

Actinomyces Mikroorganizmalarının Servikal Sıvı Bazlı Sitoloji ve Hücre Bloğu Yöntemi ile Tespiti

Detection of the *Actinomyces* Microorganism by the Liquid Based Cervical Cytology and the Cell Block Method

Dr. Hacer HALTAŞ,^a
Dr. İlknur GÜMÜŞ,^b
Dr. Reyhan BAYRAK,^a
Dr. Sibel YENİDÜNYA,^a
Dr. Serap SİMAVLI^b

^aPatoloji AD,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.12.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 27.12.2010

Bu çalışma 4. Ulusal Sitopatoloji Kongresi
(24-28 Mart 2009, Ankara)'nde
poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hacer HALTAŞ
Patoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
hhaltas@hotmail.com

ÖZET Amaç: Servikal sitoloji 1940'lardan beri serviksin preinvaziv ve invaziv lezyonlarını tespit için kullanılan bir tarama yöntemidir. Her ne kadar birincil kullanım amacı atipik hücre tespiti ise de aynı zamanda enfeksiyöz ajanların tespitinde de önemli bir yeri vardır. Bu çalışmanın amacı *Actinomyces* kuşku uyandıran sıvı bazlı servikal "smear"lerde hücre bloğu yönteminin avantajlarından bahsetmek ve hücre bloğuna çalışılan histokimyasal boyamaların tanıyı kesinleştirmedeki önemine vurgu yapmaktır. Aynı zamanda *Actinomyces* tespit edilen hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını, uygulanan tedavi yöntemlerini dokümanete etmek. **Gereç ve Yöntemler:** Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda 1 Ocak 2009-1 Haziran 2010 tarihleri arasında incelenen toplam 4500 adet servikal "smear"den *Actinomyces* benzeri mikroorganizma olarak tanımlanmış 50 hastaya ait "smear" ve hücre bloğu örnekleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hücre bloklarına histokimyasal olarak Gram, PAS, Grocott-Gomori Metanamin Silver ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyaları çalışıldı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan olguların yaşları 24-60 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 39.80 ± 8.04 yıl idi. Olguların tamamında rahim içi araç mevcuttu. Ortalama rahim içi araç kullanım süresi 6.96 ± 5.2 yıl olarak tespit edildi. Servikal sitolojilerde ve hücre bloklarında *Actinomyces* mikroorganizmaları izlendi. Histokimyasal olarak *Actinomyces* mikroorganizmaları PAS, Gram, PAS, Grocott-Gomori Metanamin Silver ile boyandı. Ehrlich-Ziehl-Neelsen ile boyanma izlenmedi. **Sonuç:** Servikal sitolojileri değerlendirirken rahim içi araç kullanan kadınlarda *Actinomyces* varlığı açısından dikkatli olunmalıdır. Sıvı bazlı servikal sitolojilerde hücre bloğu ve hücre bloğunda histokimyasal incelemelerin yapılmasının kesin teşhis için patoloğun elini güçlendirebileceği düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Serviks uteri; sitoloji; actinomyces; Gram boyama; intrauterin cihazlar

ABSTRACT Objective: The cervical cytology is used to detect preinvasive and invasive lesion of the cervix since 1940. However the primary purpose of cervical cytology is the detection of atypical cells it has important place detection of infectious agents. The purpose of this study is talk about the advantages of cell block method in liquid based cervical smears that evoke suspect of the presence of *actinomyces* microorganism and to emphasize the role of the histochemistry on the verifying the diagnosis. At the same time; another aim is to document the clinical and laboratory findings of the patients with detected *actinomyces* microorganism and also to reveal therapeutic methods. **Material and Methods:** In this study which is conducted in Medical Faculty of Fatih University Pathology Laboratory from January 1st 2009 to June 1st 2010 we have evaluated retrospectively cervical cytology and cell block specimens of 50 patients which have been diagnosed *actinomyces* like microorganism on their previous 4500 cervical cytology preparations. Histochemically Gram, PAS, Grocott-Gomori Metanamin Silver ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen stains were applied to the cell blocks. **Results:** In this study the the average age of patient was 39.80 ± 8.04 . All patients were wearing intrauterine device. The average intrauterine device usage time was 6.96 ± 5.2 years. In cervical cytologies and cell blocks *Actinomyces* microorganism was inspected. Histochemically *Actinomyces* microorganisms were stained with PAS, Grocott-Gomori Metanamin Silver and were Gram positive. There were no microorganisms stained with Ehrlich-Ziehl-Neelsen. **Conclusion:** When evaluating cervical cytology we must be careful about the presence of *Actinomyces* microorganism especially in women who are wearing intrauterine device. It has to be taken into account that in liquid based cervical cytology, to make an accurate diagnosis, cell block and histochemical investigation on cell block, augments the diagnosis power of the pathologist.

