

(The Turkish Journal of Pathology)

SERVİKOVAGİNAL YAYMA PREPARATLARINDA FARKLI ÖRNEKLEME YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Op. Dr. Orhan S. AKSAKAL*, Uzm. Dr. Sema ZERGEROĞLU**, Dr. Kenan KÖSE***

ÖZET: Servikal neoplazilerin büyük bir çoğunluğu skuamokolumnar bileşke denen bölgeden kaynaklanmaktadır. PAP smear servikal neoplaziler için duyarlı ve geçerli bir tarama tekniğidir. İnvaziv kanser öncesinde gözlenen preinvaziv değişiklikleri yakalamak amacıyla servikal sitoloji materyallerinde endoservikal hücreleri göstermek gereklidir. Bu çalışmada servikal kanser taramasında kullanılan Papanicolaou tekniği (PN) ile Endoservikal fırça (EF) (Cervex brush) yöntemleri endoservikal hücre grubunu göstermek açısından karşılaştırılmıştır. Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesine 1.1.96 -30.6.96 tarihleri arasında müracaat eden hastalardan Transformasyon zonu görülemeyen 80 hastanın önce PN ve sonra EF yöntemi ile alınmış servikovaginal yayma örnekleri karşılaştırılmıştır. Her iki yöntem de preparatlar endoservikal hücre, diskeratotik hücre, diskaryotik hücre ve malign hücre yönünden incelenmiştir. Ayrıca yaş gruplarına göre diskaryotik değişiklik ve endoservikal hücre görülme oranında araştırılmıştır. EF yönteminin Papanicolaou yöntemine göre daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Servikal yayma, Endoservikal Fırça, Papanicolaou tekniği.

SUMMARY: Most of the Cervical neoplasms usually arise from the squamocolumnar junction. PAP smear is a sensitive and valid searching technique for cervical neoplasia to be area of the preinvasive changes in the invasive cancer on has to show endoservikal material. In this study Papanicolaou (PN) and Endoservikal brush (cervex brush) (EF) techniques that are used in searching cervical cancer are compared in their ability to show endoservikal cell group. Cervical smears taken from 80 patients that come to Zekai Tahir Burak Women Hospital between 1.1.1996-30.6.1996 having no transformation zone are examined first by PN then by EF techniques and results are compared. On both techniques endocervical cell, diskeratotik cell, diskaryotic difference, metaplastic cell and malignant cells are inspected. Diskaryosis and endoservikal cell ratio is also researched in age groups and in these patients. EF method seem superior to Papanicolaou method in this study.

KEY WORDS: Servikal smear, Endocervikal brush, Papanicolaou technique.

GİRİŞ

Menarşın başlaması ile vaginal PH'nın değişmesi skuamoz metaplaziyi başlatır. Travma ile ektoserviks mukozası ve endoserviks kolumnar epitelinin birleşme çizgisi (skuamokolumnar bileşke) sürekli yer değiştirir. Bu transformasyon sonucu skuamokolumnar bileşkede glandüler epitel bölgesinde metaplazi gelişir. Metaplastik skuamoz epitel yeni bir zon oluşturur ki buna transformasyon zonu denir. Transformasyon zonu intraepitelyal neoplazilerin ve servikal karsinomun yerleştiği bölgedir (1.2).

Papanicolaou yöntemi ile hastayı preinvaziv dönemde yakalamak amaçtır. Düzenli kanser tarama programları sayesinde birçok hastaya preinvaziv dönemde tanı konabilmektedir. Ancak transformasyon zonu görülemeyen Papanicolaou yönteminin uygulandığı hastalarda yalancı negatif sonuçlar alınmaktadır. Literatürde değişen oranlarda (%1-%50) yalancı negatif sonuçlar bildirilmiştir (2.3). Bu çelişkili sonuçlar yöntemi uygularken yapılan hatalara bağlanmaktadır. Hastaların bir çoğu skuamokolumnar bileşke bölgesine ulaşamaktan kaynaklanmaktadır. Özellikle transformasyon zonu görülemeyen hastalarda Ayre spatülü ve değişik apereylerin kullanımı tartışmalıdır; ancak yapılan çalışmalarda endoservikal fırça kullanarak daha başarılı sonuçlar elde edileceği gösterilmiştir (3).

