABOV**

## İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

**Problemin aktuallığı.** Cinsi yolla yoluxan infeksiyalar (CYYİ) sonsuzluq, uşaqlıqdan kənar hamiləlik, yenidoğulmuşların inkişaf qüsurları və s. kimi tibbi-sosial problemlərə səbəb olur. Sifilis, süzənək, xlamidiya infeksiyaları antibiotiklərlə asanlıqla müalicə olunsa da, insan papilloma virusu (HPV), Herpes simplex virusu (HSV) və insanın immun çatışmazlıq virusu (İİV) infeksiyaları tam müalicəsi olmayan və ciddi ağırlaşmalara səbəb olan infeksiyalardır. Hər il dünyada təxminən 333 milyon yeni CYYİ hadisəsi qeydə alınır ki, bunun da 170 milyonu *Trichomonas vaginalis*, 89 milyonu *Chlamydia trachomatis*, 62 milyonu qonokok, 12 milyonu isə sifilis törədiciləri ilə törədilir [World Health Organization 2001]. Bu xəstəliklərin bütün dünyada artması, cinsi maarifləndirmə proqramlarının aşağı səviyyədə olması, cinsi münasibətə başlama yaşının kiçilməsi, evlilikdən əvvəl cinsi münasibətlər, iki və daha çox cinsi tərəfdaşın olması, cinsi davranışdakı dəyişikliklərlə yanaşı diaqnostika problemləri və törədicilərin antibiotiklərə davamlılığı nəticəsində müalicədə qarşıya çıxan çətinliklər kimi səbəblərlə də əlaqələndirilir.

*Trichomoniasis* qadınlarda kiçik çanaq orqanlarının iltihabi xəstəlikləri, çoxalma funksiyasının pozğunluqları və yarımçıq doğulmaya səbəb ola bilər [Lotto T.T. et al. 2003, Özcel M.A. et al. Kingston M.A 2003]. Hətta bəzi müəlliflər *trichomoniasis*la uşaqlıq boynunun xərçəngi [Watts D. H. et al 2005, Gillet E., et al 2012 Guenther P.C., et al. 2005], kiçik çanaq orqanlarının atipik iltihabi xəstəlikləri [Guenther P.C., et al. 2005, Hobbs M.M et al. 2013] və sonsuzluq [Hobbs M.M et al. 2013, Almanza C., et al. 2011] arasında əlaqənin olduğunu göstərirlər. Kişilərdə isə bu xəstəlik uretrit, epididimit, vezikulit və prostatit simptomları ilə özünü büruzə verir. Digər cinsi yolla yoluxan infeksiyalar kimi, *T. vaginalis* infeksiyası da İİV infeksiyasına yoluxma riskini artırır. Bəzi tədqiqatçıların fikrincə qadınlarda İİV serokonversiyaları *trichomoniasis*la, həmçinin digər cinsi yolla yoluxan infeksiyalarla əhəmiyyətli dərəcədə bağlıdır [Kissinger P., et al. 2010, Hirt R.P. 2011]. Güman edilir ki, *T. vaginalis* epitelial baryeri zədələyərək onun qoruyucu funksiyasını azaltmaqla digər cinsi yolla yoluxan infeksiyalara, o cümlədən HIV-ə yoluxma riskini artırır [Kingston M.A et al. 2003, Guenther P.C., et al. 2005, Nancy Malla 2001]. Bir faktı da qeyd etmək lazımdır ki, *trichomonad*lar mikroorqanizmləri faqositoza uğradaraq digər cinsi yolla yoluxan infeksiyaların persistensiyasına şərait yarada bilər.

Xəstəliyin çoxsaylı klinik formaları, zəif simptomlu, yaxud simptomuz formaların mövcudluğu trixomoniazın vaxtında aşkar edilməsini, eləcə də müalicə və profilaktika imkanlarını xeyli məhdudlaşdırır. Digər tərəfdən trixomoniazda istifadə olunan metodlar (mikroskopik, kultural, seroloji və molekulyar) diaqnozu müəyyənləşdirmək üçün təkbəşinə kifayət etmir. Bununla yanaşı mövcud olan üsulların diaqnostik xüsusiyyətləri (həssaslıq, spesifiklik, pozitiv və neqativ nəticə vermə göstəriciləri) geniş həddə dəyişir və son nəticə bir çox səbəbdən (xəstəliyin müddəti, iltihabi prosesin lokalizasiyası, yerli iltihab əlamətlərinin dərəcəsi, biomaterialların əldə edilməsi və laboratoriyaya çatdırılma qaydaları və s.) asılı olaraq dəyişilə bilər.

Urogenital trixomoniazının diaqnostikasında istifadə olunan üsullar həssaslığına və spesifikliyinə görə fərqlənir. Buna görə də xəstəliyin diaqnostikasında bu və ya digər üsulların müqayisəli şəkildə öyrənilməsi davam etməkdədir. Nativ preparatların mikroskopiya nisbətən çətin olmasa da, boyadılmış preparatların müayinəsində paraziti təyin edə bilmək həkim-parazitoloqdan təcrübəli məharət tələb edir. Trixomoniazın diaqnostikasında kultural metodlar uzun vaxt tələb etməklə yanaşı, əziyyətli üsul sayılır. Son illərdə xəstəliyin diaqnostikasında molekulyar-genetik üsulların tətbiqi geniş yer almaqdadır. DNT-nin amplifikasiyasına əsaslanan zəncirvari plimeraza reaksiyası (ZPR) metodunda kontaminasiya riskinin olması, “ölü” mikroorqanizmləri də pozitiv göstərməsi, kultural pozitiv olan nümunədə bəzən neqativ nəticə verməsi metodun çox dəyərli olmasını şübhə altına alır. Beləliklə, nəinki Azərbaycanda, eləcə də bütün dünyada urogenital trixomoniazın diaqnostikasında istifadə edilən müxtəlif metodların həssaslıq və spesifikliyi haqqında ümumi bir fikir mövcud deyil.

**Tədqiqatın məqsədi** urogenital trixomoniaz şübhəli xəstələrdən alınan nümunələrin müxtəlif üsullarla kompleks şəkildə müayinəsi əsasında daha effektiv üsulların müəyyənləşdirilməsindən və kultural müayinə əsasında əldə edilmiş trixomonadaların antiparazitar preparatlara həssaslığının müəyyən edilməsindən ibarət olmuşdur.