Key Words: Cervix uteri; cytology; actinomyces; Gram's stain; intrauterine devices

Actinomyces identifikasyonu ve izolasyonu zor, gram-pozitif, dallanan, filamentöz, zorunlu anaerobik, non-asit fast bir bakteridir. Ağızda özellikle tonsil ve dişlerde, gastrointestinal organlarda özellikle çekum ve appendikste kolonize olur. Mukozal yaralanma olmaksızın mukoza bariyerini geçemez.

Actinomyces kadın genital sistemde genellikle bir yıldan fazla süredir rahim içi araç (RİA) kullanan kadınların %30'unda servikal "smear"lerde görülmektedir. Unutulmuş tamponlar ve rahim içi yabancı maddelerin de *Actinomyces* çoğalması için uygun ortam oluşturduğu belirtilmektedir. Kadın genital sistemde nadir olarak endometrit ve/veya pelvik inflamatuvar hastalığa sebep olabilirler ki, bunun sonucu olarak sterilite veya ölümlerle sonuçlanan ağır tablolar oluşabilir.¹⁻⁸

Bu çalışmamızda servikal sitolojilerde *Actinomyces* varlığı araştırılmış, *Actinomyces*'in varlığında görülen yakınmalar, klinik bulgular ve yapılan mikrobiyolojik incelemeler derlenmiş, pelvik inflamatuvar hastalık gelişen hastalar incelenmiştir. İdentifikasyonu ve kültürde üretilmesi oldukça zor olan *Actinomyces* mikroorganizmasının teşhisinde servikal sitolojilere ek olarak yapılan hücre bloğu yönteminin getireceği kolaylık ve sağladığı ek inceleme avantajlarından bahsedilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında 1 Ocak 2009-1 Haziran 2010 tarihleri arasında ThermoFisher Scientific marka Shandon Papspin sıvı bazlı sitoloji cihazı ile hazırlanmış toplam 4.500 adet servikal sitolojiden *Actinomyces* benzeri mikroorganizma olarak tanımlanmış 50 servikal sitoloji arşivden çıkarılarak incelendi. Sıvı bazlı servikal sitolojilerde çoğunlukla merkezde filament ağından oluşmuş koyu mor renkte kısım ile çevrede ışınal doğrultuda uzanan filament benzeri yapılar *Actinomyces* benzeri mikroorganizma olarak tanımlandı.⁸ *Actinomyces* benzeri mikroorganizma saptanan servikal sitolojilerden geriye kalan sıvı materyal normal bir santrifüj cihazı ile 8 dakika 2.500 devirde çevrildi. Santrifüj işleminden sonra üstteki sıvı

dökülerek tüpün dibinde kalan çökelti Papspin cihazının hücre bloğu hazırlama yöntemi takip edilerek otomatize halde cihaz içinde kasete aktarılarak, sırasıyla doku takip sistemi, parafin bloklama, kesit alma ve ardından hematoksilen-eozin boyama sonunda mikroskopta değerlendirildi. Hücre bloğu kesitlerine ayırıcı tanı için histokimyasal olarak Gram, PAS, Grocott-Gomori Metanamin Silver ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyaları çalışıldı. Olguların dosyalarından RİA kullanımının varlığı, RİA kullanım süresi, hastaların şikâyetleri, yapılan mikrobiyolojik testler, uygulanan tedavi, pelvik inflamatuvar hastalığın varlığı açısından bilgiler retrospektif olarak derlendi.