Çalışmamızda Transformasyon zonu'nu rahatça göremediğimiz hastalara önce Papanicolaou yöntemi sonra endoservikal fırça yöntemi kullanarak endoservikal hücrelerin düşme kapasitelerini karşılaştırmayı ve Papanicolaou tekniği ile yapılan yaymaların yalancı negatiflik oranlarını daha aza indirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

S.B. Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Jinekoloji Polikliniğine 1.1.1996 ve 30.6.1996 tarihleri arasında müracaat eden hastalar arasından transformasyon zonu görülemeyen 80 hasta seçildi. Bu hastalar 2 farklı yöntemi karşılaştırmak amacıyla ikinci kez hastaneye çağrıldılar ve son 24 saat içerisinde vaginal duş, coitus, vaginal suppozituar kullanmamaları hususunda uyarıldılar. Bimanuel muayene öncesi kuru spekulum takılarak aynı uzman tarafından, önce Ayre spatülü sonra Endoservikal fırça ile standart tekniklere uygun olarak ayrı iki lam üzerine materyal alındı. Saç spreyi ile fiksasyon sonrası Patoloji laboratuvarına gönderildi. Papanicolaou tekniği ile boyandıktan sonra tek kör yöntemi kullanılarak aynı uzman Patolog tarafından değerlendirildi. Her iki preparat örneğinde de endoservikal hücre, diskeratotik, metaplastik hücre, diskaryotik değişiklik ve malign hücre tarandı. Elde edilen veriler Khikare istatistiksel analiz yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

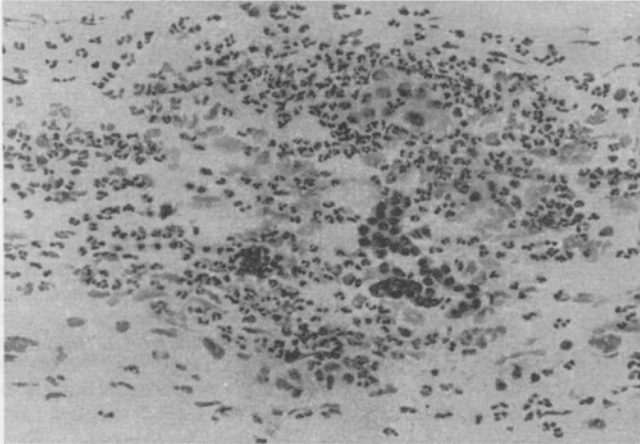
Çalışma grubumuzdaki hastaların yaşları 20-59 yaşları arasında değişmektedir. Ortalama yaş 38.6'dır. Hastaları yaş gruplarına göre ayırdığımızda 20-29 yaş grubunda 22 hasta, 30-39 yaş grubunda 13 hasta, 40-49 yaş grubunda 25 hasta 50-59 yaş grubunda 20 hasta yer almaktadır. 20-29 yaş grubunda PN yöntemiyle smear alınan 22 hastanın 3'ünde (%16.6), 30-39 yaş grubundaki 13 hastanın 2'sinde (%15.4), 40-49 yaş grubundaki 25 hastanın 2'sinde de (%8), endoservikal hücre görülürken 50-59 yaş grubundaki 20 hastanın hiç birinde (%0.00) endoservikal hücre görülmemiştir.

EF yöntemiyle alınan smearler de 20-29 yaş grubundaki 22 hastanın 21'inde de (% 95.5), 30-39 yaş grubundaki 13 hastanın 13'ünde (%100), 40-49 yaş grubundaki 25 hastanın 25'in (%100) ve 50-59 yaş grubundaki 20 hastanın 20'sinde

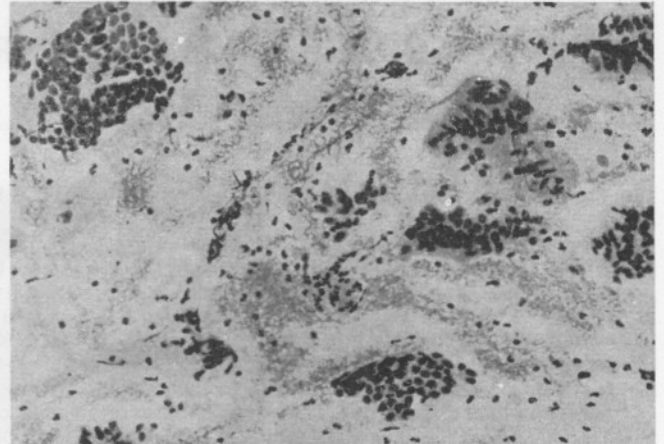
* S.B.Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi K. Doğum Başasıstanı.