#### **Tədqiqatın vəzifələri**

1. Urogenital trixomoniaz şübhəli xəstələrdən əldə edilən nümunələrin birbaşa mikroskopik müayinəsi, boyadılmış preparatların mikroskopik müayinəsi (metilen abısı, Qram və Gimza üsulları), kultural və ZPR vasitəsi ilə müayinəsi.

2. Urogenital trixomoniazda ayrı-ayrı diaqnostik üsulların həssaslıq və spesifikliyinin qiymətləndirilməsi.
3. Urogenital trixomoniazın cinsi yolla yoluxan digər xəstəliklərlə birlikdə rastgəlmə tezliyinin qiymətləndirilməsi.
4. Xəstələrdən əldə edilmiş *T.vaginalis* ştammlarının antiparazitar preparatlara həssaslıq və rezistentliyinin araşdırılması.

#### **Tədqiqatın elmi yeniliyi**

- Aparılmış tədqiqatlar nəticəsində trixomoniazın müasir diaqnostikasında istifadə edilən üsulların həssaslıq və spesifikliyi qiymətləndirilmiş, bununla da daha effektiv diaqnostik metodlar müəyyənəndirilmişdir.
- *T.vaginalis*-in kulturasının əldə edilməsi nəticəsində Azərbaycanda yayılmış trixomonadların antiparazitar preparatlara həssaslıq və rezistentliyi müəyyənəndirilmişdir.

#### **Tədqiqatın praktik əhəmiyyəti:**

- Urogenital trixomoniazın diaqnostikasında Gimza üsulu ilə boyadılmış preparatların mikroskopik müayinəsi digər boyama üsullarından daha yüksək həssaslığa malikdir.
- Kultivasiya üsulu və ZPR urogenital trixomoniazın diaqnostikasında yüksək həssaslıq və spesifikliyə malikdir.
- *T.vaginalis*-in antiparazitar preparatlara həssaslığının öyrənilməsi bu xəstəliyin vaxtında və səmərəli müalicəsini təmin edir.

#### **Müdafiyyə çıxarılan müddəalar**

- Urogenital trixomoniazın diaqnostikasında birbaşa mikroskopik müayinənin həssaslığı 63.9%, metilen abısı ilə boyadılmış preparatların müayinəsinin həssaslığı 47.2%, Qram üsulu ilə boyadılmış preparatların müayinəsinin həssaslığı 58.3%, Gimza üsulu ilə boyadılmış preparatların müayinəsinin həssaslığı 75%, ZPR üsulunun həssaslığı 97.2% təşkil edir;
- CPLM (Cystein Peptone Liver Maltose-Sistein-pepton-qaraciyər-maltoza) qidalı mühiti trixomonadların kultivasiyası üçün əlverişli modeldir;
- Əldə edilmiş *T.vaginalis* ştammları metronidazolla müqayisədə tinidazol və ornidazola daha həssasdır;

**İşin aprobeasiyası.** Aparılmış tədqiqatların nəticələri Ə.M.Əliyevin anadan olmasının 115 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransda (Bakı 2012), Azərbaycan xalqının Ümummilli lideri Heydər Əliyevin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş “Xəstəxanadaxili infeksiyalar, antibiotiklərə

rezistentlik, dezinfeksiya, antiseptika və sterilizasiya problemləri” beynəlxalq simpoziumunda (03-04 May, 2013, Bakı) məruzə olunmuşdur.

**Praktikaya tətbiqi və publikasiya.** Dissertasiyanın materialları Azərbaycan Tibb Universitetinin Mikrobiologiya və İmmunologiya kafedrasında tədris prosesində istifadə edilir. Tədqiqatın nəticələri ATU-nun Klinik Mikrobioloji Laboratoriyasında, Tədris Terapevtik Klinikasının Mərkəzi Laboratoriyasında tətbiq edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələrinə dair 8 məqalə, 3 tezis və 1 metodik tövsiyə nəşr olunmuşdur.

**Dissertasiyanın həcmi və strukturu.** Dissertasiyanın mətni 133 vərəq həcmində çap edilmiş, girişdən, ədəbiyyat icmalından, material və metodlardan, 3 fəsil xüsusi tədqiqatlardan, alınmış nəticələrin müzakirəsindən, nəticələrdən, praktik tövsiyələrdən və ədəbiyyat göstəricisindən ibarətdir. Ədəbiyyat göstəricisi əksəriyyəti ingilis dilində olmaqla 212 mənbədən ibarətdir. Dissertasiyanın mətni 11 cədvəl və əksəriyyəti orijinal olmaqla 19 şəkillə illüstrasiya olunmuşdur.

## İŞİN MƏZMUNU

### Tədqiqatın material və metodları

Tədqiqata Azərbaycan Tibb Universitetinin Klinik Mikrobioloji Laboratoriyasına və Tədris-Terapevtik Klinikasının Mərkəzi Laboratoriyasına patoloji vaginal ifrazat şikayəti ilə müraciət edən 19-60 yaşlı 105 qadıdan və urogenital şikayəti olan 18-49 yaşlı 90 kişidən alınmış nümunələr daxil edilərək, birbaşa mikroskopik müayinə, metilen abısı, Qram və Gimza üsulları ilə boyama, kultivasiya və ZPR üsulları ilə müayinə edilmişdir. Hər hansı bir üsulla T.vaginalis aşkar edilmiş nümunələr pozitiv qəbul edilmişdir.

Parazitoloji müayinə üçün qadınlarda servikal kanaldan, uşaqlıq yolundan ifrazat və sidik çöküntüsü, kişilərdə isə uretral ifrazat, təzə götürülmüş sidiyin sentrifüqalaşdırdıqdan sonrakı çöküntüsü, prostat şirəsi və eyakulyat götürülərək müayinə edilmişdir. Birbaşa mikroskopik müayinə üçün alınmış ifrazat isidilmiş (təxminən 37°C) fizioloji məhlulla qarışdırılaraq 10 dəqiqədən gec olmayaraq mikroskopiya edilmişdir. Götürülmüş materiallar əşya şüşələrinin üzərinə yayıldıqdan sonra 37°C-də qurudulmuş və fiksasiya edilərək metilen abısı, Qram və Gimza üsulları boyadılaraq, mikroskopun x100 obyektivi ilə müayinə edilmişdir. Prostat

şirəsi götürüldükdən sonra dərhal mikroskopiya olunmuşdur. Nəticələr bir neçə (ən azı 10) görüş sahəsinə baxdıqdan sonra qiymətləndirilmişdir. Mikroskopik üsullarla müayinə apararkən materialda həтта bir parazitın aşkar edilməsi müsbət nəticə kimi qiymətləndirilmişdir. Molekulyar müayinələr üçün isə götürülmüş ifrazat əşya şüşəsinin üzərinə yayılıb otaq temperaturunda qurudularaq, müayinə olunan tarixə qədər saxlanılmışdır.

