

SERVİKAL BİOPSİLERDE ENFEKSİYON TANISI

DIAGNOSIS OF INFECTION IN CERVICAL BIOPSIES

Sümevra Nergiz Avcioğlu, Emre Zafer, Sündüz Özlem Altinkaya,
Selda Demircan Sezer, Hasan Yüksel

ÖZET

Giriş: Pap test ile saptanan hüresel anormalliklerin bir kısmının enfeksiyona bağlı olduğu bilinmektedir. Ancak bu anormalliklerin derecesine veya gözle görülen lezyonun şiddetine göre değerlendirmek üzere servikal biyopsi alınmaktadır. Kronik enfeksiyonların yaptığı lezyonları preinvaziv servikal değişikliklerin yaptığı lezyonlardan ayırt etmek güçleşmektedir. Bu çalışmada servikal bir smear patolojisi veya şüpheli görünüm nedeniyle biyopsi yapılan olgularda enfeksiyon oranını araştırdık.

Yöntem: Servikal biyopsi yapılarak doku tanısı konulan 90 hastanın, biyopsi ve smear test sonuçları karşılaştırıldı. Tanı uyumluluğu ve sonuç değerlendirilmesi yapıldı. Kronik servisit oranları belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya biyopsi öncesi smear sonucu, 3 High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL), 44 Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), 18 Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) olan hasta ile 3 Atypical Squamous Cells- Cannot Exclude HSIL (ASC-H), 2 Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS), 1 malign sitoloji, 1 koilositoz, 3 kuşkulu sitoloji ve 1 reaktif atipili olarak bildirilen hastalar alınmıştır. Ayrıca 14 hastadan, smear olmadan veya sonucu benign olup klinik şüphe üzerine servikal biyopsi alınmıştır. Smearde LSIL olanların 20'si (%46.51), ASCUS olanların 6'sı (%33.3), HSIL olanların 1'inde (%33.3), ASC-H smearlerin 1'inde (%33.3), AGUS smearlerin 1'inde (%50) kronik servisit saptandı. Toplam 34 hastada kronik servisit (%37.77) saptandı.

Sonuç: Anormal pap test sonucu veya klinik şüphe üzerine alınan servikal biyopsilerdeki kronik servisit şeklinde raporlanan servikal enfeksiyon, smear sonucunu önemli ölçüde etkilemekte ve gereksiz girişimlere yol açmaktadır. Şüpheli durumlarda biyopsi öncesinde enfeksiyon araştırılarak, varsa tedavisinden sonra smear alınması gereksiz işlemleri azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Pap-smear testi; Servikal biopsi; Kronik servisit.

Geliş Tarihi: 19/08/2015

Kabul Tarihi: 21/09/2015

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın

İletişim: Dr. Sümevra Nergiz Avcioğlu

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın

Tel: 0256 444 12 56

E-posta: sumeyranergiz80@gmail.com

Bu çalışma 2. Jinekolojik Onkoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Introduction: It is known that the some of cellular abnormalities which are detected by pap-smear test are due to infections. However cervical biopsy is performed according to stage of these anomalies or severity of lesions observed in pelvic examination. It is difficult to differentiate cervical lesions caused by chronic infections and preinvasive cervical changes. In present study, cervical infection ratio was investigated in cases to whom cervical biopsy was performed due to pap-smear pathology or suspicious cervical lesions in pelvic examination.

Methods: Cervical biopsy and pap-smear test results were compared in 90 patients who had tissue diagnosis by method of cervical biopsy. Diagnostic accuracy and results of these two methods were evaluated. Ratio of chronic cervicitis was determined.

Results: In present study, 3 patients with High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL), 44 patients with Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), 18 patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS), 3 patients with Atypical Squamous Cells- Cannot Exclude HSIL (ASC-H), 2 patients with Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS), 1 patient with malign cytology, 1 patient with koilocytosis, 3 patients with suspicious cytology and 1 patient with reactive atypia were included. Besides in 14 patients cervical biopsy was performed because of clinical suspicion without result of cervical pap-smear or having benign pap-smear result. Among LSIL pap smear results 20 (46.51%) patients, among HSIL pap-smear results 6 (33.3%) patients, among ASC-H pap-smear results 1 (33.3%) patients and among AGUS pap-smear results 1 (50%) patients had chronic cervicitis. Totally 34 (37.77%) patients had chronic cervicitis.

Conclusion: The infection reported as chronic cervicitis in cervical biopsies, which are performed due to abnormal pap-smear test results or clinical suspicion, significantly affect the pap-smear test results and lead to unnecessary interventions. So occurrence of infection should be investigated before cervical biopsy in suspicious cases and if detected, should be treated before biopsy to decrease unnecessary interventions.

