



ThinPrep sıvı bazlı sitoloji yöntemiyle hazırlanan servikal smear materyallerinin değerlendirilmesi, sito-histopatolojik korelasyon

© Hale Demir¹

¹ Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye.

Öz

ThinPrep sıvı bazlı sitoloji yöntemiyle hazırlanan servikal smear materyallerinin değerlendirilmesi, sito-histopatolojik korelasyon

Amaç: Bu çalışma; servikal sitoloji (SS) materyallerinde kalite açısından yeterlilik oranını, değerlendirme için yetersiz olanların nedenlerini, epitelyal hücre anormallığı (EHA) saptama yüzdesini, atipik skuamöz hücreler/ skuamöz intraepitelyal lezyon (ASH/SIL) oranını belirlemeyi ve sito-histopatolojik korelasyon ile tanı doğruluğunu değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Sıvı bazlı sitoloji (ThinPrep) yöntemi kullanılarak hazırlanan 1368 SS materyali çalışmaya alındı. SS alınan kadınların klinik özellikleri, sitolojik değerlendirme sonuçları, mevcut olanlarda eş zamanlı veya sonrasında servikal doku biyopsi tanıları kaydedildi. Sitolojik değerlendirme sonuçları Bethesda 2014 sınıflamasına göre kategorize edildi. Doku biyopsisi tanısına ulaşılan 36 olguda sito-histopatolojik korelasyon yapıldı.

Bulgular: Elli bir (%3.7) SS materyali değerlendirme için yetersizdi. Skuamöz hücre azlığı en sık yetersizlik nedeni olup daha çok örnekleminin optimal şekilde yapılmamasıyla ilişkiliydi. Otuz sekiz SS örneğinde EHA mevcuttu (EHA oranı %2.9): 24 ASCUS, 1 ASC-H, 8 LSIL, 5 HSIL. ASH/SIL oranı 1.9'du. EHA'yı belirleme açısından, SS'nin doğruluk oranı, spesifitesi ve sensitivitesi sırasıyla %86, %91 ve %77 olarak bulundu.

Sonuç: Tekrarlayan suboptimal veya yetersiz SS preparatlarıyla karşılaşıldığında laboratuvar aşamaları kontrol edilmeli ve gerekiyorsa, doğru örnekleme için ilgili kişilerle iletişime geçilmelidir. EHA oranı merkezlere göre farklılık gösterebilir. EHA'nın çoğunluğunu ASCUS oluşturur ve gereksiz ASCUS tanısı vermekten kaçınılmalıdır. ASH/SIL oranı ve sito-histopatolojik korelasyon güvenilir kalite kontrol yöntemlerinden olup her patoloğ veya merkez için belirlenmiş parametreler çerçevesinde kalite kontrol yapılmalıdır. Servikal biyopsi materyalleri değerlendirilirken mutlaka SS preparatı ile karşılaştırılarak incelenmeli, tanı uyumsuzluğu olan durumlarda rapora açıklayıcı notlar eklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Servikal Sitoloji, Smear, Sıvı Bazlı Sitoloji, ThinPrep, Epitelyal Hücre Anormallığı

Abstract

Evaluation of cervical smear materials prepared by using ThinPrep liquid-based cytology method, cyto-histopathological correlation

Objective: This study aims to determine the adequacy ratio, the reasons of inadequacy, Epithelial Cell Abnormality (ECA) rate, the ratio of atypical squamous cells/ squamous intraepithelial lesion (ASC/SIL), and to evaluate the diagnostic accuracy with cyto-histopathological correlation, in cervical cytology (CC) materials.

Method: The study included 1368 CC materials which were prepared by using liquid-based cytology (ThinPrep) method. Clinical characteristics of women who had CC, cytological diagnosis, and the diagnosis of simultaneous or subsequent cervical tissue biopsy were recorded. Bethesda 2014 system was used for the cytological diagnosis. Cyto-histopathological correlation was performed in 36 cases.

Results: Fifty-one (3.7%) CC materials were unsatisfactory for evaluation. Squamous cell deficiency was the most common cause and mostly associated with suboptimal samples. Thirty-eight patients had ECA (2.9%): 24 ASCUS, 1 ASC-H, 8 LSIL, 5 HSIL. The ratio of ASC/SIL was 1.9. The accuracy rate, specificity and sensitivity of CC for determining ECA were 86%, 91% and 77%, respectively.

Conclusion: When recurrent suboptimal or unsatisfactory CC preparations are encountered, laboratory steps should be checked and, if necessary, relevant people should be contacted for accurate sampling. ASCUS constitutes the majority of ECA and unnecessary diagnosis of ASCUS should be avoided. The ECA rate may differ depending on centers. ASC/SIL ratio and cyto-histopathological correlation are the most reliable quality control methods. Quality control should be performed for each pathologist or center. When evaluating cervical biopsy materials, they should be compared with the CC preparations, and explanatory notes should be added to the report in cases of diagnostic discordance.