Kultivasiya üçün götürülmüş ifrazat birbaşa qidalı mühitə inokulyasiya edilmişdir. Kultivasiya üçün CPLM qidalı mühiti laboratoriya şəraitində hazırlanmışdır. İnokulyasiya edilmiş qidalı mühitlər 37<sup>0</sup>C temperaturu termostata qoyulmuş və kultivasiyanın üçüncü günündən başlayaraq hər gün paster pipetkəsi ilə götürülərək əzilən damla hazırlanaraq 10 dəqiqədən gec olmayaraq x40 obyektivi ilə (400 dəfə böyütmə) mikroskopiya edilmişdir. Nəticələr bir neçə (ən azı 10) görüş sahəsinə baxdıqdan sonra qiymətləndirilmişdir. Görüş sahəsində bir və ya daha çox xarakterik hərəkətli (təkanvari, tutmaşəkilli, həmçinin öz oxu ətrafında fırlanan) və morfoloji quruluşuna görə *T.vaginalis*-ə oxşayan (tipik armudabənzər və ya girdə) orqanizmlər görülən nümunələr pozitiv kimi qiymətləndirilmişdir. Neqativ nəticələr kultivasiyanın yeddinci gününə qədər müayinə edilmişdir. Yeddinci gün inkişaf olmayan nümunələr neqativ kimi qiymətləndirilmişdir.

Antiparazitar preparatların minimal inhibisiya konsentrasiyası (MİK) durulaşdırma üsulu ilə təyin olunmuşdur. Antiparazitar preparatların əldə olunmuş *T.vaginalis* ştammi üçün MİK dəyərlərinin öyrənilməsi üçün içərisində CPLM qidalı mühiti olan 28 ədəd (hər preparat üçün 7 ədəd) sınaq şüşəsi götürülərək, əvvəlcədən antibiotiklər, antifunqal və inaktivləşdirilmiş insan zərdabı əlavə olunur. Bundan sonra 2-7 ci sınaq şüşələrinə müvafiq olaraq 0.5, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 µg/mL antiparazitar preparat (metronidazol, ornidazol, seknidazol və ya tinidazol) əlavə olunur. Birinci sınaq şüşəsinə isə antiparazitar preparat əlavə olunmur. Bundan sonra sınaq şüşələrinin ağzı bağlanılaraq 37<sup>0</sup>C temperaturu termostata qoyulur. 2-7 gündən (bizim tədqiqatların nəticəsinə görə 4 gündən) sonra əvvəlcə kontrol (antiparazitar preparatlar əlavə olunmamış), sonra isə ardıcıl olaraq digər sınaq şüşələrinin dibindən paster pipeti ilə götürərək, əzilən damla hazırlanaraq mikroskopiya edilmişdir. Parazitlərin inkişafını dayandıran ən kiçik miqdar MİK qəbul edilmişdir.

Müayinə materiallarında parazitın DNT-ni aşkar etməyə imkan verən zəncirvari polimeraza reaksiyası (ZPR) tətbiq edilmişdir. Bütün nümunələrdən DNT ekstraksiyası Macherey-Nagel (MN) Nucleic Asid and

Protein Purification Nucleospin Tissue (Cat No:74095250) (Almaniya) reaktivi istifadə olunaraq yerinə yetirilmişdir. ZPR zamanı hədəf gen olaraq *T.vaginalis*-ə məxsus Tv-E650 geni seçilmişdir ki, bu gen 64 əsas cütündən (base pair - bp) ibarətdir. Tv-E650 geni ABŞ Beynəlxalq Biotexnoloji İnformasiya Mərkəzi (GENBANK: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) məlumat mərkəzində M86488 kimi nömrələnmişdir. ZPR zamanı Tv-E650 içində yerləşən 330 bp-lik DNT parçası, P1: 5'-GAGTTAGGGTATAATGTTTGATGTG-3' (25 nt, Tv-E650-1, forward primer) və P2: 5'-AGAATGTGATAGGGAAATGGG-3' (25 nt, Tv-E650-1, reverse primer) praymerləri istifadə olunaraq amplifikasiya edilmişdir [Poole D.N., et. Al 2013]. ZPR reaksiyası üçün 3 qrup hazırlanmışdır. 1.Negativ kontrol; 2. Pozitiv kontrol (kultivasiya ilə pozitiv alınmış nümunələrdən hazırlanmışdır); 3. Xəstələrdən alınmış nümunələr; Nümunələrdə DNT-nin amplifikasiyası üçün master mix 12.5 µL, TV1F (TV1F distillə su ilə 1:50 nisbətində qarışdırılır) 2.0 µL, TV2R (TV2R distillə su ilə 1:50 nisbətində qarışdırılır) 2.0 µL, DNT (negativ, pozitiv kontrollar və xəstə nümunələri) 2.5 µL, distillə su 6.0 µL əlavə edilib hazırlandıqdan sonra, termal cyclus cihazında (Thermo) aşağıdakı proqram üzrə amplifikasiya edilmişdir.

#### *Cədvəl 1*

##### *Trichomonas vaginalis-in DNT-sinin amplifikasiya proqramı*

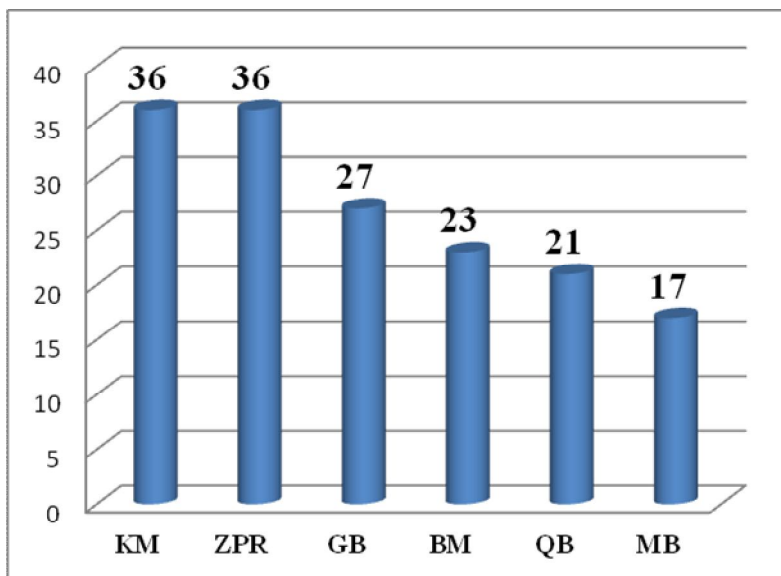
| Temperatur °C | Vaxt (dəqiqə) | Dövr |
|---------------|---------------|------|
| 95            | 5             | 1    |
| 95            | 30            | 30   |
| 60            | 1             | 30   |
| 72            | 2             | 30   |
| 72            | 10            | 1    |