Key Words: Pap-smear test; Cervical biopsy; Chronic cervicitis.

GİRİŞ

Serviks kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kanser nedeniyle görülen ölümlerde en sık üçüncü sırada yer almaktadır (1). Türkiye’de ise serviks kanseri tüm kadın kanserleri arasında dokuzuncu sırada yer alır ve insidansı yüz binde 4.6 olarak bildirilmiştir (2).

Servisit ise serviksin enflamatuvar bir hastalığıdır. Çoğunlukla asemptomatiktir. Servisit %35-40 oranında cinsel yolla bulaşan patojenlerle ilişkilidir. Yarısından azında klamidya ve gonore suçlanır. Geriye kalan kısmı ise non-gonokokal, nonklamidyal veya nonspesifik servisit olarak adlandırılır. Mikoplazma hominis, üroplazma ürolitikum, herpes simpleks, sitomegalovirus, adenovirüs ve trikomanas vajinalis patogeneizde suçlanan diğer patojenlerdir (3).

Serviks kanseri taramaları, serviks kanserinin ve prekanseröz lezyonlarının erken tanısında kullanılan en önemli metottur (4). Yıllık PAP smear testi ile bir kadının serviks kanserinden ölme riskinin 4/1000’den, 5/10000’e düştüğü tahmin edilmektedir. Dünya sağlık örgütü, 10 yılda bir yapılacak tarama ile dahi serviks kanseri insidansının %64 azaltılabileceği bildirmektedir (5). Ancak, servikal sitoloji taramasında, özellikle toplum bazlı yerine hastane bazlı taramalarda nadir olmayarak servikal enfeksiyon ile karşılaşılmaktadır. Alınan smearlerde de enfeksiyonun sebep olabildiği sitolojik değişiklikler veya kronik servisit görünümünün yol açabildiği yanımlar nedeniyle servikal biyopsiler yapılabilmektedir. Ayrıca, human papilloma virusu

dışındaki mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar sonucu da hücresel değişiklikler olabildiği sitolojik incelemede yanımlı olabilmektedir (6). Tüm bu sebeplerden dolayı, kadın doğum hekimleri de, elde doku tanısı olmadan kendilerini güvende hissetmediklerinden veya takipte hastayı bir daha bulamayabilirim kaygısıyla biyopsi almaya yönelebilmektedir. Çünkü smear sensitivitesinin %60-80 arasında değiştiği bilinmektedir (7). Hatta kolposkopi yapılsa bile bu kaygılar giderilememektedir.

Bu çalışmada servikal bir smear anormalliği veya şüpheli görünüm nedeniyle biyopsi yapılan olgularda ki, biyopsi sonucu servikal enfeksiyon çıkan olguların oranını araştırmayı hedefledik.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi, kadın hastalıkları ve doğum kliniğimizde ve farklı dış merkezlerde, 2009-2010 yılları arasında servikal biyopsi yapılarak doku tanısı konulan 90 hastanın, biyopsi ve smear test sonuçları karşılaştırıldı. Biyopsilerin 61’i kliniğimizde 29’u dış merkezlerde alınmıştı. Çalışmaya alınan smearlerden hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum servisinde alınanlar servibrush ile alındı ve lam üzerine yayılarak sprey ile fiksasyonu yapıldı. Patoloji bölümünde smearlar PAP tekniği ile boyanarak Bethesda Sistemi 2001 diagnostik terminolojiye göre değerlendirildi (8).

Tanı uyumluluğu ve sonuç değerlendirilmesi yapı-

di. Ayrıca, kliniğimizde yapılan biyopsilerde kolposkopi yapılarak biyopsi yapıldı. Patoloji sonuçlarında kronik servisit oranı belirlenerek, biyopsi öncesi smearler ile çıkan sonuçların yüzdeleri tanımlayıcı olarak verildi.

BULGULAR

Toplam 34 hastada kronik servisit (%37.77) saptandı. Biyopsi öncesi, 3 HSIL, 44 LSIL, 18 ASCUS, 14'ü smear olmadan veya sonucu benign olup klinik şüphe üzerine ve diğerleri ASC-H, AGUS, malign sitoloji, koilositoz, kuşkulu sitoloji ve reaktif atipili olarak bildirilen smear sonuçlarında alınan biyopsilerdir.