Keywords: Cervical Cytology, Smear, Liquid-Based Cytology, ThinPrep, Epithelial Cell Abnormality

Nasıl Atıf Yapmalı: Demir H.ThinPrep sıvı bazlı sitoloji yöntemiyle hazırlanan servikal smear materyallerinin değerlendirilmesi, sito-histopatolojik korelasyon. MKÜ Tıp Dergisi. 2022;13(46):152-158. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.985667>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Hale Demir, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye
Email: patdrhd1@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-0773-2824

Geliş/Received: 21 Ağustos 2021
Kabul/Accepted: 21 Şubat 2022

GİRİŞ

Serviks kanseri, 2020 GLOBOCAN veri tabanına göre, dünyada kadınlarda 4. sıklıkta görülen kanserdir (1). Türkiye'deki kadınlarda ise Sağlık Bakanlığı, 2016 Türkiye Birleşik Veri Tabanı'na göre 9. sıradadır (2).

Servikal sitoloji (SS)/ smear (Pap test) serviks kanseri ve öncü lezyonlarının tanısında kullanılan etkin bir tarama testidir. Son yıllarda SS örneklemeleri için sıvı bazlı sitoloji (SBS) yöntemleri tercih edilmeye başlanmıştır. Konvansiyonel sitoloji yöntemlerine kıyasla, SBS yöntemleri daha kaliteli preparatlar hazırlanmasına ve tanısız doğruluğun artmasına imkan tanımaktadır (3-6).

Epitelial hücre anormalliği (EHA) saptanan SS örnekleri içerisinde en geniş grubu atipik skuamöz hücreler (ASH) oluşturur. Bunların çoğu "önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler" (ASCUS) olup az bir kısmı ise "yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler" (ASC-H) kategorisindedir (7-9). Ancak ASH belirsizlik ifade etmekte olup kalite açısından gereksiz kullanımı azaltılmaya çalışılmaktadır (7). Atipik skuamöz hücreler/ skuamöz intraepitelial lezyon (ASH/SIL) oranı ve sito-histopatolojik korelasyon en güvenilir ve en çok kullanılan kalite kontrol yöntemleridir (8).

Bu çalışma; SBS (ThinPrep) yöntemi kullanılarak hazırlanan SS materyallerinde kalite açısından yeterlilik oranını, değerlendirme için yetersiz olanların nedenlerini, EHA saptama yüzdesini, ASH/SIL oranını belirlemeyi ve sito-histopatolojik korelasyon ile tanı doğruluğunu değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Kasım 2018- Ağustos 2020 tarihleri arasında, Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, patoloji laboratuvarında yeni kullanılmaya başlanan SBS (ThinPrep) yöntemi ile hazırlanan 1368 SS örneği çalışmaya alındı. Bizim merkezimiz, üniversite hastanesi ve devlet hastanesi iş birliğinde çalışılan bir kurum olup sadece üniversite hastanesi kadrosundaki patoloji uzmanlarının değerlendirdiği SS'ler çalışmaya dahil edildi.

SS alınmış kadınların yaşı, klinik öyküsü ve varsa HPV test sonucu, hastane bilgisayar sistemi kullanılarak ve eski patoloji raporları taranarak, kaydedildi.

Sitoloji tanılarına göre SS örnekleri yetersiz, EHA açısından negatif ve EHA olarak gruplandırıldı. Yetersiz olan örnekler revize edildi, klinik bilgiler de göz önüne alınarak yetersizliğin nedeni irdelendi. Yetersiz gruptaki SS örnekleri dışlanarak EHA saptama yüzdesi hesaplandı. EHA olguları 2014 Bethesda

sistemine göre gruplandırıldı: ASCUS, ASC-H, düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (HSIL) (9). Az oranda HSIL özellikleri taşıyan LSIL olguları, HSIL kategorisinde değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. ASH/SIL (ASCUS+ASC-H / LSIL+HSIL) oranı hesaplandı.

Patoloji rapor arşivi taranarak, her bir SS materyali için eş zamanlı veya sonrasında servikal doku biyopsileri olup olmadığı kaydedildi. Doku biyopsisi preparatları tekrar incelendi. Sitoloji ve biyopsi tanıları karşılaştırıldı, tanı uyumu irdelendi. Doku tanısı referans kabul edilerek doğruluk oranı: doğru pozitif + doğru negatif / (doğru pozitif + doğru negatif + yanlış pozitif + yanlış negatif), sensitivite: doğru pozitif / (doğru pozitif + yanlış negatif) ve spesifite: doğru negatif / (doğru negatif + yanlış pozitif) hesaplandı. Ayrıca EHA grubundaki olguların izlemi sırasında alınan kontrol SS sonuçları kaydedildi ve bunların preparatları tekrar incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 1368 SS örneğinin alındığı kadınların yaş ortalaması 44 (19-49) idi. 194 (%14.2) kişi 18-30 yaş, 365 (%26.7) kişi 31-40 yaş, 397 (%29.0) kişi 41-50 yaş arasında iken 412 (%30.1) kadının yaşı 50'nin üzerindeydi.