Əldə olunmuş ZPR məhsulları 2%-li aqaroza gel elektroforezi ilə yürüdülmüş və nəticə görüntülənmişdir. Tədqiqatın molekulyar hissəsi Erciyes universiteti (Türkiye Cumhuriyyəti) parazitologiya kafedrasında aparılmışdır.

Alınmış nəticələrin statistik analizləri parametrik və qeyri-parametrik metodlara əsaslanmış, qruplar arasındakı fərq Studentin t-kriteriyası istifadə olunaraq müəyyən edilmişdir. Göstəricilər arasında fərqlərin statistik dürüstlüyü alternativ dəyişikliyə uğrayan göstəricilərin statistik təhlili və Studentin p meyarının köməyi ilə təyin edilmişdir.

## TƏDQİQATIN NƏTİCƏLƏRİ

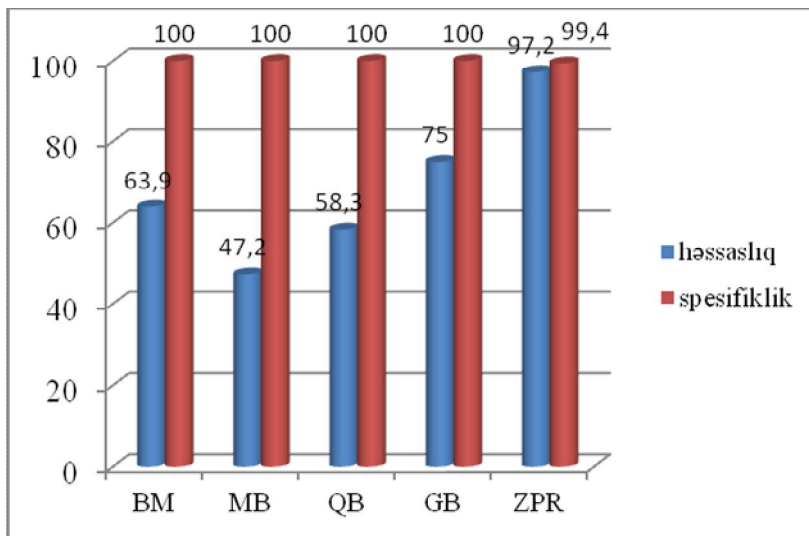
**Urogenital trixomoniazin diaqnostika üsullarının müqayisəli qiymətləndirilməsi.** Tədqiqata daxil edilmiş 195 xəstədən 36-da *T.vaginalis* aşkar edilmişdir. Müayinələrdə daha çox kultivasiya və ZPR üsulu ilə 36 (18,5%) nümunədə *T.vaginalis* aşkar olunmuşdur (Şəkil 1).



*Şəkil 1. Müxtəlif müayinə üsulları ilə T.vaginalis-in aşkar edilmə tezliyi: kultural (KM), molekulyar (ZPR), Gimza üsulu ilə boyama (GB), birbaşa mikroskopik müayinə (BM), Qram üsulu ilə boyama (QB) və metilen abısı ilə boyama (MB). Ordinant oxu üzrə pozitiv olmuş nümunələrin sayı göstərilmişdir.*

Urogenital trixomoniazin diaqnostikasında müxtəlif üsulların həssaslıq və spesifikliyinin müqayisəli qiymətləndirilməsi göstərir ki, urogenital trixomoniazin diaqnostikasında törədicilərin kulturasının əldə edilməsinə əsaslanan kultivasiya metodu daha yüksək həssaslığa malikdir. Patoloji materialda törədicilərin nuklein turşusunun aşkar edilməsinə əsaslanan ZPR üsulu da yüksək həssaslığı ilə fərqlənir. Mikroskopik üsul, eləcə də boyadılmış preparatların müayinəsi üsulları zəif həssaslığa malikdirlər.

Buna görə də kultivasiya üsulu “qızıl standart” qəbul edilərək digər üsulların həssaslıq və spesifikliyinin müəyyənləşdirilməsi məqsədi ilə istifadə edilmişdir. Belə ki, üsulların həssaslıq və spesifikliyi müvafiq olaraq birbaşa mikroskopik müayinədə 63.9%, 100%, metilen abısı ilə boyadılmış preparatların müayinəsində 47.2%, 100%, Qram üsulu ilə boyadılmış preparatların müayinəsində 58.3%, 100%, Gimza üsulu ilə boyadılmış preparatların müayinəsində 75%, 100%, ZPR üsulunda isə 97.2%, 99.4% olmuşdur (Şəkil 2).



Şəkil 2. Urogenital trixomoniazın diaqnostikasında istifadə olunan üsulların həssaslıq və spesifikliyi. BM-birbaşa mikroskopiya, MB-metilen abısı ilə boyama, QB-Qram üsulu ilə boyama, GB-Gimza üsulu ilə boyama, ZPR-zəncirvari polimeraza reaksiyası. Ordinant oxu üzrə üsulların həssaslıq və spesifikliyi faizlə göstərilmişdir.

Göstərilən üsulların hamısı urogenital trixomoniazın diaqnostikasında “qızıl standart” olan kultivasiya üsulu ilə müqayisədə yalançı müsbət nəticələr göstərmir, yəni yüksək spesifikliyə malikdirlər.