Smearde LSIL olanların 20'si (%46.51) ve ASCUS olanların 6'sı (%33.3), HSIL olanların 1 (%33.3) kro-

nik servisit bulundu. LSIL smearin CIN1 çıkması 21 (%47.7) hastada, ASCUS smearin CIN1 sonucu 10 (%55.5) hastada görüldü. LSIL'dan 2, ASCUS'tan 1 hasta CIN2,3 olarak raporlandı. Tablo 1'de tüm hastaların servikal biyopsi öncesi smear tanısı ve biyopsi sonrası doku tanısı servisit bulunanların sayı yüzdeleri birlikte verildi.

TARTIŞMA

Servikal premalign ve malign lezyonların ayrılmasında erken tanının önemi vardır. Ancak servisit varlığı buradaki epitelde enflamatuvar değişiklikler yaparak atipinin değerlendirilmesini zorlaştırabilir (9,10). Yine de, oluşan bu enflamasyon sonucu ortaya çıkan sitolojik

Tablo 1 • Servikal Biopside Servisit Dağılımı.

Biyopsi Öncesi Smear	Sayı	Biyopsi sonrası tanı	Sayı	Servisit
LSIL ¹	44	CIN ⁶ 1	21	20 (%46.51)
		Kronik aktif servisit	20	
		CIN 2,3	2	
		Benign	1	
HSIL ²	3	Kronik servisit	1	1(33.3%)
		CIN-2/CIN-3	2	
ASCUS ³	18	CIN 1	10	6(%33.3)
		Kronik aktif servisit	6	
		CIN 2,3	1	
		Benign	1	
Benign	6	Kronik aktif servisit	3	3 (%50)
		CIN 1	3	
ASC-H ⁴	3	Kronik servisit	1	1 (%33.3)
		CIN-1	1	
		CIN-2-3	1	
AGUS ⁵	2	CIN 1	1	1 (%50)
		Kronik servisit	1	
Malign sitoloji (epidermoid)	1	CIN 1	1	
Koilositoz	1	Kronik servisit	1	1
Kuşkulu sitoloji	3	CIN 1	3	
Reaktif atipi-displazi	1	Kronik eroziv servisit	1	1
Tanısal olmayan sitoloji	3	CIN 1	3	
Yok-Doğrudan	5	CIN 2,3	1	
		CIN 1	4	
TOPLAM	90		90	34 (37.7%)

LSIL¹: Low Grade Squamose Intraepithelial Lesion, HSIL²:High Grade Squamose Intraepithelial Lesion, ASCUS³: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-H⁴:Atypical Squamous Cells- Cannot Exclude HSIL, AGUS⁵: Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance, CIN⁶: Cervical Intraepithelial Neoplasia

değişiklikler veya klinik şüpheler sonucu, olası pre-malign veya malign lezyonların dışlanması için, serviksten biyopsiye başvurulmaktadır. Bu gerçekler çerçevesinde biyopsi sonuçlarının bir kısmının servisit olarak rapor edilmesi şaşırtıcı olmaz. Ancak bu oranın ne kadar olduğu bedel-maliyet ve işlem akış şemalarının oluşmasında önem taşıyabilir.

Çalışmamızda LSIL, ASCUS, ASC-H ve diğer smear sonuçlarıyla biopsi sonuçları arasındaki tanı uyumluluğu ve sonuç değerlendirilmesi yapıldı. Ayrıca kronik servisit oranları belirlendi. Öncelikle, smear sonucu LSIL gelen hastalarda, CIN varlığı %52.2 olarak saptanmıştır. Literatürde, LSIL'in tedavi edilmediği durumlarda spontan düzelebileceği ve %1 invaziv kansere ilerleme riski olduğu bildirilmekte, kolposkopi uygulanması gerektiği ve biyopsi alınırsa %15-30 CIN varlığı saptanacağı belirtilmektedir (11). Bir başka çalışmada, LSIL'li olguların % 67.71 sinde CIN 1, %20.8'inde CIN 2-3 ve insitu kanser tespit edilmiştir (12). Bu çalışmalarda LSIL'da saptanan CIN oranları bizim çalışmamızdan bir miktar yüksektir. Bu durum bu İtalyan çalışmasında saptanan yüksek HPV prevalansı ile ilgili gibi görünmektedir. Yine, çalışmamızda ASCUS smearde CIN-2/3, %5.5 oranında tesbit edilmiş ve sonuç literatürle uyumludur. Erdem ve arkadaşları, ASCUS sitolojik tanılı bir kadında biyopsiyle onaylanmış CIN 2-3 bulunma riskini %5-17, invaziv kanser bulunma riskini %0.1-0.2 olarak belirlemişlerdir (13). Başka bir çalışmada, ASCUS'lu olguların biyopsisinde %36.3 CIN 1, %15.7 CIN 2-3 ve insitu kanser tespit edilmiştir (12). Ayrıca, ASC-H sitolojik tanılı bir kadında, biyopsiyle onaylanmış CIN 2-3 bulunma riski %24-94 olarak bulunmuştur (13). Çalışmamızda ise, ASC-H smearlerde servikal biopside %33.3 oranında CIN-2/3 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda nisbeten vaka sayımızın az olması sonuçlarımızın, çok merkezli fazla sayıda vaka içeren geniş çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı, finansman probleminden ötürü vakaların sadece çok az bir bölümünde HPV testi çalışmasıdır.

