

Servikovajinit Ajanlarının Epitelyal Hücre Değişiklikleri Üzerine Etkileri: Mardin Bölgesi Verilerinin Literatür Verileri ile Karşılaştırılması

The Influence of Cervicovaginitis Agents on Epithelial Cell Changes: Comparison of Mardin City's Data with the Literature

Işık İkbal BARIŞ¹, Ayşe Nur KELEŞ², Yeliz ARMAN KARAKAYA³

¹Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Patoloji Bölümü, MARDİN, TÜRKİYE, ²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR, TÜRKİYE,

³Ege Doğumevi Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İZMİR, TÜRKİYE

Department of Pathology, ¹Maternity and Children's Hospital, MARDİN, TURKEY, ²Dicle University, Faculty of Medicine, DİYARBAKIR, TURKEY,

³Aegean Obstetrics Gynecology Training and Research Hospital, İZMİR, TURKEY

ÖZ

Amaç: Sosyoekonomik durumun oldukça düşük olduğu Mardin bölgesinden seçtiğimiz olgularla, servikovajinit etkenlerine bağlı gelişen reaktif değişikliklerin nasıl epitelyal displazi ile karışabilen yanıtıcı görünüm oluşturup, sitoloji pratiğinde ciddi bir sorun oluşturduğunu vurgulamak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, servikal sitoloji incelemesinde spesifik bir etkene bağlı servisit saptanan toplam 378 olgu, 100 kontrol olgusuyla birlikte değerlendirilmiştir. Hangi etkenin sıklıkla hücresel değişiklikler ve atipiye eşlik ettiği kaydedilmiştir. Olguların etkene spesifik tedavi sonrası alınan kontrol smirleri incelenmiştir. Epitelyal atipinin gerçek bir atipi mi yoksa mevcut servisit ajanına bağlı gelişen reaktif atipi mi olduğu sorusuna literatür bilgilerinin ışığında yanıt aranmıştır.

Bulgular: İlk değerlendirmede en fazla reaktif değişiklik ve ASC-US (Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler) *Candida* grubunda izlenmiştir (%56,4, %59,5). Bakteriyel vajinozis ve *Trichomonas vaginalis* gruplarında ASC-US izlenme oranları yüksek bulunurken (%25,0, %9,5), kontrol grubunda bu oran %6,0 olarak izlenmiştir. Tedavi sonrası kontrol lamaları incelendiğinde ilk değerlendirmede 50 olan *Candida*'lı ASC-US hasta sayısının 11'e gerilediği gözlemlenmiştir. Yine bakteriyel vajinozis grubunda 21 hastadan 10 hastaya gerileme izlenirken, diğer gruplarda da tedavi sonrasında izlenen ASC-US ve reaktif epitelyal değişiklik oranlarında belirgin düşüklük izlenmiştir.

Sonuç: Başta *Candida* ve bakteriyel vajinozis olmak üzere servikovajinit ajanları epitel hücrelerinde oluşturdukları abartılı reaktif etki ile patoloji yanlış pozitif tanıya götürebilecek yanıtıcı görünüm oluşturmaktadır. Bu durum sitoloji pratiğinde ciddi bir sorun oluşturabilmektedir. Servikal sitolojik değerlendirmede epitel hücrelerindeki atipi kuşkusunda, zeminde mevcut servikovajinit ajanları yönünden uyanık olmak, olası bir yanlış pozitif tanı ve gereksiz endişenin önüne geçebilmek amacıyla gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Servikal yaymalar, Uterin servikal displazi, Uterin servisit, Mardin

(Turk Patoloji Derg 2012, 28:231-237)

Geliş Tarihi/Received : 01.03.2012 Kabul Tarihi/Accepted : 07.08.2012

ABSTRACT

Objective: The aim of this paper was to observe the reactive changes of epithelial cells exposed to the influence of cervicovaginitis agents that play an important role in the cytology practice and may cause an exaggerated appearance.

Material and Method: 378 cases with cervicovaginitis caused by a specific agent were compared with 100 control cases. It was recorded if the inflammation had concomitant cellular changes and atypia or not. After treatment, control smears were examined. The reactive and atypical situations of the cells were considered after the treatment. With the aid of the previous data, the answer to the following question was searched: Is epithelial atypia a real event or a reactive atypia that accompanies an existing cervicitis agent?

Results: In the first interpretation, *Candida* group had the most frequent reactive and ASC-US (Atypic Squamous cells of Undetermined Significance) changes (56,4% and 59,5% respectively). The bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis* groups showed ASC-US rates of 25% and 9,5% respectively while in control group the rate was 6,0%. After treatment, the number of cases of ASC-US decreased from 50 to 11. Similarly, the number decreased from 21 to 10 in the bacterial vaginosis group.

Conclusion: Cervicovaginitis agents need more attention because of their outcomes. Being aware of the cervicovaginitis agents during interpretation is essential for preventing a false positive diagnosis and unnecessary anxiety especially where cellular atypia is concerned.