Histerektomi öyküsü olan 13 kadında vajinal kaf örneklenmişti. Bu kadınların 3'ünde serviks karsinomu (1'i endoservikal adenokarsinom), 5'inde endometrium karsinomu, 1'inde endometrial intraepitelial neoplazi öyküsü mevcuttu; 4'ünde histerektomi nedeni bilinmiyordu. Ayrıca, gruptaki 6 kadın meme karsinomu, 1 kadın da borderline over tümörü nedeniyle izlenmişti.

Çalışma kapsamındaki kadınların 35'inde daha önceden SS/ doku biyopsisi ile tanısı konulmuş EHA (16 ASCUS, 14 LSIL, 5 HSIL) mevcuttu. Bunların 11'i (1 ASCUS, 5 LSIL, 5 HSIL) tedavi sonrası, 24'ü (15 ASCUS, 9 LSIL) tedavisiz takip ediliyordu.

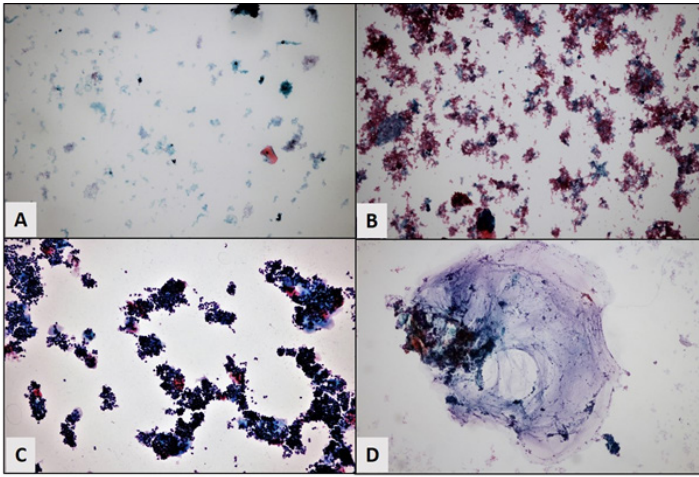
Klinik olarak 23 (%1.7) kadında HPV pozitifliği bildirilmekteydi. Bunların 5'i daha önce EHA tanısı (1 ASCUS, 3 LSIL, 1 HSIL) olanlardı. 1 olgu serviks karsinomu sebebiyle opere olan hastaydı. Diğer 17'si HPV testi pozitif çıkıp SS alınmış kadınlardı.

Kalan 1296 örnek (tüm SS materyallerinin %94.7'si) tarama amaçlı veya adet düzensizliği, postmenopozal kanama gibi herhangi bir jinekolojik şikayet ile polikliniğe başvuran kadınlardan alınmıştı.

1368 SS örneğinin 51'i (%3.7) değerlendirme için yetersizdi. Bu kategorideki örneklerin yaş gruplarına göre dağılımı şöyleydi: ≤30 yaş:3, 31-40 yaş: 9, 40-51 yaş: 21, >51 yaş:18. Yetersiz kategorisindeki örneklerin hiçbirinde jinekolojik malignite

ve/veya histerektomi öyküsü yoktu. Menopoz yaşı 50 kabul edildiğinde, premenopozal kadınlarda yetersizlik oranı %3.5, postmenopozal kadınlarda ise %4.4'tü.

Tekrar yapılan mikroskopik incelemeyle yetersizlik nedenleri irdelendiğinde, 40 (%78.4) örnekte skuamöz hücre miktarının Bethesda sisteminde SBS preparatı için tanımlanan yeterlilik kriterine göre az olduğu görüldü. 28 SS preparatı genel olarak hücreden fakirdi, zemin tarandığında ThinPrep filtresini tıkayarak skuamöz hücrelerin geçmesini engellediği düşünülen faktörler mevcuttu: 4 örnekte iltihap hücreleri, 21 örnekte kan, 1 örnekte her iki faktör, 2 örnekte mukus. 6 preparatta bol miktarda (skuamöz hücre miktarının %75'ini geçen oranda) iltihap hücresi mevcut olup birinde kan da eşlik ediyordu. 5 preparatta zeminde hücre fragilitesinin arttığı durumlarda (atrofi, iltihap gibi) rastlanan granüler debris izlendi. 1 örnekte ise zemin temizdi (Resim 1).



Resim 1. Yetersiz olarak değerlendirilen servikal sitoloji yaymalarından bazı örnekler. A: Çok az sayıda skuamöz hücre ve zeminde bol granüler debris. B, C ve D: Ortamda çok bol buldukları için preparasyon kalitesini bozarak epitel hücrelerinin incelenmesini engelleyen faktörler: Kan (B), iltihap hücreleri (C), mukus (D). (A, B ve C, PAPx200; D, PAPx100).