#### **Müxtəlif patoloji materiallarda T.vaginalis-in rastgəlmə tezliyi.**

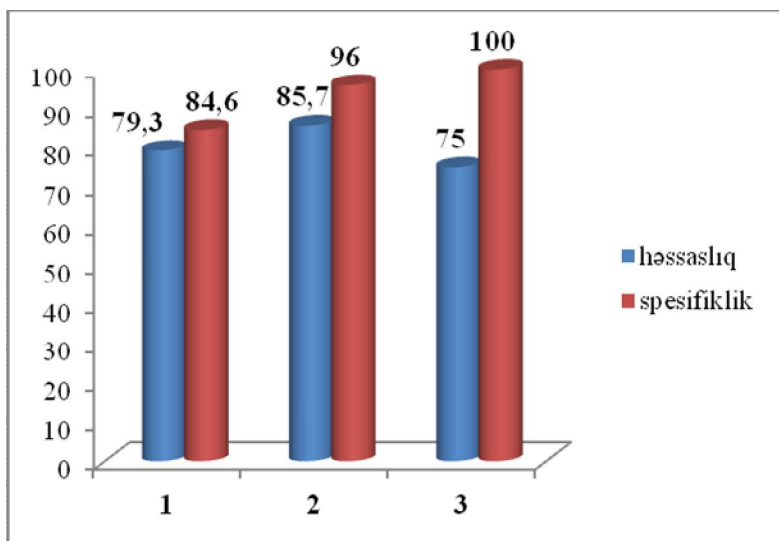
Uretral ifrazatı olan kişilərdə ifrazatın boyama və kultivasiya üsulları ilə müayinəsində cəmi 23 (41.1%) nəfərdə T.vaginalis aşkar olunmuşdur. Bu qrup xəstələrdən alınmış sidiyin birinci porsiyasının çöküntüsünün mikroskopiyasında 29 (51.8%) nəfərdə trixomonadalar aşkar edilmişdir.

Lakin, sidik çöküntüsünün CPLM qidalı mühitinə kultivasiyasında 23 (41.1%) nümunədə inkişaf müşahidə olunmuşdur.

Uretral ifrazatı olan kişilərdə sidik çöküntüsünün müayinəsinin həssaslıq, spesifiklik, pozitiv və neqativ prediktiv dəyərləri müvafiq olaraq 79.3%, 84.6%, 79.3%, 100% olmuşdur.

Uretral ifrazatı olmayan 34 nəfərdən alınmış sidik nümunələrinin mikroskopiyaşında 8 (23.5%) nəfərdə *T.vaginalis* müəyyən edilsə də, kultivasiya üsulu ilə bunlardan yalnız 6-sı (17.6%) öz təsdiqini tapmışdır. İki nümunədə isə yalançı pozitivlik müşahidə olunmuşdur. Beləliklə uretral ifrazatı olmayan kişilərdə sidik çöküntüsünün mikroskopiyaşının həssaslıq, spesifiklik, pozitiv və neqativ prediktiv dəyərləri müvafiq olaraq 75%, 93.3%, 75%, 100% olmuşdur.

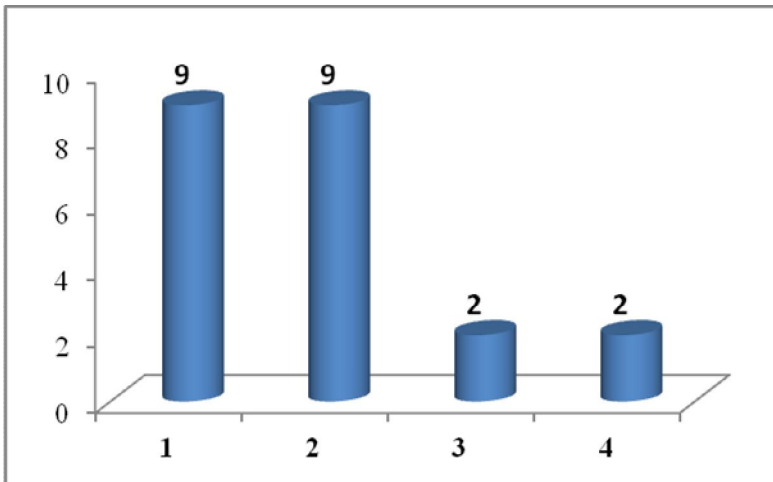
Uretral ifrazatı olmayanlarda prostat şirəsinin kultivasiyaşının həssaslıq, spesifiklik pozitiv və neqativ prediktiv dəyərləri müvafiq olaraq 85.7%, 96%, 85.7%, 100% olmuşdur.



*Şəkil 3. Kişilərdə ayrı-ayrı patoloji materialların mikroskopik müayinəşinin qarşılaşdırılması. 1-Sidik çöküntüsünün mikroskopiyaş; 2- prostat şirəşinin mikroskopiyaş; 3- Gimza üsulu ilə boyadılmış preparatın mikroskopiyaş. Ordinant oxu üzrə ayrı-ayrı patoloji materialların mikroskopik müayinəşinin həssaslıq və spesifikliyi faizlə göstərilmişdir*

Beləliklə, urogenital trixomoniazın diaqnostikasında sidik çöküntüsünün, prostat şirəsinin mikroskopiyası və kultivasiyası kifayət qədər etibarlıdır. Sidik çöküntüsünün mikroskopiyası ucuz başa gəlirdi, tez nəticə verməsinə, həssaslıq və spesifikliyinə kifayət qədər yüksək olmasına görə kişilərdə urogenital trixomoniazın diaqnostikasında geniş istifadə edilə bilər. Xüsusilə, uretral ifrazatı olmayıb, lakin urogenital şikayətləri olan xəstələrdə xronik trixomonadlaşıcılıq ehtimalını nəzərə alaraq sidik çöküntüsünün mikroskopiya və kultivasiyası məqsədəuyğundur.

Qadınlarda vaginal ifrazat və sidik çöküntüsünün mikroskopiyasının müqayisəsi aparılmışdır (Şəkil 4).

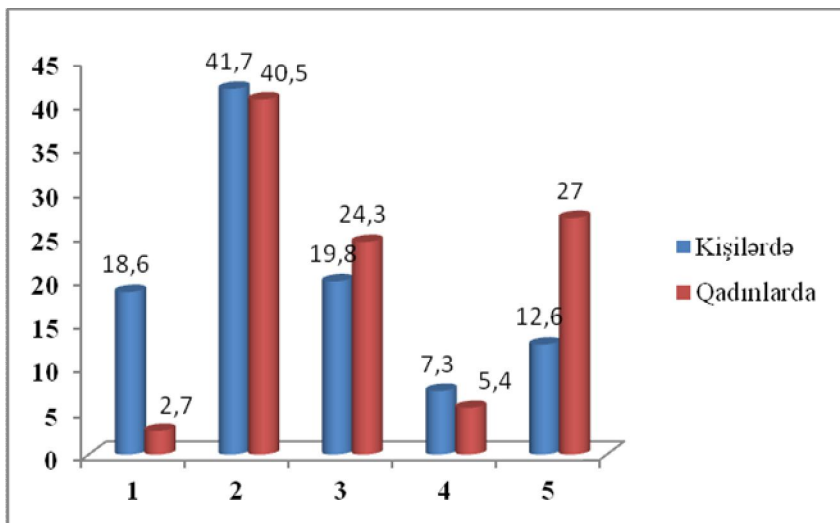


*Şəkil 4. Qadınlarda ayrı-ayrı patoloji materialların mikroskopik müayinəsinin qarşılaşdırılması. 1-Vaginal ifrazatın kultivasiyası; 2 Vaginal ifrazatın birbaşa mikroskopiyası; 3- Sidik çöküntüsünün mikroskopiyası; 4- Sidik çöküntüsünün kultivasiyası. Ordinant oxu üzrə pozitiv nümunələrin sayı göstərilmişdir*