Key Words: Cervical smears, Uterine cervical dysplasia, Uterine cervicitis, Mardin

Yazışma Adresi/Correspondence: Işık İkbal BARIŞ

Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Patoloji Bölümü, MARDİN, TÜRKİYE
Department of Pathology, Maternity and Children's Hospital, MARDİN,
TURKEY

E-posta/E-mail: isikakgun@hotmail.com Tel/Phone: +90 482 212 15 43

GİRİŞ

Reprodüktif çağ kadınlarının en sık karşılaştığı sorunlardan biri olan servikovajinal enfeksiyonlar, yol açtıkları çeşitli semptomlarla hayat kalitesini düşürmekte hatta neoplazi gelişimini desteklemektedirler. Düşük hijyen koşulları, seksual davranış ve hormonal durum gibi faktörler de servisit gelişiminde rol oynamaktadır. Özellikle sosyoekonomik durumun kötü olduğu bölgelerde, kadınların yanlış hijyen uygulamaları ve korunmasız ilişki faktörlerinin de eklenmesiyle servikovajinit olguları servikal sitoloji pratiğinde ciddi bir yer tutmaktadır. Bazı ajanların oluşturduğu enfeksiyonlarda, inflamatuvar hücrelerin yanısıra skuamöz ve glandüler hücrelerde zaman zaman abartılı olarak izlenebilen reaktif değişiklikler displazi bulguları ile karışabilmekte, patoloğlar açısından kararsızlık yaratabilmekte ve hatta yanlış pozitif tanıya neden olabilmektedir.

Pratikte en sık karşılaşılan servikovajinit etkenleri arasında Bakteriyel Vajinozis, *Candida* türleri, *Trichomonas vaginalis* ve *Chlamydia trachomatis* gelmektedir. Bunların görülme sıklıkları sırasıyla % 58, % 20,5, %12 ve % 40'lere varabilmektedir (1-4). Toplumda bir başka sık görülen ajan olan *Human Papilloma Virus*'un (HPV) servikal karsinogenezdeki rolü artık net olarak bilinmektedir (5,6).

Çalışmamızda, servikal enfeksiyon etkenlerinin özellikle hangilerinin epitelyal atipi gelişimi ile yakından ilişkili olduklarının araştırılıp bunların gerek skuamöz gerekse endoservikal glandüler hücreler üzerine yaptıkları reaktif atipik değişikliklerin sitolojik incelemede ne kadar gerçek atipi ile karışabilecek bulgular oluşturduğunun değerlendirilmesi ve aslında basit bir tedaviyle gerileyebilecek bu durumun hasta ve klinisyen açısından nasıl gereksiz bir endişeye, zaman ve emek kaybına yol açabileceği gerçeğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sosyoekonomik durumun bozuk olduğu ve servikovajinit olgularının çok yoğun olarak gözlendiği bir bölge olan Mardin ilinde yapılan çalışmamızda, elde ettiğimiz sonuçlar literatürde var olan verilerle karşılaştırılmıştır. Bu etkenlerin meydana getirdikleri epitelyal değişikliklerin, günlük pratikte atipi kararı vermede, özellikle tecrübesiz patoloğları ciddi olarak yanıltacak durumlar yaratma potansiyellerinin ne kadar büyük olduğu incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Hastanemiz Patoloji bölümünde 2007-2010 yılları arasında, Bethesda 2001'e göre servikal sitoloji incelemesi yapıлып, spesifik bir etkene bağlı servisit saptanan ve anti-mikrobiyal tedavi sonrasında kontrol smir alınan toplam 378 olgu, non-spesifik bir inflamasyonu bulunan

ve randomize olarak seçilen 100 kontrol olgusu ile birlikte geriye dönük değerlendirilmiştir. Çalışma grubumuzdaki 378 olgudan 194'ü *Candida* türleri, 64'ü *Trichomonas vaginalis*, 108'i Bakteriyel vajinozis, 6'sı *Actinomyces*, 5'i *Herpes genitalis*, 1'i ise *Fusarium* olgularından oluşmaktadır.

Geriye yönelik tarama ile seçilen toplam 478 PAP boyalı smir lamı ışık mikroskopunda Bethesda 2001'e göre yeniden incelenerek tanıları doğrulanmıştır. *Candida* türleri mikroskopik olarak psödohip ve spor yapılarının izlenmesiyle, *T. vaginalis* oval-yuvarlak şekilli, grimsi stoplazmalı bazen flagellası belirgin tek hücreli trichomonadların izlenmesiyle, *Actinomyces*, preparatta mor pamuk demetleri görünümündeki basil kümelerinin izlenmesiyle ve *Fusarium* ise mikroorganizmanın kendisi veya komponentlerinin görülmesiyle morfolojik olarak tanı almıştır (7). Bakteriyel vajinozis olgularında, jinekolojik muayene bulgularının yanısıra mikroskopide patognomonik "clue" hücrelerinin izlenmesi tanıda yardımcı olmuştur.