** S.B. Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Patoloji Uzmanı

*** AÜ. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü



Resim 1. PN yöntemiyle alınmış örneklerde sadece bir alanda gözlenen endoservikal hücre kümesi (PapanicolaouX60).



Resim 2. EF yöntemiyle alınmış örneklerde yeterli sayıda izlenen endoservikal hücre kümeleri (PapanicolaouX60).

de endoservikal hücre izlenmiştir (Resim 1,2) (Tablo I de bu değerler verilmiştir).

PN yönteminde hastaların 43'ü Class I (% 53.75), 32'si Class II (%40), 5'i Class III (%6.25), olarak değerlendirilmiştir. EF yönteminde hastaların 45'i Class I (% 56.2), 23'ü Class II (% 28.5), 12'si Class III (%15) olarak değerlendirilmiştir. Class IV ve Class V olarak tanı alan hastamız yoktur.

Her iki yöntem için hastalar da endoservikal hücre, diskeratotik metaplastik hücre, diskaryotik değişiklikler ve malign hücre görülme oranları Tablo II de verilmiştir.

Bulgularımız "Khi-Kare testi kullanılarak değerlendirildiğinde; yaş grupları arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$). PN yöntemi ile EF yöntemi arasında her yaş grubu için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo II de endoservikal hücre görülme oranı ve diskaryotik değişiklik gösteren hücrelerin görülme oranı EF yönteminde daha yüksek bulunmuştur ($P<0.001$).

TARTIŞMA

Papanicolaou smear 40 yıldan beri preinvaziv ve okült servikal kanser taramasında kullanılmaktadır (1,2). Papanicolaou tekniğinin kullanımı yaygın olmasına karşın smearlerin sitolojik değerlendirilmesinde güvenilirlik açısından karşı düşünceler geliştirilmiştir.

Prémalign ve malign hastalıklarda servikal sitolojinin güvenilirliği alıcının tekniği, alanın doğru seçimi ve metodun doğru uygulanmasına bağlıdır (2).

TABLO 1. HER İKİ YÖNTEMLE ALINAN ÖRNEKLERDE ENDOSERVİKAL HÜCRE GÖRÜLME ORANLARI

Yaş grupları	Hasta sayısı	PN	%	EF	%
20-29	22	3	16.16	21	95.5
30-39	13	2	15.4	13	100
40-49	25	2	8	25	100
50-59	20	-	0.00	20	100

Portio'yu kazımak büyük miktarda materyal elde etmek için avantajlı bir yöntemdir. Kapsamlı çalışmalar, sitolojik tanıyı etkilediği yönündedir. Spatula, swab, pipet ve benzeri aletlerle etkioserviksten, vaginal kubbe ve endoserviksten smear alınabilir. Servikal smearde endoservikal hücreleri göstermek her zaman mümkün olmayabilir; EF yöntemi bu hücreleri göstermek için kullanılmaktadır, bununla birlikte servikal smearlerdeki anormal bulguların endoservikal hücre varlığı ile her zaman kombine olduğu yönünde fazla yayın yoktur (3,4).

Rylander çalışmasında pap I olarak yorumlanan 56 vakada 4-5 yıl sonra sitolojik olarak kontrol edildiklerinde stage I-IV arasında değişen servikal kanser bulunduğunu göstermiştir (5).

Peterson pap I ya da pap II olarak yorumlanan 17 vakasını yeniden incelendiğinde 12 tanesinde farklı sonuçlar bulunmuştur. Bütün bu vakalarda endoservikal hücrelerin yeterince düşmediği ve yalancı (-) negatif sonuçlar verildiği belirtilmiştir (4,5).

Elias ve arkadaşları servikal kanser tarama programlarına alınmış kadınlardan seçilen bir grup hastada endoservikal kolumnar hücreleri araştırmışlardır. Endoservikal hücreler smearlerin % 93.1'inde gözlenirken % 6.9'unda mevcut değildir; Bu oran endoservikal hücreler bulunan ve bulunmayan smearleri karşılaştırdıklarında, orta ve şiddetli atipik epitelyal değişiklikleri yorumlarken hayli yüksek bir orandır. Elias bu sonuçlarla endoservikal hücreler bulunmadığı zaman smear'in tekrarlanması gerektiğini savunmuştur (4).