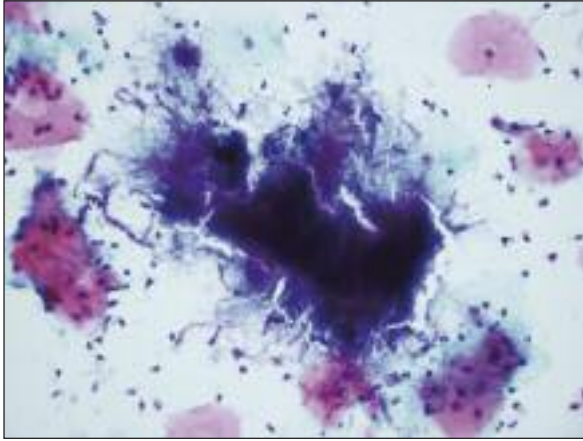
BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaşları 24-60 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 39.80 ± 8.04 yıl idi. Olguların tamamında RİA mevcuttu. Hasta dosyalarında RİA kullanım süresi 2-30 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 6.96 ± 5.2 yıl idi. Hastalarda ortalama gravida 2.94 ± 1.2 , ortalama parite 2.45 ± 0.9 , ortalama abortus sayısı 0.28 ± 0.5 olarak bulundu. Hastaların şikâyetleri değerlendirildiğinde %28'inin herhangi bir şikâyeti olmaksızın kontrol maksatlı başvurduğu tespit edilmiş olup, %22'sinde akıntı-kaşıntı, %18'inde kasık ağrısı, %2'inde adet sancısı, %10'unda kanama, %20'sinde adet düzensizliği şikâyetleri vardı. Mikrobiyolojik olarak hastaların %50'sinden tetkik istenmemiş olup, kültür ve direkt bakı istenen hastaların %12'sinde kültürde normal vajen florası, %18'inde normal vajen florasında azalma, %8'inde *Gardenella vaginalis* üremesi, %12'sinde kandida üremesi kaydedildi (Tablo 1).

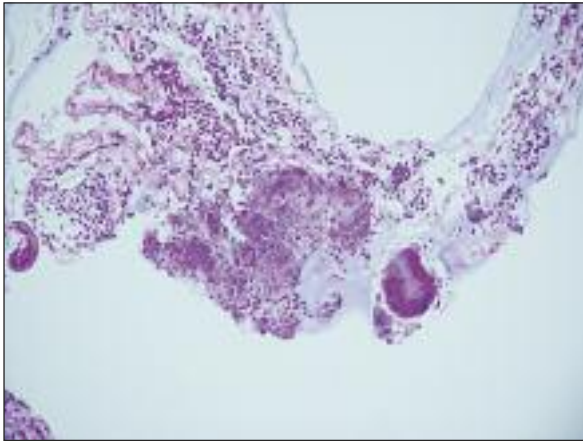
Servikal sitoloji örneklerinin tamamında literatürde tanımlanan koyu mor renkli merkez kısımdan çevreye filamentöz ışınal uzanımlar oluşturan mikroorganizma kümeleri ile karakterli cisimler tespit edildi (Resim 1). Bu sitolojilerden elde edilen hücre blokları kesitlerinin tamamında değişen yoğunluklarda *Actinomyces* kümeleri izlendi (Resim 2). Histokimyasal olarak tüm olgularda filamentöz ışınal uzanımlar oluşturan mikroorganizma kümelerinde PAS pozitif, Gram pozitif, Grocott-Gomori Metanamin Silver ile po-

TABLO 1: Hastaların klinik mikrobiyolojik bulguları ve uygulanan tedavi dökümü.