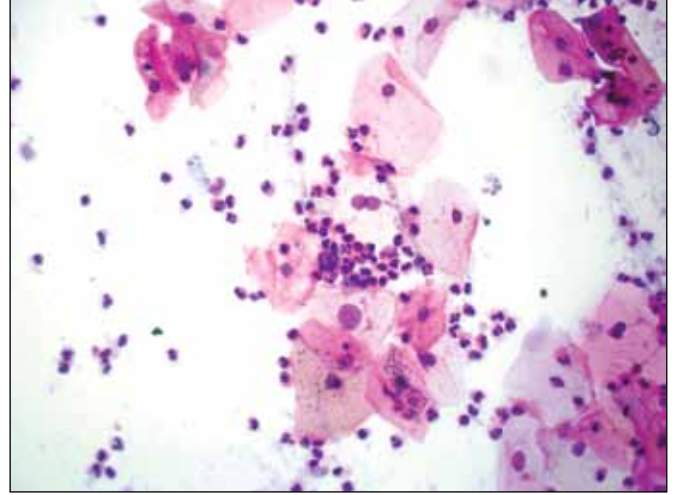
Olgular nükleuslarda belirgin büyüme (2,5-3 kat), nükleer/stoplazmik oranda artış, minimal nükleer düzensizlik, hafif hiperkromazi ve binükleasyon gibi bulguların mevcudiyetine göre atipik (ASC-US/AGUS) olarak değerlendirilmiştir (8). Tüm olgular skuamöz ve glandüler hücre anormallikleri açısından, Bethesda 2001'e göre: I) İntraepitelyal lezyon ve malignite negatif (IELMN), II) Reaktif hücresel değişiklikler, ve III) ASC-US ya da atipik glandüler hücre (AGC) olmak üzere üç kategoride değerlendirilmiştir. HPV ilişkili lezyonlar, düşük dereceli intraepitelyal lezyon (LSIL) ve daha yüksek dereceli displazi içeren lezyonlar çalışmaya alınmamıştır. En fazla epitelyal değişikliğin hangi servisit ajanı varlığında izlendiği ve bu verilerin literatür verileri ile uygunluğu araştırılmıştır. Daha sonra, tüm olguların etkenine spesifik anti-mikrobiyal tedavinin ardından alınan kontrol PAP smirleri taranmıştır. Tedavi sonrası, mevcut servisit ajanı ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra, kontrol smirler ile skuamöz ve glandüler hücrelerdeki son epitelyal durum incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen istatistik veriler Pearson ki-kare testi ile karşılaştırılarak, enfeksiyon ajanlarının oluşturduğu epitelyal hücre değişiklikleri açısından değerlendirme yapılmıştır. Epitelyal atipinin gerçek bir atipi mi yoksa mevcut servisit ajanına bağlı gelişen reaktif atipi mi olduğu sorusuna mevcut literatür bilgilerinin ışığında yanıt aranmıştır.

SONUÇLAR

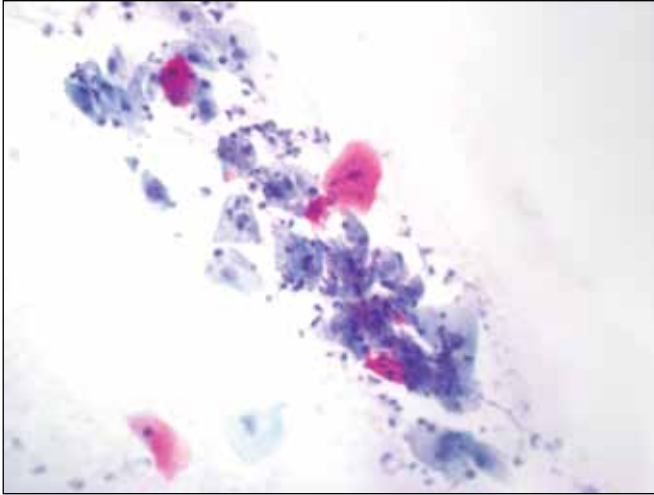
Çalışmamızda, 100'ü kontrol olgusu olmak üzere toplam 478 olgu değerlendirilmiştir. Çalışma grubunda hastaların yaş ortalaması 26,4 (16-53) iken kontrol grubunda 23,8 (17-

55) olarak belirlenmiştir. İncelemeye alınan tüm olguların skuamöz hücre değişiklikleri açısından değerlendirmesinde, tüm olguların %57,9'unda (n=277) Bethesda 2001' göre IELMN, %37,0'ında (n=177) "reaktif hücresel değişiklikler" ve %17,5'inde (n=84) ASC-US izlenmiştir. ASC-US'lu hastaların %59,5'inin (n=50) *Candida* grubunda, %25,0'inin (n=21) Bakteriyel vajinozis ve % 9,5'inin (n=8) *T. vaginalis* grubunda oldukları gözlemlenmiştir (Şekil 1-6). ASC-US olgularının %5,9'u (n=5) ise kontrol grubu olgusu olarak kaydedilmiştir. Servisit etkeni gruplarında, tedavi öncesi skuamöz hücrelerdeki değişiklik oranları arasındaki farklar, yapılan ki-kare testine göre anlamlı izlenmiştir (p=0,00). *Actinomyces* ve diğer servisit etkenleri (*Herpes*, *Fusarium*) grubunda hiç ASC-US olgusu izlenmemiştir.

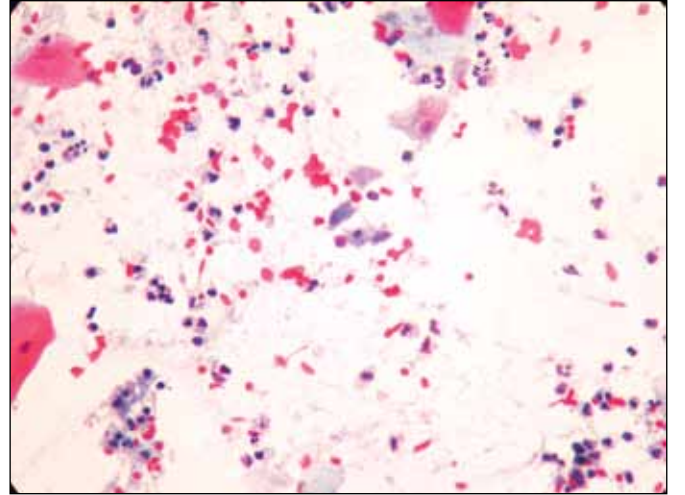
Skuamöz hücrelerde reaktif hücresel değişiklikler en sık olarak *Candida* (%56,4, n=66), takiben *T. vaginalis* (%21,3,