Örneklerin 11'inde (%21.6) yeterli miktarda skuamöz hücre olmasına rağmen ortamdaki benzer faktörlerin (5'inde kan, 2'sinde iltihap hücreleri, 3'ünde her ikisi, 1'inde lubrikan madde) bolluğu preparasyon kalitesini bozduğu için epitel hücre özellikleri sağlıklı değerlendirilemedi.

Değerlendirme için yetersiz olan örnekler dışlandığında, 1317 örneğin 38'inde EHA mevcuttu. EHA saptama yüzdesi %2.9 olarak hesaplandı. EHA tanısı alan olgular şöyleydi: 24 ASCUS, 1 ASC-H, 8 LSIL, 5 HSIL. ASCUS tanılı 7 olgunun raporuna not olarak öncelikle reaktif atipi olabileceği yorumu eklenmişti. ASH/SIL oranı 1.9 olarak hesaplandı. Mevcut seride karsinom tanısı alan olgu yoktu. Çalışmaya alınan SS örneklerinin tanı dağılımı Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan tüm servikal sitoloji örneklerinin tanıları ve dağılımı

Servikal sitoloji tanısı	n	%
Yetersiz	51	3.7
EHA açısından negatif	1279	93.5
ASCUS	24	1.8
ASC-H	1	0.1
LSIL	8	0.6
HSIL	5	0.3
Toplam	1368	100

EHA: Epitelyal hücre anormalliği

EHA tanılı olguların yaş özelliklerine bakıldığında 38 olgunun 26'sı (%68.4) premenopozal, 12'si (%31.6) ise postmenopozal dönemdedi. EHA tanısı alan olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Epitelyal hücre anormalliği (EHA) tanısı alan olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	EHA				Toplam	
	ASCUS	ASC-H	LSIL	HSIL	n	%
≤ 30	5	0	0	1	6	15.8
31-40	7	0	3	3	13	34.2
41-50	4	0	2	1	7	18.4
> 50	8	1	3	0	12	31.6
Toplam	24	1	8	5	38	100

Klinikte HPV pozitifliği bildirilen 23 SS materyalinin 4'ünde EHA pozitifliği: 1 ASCUS, 2 LSIL, 1 HSIL. LSIL tanılı olanlardan birinin önceki SS tanısı da LSIL idi. Diğer 3 olgunun önceki SS materyalleri ise negatifti.

38 SS materyali için eş zamanlı veya sonrasında doku biyopsisi mevcuttu: 16 punch biyopsi, 2 LEEP, 8 punch biyopsi+LEEP, 12 histerektomi. Punch biyopsi alınmış 2 olguda materyal değerlendirme için yetersizdi. Kalan 36 olguda SS ve doku biyopsisi sonuçları karşılaştırıldı. EHA negatif olan 21 örnekte ve EHA pozitif olan 10 olguda tanı doku biyopsisi ile teyit edildi. Yanlış negatif tanı alan olgu sayısı 3, yanlış pozitif tanı alan olgu sayısı 2 idi. Doğruluk oranı %86 bulundu. Spesifite %91, sensitivite %77 olarak hesaplandı (Tablo 3, 4) (Resim 2).

Tablo 3. Doku biyopsisi olan olgularda servikal sitoloji ve histolojik tanıların karşılaştırılması

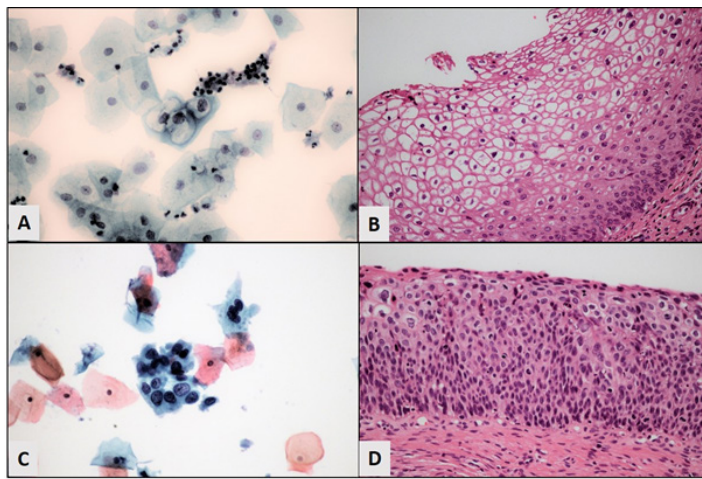
Servikal sitoloji		Doku biyopsisi		
		Negatif	Pozitif	Toplam
Servikal sitoloji	Negatif	21	3	24
	Pozitif	2	10	12
	Toplam	23	13	36

Tablo 4. Epitelyal hücre anormalliği tanılı olguların servikal sitoloji ve doku biyopsisi tanıların karşılaştırılması

		Doku biyopsisi			
		Negatif	LSIL	HSIL	Toplam
Servikal sitoloji	Negatif	21	1	2	24
	ASCUS	2	0	1	3
	ASC-H	0	0	1	1
	LSIL	0	3	1	4
	HSIL	0	0	4	4
	Toplam	23	4	9	36