Vaginal ifrazat nümunələrindən birbaşa mikroskopik müayinə ilə cəmi 9(8.6%) nəfərdə *T.vaginalis* aşkar olunmuşdur. Bu xəstələrdən alınmış sidiyin birinci porsiyasının çöküntüsünün mikroskopiyasında və kultivasiyasında *T.vaginalis* cəmi 2 (1.9%) nəfərdə trixomonadalar aşkar edilmişdir. Qadınlarda urogenital trixomoniazın diaqnostikasında sidik çöküntüsünün müayinəsi, vaginal ifrazatın müayinəsinə nisbətən az informativliyə malik olduğundan istifadəsi məqsədəuyğun deyil.

Beləliklə, kişilərdə (xüsusilə uretral ifrazatı olmayan, xronik trixomonadşaşıyıcılarda) sidiyin birinci porsiyasının çöküntüsünün, qadınlarda isə vaginal ifrazatın birbaşa mikroskopik müayinəsinin həssaslıq, spesifiklik, pozitiv və neqativ dəyərlərinin kifayət qədər yüksək olduğunu nəzərə alaraq bu patoloji materialların müayinəsi skrining test kimi istifadə oluna bilər.

**Cinsi yolla yoluxan bəzi infeksiyalarda *T.vaginalis*-in rastgəlmə tezliyi.** Cinsi yolla yoluxan infeksiyaların yayılmasını və onların *T.vaginalis* ilə birlikdə rastgəlməsini müəyyənləşdirmək üçün Azərbaycan Tibb Universitetinin laboratoriyalarına urogenital şikayətlərlə müraciət etmiş 1084 xəstənin (790 kişi, 294 qadın) nəticəsi retrospektiv qiymətləndirilmişdir. *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis* və *Trichomonas vaginalis*-in təyini üçün nümunələrdən 3 ədəd yaxma hazırlanaraq metilen abısı, Qram və Gimza üsulları ilə boyadılmış və mikroskopiya edilmişdir. *Chlamydia trachomatis* düz immunoflüoresensiya reaksiyası vasitəsilə təyin edilmişdir. *Mycoplasma hominis* və *Ureaplasma urealyticum*-un təyini və identifikasiyası üçün *Mycoplasma* IST 2 testi (BIOMERIEUX, Fransa) istifadə olunmuşdur.



Şəkil 5. *T.vaginalis*-in digər cinsi yolla yoluxan törədicilər ilə rastgəlməsi.  
 1-*T.Vaginalis*+*N.gonorrhoeae*; 2-*T.Vaginalis*+*U.urealyticum*;  
 3-*T.Vaginalis*+*M.hominis*; 4- *T.Vaginalis*+*C.trachomatis*;  
 5- *T.vaginalis*

Müayinə edilmiş 1084 xəstədən ümumiyyətlə 284-də *T.vaginalis*, 50-də *N.gonorrhoeae*, 388-də *U.urealyticum*, 183-də *M.hominis*, 90-də *C.trachomatis*, 12-də isə *G.vaginalis* aşkar edilmişdir. Müayinə edilmiş 790 kişi xəstədən 250-də (31.6%) ureoplazma və ya mikoplazma, 61-də (7.7%) *C.trachomatis*, 247-də (31.3%) *T.vaginalis*, 49-də (6.2%) *N.gonorrhoeae* aşkar edilmişdir. Nümunələrin 111-də (14.1%) yalnız *U.urealyticum*, 19-də (2.4%) isə yalnız *M.hominis*, 120-də (15.2%) isə həm mikoplazma, həm də ureaplazma aşkar edilmişdir. Beləliklə, kişilərdə və qadınlarda *T.vaginalis* bir çox hallarda digər cinsi yolla yoluxan infeksiyalarla - *C.trachomatis*, *M.hominis*, *U.urealyticum* və *N.gonorrhoeae* infeksiyaları ilə birlikdə rast gəlinir. Bu da xüsusilə empirik müalicə zamanı nəzərə alınmalıdır.

**Trichomonas vaginalis-in antiparazitar preparatlara həssaslığının öyrənilməsi.** Tədqiqata kultivasiya üsulu ilə də pozitiv olmuş 36 *T.vaginalis* ştammi daxil edilmişdir. Antiparazitar preparatların minimal inhibisiya konsentrasiyası (MİK) durulaşdırma üsulu ilə təyin olunmuşdur. Bu üsul antiparazitar preparatların yarımmayə qidalı mühitdə ardıcıl şəkildə durulaşdırılması və sonra hər bir durulaşma mühitinə parazitə məlum sayda hüceyrələrindən ibarət suspenziyasından eyni miqdarda əlavə edilməsinə əsaslanır. Test seriyaları əlverişli temperaturda (35-37°C-də) və parazitə inkişafı üçün lazım olan müddət saxlandıqdan sonra nəticələr qiymətləndirilmişdir. Bununla da parazitə inkişafını dayandıran ən kiçik miqdar (MİK) - parazitə inkişaf etmədiyi sınaq şüşələrindəki antiparazitar preparatın minimum miqdarı təyin edilmişdir.

Cədvəl 2.