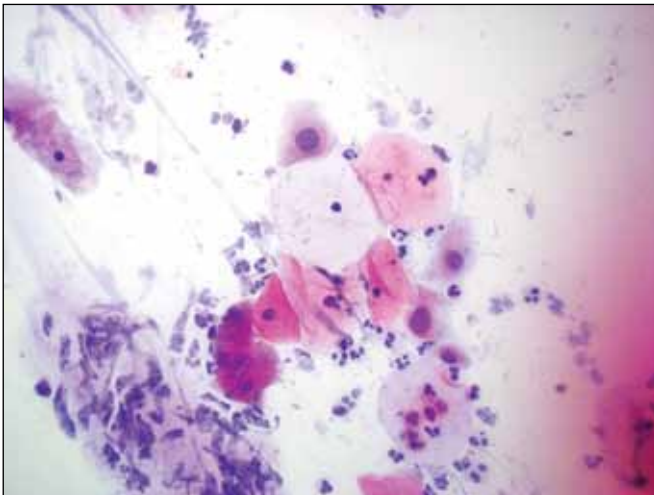
Şekil 3: *Candida* olgusunda atipik görünümlü hücreler (PAP, x40).



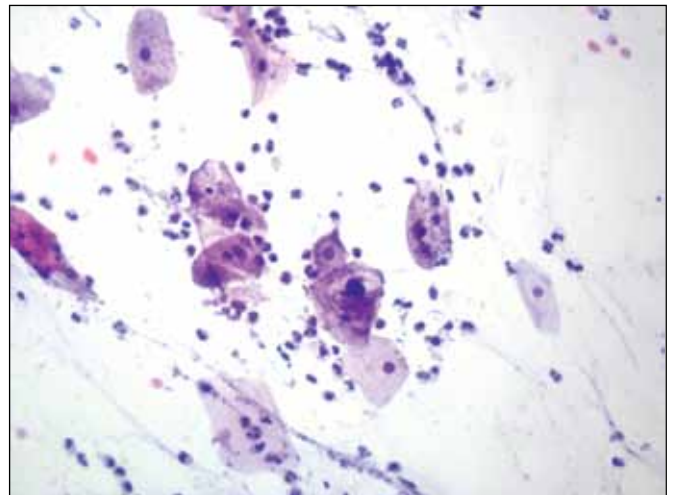
Şekil 1: Servikojajinal yaymada *Candida* psödohif ve sporları yanısıra nükleer irileşme gösteren intermediyer hücreler (PAP, x40).



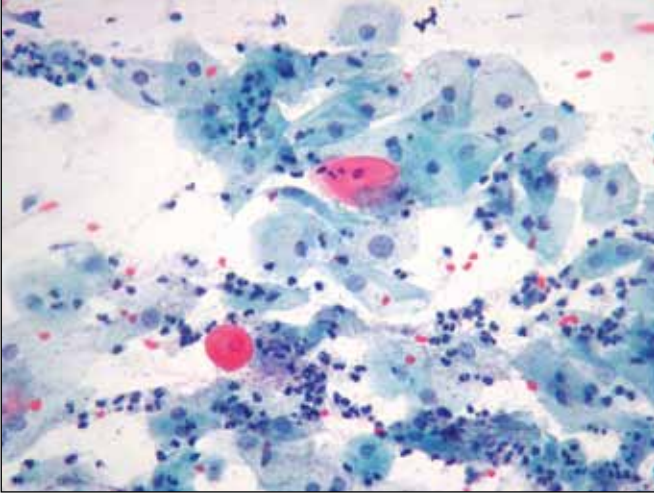
Şekil 4: Servikal sitolojide *Trichomonas vaginalis* (PAP, x20).



Şekil 2: *Candida* olgusunda atipik görünümlü hücreler (PAP, x40).



Şekil 5: Bakteriyel vajinozis olgusunda atipik skuamöz hücreler (PAP, x40).



Şekil 6: Bakteriel vajinosis olgusunda skuamöz hücrelerde reaktif değişiklikler (PAP, x40).

n=25) saptanan olgularda kaydedilmiştir. IELMN tanısı alan olguların ise %33,2'sinin (n=92) kontrol grubuna ait olduğu izlenmiştir.

Tüm olgular endoservikal hücre anormallikleri açısından incelediğinde, en sık AGC, *Candida* (%44,4, n=8) saptanan olgularda görülmüştür. *T. vaginalis* ve bakteriyel vajinosis gruplarının her ikisinde de bu oran %16,6'da (n=3) kalmıştır. Bu açıdan gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ($p<0,05$).

Endoservikal hücrelerde en fazla reaktif görünüm *Candida* olgularında izlenirken (%31,3, n=48), *Actinomyces* ve *Herpes genitalis*, *Fusarium* gibi diğer etkenler grubunda AGC izlenmemiştir.