Sıra	Yaş	Gravida	Parite	Abortus	RIA kullanım yılı	Hastanın şikayeti	Mikrobiyoloji testleri	Pelvik inflamatuvar hastalık	Tedavi
1	42	3	3	0	6	Akıntı, kaşıntı	Normal vajinal florada azalma	Yok	Antibiyotik tedavisi
2	46	3	3	0	7	Kasık ağrısı	Çalışmadı	Yok	Belirlenmiş
3	38	4	3	0	6	Kasık ağrısı	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması
4	48	1	1	0	12	Kasık ağrısı	Çalışmadı	Tespit edildi	Antibiyotik tedavisi
5	32	2	2	0	3	Kontrol	Normal vajinal flora	Yok	Antifungal tedavi
6	50	Belirlenmiş	Belirlenmiş	15	15	Adet sancısı	Normal vajinal florada azalma	Yok	Antibiyotik tedavisi
7	47	4	2	1	14	Kanama	Gardenella vajinalis	Tespit edildi	Antibiyotik tedavisi + RIA çıkartılması
8	43	1	1	0	8	Kontrol	Normal vajinal florada azalma	Yok	RIA çıkartılması
9	32	3	3	0	5	Adet düzensizliği	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması
10	46	4	3	1	6	Adet düzensizliği	Gardenella vajinalis	Yok	Belirlenmiş
11	46	2	2	0	6	Adet düzensizliği	Candida albicans	Tespit edildi	Antibiyotik tedavisi
12	32	3	3	0	5	Akıntı-kaşıntı	Candida albicans	Yok	RIA çıkartılması
13	35	2	2	0	5	Akıntı-kaşıntı	Candida albicans	Yok	Antifungal tedavi
14	30	2	2	0	4	Akıntı-kaşıntı	Candida albicans	Yok	Antifungal tedavi
15	39	3	2	0	5	Akıntı-kaşıntı	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması
16	41	2	2	0	6	Kontrol	Çalışmadı	Yok	RIA değişirimi
17	36	5	4	1	5	Kanama	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması
18	31	2	2	0	4	Kontrol	Çalışmadı	Yok	RIA değişirimi
19	36	3	3	0	4	Adet düzensizliği	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması
20	36	3	2	0	9	Kontrol	Candida albicans	Yok	Belirlenmiş
21	50	3	2	1	20	Adet düzensizliği	Çalışmadı	Yok	RIA değişirimi
22	45	5	5	0	5	Kasık ağrısı	Çalışmadı	Tespit edildi	Antibiyotik tedavisi
23	24	1	1	0	3	Adet düzensizliği	Gardenella vajinalis	Yok	Belirlenmiş
24	40	6	3	1	10	Kontrol	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması
25	38	2	2	0	10	Kontrol	Çalışmadı	Yok	Antibiyotik tedavisi + RIA çıkartılması
26	39	4	2	0	4	Akıntı-kaşıntı	Candida albicans	Yok	Antifungal tedavi
27	29	2	2	0	3	Kontrol	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması
28	43	3	2	1	4	Kontrol	Gardenella vajinalis	Yok	Antibiyotik tedavisi
29	44	4	3	0	2	Kasık ağrısı	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması
30	52	4	2	1	11	Kontrol	Normal vajinal flora	Yok	RIA çıkartılması
31	37	3	3	0	2	Kasık ağrısı	Normal vajinal florada azalma	Tespit edildi	Antibiyotik tedavisi
32	49	4	3	3	9	Kontrol	Normal vajinal florada azalma	Yok	Antibiyotik tedavisi
33	28	3	3	0	4	Adet düzensizliği	Normal vajinal flora	Yok	Antibiyotik tedavisi
34	24	1	1	0	2	Akıntı-kaşıntı	Normal vajinal florada azalma	Yok	Antibiyotik tedavisi
35	37	3	2	0	2	Akıntı-kaşıntı	Normal vajinal flora	Tespit edildi	Antibiyotik tedavisi
36	45	3	3	0	5	Kasık ağrısı	Normal vajinal florada azalma	Yok	Antifungal tedavi
37	45	3	2	1	8	Kontrol	Çalışmadı	Yok	Antibiyotik tedavisi
38	37	4	3	1	10	Kanama	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması
39	26	2	2	0	4	Akıntı-kaşıntı	Çalışmadı	Yok	Antifungal tedavi
40	32	1	1	0	3	Kontrol	Çalışmadı	Yok	Belirlenmiş
41	37	2	2	0	5	Adet düzensizliği	Çalışmadı	Yok	RIA değişirimi
42	44	2	2	0	4	Akıntı-kaşıntı	Normal vajinal florada azalma	Yok	Antifungal tedavi
43	41	3	2	1	6	Kasık ağrısı	Normal vajinal florada azalma	Yok	RIA çıkartılması
44	46	3	3	0	12	Kanama	Çalışmadı	Yok	Antibiyotik tedavisi + RIA çıkartılması
45	48	5	5	0	3	Adet düzensizliği	Çalışmadı	Yok	Belirlenmiş
46	50	Belirlenmiş	Belirlenmiş	10	10	Akıntı-kaşıntı	Normal vajinal flora	Yok	RIA çıkartılması
47	36	Belirlenmiş	Belirlenmiş	2	2	Kanama	Normal vajinal flora	Yok	RIA çıkartılması
48	28	1	1	0	4	Kontrol	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması
49	60	6	5	0	30	Kasık ağrısı	Çalışmadı	Yok	Antibiyotik tedavisi+RIA çıkartılması
50	50	3	3	0	16	Adet düzensizliği	Çalışmadı	Yok	RIA çıkartılması