Tablo 5. Servikal sitoloji ile epitelyal hücre anormalliği tanısı almış olguların kontrol servikal sitoloji tanılarıyla karşılaştırılması

		Kontrol servikal sitoloji					
		Negatif	ASCUS	ASC-H	LSIL	HSIL	Toplam
Servikal sitoloji	ASCUS	8	2	0	0	0	10
	ASC-H	0	0	0	0	0	0
	LSIL	0	0	0	1	1	2
	HSIL	0	0	0	0	0	0
	Toplam	8	2	0	1	1	12



Resim 2. Sito-histopatolojik karşılaştırma. A ve B: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL). C ve D: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL). (A ve C, PAPx600; B ve D, H&Ex400).

Yanlış negatif tanı alan 3 SS örneği tekrar değerlendirildi. Olguların biri doku biyopsisi ile LSIL tanısı almıştı ancak tekrar incelenen SS örneği yine negatif olarak değerlendirildi. Diğer olguların birinde yüksek riskli HPV (hrHPV) (tip16) pozitifliği olup biyopsisinde LSIL ve HSIL odakları mevcuttu. Tekrar incelendiğinde yine negatif olarak değerlendirilen SS preparatında yoğun iltihap mevcuttu. Biyopsi tanısı HSIL olan üçüncü olgunun revize edilen SS preparatında, bu lezyon ile uyumlu ASH görüldü.

Yanlış pozitif gruptaki her 2 olgu da ASCUS tanılıydı. Birinin SS raporunda mevcut atipinin öncelikle reaktif yönde düşünüldüğü notu mevcuttu. Diğer örneğin preparatının revizyonunda yoğun iltihap mevcut olup atipinin yine öncelikle reaktif olduğu düşünüldü. Bu olguda kontrol SS örneği de ASCUS olarak raporlanmıştı.

SS materyali EHA pozitif tanılı 12 olgudan kontrol için tekrar SS alınmıştı. Bu olguların kontrol SS materyali ile karşılaştırmalı tanıları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Hem ilk hem de kontrol SS materyali ASCUS tanısı alan olgulardan birinin doku biyopsisi negatifti. ASCUS tanısı alıp kontrol SS materyali negatif olan 8 olgunun 3'ünün raporunda öncelikle reaktif değişiklik düşünüldüğünü bildiren bir not mevcuttu. ASCUS tanılı diğer olgulardan birinin çalışma kapsamında tekrar değerlendirilmesinde iltihap bulgularının yanı sıra az sayıda kandida türleri ile uyumlu fungal mikroorganizma izlendi. LSIL tanısı alan 2 olgunun kontrol SS tanıları LSIL ve HSIL idi ancak biyopsileri yoktu.

TARTIŞMA

SS serviks kanseri ve öncü lezyonlarının erken tespiti için efektif bir tarama yöntemidir. Konvansiyonel PAP test son 50 yıldır bu amaçla kullanılmakta ancak yüksek yanlış negatiflik oranları bildirilmektedir (3). Son yıllarda preparasyon kalitesinde sağladığı iyileştirme ve bunun sonucunda EHA'yı belirleme oranında artış açısından konvansiyonel yöntemle üstünlüğü nedeniyle SBS yöntemleri tercih edilmeye başlanmıştır (3-6).

Konvansiyonel PAP testte karşılaşılan en sık yetersizlik nedenleri skuamöz epitel azlığı, hücrelerin kan, iltihap hücreleri, mukus gibi faktörlerle örtülmesi, kuruma ve fiksasyon artefaktı, sitolizdir (9, 10, 11). SBS yöntemleriyle hücre azlığı dışındaki diğer faktörler neredeyse elimine edilmektedir (3, 5). ThinPrep SBS yönteminde ortamdaki bu maddeleri azaltmak için, alınan örnek önce sıvı süspansiyon içinde dağılır. Daha sonra santrifüj edilerek filtreden geçirilir. Böylece hücrelerin daha az üst üste düştüğü ve hücre morfolojisinin daha iyi prezente edildiği bir preparasyon sağlanır (3). SBS yöntemleri ile yetersizlik oranının %1.1'den %0.3'e düştüğü bildirilmiştir (5).

Her iki yöntemde de ileri yaş, histerektomi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) öyküsü sık saptanan etiyojilerdir (11, 12). SBS yöntemiyle hazırlanan preparatlarda yeterlilik kriteri sağlıklı değerlendirilebilen en az 5000 skuamöz veya skuamöz metaplastik hücrenin varlığıdır. Ancak postmenopozal, histerektomili veya RT/KT öyküsü olan kadınlarda bu sayı

daha az bile olsa yeterli kabul edilebilir. 2000'den az hücre içeren örnekler ise çoğu durumda yetersiz kabul edilmelidir (9).