İlk değerlendirmenin ardından, jinekolog tarafından uygun anti-mikrobiyal tedavi verilip, 4-8 hafta arasında değişen sürelerden sonra gönderilen kontrol preparatları incelenmiştir. Buna göre; 12 *Candida*, 7 *T. vaginalis*, 26 bakteriyel vajinosis, 2 diğer ve 17 kontrol olgusunda, önceki smirda mevcut olan servisit etkeninin sebat ettiği görülmüştür. Bu olgular için objektif bir değerlendirme yapılamayacağı için toplamda 64 olgu değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Tedavi sonrasında yapılan tekrar inceleme sonucunda elde edilen veriler ve tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma değerleri detaylı olarak Tablo I ve II'de sunulmuştur.

Buna göre tedavi sonrasında skuamöz hücre değişikliklerine göre gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,05$). Tedavi sonrasında, daha önceden ASC-US saptanan 5 kontrol olgusunda % 100 regresyon izlenmiştir. Tüm gruplarda ASC-US'lu hasta sayısında

tedaviyle birlikte belirgin azalma izlenmiş olup, en dramatik farklılık *Candida* grubunda gözlenmiştir. Tedavi öncesinde 50 hastada ASC-US izlenirken, tedavi sonrasında bu sayı 11'e düşmüştür. Bakteriyel vajinosis grubunda önceden 21 olguda ASC-US izlenirken tedavi sonrasında bu sayı 10'a inmiştir. *T. vaginalis* grubunda da 8 olan ASC-US'lu hasta sayısı 5'e düşmüştür.

Tedavi sonrasında *Candida* grubunda AGC saptanan olgu sayısı 8'den 6'ya düşerken *T. vaginalis* grubunda 3'den 2'ye düşmüştür. Bakteriyel vajinosis grubunda ise tedavi öncesinde AGC saptanan 3 olguda tedavi sonrası regresyon izlenmemiştir.

Tedavi öncesi ve sonrasında hem skuamöz hem de glandüler hücre değişiklikleri açısından gruplar arasında fark izlenmiştir ($p<0,05$). Ancak tek tek her bir servikovajinit etkeni grubunda, tedavi öncesi ve sonrası, skuamöz ve glandüler değişiklikleri karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir. Hasta sayısı bazında tedavi ile gruplarda izlenen değişiklikler istatistiklere anlamlı olarak yansımamıştır.

Hasta sayısı açısından izlenen belirgin farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı çıkmayışının sebebi, değerlendirme dışı bırakılan hastalar nedeniyle, ikinci değerlendirmeye alınan toplam ve grup başına düşen hasta sayısındaki değişiklikler ve dolayısıyla hesaplamalardaki paydanın rakamsal olarak küçülmesi olarak düşünülmüştür.

TARTIŞMA

Günlük pratikte en sık karşılaşılan olgulardan olan servikovajinitlerin epiteliyal displazi ile ilişkisi zaman içerisinde çok merak edilen ve araştırılan konulardan olmuştur. Çeşitli çalışmalarda anormal vajinal floraya sahip kadınlarda servikal sitolojik anormalliklerin, normal floraya sahip olanlara göre daha yüksek oranlarda görüldüğü belirtilmiştir (9-13). Tirone ve ark. çalışmasında da yine ASC-US'lu olgularda IELMN olgulara göre belirgin olarak daha fazla vajinit etkeni izlenmiştir ve enfeksiyon ajanlarının mevcudiyetinin ASC-US'u tetikleyebileceği fikri savunulmuştur (14). Vajinal floranın değişmesinin HPV enfeksiyonu riskini arttırarak servikal karsinogenezde kofaktör olarak iş gördüğü savunulmuştur (9).

Şimdiye kadar servikal karsinogenesisdeki rolü en net olarak belirlenen ajan HPV'dir. Bir bakteriyel vajinosis etkeni olan *Gardnerella vaginalis*'in koruyucu *Lactobacillus*'lardan fakir bir flora oluşturarak HPV kolonizasyonuna ve dolayısıyla servikal displazi gelişimine yardımcı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (1,5,15). Bu nedenle bakteriyel vajinosis mevcudiyetinin Servikal İntraepitelyal Neoplazi

Tablo I: Tedavi öncesi ve sonrasındaki skuamöz epitelyal değişikliklerin toplu gösterimi

	Skuamöz Hücre Değişiklikleri											
	IELMN				REAKTİF				ASC-US			
	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Candida	78	28,1	120	44,4	66	56,4	51	43,6	50	59,5	11	42,3
T. vaginalis	31	11,1	47	17,4	25	21,3	5	4,3	8	9,5	5	19,2
Bakteriyel vajinozis	66	23,8	42	15,6	21	17,9	30	25,6	21	25,0	10	38,5
Actinomyces	5	1,8	5	1,9	1	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Diğer	5	1,8	4	1,5	1	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kontrol	92	33,2	52	19,3	3	2,5	31	26,5	5	6,0	0	0,0
Toplam	277	100	270	100	117	100	117	100	84	100	26	100

Tablo II: Tedavi öncesi ve sonrasındaki glandüler epitelyal değişikliklerin toplu gösterimi

	Endoservikal Glandüler Hücre Değişiklikleri											
	IELMN				REAKTİF				AGC			
	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Candida	138	44,9	151	42,4	48	31,3	25	54,3	8	44,4	6	54,5
T. vaginalis	36	11,7	50	14,0	25	16,3	5	10,8	3	16,6	2	18,1
Bakteriyel vajinozis	77	25,0	70	19,6	28	18,3	9	19,5	3	16,6	3	27,2
Actinomyces	2	0,6	5	1,4	4	2,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Diğer	2	0,6	4	1,1	4	2,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kontrol	52	16,9	76	21,3	44	28,7	7	15,2	4	22,2	0	0,0
Toplam	307	100	356	100	153	100	46	100	18	100	11	100

veya invaziv servikal kanser gelişimi ile yakın ilişkili olduğu düşünülmüştür (1,5,9,11,16-18).