Bizim çalışmamızda transformasyon zonu görülemeyen hastalarda normal yöntemle (PN) 80 hastanın 7'sinde (%8.75) endoservikal hücre görülürken EF yöntemiyle alınan örneklerde 79 hastada (% 98.75) endoservikal hücre görülmüştür. Bu oranlar özellikle transformasyon zonu görülemeyen hastalarda önemlidir ve brush yöntemini savunan yayınlarla paraleldir. Ayrıca kanserlerin önemli bir yüzdesinin bu zondan geliştiği gerçeği gözönüne alınırsa sonuç daha değerlidir.

Servikal smearlerde sitolojik bulgular 4 kategoride incelenmektedir. 1) Smear'in sellüler kompozisyonu 2) İnflamatuvar değişikliklerin karakteri, varlığı ya da yokluğu 3) Servikal mukozanın skuamoz metaplazisi ya da skuamoz değişiklikleri 4) Endoservikal mukozadaki kolumnar hücre değişiklikleri ya da anormal hücre varlığı (2,3).

Bu konudan hareketli Gondos ve arkadaşları yeterli saydıkları servikal smearlerde de endoservikal hücrelerin azlığı-

TABLO 2. HER İKİ YÖNTEM İÇİN DEĞİŞİK HÜCRE GRUPLARININ ORANLARI VERİLMEKTEDİR

	PN	%	EF	%
Endoservikal hücre	7	8.75	79	98.75
Diskaratotik metaplastik hc	18	22.5	25	32.5
Diskaryotik değişiklik	5	6.25	12	15.00
Malign hücre	-	0.00	-	0.00

nı görmüşlerdir, endoservikal hücre ihtiva etmeyen smearlerde epitelyal hücrelerin varlığında daha az gözlemlenmiştir (2).

Karşı olarak Koss ve Hicklen endoservikal hücrelerin varlığı ya da yokluğunun sitolojik örnekler de önemsiz olduğunu savunmuşlardır (2).

Rylander, invaziv kanser gelişen kadınlarda endoservikal hücre görülmediği için (-) smear olarak rapor edilen vakaların bildirildiğini gözlemlemiş, ancak daha sonraki çalışmalarında EF yönteminin daha uygun olduğunu görmüştür (3,5,6).

Bizde çalışmamızda PN yöntemiyle 5 vakamızda diskaryotik değişiklik gözlemlerken (% 6.25) EF yöntemiyle 12 vakamızda (% 15) bu değişikliği gözlemledik (Resim 3). Böylece görüldüğü gibi yaklaşık % 50 ye varan bir sonuç değişikliği söz konusudur. Bu oran Rylander ve Gondos'un çalışmalarındaki oranlarla uyumludur (3,5,6).

Bonn ve arkadaşları 24496 smeas (spatula ile alınmış) ve 5716 smear'i (cytobrushla alınmış) karşılaştırdıklarında endoservikal hücrelerin brushla daha çok döküldüğünü, tanısal durumun kolaylaştığını yanılmanın azaldığını göstermişlerdir (2,3).

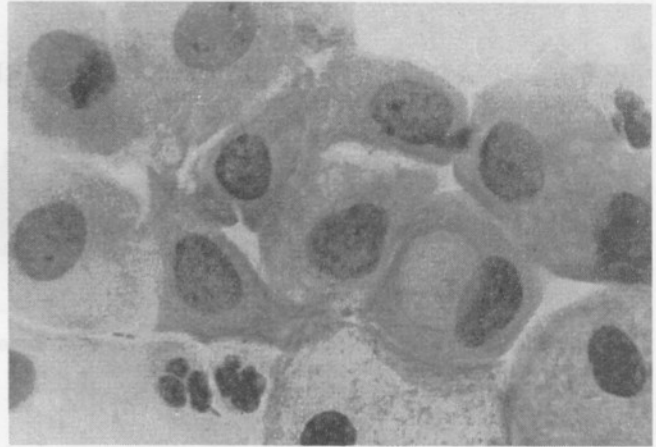
Higgins ve arkadaşları özellikle düşük grade'li displazilerde smear'in tekrarı, kolposkopi ve gerekirse loop diatermiyi önerirken; yüksek grade'li displazilerde ise direk loop diatermiyi önermektedirler (6). Fakat bu öneriler düşük geir düzeyine sahip hastalar için her zaman uygun olmayabilir.