Bu çalışmada yetersizlik oranı %3.7 idi. Postmenopozal kadınlarda bu oran premenopozal olanlara göre biraz daha fazlaydı (sırasıyla %4.4, %3.5). Mikroskopik değerlendirmede, en sık (%78.4) yetersizlik nedeni literatürdeki gibi skuamöz hücre azlığıydı. Bunların çoğunda preparat kalitesini bozan faktörler (iltihap hücreleri, kan, vd.) mevcuttu. Bu faktörlerin ThinPrep solüsyonunun ayrıştırılabileceği miktardan fazla olup filtreyi tıkararak hücrelerin preparata geçmesini engellediği veya preparat yüzeyini kaplayarak skuamöz hücrelere yer bırakmadıkları görüldü. Sadece 61 yaşında bir kadından alınan örnekte preparat zemini temizdi ve atrofiye bağlı olarak yeterli hücre alınmadığı düşünüldü. Skuamöz hücre miktarı yeterli olan örneklerde ise yine benzer faktörler preparasyon kalitesini bozarak epitel hücre görünümünü maskeleyeydi.

Hem bu çalışmada hem de günlük pratiğimizde, yetersizlik nedeni örnek alınan kişiye bağlı etiyolojik nedenlerden çok optimal koşullarda alınmayan örneklerdir. İltihabi durumlarda tedavi sonrası SS tekrarı önerilmektedir. SS preparatlarında yetersizlik oranları arttığında laboratuvar aşamaları kontrol edilmelidir. Özellikle laboratuvarımız gibi, mecburi hizmet bölgesi olması nedeniyle hekim sirkülasyonunun sık olduğu ve birden fazla hastaneden SS materyali kabulü yapan merkezlerde, yanlış teknikle alınmış SS materyalleri tespit edildiğinde, örnekleme yapan kişilere ulaşılarak mevcut durumla ilgili önlemler alınmalıdır.

SS materyali yetersiz olan kadınların yaklaşık yarısının 50 yaş üzerinde olduğu, bunların da çoğunun jinekolojik kanser öyküsü olduğu bulunmuştur (11). Bu kadınların takiplerinde yüksek riskli epitel anormallliği riskinin de yüksek olduğu bildirilmektedir (11, 12). Laboratuvar yükünü ve maliyeti artırmakla birlikte, SS materyali yetersiz olan olgularda 2-4 ay içinde sitolojik incelemenin tekrarı önerilmektedir (10, 11).

Patoloji laboratuvarlarının SS tanıları açısından kalite kontrolü gerekmektedir. EHA oranı, ASH-hrHPV oranı, ASH/SIL oranı, negatif olarak raporlanmış ancak takip biyopsisi displazi/kanser açısından pozitif olarak değerlendirilen SS materyallerinin retrospektif revizyonu ve sito-histopatolojik korelasyon önerilen kalite kontrol yöntemlerindedir (8, 9).

EHA oranı merkezler arasında önemli farklılıklar göstermektedir (8). Yüksek gelirli ülkelerde %1.5-%6 olarak bildirilmiştir (13). Türkiye'de ise bu oran genel olarak %1.8-%8.6 arasında değişmektedir (13-16). Otuz üç merkezin katıldığı bir çalışmada %1.8 olarak bulunmuştur ve üniversite

hastanelerinde diğer sağlık kurumlarına kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Yirmi dört ilden 45 farklı hastane verilerini içeren başka bir çalışmada ise genel EHA oranı %5.08 olarak bulunmuş, özel hastanelerde daha yüksek ortalama değerler bildirilmiştir (özel hastaneler %12.32, üniversite hastaneleri %3.16, devlet hastaneleri %2.81) (8). Batı Karadeniz bölgesinde üç ilden toplanan verilerle yapılan bir çalışmada EHA oranı %1.8 bulunmuştur (16). Bizim merkezimiz, üniversite hastanesi ve devlet hastanesi iş birliğinde çalışılan bir kurumdur. Sadece üniversite hastanesi kadrosundaki patoloji uzmanlarının değerlendirildiği SS'lerin dahil edildiği bu çalışmada, EHA oranı %2.9 bulundu.

Deneyimli patoloğlar tarafından raporlanan ASCUS olgularında hrHPV oranı %50.6 olarak bildirilmekte, genel pratikte bu oran %40-50'ye düşmektedir (9). Bu çalışmada 24 ASCUS olgusunun sadece 1'inde klinikte hrHPV pozitifliği bildirilmişti. HPV test sonucu bilgisi yeterli olmadığı için çalışmamızda ASH-hrHPV oranı değerlendirilemedi.

EHA gösteren olgular içerisinde en geniş grubu ASH oluşturur ve bunların %90 kadarı da ASCUS kategorisinde yer alır (7-9, 13, 14, 16). Mevcut çalışmada 38 EHA olgusunun 25'i (%66) ASH tanılı olgu olup 24'ü ASCUS olarak değerlendirilmişti. 7 ASCUS olgusunun raporuna atipinin öncelikle reaktif nitelikte olabileceği yorumu eklenmişti. ASCUS kategorisi sınırlanacak bir liman gibi görülmemeli, olabildiğince tanımına uygun şekilde kullanılmalıdır.