Yapılan pek çok çalışmada ise *Candida* türleri servikal displazi gelişimi ile ilişkisiz olarak saptanmıştır (5,9,13). Yine benzer şekilde *T. vaginalis*'in de servikal karsinom etiolojisinde yeri olmadığı belirtilmiştir (19,20). Kos ve ark. yaptığı bir çalışmada ise özellikle HPV ve *Chlamydia*'nın servikal prekanseröz lezyon gelişimi ile yakın ilişkili olduğu, *Gardnerella*, *T. vaginalis* ve *Candida*'nın ise bu açıdan anlamlı bir etkilerinin olmadığı belirtilmiştir (22). Bundan biraz farklı olarak Roeters ve ark. çalışmasında, *Gardnerella* ve *Chlamydia* olgularında epitelyal displazi oranları belirgin yüksek bulunmuştur (5). Bazı açılardan literatürdeki sonuçlar birbirleriyle çelişki göstermektedir.

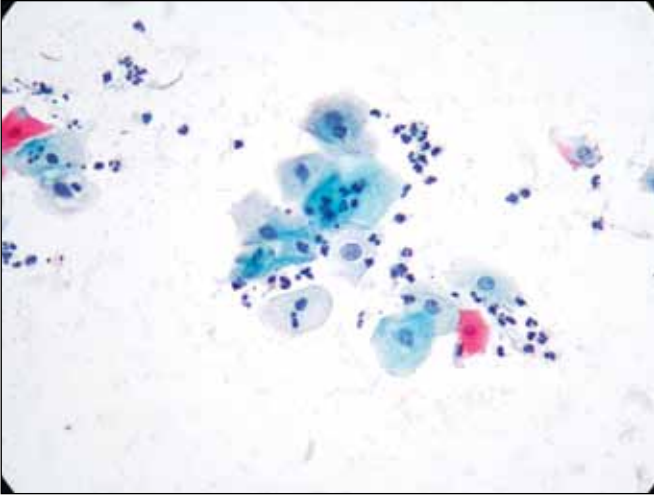
Çalışmamızda, kendi bölgemizden elde ettiğimiz sonuçlarla literatür verilerini karşılaştırmak amacıyla, ilk olarak servikovajinit olgularının genel bir tarama ve gruplandırması yapılmıştır. Hangi etkenin daha çok epitelyal atipi ile birliktelik gösterdiği ve mevcut servikovajinitin hem skuamöz

hem de glandüler hücrelerdeki reaktif değişiklikler ya da atipiye ne oranda eşlik ettiği araştırılmıştır.

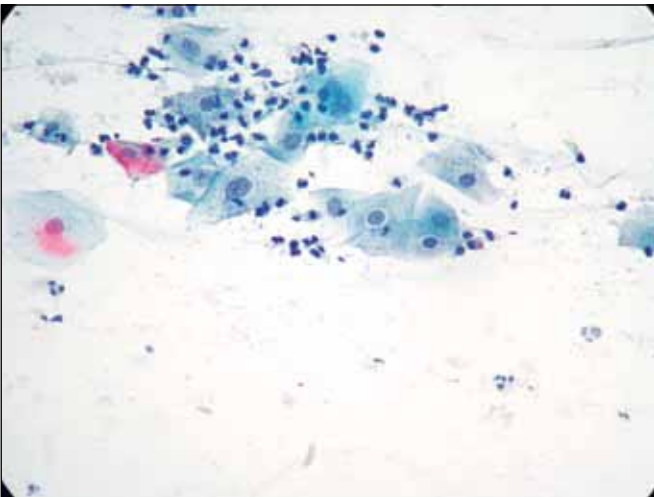
Buna göre tedavi öncesi en fazla ASC-US %59,5 (n=50) oran ile *Candida* grubunda izlenmiştir. Bunu %25,0 oran (n=21) ile bakteriyel vajinozis ve %9,5 (n=8) ile *T. vaginalis* grubu takip etmiştir. *Actinomyces* ve diğer ajanlar (*Herpes*, *Fusarium*) grubunda hiç ASC-US izlenmezken, non-spesifik inflamasyona sahip kontrol olgularında bu oran %6,0 (n=5) olarak izlenmiştir. Oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p=0,05). İlk etapta ortaya çıkan bu tabloda, displazi ile ilişkili olmadığı söylenen *Candida* olgularında en yüksek ASC-US oranının izlenmesi tutarsızlık oluşturmaktaydı. Yine *T. vaginalis* grubunda da literatür verilerine tezat olacak şekilde ilk değerlendirmede yüksek ASC-US oranları izlenmiştir.

Glandüler anormallikler açısından baktığımızda kontrol grubunda AGC oranı %22,2 (n=4) olarak izlenirken, *Candida* grubunda %44,4 (n=8) olarak izlenmiştir. Gruplar arasında bu yönde anlamlı bir farklılık izlenmiştir (p<0,05).