Bu çalışmada smear sonucu LSIL olan hastaların %46.51'inde, ASCUS smearlerin %33.3'ünde servikal biopsi sonucu kronik servisit olarak yorumlanmıştır. Literatürde, yapılan servikal biopsilerde enfeksiyon oranının araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada LSIL olarak değerlendirilen olguların %12.5'i, ASC-US olarak rapor edilen olguların %83.3'ü, ASC-H olarak rapor edilen olguların %20'si, kronik servisit olarak değerlendirilmiştir (6). Bir başka çalışmada, LSIL vakalarının %57, ASCUS vakalarında %75, HSIL vakalarında %36.4 kronik servisit saptanmıştır (14). Bir diğer çalışmada LSIL, HSIL, ASCUS veya atipik glandular hücre smear sonuçlarıyla biopsi yapılan 30

hastada biyopsilerin toplamda %93.3'ünün kronik servisit olduğu izlendi (13). Bizim çalışmada ise toplamda kronik servisit oranı %37.7 olarak saptanmıştır. Ayrıca, literatürde, daha önceden CIN öyküsü olmayan hastalarda benign sitolojik değişikliklerin büyük çoğunluğu reaktif ve inflamatuvar süreçlere bağlı bulunmuş, yapılan biyopsilerde servisit oranı %31,5 bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda ise benign sitoloji olarak yorumlanan hastaların %50'sinde kronik servisit gözlenmiştir. Çalışmamızda, bir başka dikkat çekici sonuç ise, daha çok hafif preneoplastik değişiklikler olarak tanımlayabileceğimiz lezyonlarda servisit sonucunun gelmesidir. Bakılan sadece üç HSIL ve üç ASC-H smear sonuç vakasından birer tanesi kronik servisit olarak yorumlanmıştır. Ancak bu hastaların servikal biopsisi dış merkezde alınmıştı ve konfirme edilmesi için tekrar incelendiğinde LSIL olarak raporlanmıştı.

Diğer taraftan, smear sonucuna göre enfeksiyon değerlendirmenin güvenilirliği de bilinmemektedir. Bazı çalışmalar smearin inflamatuvar değişiklikler, servikal enfeksiyonu gösterme açısından yetersiz bir gösterge olduğunu belirtmektedir (16-18). Benzer şekilde genital enfeksiyonların smear sonucunu etkilemediği, yetersiz ve güvenilir olmayan smear oranını arttırdığı bazı çalışmalarda ileri sürülmektedir (19). Bazı yayınlarda ise smearde enflamasyon görülen kadınlarda yüksek oranda jinekolojik enfeksiyon görülmekte ve preneoplastik ve neoplastik değişiklikler artabilmektedir denmektedir (20). Hatta öte yandan smearde hafif derece dışındaki inflamatuvar değişikliklerin saptandığı olgularda, bulguların enfeksiyonlar yanı sıra kondilom veya displazik değişikliklere bağlı olabileceği bu nedenle dikkatli olunması gerektiği literatürde vurgulanmıştır (21,10). Ayrıca, CIN'li olguların bazen inflamatuvar atipi olarak rapor edildiği ve bu yolla en az %4 olgu atlandığı da bildirilmektedir (9).