*Antiparazitar preparatların minimal inhibisiya konsentrasiyanın təyini*

| Qidalı mühitə əlavə olunmuş preparatın konsentrasiyası µg/ml | Müvafiq antiparazitar preparatlar əlavə olunmuş qidalı mühitlərdə inkişaf etmiş nümunələrin sayı (%) |            |            |            |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
|                                                              | Metronidazol                                                                                         | Ornidazol  | Seknidazol | Tinidazol  |
| 20                                                           | 0                                                                                                    | 0          | 0          | 0          |
| 10                                                           | 0                                                                                                    | 0          | 0          | 0          |
| 5.0                                                          | 1 (2.8%)                                                                                             | 0          | 0          | 0          |
| 2.5                                                          | 8 (22.2%)                                                                                            | 1 (2.8%)   | 2 (5.6%)   | 0          |
| 1.25                                                         | 11 (30.6%)                                                                                           | 9 (25.0%)  | 7 (19.4%)  | 8 (22.2%)  |
| 0.5                                                          | 16 (44.4%)                                                                                           | 26 (72.2%) | 27 (75.0%) | 28 (77.8%) |
| Kontrol                                                      | 36 (100%)                                                                                            | 36 (100%)  | 36 (100%)  | 36 (100%)  |

İn vitro həssaslığı öyrənilən 36 *T.vaginalis* ştammları üçün metronidazol, ornidazol, tinidazol və seknidazol üçün MİK dəyərləri təyin edilmişdir. MİK tinidazol üçün 2.5 µg/ml, seknidazol və ornidazol üçün 5.0 µg/ml, metronidazol üçün isə 10.0 µg/ml təyin edilmişdir.

Tədqiqatda istifadə edilmiş 36 *T.vaginalis* ştammlarından 19-u kəskin trixomoniazlı, 17-i isə xronik trixomoniazlı (trixomoniazə qarşı hər hansı antiparazitar müalicə almış) xəstələrdən əldə olunmuşdur. Kəskin trixomoniazlı xəstələrdən alınmış ştammlara qarşı MİK, xronik xəstələrdən alınmış ştammlara nisbətən daha aşağı olmuşdur. Metronidazolun 5 µg/ml konsentrasiyasında inkişaf etmiş bir ştamm (100%), 2.5 µg/ml konsentrasiyasında inkişaf etmiş 8 ştammdan 6-sı (75%), ornidazolun 2.5 µg/ml konsentrasiyasında inkişaf etmiş bir ştamm (100%), 1.25 µg/ml konsentrasiyasında inkişaf etmiş 9 ştammdan 6-sı (66.7%), seknidazolun 2.5 µg/ml konsentrasiyasında inkişaf etmiş 2 ştamm (100%), 1.25 µg/ml konsentrasiyasında inkişaf etmiş 7 ştammdan 5-i (71.4%) və tinidazolun 1.25 µg/ml konsentrasiyasında inkişaf etmiş 8 ştammdan 6-sı (75%) xronik xəstələrdən əldə edilmiş ştammlar olmuşdur. Bu da onu deməyə əsas verir ki, xronik xəstələrdə antiparazitar preparatlara davamlılıq daha çox rast gəlinir. Bu, çox vaxt müalicədə istifadə olunan antiparazitar preparatların növünün və dozasının düzgün seçilməməsi ilə əlaqədar olur.

## NƏTİCƏLƏR

1. Urogenital trixomoniazın mikrobioloji diaqnostikasında tətbiq olunan müasir üsulların həssaslığı xəstəliyin formalarından asılı olaraq dəyişir. Kəskin trixomoniazdan fərqli olaraq xronik trixomoniazda mikroskopik müayinə üsulları zəif həssaslığa malikdir.
2. Urogenital trixomoniazın diaqnostikasında kultivasiya və molekulyar (ZPR) üsullar daha yüksək həssaslığı ilə fərqlənir. ZPR üsulunu həssaslığı 97.2% olmuşdur. Həssaslığına görə sonrakı yerləri Gimza üsulu ilə boyama (75%), birbaşa mikroskopik müayinə (63.9%), Qram üsulu (58.3%) ilə və metilen abısı ilə boyama (47.2%) üsulları tutur.
3. Kişilərdə səhər sidiyinin ilk porsiyasının çöküntüsünün mikroskopiyası, qadınlarda isə uşaqlıq yolundan alınmış materialların birbaşa mikroskopik müayinəsi daha informativdir.
4. *T.vaginalis* bir çox hallarda digər cinsi yolla yoluxan infeksiya törədiciləri- *C.trachomatis*, *M.hominis*, *U.urelyaticum* və *N.gonorrhoeae* ilə

birlikdə rast gəlinir. *T.vaginalis* xüsusən *U.urealyticum* ilə birlikdə daha çox hallarda aşkar edilir.

5. Xəstələrdən əldə edilmiş *T.vaginalis* ştammları amntiparazitar preparatlara, xüsusən metronidazola qarşı davamlılığı ilə fərqlənir. *T.vaginalis*-ə qarşı minimal inhibisiya konsentrasiyası metronidazol üçün 10 µg/ml, ornidazol üçün 5 µg/ml, seknidazol üçün 5 µg/ml və tinidazol üçün 2,5 µg/ml olmuşdur.

## **PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR**

- Urogenital trixomoniazın diaqnostikasında daha yüksək həssaslıq və spesifikasiyə malik olan kultivasiya, ZPR və Gimza üsulu ilə boyama üsullarının daha geniş tətbiq olunması məqsədəuyğundur.
- Qadınlarda uşaqlıq yolundan alınmış materialın birbaşa mikroskopik müayinəsi, kişilərdə isə səhər sidiyinin I porsiyasının çöküntüsünün mikroskopik müayinəsi skrining test kimi istifadə oluna bilər.
- Birbaşa mikroskopik müayinə urogenital trixomoniazın diaqnostikasında kifayət qədər sadə, sürətli, yüksək həssaslıq və spesifikasiyə malik olmaqla istənilən laboratoriya şəraitində tətbiq oluna bilər.
- Urogenital trixomoniazın müalicəsində törədiciyin antiparazitar preparatlara həssaslığın nəzərə alınması vacibdir. Bu mümkün olmadığı təqdirdə tinidazol, seknidazol, yaxud da ornidazolun istifadəsi məqsədəuyğundur.
- Urogenital trixomoniazın müalicəsində *T.vaginalis*-in digər cinsi yolla yoluxan infeksiyalarla birlikdə rast gəlinmə ehtimalı nəzərdə alınmalıdır.