Taylor ve grubu 510 hastalık serilerinde hastaları premenopoz, menopoz ve daha önce tedavi alıp almama, radyasyona maruz kalma açısından dan incelemişlerdir; sonuç olarak servikal brush yönteminin üstünlüğünü savunmuşlardır. Menopoz grubu için anlamlı sonuç bulunmazken radyasyona maruz kalma displastik görüntüyü artırmıştır (2).

Biz çalışmamızda hastaları 4 yaş grubuna ayırdık (20-29, 30-39, 40-49, 50-59.). Hastaların hiç birinin radyasyon öyküsü yoktur. Sadece % 10'u tedavi almıştır (servitis). PN ile EF arasında her yaş grubu için anlamlı farklılık bulunmuştur ($P < 0.001$). Ancak yaş istatistiksel olarak anlamlı değildi, diskaratotik metaplastik hücreler her iki yöntemde de birbirine yakın oranda izlenmiştir. Aralarında istatistiksel bir farklılık yoktur ($P > 0.05$), diskaryotik değişiklikler düşünüldüğünde EF grubunda anlamlı farklılık gözlenmiştir (EF % 15, PN%6.25) $P < 0.001$.

Yanık ve arkadaşlarının PN ve EF yöntemlerini ayrı ayrı hasta gruplarında uygulayarak yaptıkları çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulmaları önemlidir (7).

Germain ve Heaton çalışmalarında endoservikal kanalı göstermek için üç tekniğide denemişlerdir (Q aplikatör, Cytobrush, Cervex brush). Klinik sitolojik ve kolposkopi sonrasında



Resim 3. Metaplastik endoservikal hücrelerde izlenen diskaryotik değişiklikler (PapanicolaouX100 imm oil).

veriler toplandığında tercih nedeninin hastaya ve yöntemi uygulayana göre değişebileceğini savunmuşlardır (1,8).

"Swab'la az sayıda endoservikal hücre düşerken, sellüler distorsiyon görülmüştür. Cytobrush orta derecede servikal kanamaya neden olabilir; Cervex brush ise biopsi öncesinde kullanılacak en basit yöntemdir. Ancak biopsi kadar sensitiv değildir" şeklinde yayınlar vardır (1,8,9,10,11,12).

Yeni geliştirilen bir yöntem olan Cervex brush kolay kullanılabilir ve ucuz olması ile dikkat çekicidir; servikal smearlerde transformasyon zonunu gözlemek çok önemlidir. Göremediğimiz durumlarda brush yöntemi ile endoservikal hücreleri göstermek uygun bir tekniktir. Bu çalışmada 2 tekniği birbirine üstünlüğü açısından ele aldığımızda brush yöntemi daha avantajlı olarak gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Germain M, Heaton R, Ericson D, et al. A comparison of the three most common Papanicolaou smear collection technique. *Obstet Gynecol* 1994;84(2):168-78.
2. Taylor PT, Anderson WA, Shannon RB, et al. The screening Papanicolaou smear: Contribution of the endocervical brush. *Obstet Gynecol* 1987;70:734-36.
3. Burkman RT, Ward R, Balchandani K, Kini S. A continuous quality improvement project to improve the quality of cervical Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1994;84(3):470-75.
4. Elias A, Linthorst G, Bekker B, et al. The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes. *Acta Cytol* 1983;27:225-28.
5. Rylander E. Negative smears in woman developing invasive cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:115-18.
6. Higgins RV, Hall JB, McGee JA, et al. Appraisal of the modalities used to evaluate an initial abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol* 1994;84(2):174-78.
7. Yanık A. et al. Servikovaginal yaymalarda endoservikal fırça ve standart Papanicolaou tekniklerinin karşılaştırılması. *Ankara Patoloji Bülteni* 1995 Cilt 12 (1) 33-35.
8. Appleby J. Management of the abnormal Papanicolaou smear. *Med Clin N Am* 1995;79(2):345-60.
9. Miller DG; Principles of early detection of cancer. *Cancer* 47:1142-1145, 1981.
10. Kivilihan C, Ingram C. Papanicolaou smears without endocervical cells: are they inadequate? *Acta Cytol* 1986;30:258-60.
11. Boon ME, DeGraff Guilloud JC, Rietveld WJ. Analysis of five sampling methods for the preparation of cervical smears. *Acta Cytol* 1989;33:843-8.
12. Disalia PJ, Creasman WT; Preinvasive disease of the cervix. In *clinical Gynecologic Oncology*, ed 4 st Louis Mosby-Yearbook 1993,pp1-36.