Bu aşamada dikkat edilmesi gereken çok önemli bir husus, izlenen ASC-US bulgularının gerçek bir atipi mi yoksa mevcut etkenlerin oluşturduğu reaktif atipi bulguları mı olduğudur. Keza literatürdeki bazı çalışmalarda özellikle *Candida*'nın, oluşturduğu değişikliklerle ciddi bir ASC-US taklitçisi olduğu belirtilmiştir (22). ASC-US ilişkili bu değişiklikler arasında normal bir intermedier nukleusa oranla >2 kat nükleer irileşme, stoplazmik oranjofili, stoplazmada küçük vakuoller, fokal hiperkromazi ve perinükleer halolar ilk sıralarda gelmektedir (22,23). Bunlar *Candida*'ya spesifik olmayıp birçok reaktif durumda da izlenebilmektedir. Özellikle koilositotik değişikliklerle karışabilen perinükleer halo ve hiperkromazi, tanı esnasında zorluk yaratabilmekte, zaman zaman yanlış pozitif tanıya yol açabilmektedir (Şekil 7, 8).



Şekil 7: *Candida*'lı olguda perinükleer halo gösteren skuamöz hücreler (PAP, x40).



Şekil 8: *Candida*'lı olguda perinükleer halo gösteren skuamöz hücreler (PAP, x40).

Bizim çalışmamızda ki atipi görülme oranlarındaki bu yüksekliğin, bahsi geçen etkenin reaktif atipi etkisinin varlığından kaynaklanıp kaynaklanmadığını anlayabilmek için, çalışmada yer alan tüm olguların, anti-mikrobiyal tedavi sonrası gönderilmiş kontrol smirleri incelenmiştir. Karşılaştırmayı adil yapabilmek için ikinci inceleme sırasında, tedaviyle kaybolmamış, sebat eden servikovajinit izlenen olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Değerlendirme sonucuna baktığımızda, tabloya yansıyan yüzde olarak değerlerin bize anlamlı bir sonuç vermediğini, oysa ki hasta sayısı açısından baktığımızda tedavi öncesi ve sonrası değerlerde belirgin farklılıklar olduğu izlenmiştir. Buna göre en dramatik değişiklik *Candida* grubunda izlenmiştir. İlk değerlendirmede ASC-US izlenen hastaların sayısı 50 iken, tedavi sonrasında yapılan kontrol değerlendirmesinde bu sayının 11'e düştüğü izlenmiştir. Yine aynı şekilde ASC-US izlenen bakteriyel vajinozisli hasta sayısının 21'den 10'a düştüğü izlenmiştir. Hasta sayıları arasında izlenen bu dramatik farkların yüzdelere yansımamasında, farklı oranlarda değerlendirme dışı bırakılan olgular nedeniyle gruplardaki hasta dağılımının ve dolayısıyla oranlardaki paydanın küçülmesinin rol almış olabileceği düşünülmektedir.

Buna göre ilk değerlendirmede ASC-US tanısı konan olguların büyük çoğunluğunun gerçek bir atipi içermediği ve muhtemelen *Candida*'ya bağlı gelişen reaktif bir atipi olduğu düşünülmüştür. Bu düşüncemizi destekleyen Miguel ve ark. çalışmasında *Candida* türleri saptanan 50 olgu incelenmiştir. İlk değerlendirmede 16 olgu ASC-US olarak, geri kalanlar ise "intraepitelyal lezyon ve malignite negatif" olarak sınıflanmıştır. Daha sonradan "*Candida* ilişkili değişiklikler" göz önünde bulundurularak yapılan ikinci değerlendirmede, bu 16 olgudan 10'u "intraepitelyal lezyon ve malignite negatif" olarak değerlendirilmiştir. Toplamda sadece 6 olgunun gerçek bir ASC-US olduğu belirlenmiştir (22). Bizim çalışmamızda da sayı bazında ele aldığımızda başlangıçta 50 olan ASC-US'lu *Candida* olgusunun, ikinci değerlendirmede 11'e düştüğü izlenmiştir. Yani sadece 11 hastanın gerçek bir ASC-US olduğu izlenmiştir. *Candida* olgularımızın hemen hepsinde bahsi geçen nükleer irileşme, perinükleer halo, hiperkromazi gibi bulgular mevcuttur. Değerlendirmede ikinci büyük fark bakteriyel vajinozis grubunda gözlenmiştir. İlk değerlendirmede 21 olan ASC-US sayısının ikinci değerlendirmede 10'a gerilediği izlenmiştir. Gruplarda gözlenen iki değerlendirme arasındaki farkın *Candida*, bakteriyel vajinozis vb. servisit etkenleri varlığında gelişen reaktif etkilere bağlı olduğu düşünülmüştür. *Actinomyces* ve diğer servisit ajanlarında (*Herpes*, *Fusarium*) beklendiği üzere ASC-US görülmemiştir.

Endoservikal hücreler açısından bakıldığında, tedavi öncesi ve sonrasındaki hasta sayıları arasındaki farklar skuamöz hücre değişikliklerindeki kadar büyük olarak izlenmemiştir. Ancak genel olarak endoservikal reaktif hücresel değişiklik oranlarına baktığımızda çalışmamızdaki değerlerin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin bölgede izlenen yoğun multigravite ve rahim içi araç kullanımı gibi irritatif nedenlerin oluşturduğu gerçek ya da reaktif atipik değişiklikler olabileceği düşünülmüştür. Sonuçta servikovajinit etkenlerinin endoservikal glandüler hücrelerden ziyade skuamöz hücreler üzerinde daha çok reaktif ve atipik değişiklik yapma potansiyeli olduğu kanısına varılmıştır.