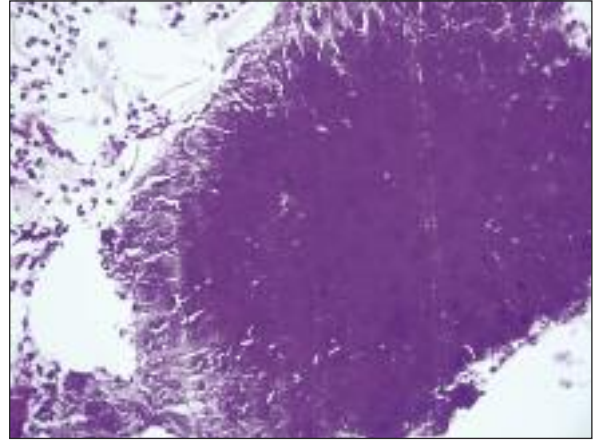
RESİM 1: Servikal sitolojide koyu mor renkli merkez kısımdan çevreye filamentöz ışınal uzanımlar oluşturan mikroorganizma kümeleri (PAP, x400).



RESİM 2: Hücre bloğu kesitlerinde Actinomyces mikroorganizma kümeleri (HE, x200).

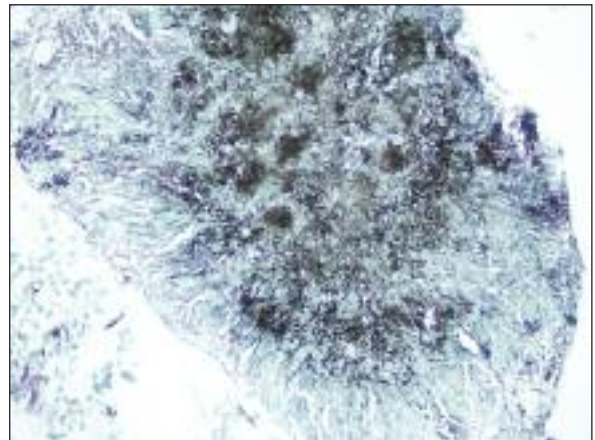
rı istenmiş olup, servikal “smear”lerde patoloji rastlanmadı.