ASH belirsizlik ifade etmekte olup gereksiz kullanımından kaçınılması gerekir. Kalite açısından ASH/SIL oranının 2-3'ü geçmemesi gerektiği bildirilmektedir (7-9, 17, 18). Mevcut çalışmada ASH/SIL oranı 1.9 olup literatürde bildirilenlerle paralellik göstermektedir.

SS taramasının spesifitesi ve sensitivitesi sırasıyla ortalama %69 (14-97) ve %58 (11-99) olarak bildirilmektedir (7, 8). Abulafia ve ark. (3) konvansiyonel Pap test ile ThinPrep SBS yöntemlerini karşılaştıran 10 ayrı makaleyi bir arada değerlendirdikleri çalışmalarında, EHA'yı belirlemede SBS yönteminin, konvansiyonel yöntemle kıyasla spesifitesinin %7, sensitivitesinin ise %8 daha fazla olduğu bulmuşlardır.

Sunulan bu çalışmanın kapsamındaki SBS (ThinPrep) yöntemiyle hazırlanan 36 SS materyali için sito-histopatolojik korelasyon yapılabildi. SS materyali negatif olarak değerlendirilen 21 kadında displazi olmadığı, EHA tanısı konulan 10 olguda ise displazi (3 LSIL, 7 HSIL) tanısı biyopsi ile teyit edildi. Yanlış negatif tanı alan olgu sayısı 3, yanlış pozitif tanı alan olgu sayısı 2 idi. Yapılan istatistiksel çalışmada doğruluk oranı %86, spesifite %91, sensitivite %77 olarak bulundu. Olgu sayısı çok az olmakla birlikte, literatür

verileriyle paralellik gösteren bu değerler SBS'nin EHA'yı saptamada doğruluk oranını artırdığına işaret etmektedir.

Bu çalışmada yanlış negatif tanı alan 3 SS preparatı tekrar değerlendirildi. Olguların biri biyopsi ile LSIL tanısı almıştı ancak tekrar incelenen SS preparatı yine negatif olarak değerlendirildi. Biyopside displazi alanı 1 mm kadar genişlikte olduğundan anormal hücrelerin örneklenememiş veya SS preparatına aktarılamamış olabileceği düşünüldü. Diğer olguların birinde hrHPV pozitif olup biyopsisinde LSIL ve HSIL odakları mevcuttu. Tekrar incelendiğinde yine negatif olarak değerlendirilen SS preparatında yoğun iltihap varlığı dikkat çekti. Örnekleme hatasına yol açma ve/veya preparasyon kalitesini bozma nedeniyle yoğun iltihabın yanlış negatiflik oluşturduğu düşünüldü. Biyopsi tanısı HSIL olan üçüncü olgunun revize edilen SS preparatında, bu lezyon ile uyumlu ASH görüldü. Yanlış negatiflik nedeni sitolojik değerlendirme hatası idi.

Yanlış pozitif gruptaki her 2 olgu da ASCUS tanılıydı. Birinin SS raporunda mevcut atipinin öncelikle reaktif yönde düşünüldüğü notu mevcuttu. Diğersinin ise revizyonunda yoğun iltihap olduğu, mevcut atipinin buna reaktif olabileceği düşünüldü. Bu ikinci olgunun kontrol SS materyali de benzer değişiklikler içermekteydi ve ASCUS olarak raporlanmıştı. ASCUS kategorisi çok çeşitli skuamöz hücre anormalliklerini kapsar: reaktif/reperatif atipi, atipik parakeratoz, LSIL şüphesi uyandıran ancak tanı kriterlerini tam karşılamayan hücrelerin varlığı gibi. Bu nedenle rapora atipinin niteliğini açıklayıcı notlar eklemek hastanın yönetimini kolaylaştırır.

SONUÇ

Sunulan bu çalışmanın kapsamındaki SBS (ThinPrep) yöntemiyle hazırlanan SS materyalleri için yetersizlik oranı %3.7 idi ve en sık yetersizlik nedeni skuamöz hücre azlığıydı. İstatistik yapılabilen olgu sayısı kısıtlı olmakla birlikte, doğruluk oranı %86, spesifite %91, sensitivite %77 olarak bulundu. Bir patoloji laboratuvarının kalite göstergesi sayılan EHA (%2.9) ve ASH/SIL (1.9) oranları literatürle uyumluuydu.