Günlük sitoloji pratiğinde en sık karşılaştığımız servikovajinit etkenlerinden olan *Candida*, özellikle skuamöz hücreler üzerinde oluşturduğu reaktif değişikliklerle, tehlikeli bir ASC-US taklitçisi olup, tanıda sıkıntı yaratmaktadır. Epitelial atipi düşünülen olguları, özellikle *Candida* ve bakteriyel vajinozis gibi yanıtıcı etkenleri olup olmadığı yönünde daha ayrıntılı inceleyip, düşünülen atipinin gerçek bir atipi mi yoksa sadece etkene sekonder gelişen reaktif değişiklikler mi olduğunu iyi sorgulamak olası bir yanlış pozitif tanı ve gereksiz endişenin önüne geçilmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Murta EFC, de Souza MAH, Junior EA, Adad SJ:** Incidence of Gardnerella Vaginalis, Candida sp and human papilloma virus in cytological smears. Sao Paulo Med J 2000, 118:105-108
2. **Fleury FJ:** Adult vaginitis. Clin Obstet Gynecol 1981, 24:407-438
3. **Hammill HA:** Normal vaginal flora in relation to vaginitis. Obstet Gynecol Clin North America 1989, 16:329-336
4. **McCue JD, Komaroff AL, Pass TM, Cohen AB, Friedland G:** Strategies for diagnosing vaginitis. J Fam Pract 1979, 9:395-402
5. **Roeters AM, Boon ME, Van Haaften M, Vernooji F, Bontekoe TR, Heintz AP:** Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions. Diagn Cytopathol 2009, 38: 85-93
6. **Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N:** Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999, 189:12-19
7. **Gupta PK, McGrath C:** Microbiology, inflammation and viral infections. In: Bibbo M, Wilbur DC (Eds): Comprehensive Cytopathology. 3th ed., Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008, 91-129
8. **Wright TC, Ronnett BM, Kurman RJ, Ferenczy A:** Precancerous lesions of the cervix. In: Kumar RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (Eds): Blaustein's Pathology of Female Genital Tract. 6th ed., New York, Springer, 2011, 193-252
9. **Engberts MK, Verbruggen BS, Boon ME, van Haaften M, Heintz AP:** Candida and Dysbacteriosis: A Cytologic, Population-based Study of 100,605 Asymptomatic Women Concerning Cervical Carcinogenesis. Cancer Cytopathol 2007, 111: 269-274
10. **Platz-Christensen JJ, Sundstrom E, Larsson PG:** Bacterial vaginosis and cervical intra-epithelial neoplasia. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994, 73:586-588
11. **Uthayakumar S, Boyle DC, Barton SE, Nayagam AT, Smith JR:** Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia—cause or coincidence? J Obstet Gynaecol 1998, 18:572-574
12. **Verbruggen BS, Boon ME, Boon LM:** Dysbacteriosis and squamous (pre)neoplasia of immigrants and Dutch women as established in population-based cervical screening. Diagn Cytopathol 2006, 34:377-381
13. **Engberts MK, Vermeulen CF, Verbruggen BS, van Haaften M, Boon ME, Heintz AP:** Candida and squamous (pre)neoplasia of immigrants and Dutch women as established in population-based cervical screening. Int J Gynecol Cancer 2006, 16:1596-1600
14. **Tirone NR, Souza CE, Michelin MA, Murta EF:** Frequency of infectious agents for vaginitis in patients with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. Eur J Gynaecol Oncol 2008, 29: 144-147
15. **Klomp JM, Boon ME, van Haaften M, Heintz AP:** Cytologically diagnosed Gardnerella vaginalis infection and cervical (pre) neoplasia as established in population-based cervical screening. Am J Obstet Gynecol 2008, 199:480.e1-480.e5
16. **Guijon F, Paraskevas M, Rand F, Heywood E, Brunham R, McNicol P:** Vaginal microbial flora as a cofactor in the pathogenesis of uterine cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynaecol Obstet 1992, 37:185-191
17. **Mead PB:** Cervical-vaginal flora of women with invasive cervical cancer. Obstet Gynaecol 1978, 52:601-604
18. **Denslow SA, Westreich DJ, Firnhaber C, Michelow P, Williams S, Smith JS:** Bacterial vaginosis as a risk factor for high-grade cervical lesions and cancer in HIV-seropositive women. Int J Gynecol and Obstet 2011, 114: 273-277
19. **Herzberg AJ, Silverman JF:** Detection of trichomonas vaginalis in endocervical and ectocervical smears. Diagn Cytopathol 1996, 14: 273-276
20. **Krieger JN:** Urologic aspects of trichomoniasis. Invest Urol 1981, 18:411-417
21. **Kos M, Sarkanj-Golub R, Cupic H, Balicevic D:** The correlation of inflammation and epithelial changes in the Pap smears of cervix uteri. Acta Med Croatica 2005, 59:297-302
22. **Miguel NL, Lachowicz CM, Kline TS:** Candida-related changes and ASCUS: A potential trap! Diagn Cytopathol 1997, 16: 83-6
23. **Moriarty AT, Darragh TM, Fatheree LA, Souers R, Wilbur DC:** Performance of Candida—fungal-induced atypia and proficiency testing. Arch Pathol Lab Med 2009, 133:1272-1275