## **DİSSERTASIYANIN MÖVZUSU ÜZRƏ DƏRC EDİLMİŞ İŞLƏRİN SİYAHISI**

1. Trixomoniazın diaqnostikasında istifadə edilən boyama üsullarının müqayisəsi // Azərbaycan Tibb jurnalı, 2013, №2, səh. 79-82 (həmmüəllif Qurbanaov A.İ. )
2. Urogenital patologiyalarda cinsi yolla yoluxan infeksiyaların rolu// Sağlamlıq jurnalı, 2013, № 4, səh. 123- 127 ( həmmüəllif Qurbanov A.İ.)
3. Trichomonas vaginalis ştammlarının bəzi antiparazitar preparatlara in-vitro həssaslığı // Azərbaycan səhiyyəsinin müasir nəaliyyətləri, 2013, № 3, səh. 196- 199 ( həmmüəllif Qurbanov A.İ. )

4. *Trichomonas vaginalis*: Morfobioloji xüsusiyyətləri, diaqnostika və müalicə problemləri // Sağlamlıq jurnalı, 2012, № 1, səh 7-10 (həmmüəllif Qurbanov A.İ. )
5. *Trichomonas vaginalis* infeksiyasının təyində istifadə olunan diaqnostik üsulların müqayisəli xarakteristikası// Azərbaycan Metabolizm jurnalı, 2012, № 2, səh. 10- 14 ( həmmüəllif Qurbanov A.İ.)
6. Сравнительная характеристика микроскопических и культуральных методов исследования при инфекциях *Trichomonas vaginalis*// Клінічної та лабораторної медицини, 2012, № 4, səh. 161- 163
7. Vaginal ifrazatın xarakterinin trixomoniazın diaqnostikasında əhəmiyyəti // Azərbaycan Tibb jurnalı 2012, № 3, səh. 109- 112 (həmmüəllif Nərimanov V. Ə. )
8. Trixomoniazın diaqnostikasında zəncirvari polimeraza reaksiya üsulunun əhəmiyyəti// Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2012, № 4, səh. 112- 115
9. Trixomoniazın diaqnostikasında boyama üsulları// Azərbaycan Xalqının Ümummilli Lideri Heydər Əliyevin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş "Xəstaxanadaxili infeksiyalar, antibiotiklərə rezistentlik, dezinfeksiya, antiseptika və sterilizasiya problemləri" beynəlxalq simpoziumu, 2013, № 1, səh. 68- 69 ( həmmüəllif Qurbanov A.İ. )
10. *Trichomonas vaginalis*: yayılması, klinik təzahürləri və diaqnostikası// Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin anadan olmasının 115 illiyinə həsr edilmiş konfransın materialları, 2012, səh 407-408 (həmmüəllif Qurbanov A.İ. )

**HAJIYEV Y.V.**

**THE DIAGNOSTIC PROBLEMS OF UROGENITAL  
TRICHOMONIASIS AND RESISTANCE TO NEW  
ANTIPARASITAR DRUGS**

**SUMMARY**

The main purposes of research were revealing of more effective methods of parasite detection in trichomoniasis suspected people and studying the susceptibility to antiparasitic drugs based on cultural method. Direct microscopic examination, methylene blue, Gram and Gimsa stain, cultural and PCR methods were used for examination of all obtained samples. Samples were considered positive if *T.vaginalis* were found via any of these methods. MIC values for metronidazole, seknidazole, ornidazole were obtained for all *T.vaginalis* strains.

Cultural method considered as “gold standard” was used for specificity and sensitivity detection of methods. The sensitivity and specificity of methods were respectively 63.9%, 100% for direct examination, 47.2%, 100% for methylene blue stain, 58.3%, 100% for Gram stain, 75%, 100% for Gimsa stain and 97.2%, 99.4% for PCR method.

Results of research has shown that morning first urine examination in men and direct microscopic examination of materials derived from the uterus in women were found to be more informative.

Very often *T.vaginalis* infection occurs as coinfection with another sexually transmitted infections (*C.trachomatis*, *M.hominis*, *U.urelyticum* and *N.gonorrhoeae*). This must be taken into account during empiric treatment.

MIC values for metronidazole, seknidazole and ornidazole in 36 *T.vaginalis* strains were obtained. MIC for tinidazole was 2.5 µg/ml, for seknidazole and ornidazole - 5.0 µg/ml, and for metronidazole - 10.0 µg/ml.

**ГАДЖИЕВ Я.В.**

## **ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНИАЗА И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ К СОВРЕМЕННЫМ АНТИПАРАЗИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

### **РЕЗЮМЕ**

Целью исследования явилось комплексное обследование образцов, выделенных от пациентов с подозрением на урогенитальный трихомониаз, с использованием различных методов, выявление наиболее эффективных методов диагностики и определение чувствительности выделенных трихомонад к антипаразитарным препаратам на основании культуральных методов выделения возбудителя.

Полученные образцы были исследованы непосредственной микроскопией, окрашиванием по Граму, Гимзе и метиленовым синим, культуральным методом и постановкой ПЦР. Образцы из которых были вышеперечисленными методами выявлены *T.vaginalis* рассматривались как положительные. Были определены минимальные ингибирующие концентрации препаратов - метронидазола, орнидазола, секнидазола и тинидазола для выделенных штаммов *T.vaginalis*.

Культуральный метод, являющийся «золотым стандартом», использовался с целью определения наибольшей чувствительности и специфичности остальных методов. Таким образом, чувствительность и специфичность метода непосредственного микроскопирования составила 63,9%, 100%, окрашивание препаратов метиленовым синим соответственно - 47,2%, 100% , окрашивание по методу Грама - 58,3%, 100%, по методу Гимзы - 75%, 100%, при постановке ПЦР чувствительность и специфичность составили 97,2%, 100%.

В результате исследования отдельных патологических материалов, в частности первой порции утренней мочи у мужчин , материала из влагалища у женщин, было установлено что наиболее информативным методом выявления является непосредственная микроскопия.

У мужчин и женщин инфекция, вызванная *T.vaginalis* часто сочеталась с инфекциями вызванными, другими микроорганизмами также вызывающими инфекции, передаваемые половым путем, *C.trachomatis*, *M.hominis*, *U.urelyticum* вэ *N.gonorrhoeae*. что должно учитываться при эмпирическом лечении.

Определение чувствительности *in vitro* позволило выявить МИК метронидазола, орнидазола, тинидазола и секнидазола для 36 штаммов

*T. vaginalis*. МИК тинидазола составила 2.5 µg/ml, секнидазола и орнидазола - 5.0 µg/ml, для метронидазола 10.0 µg/ml.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ  
РЕСПУБЛИКИ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

**ЯВЕР ВИДАДИ оглы ГАДЖИЕВ**

**ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО  
ТРИХОМОНИАЗА И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ К  
СОВРЕМЕННЫМ АНТИПАРАЗИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

2414.01 – Микробиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени доктора  
философии по медицине

Баку-2013