Bethesda sistemine göre "değerlendirme için yetersiz" kategorisindeki SS oranı fazla olduğunda, preparasyon kalitesini arttırmak için laboratuvar aşamaları kontrol edilmeli ve gerekiyorsa, doğru örnekleme için ilgili kişilerle iletişime geçilmelidir. Her patoloji laboratuvarı, merkez olarak veya her bir patoloj için, belirlenmiş parametreler çerçevesinde kalite kontrol yapmalıdır. ASCUS kategorisi olabildiğince tanımına uygun şekilde kullanılmalıdır ve rapora atipinin niteliğini açıklayıcı notlar eklemek hastanın yönetimini kolaylaştırır. Servikal biyopsi materyalleri değerlendirilirken mutlaka SS preparatı ile karşılaştırılarak incelenmeli, tanı uyumsuzluğu olan durumlarda rapora açıklayıcı notlar eklenmelidir.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

İç ve dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemiştir.

Etik Beyan

Bu çalışma için Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 08.10.2020 tarih ve 10-115 sayılı yazı ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Yazarlık Katkısı

Fikir: H.D., Tasarım: H.D., Gözetim: H.D., Araç-gereç: H.D., Veri toplama ve işleme: H.D., Analiz ve yorumlama: H.D., Literatür tarama: H.D., Yazma: H.D., Eleştirel inceleme: H.D.

Teşekkür

Çalışma süresince sundukları destek için patoloji laboratuvar teknisyeni Fatih Büyükiskilip ve emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Nesrin Uygun'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. GLOBOCAN 2020, Global Cancer Observatory [cited 2021 May 25]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis>
2. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2016 [cited 2021 May 25]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2016.pdf
3. Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol.* 2003;90(1):137-44. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00176-8](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00176-8)
4. Zhu J, Norman I, Elfgren K, Gaberi V, Hagmar B, Hjerpe A et al. A comparison of liquid-based cytology and Pap smear as a screening method for cervical cancer. *Oncol Rep.* 2007;18(1):157-60.
5. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Vedder JE, Arbyn M, Bulten J. Causes and relevance of unsatisfactory and satisfactory but limited smears of liquid-based compared with conventional cervical cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(1):76-83. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0113-OA>
6. Oliveira ACA, Domingues MF, Neufeld PM, Fleury M, Nogueira Neto JF. Comparison between conventional cytology and liquid-based cytology in the Tertiary Brazilian Navy Hospital in Rio de Janeiro. *Acta Cytol.* 2020;64(6):539-546. <https://doi.org/10.1159/000508018>

7. Türkmen İÇ, Başsüllü N, Korkmaz P, Güneç B, Baykal CM, Güdücü N et al. Patients with epithelial cell abnormality in PAP smears: correlation of results with follow-up smears and cervical biopsies. *Turk Patoloji Derg.* 2013;29(3):179-84. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2013.01182>
8. Türkmen İÇ, Usubütün A, Çakir A, Aydın Ö, Bolat FA, Akbulut M et al. What does the data of 354,725 patients from Turkey tell us about cervical smear epithelial cell abnormalities? - The epithelial cell abnormality rate is increasing - Quality control studies and corrective activity are musts. *Turk Patoloji Derg.* 2017;33(2):134-143. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2016.01380>
9. Nayar R, Wilbur DC, editors. *The Bethesda system for reporting cervical cytology.* 3th ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015.
10. Sharma R, Ambroise MM, Ramdas A, Ravichandran K. Predictors of unsatisfactory conventional Pap smears. *J Midlife Health.* 2020;11(4):231-235. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_110_20
11. Gupta S, Sodhani P, Sardana S, Singh V, Sehgal A. Clinical determinants and smear characteristics of unsatisfactory conventional cervicovaginal smears. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168(2):214-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.01.010>
12. Quiroga-Garza G, Satrum LS, Trujillo CJ, Mody DR, Ge Y. Common causes for unsatisfactory Pap tests in a high-risk population: insights into a yet unresolved problem in gynecologic cytology. *J Am Soc Cytopathol.* 2014;3(5):256-260. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2014.05.003>
13. Turkish Cervical Cancer And Cervical Cytology Research Group. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;106(3):206-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.04.003>
14. Özgün G, Aydoğdu G. Distribution of uterin cervical lesions and relation between age and parity rates in the Mardin province. *Turk Patoloji Derg.* 2013;29(1):46-50. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2013.01147>
15. Mutlu F, Çelik E, Kavak S B. Elazığ Kovancılar Devlet Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran hastaların servikal smear sonuçlarının değerlendirilmesi. *F. Ü. Sağ. Bil. Tıp Derg* 2012;26(2): 61-63.
16. Simavlı S, Kaygusuz İ, Çukur S, Aksel F. Abnormal cervical cytology risk factors in the Western Black Sea Region and the importance of health insurance. *Turk Patoloji Derg* 2014;30(1):11-7. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2013.01193>
17. Renshaw AA, Deschênes M, Auger M. ASC/SIL ratio for cytotechnologists: A surrogate marker of screening sensitivity. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(6):776-81. <https://doi.org/10.1309/AJCPXANG59GPHJNU>
18. Renshaw AA, Auger M, Birdsong G, Cibas ES, Henry M, Hughes JH et al. ASC/SIL ratio for cytotechnologists: A survey of its utility in clinical practice. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(3):180-3 <https://doi.org/10.1002/dc.21167>