Sonuç olarak, anormal pap test sonucu veya klinik şüphe üzerine alınan servikal biyopsilerdeki kronik servisit şeklindeki servikal enfeksiyon, smear sonucunu önemli ölçüde etkilemekte ve gereksiz girişimlere yol açmaktadır. Şüpheli durumlarda biyopsi öncesinde enfeksiyon araştırılarak, varsa tedavisinden sonra smear alınması, gereksiz işlemleri azaltabilir. Günümüzde pek çok merkezde HPV DNA testi uygulanması bu gereksiz müdahalelerin azaltılmasına katkı sağlamıştır. Diğer taraftan özellikle HPV DNA testinin yapılamadığı koşullarda, smearde enflamasyon görülürse tedavi olsun olmasın 5 ay sonra smear tekrarı önerilir (22). Ancak bu çalışmada özellikle hafif preneoplastik değişiklikler olarak tanımlayabileceğimiz lezyonlarda daha çok kronik servisit sonucu geldiği belirlenmiştir. Dolayısıyla daha ileri preneoplastik değişikliklerde literatürde bildirilen malignite oranlarından dolayı tabii ki servikal

biopsi alma daha uygun ve güvenli bir yol gibi görünmektedir. Servikal biopsi alıp almama konusunda ne kadar rahat davranabileceğimizi kestirebilmemiz için ise, bizim kanaatimiz smearde malignite veya daha ileri preneoplastik lezyonların raporlandığı olguların da olduğu, geniş vaka sayısına sahip bir çalışma grubunda alınan servikal biopsilerde kronik servisit oranlarına bakılmasıdır. Bizim çalışmamızda ise sadece üç HSIL, üç ASC-H, ve bir malignite rapor edilen smear bulunmakta idi.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108
2. Tuncer M. Türkiye'de Kanser Kontrolü, Ozgul N.(eds.) Türkiye'de Serviks Kanserinin Durumu ve Yapılan Servikal Kanser Tarama Çalışmaları. TC SB Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı yayınları, Ankara 2009: 379-384.
3. Lusk J, Konecny P: Cervicitis: a review. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 44-55.
4. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89
5. Soler ME, Graffikin I, Blumenthal PD: Cervical cancer screening in developing countries. *Prim Care Update Ob Gyns* 2000;7: 118-23.
6. Tekin YB, Güven ES,Ural ÜM, Üstüner I, Balık G, Güçer H. Evaluation of abnormal cervical cytology results of women at eastern black sea region. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2014 (2):20-24.
7. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, et al.: The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 1991;35 (1): 8-14.
8. Apgar BS, Zoschnick I, Wright TC: The 2001 Bethesda system terminology. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1992-8.
9. Frisch LE. Inflammatory atypia and the false-negative smear in cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Cytol.* 1987;31:873-7.
10. Lawley TB, Lee RB, Kapela R. The significance of moderate and severe inflammation on class I Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol.* 1990;76:997-9.
11. Güner H. Jinekolojik Onkoloji. In: Güner H., Editor. Serviksin Preinvaziv Hastalıkları. Ankara: Çağdaş Medikal Kitapevi ve Yayıncılık Hizmetleri, 3. Basım, 2002: 63-76.
12. Fallani MG, Pena C, Fambrini M, Marchionni M. Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management. *Minerva Ginecol* 2002; 54: 263-9.
13. Erdem H, Şahiner C, Yıldırım Ü, Köse SA, Karataş A, Uzunlar AK, Kadioğlu N,Şipal S.Comparison of Cervicovaginal Pap Smear Results with Clinical Parameters. *J Kartal TR* 2011;22(3):121-126.
14. Erden K. Servikovajinal smear sonuçları premalign tanısı alan olgularda kolposkopik tanı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi,Uzmanlık Tezi 2005, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
15. Malik SN, Wilkinson EJ, Drew PA, Hardt NS.Benign cellular changes in Pap smears. Causes and significance. *Acta Cytol.* 2001;45:5-8.
16. Parsons WL, Godwin M, Robbins C, Butler R. Prevalence of cervical pathogens in women with and without inflammatory changes on smear testing. *BMJ.* 1993;1;306:1173-4.
17. Bertolino JG, Rangel JE, Blake RL Jr, Silverstein D, Ingram E. Inflammation on the cervical Papanicolaou smear: the predictive value for infection in asymptomatic women. *Fam Med.* 1992 Aug;24(6):447-52.
18. 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(4):297-302.
19. Edwards SK, Sonnex C. Influence of genital infection on cervical cytology. *Sex Transm Inf* 1998;74:271-273.
20. Parashari A, Singh V, Gupta MM, Satyanarayana L, Chatopadhyaya D, Sodhani P, Sehgal A. Significance of inflammatory cervical smears. *APMIS* 1995;103(4):273-8.
21. Frisch LE, Buckley LD, Chalem SA. Inflammatory epithelial changes and nonviral cervicovaginal pathogens. *Acta Cytol.* 1990;34:129-32.
22. Kelly BA, Black AS. The inflammatory cervical smear: a study in general practice. *B J Gen Pract* 1990;40:238-240.