Kayıtlarda RİA kullanım süresi sırasıyla 2-14 yıl arasında değişen 6 hastada pelvik inflamatuvar hastalık (PİH) tespit edildi. On dört yıldır RİA kullanan hastada *Actinomyces* endometriti saptanmış olup, tedavi olarak hastaya antibiyotik verildi ve RİA çıkarıldı. Diğer bir hastada ise endometriyal biyopside kronik endometrit saptandı, antibiyotik verildi. Geri kalan hastalardan endometriyal biyopsi alınmamış olup tedavi olarak yalnızca antibiyotik verildi. PİH gözlenen hastaların tamamı semptomatik olup 3’ünde kasık



RESİM 3: Actinomyces mikroorganizmalarında histokimyasal olarak PAS boyası ile pozitif boyanma (PAS, x400).

zitif boyanma izlendi (Resim 3, 4). EZN ile aside dirençli bakteri gözlenmedi. Servikal sitoloji incelemesinde *Actinomyces* mikroorganizmasına ek olarak %12’sinde bakteriyel vajinozis, %8’inde morfolojik olarak kandida ile uyumlu mikroorganizmalar tespit edildi, %80’inde başkaca mikroorganizma izlenmedi. Tedavi olarak hastaların %28’inde RİA’nın çıkartıldığı, %8’inde RİA’nın çıkartılmasına ek olarak antibiyotik verildiği, %14’ünde RİA’nın değiştirildiği, %24’üne sadece antibiyotik verildiği, %14’üne ise tespit edilen kandida enfeksiyonu nedeni ile antifungal verildiği kaydedildi. Hastaların %12’sinde ise dosyada verilen tedavi kaydı bulunamadı. Hastaların %22’sinde uygulanan tedavi sonrası “smear” tekra-



RESİM 4: Grocott-Gomori Metanamin Silver ile boyanan dallanan filamentler halinde Actinomyces mikroorganizmaları (Grocott-Gomori Metanamin Silver, x400).

ağrısı, 1 hastada akıntı kaşınıtı, 1'inde kanama, 1'inde ise adet sancısı şikâyetleri tespit edildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

RİA kullanımı ve *Actinomyces* görülme sıklığı ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır. Geniş serilerde RİA kullanan kadınlarda *Actinomyces* pozitif “smear” ortalaması %7 olup, insidansı %0-%31 arasında değişmektedir.^{7,8} Chatwani ve ark. 19.158 “pap smearı” kapsayan bir çalışmada %1.07 oranında *Actinomyces* tespit etmişlerdir.⁹ Persson ve ark. *Actinomyces*'in görülme sıklığını %3-4 olarak bildirmiştir.¹⁰ Her ne kadar vajinada kommensal olarak bulunabileceği kaydedilmişse de, RİA kullanan kadınlarda *Actinomyces* saptanmamıştır.³ Bizim çalışmamızda servikal sitolojilerde *Actinomyces* insidansı %1.1 olarak hesaplandı. Klinik bilgi noktasında kör olarak değerlendirilen servikal sitoloji örneklerinde *Actinomyces* tespit edilen hastaların tamamı RİA kullanmakta idi.

RİA kullanımı ile *Actinomyces* kolonizasyonu oluşması konusunda farklı görüşler bildirilmiştir. Bir görüşe göre RİA'nın vajinal pH'da artış yapması sebebi ile florada bulunan anaerobik organizmaların sayısında artış meydana gelmektedir.¹¹ Bir başka görüşe göre RİA'nın endometriumda fokal bir nekroz oluşturduğu, buna yanıt olarak gelişen inflamasyonun *Actinomyces* ve diğer anaerobik organizmaların gelişmesi için ortam oluşturabileceği üzerinde durulmuştur.²

RİA kullanım süresi ile *Actinomyces* enfeksiyonu gelişim süresi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur.¹²⁻¹⁷ Chatwani ve ark. RİA kullanım süresi ile *Actinomyces* kolonizasyonunun arttığını tespit etmiş, 2 yıldan sonra kolonizasyonların arttığını, kolonizasyonların en erken 7. ayda ortaya çıktığını saptamışlardır.⁹ Elhag ve ark. bir yılın altında RİA kullanan kadınlarda *Actinomyces* kolonizasyonu tespit etmemişlerdir.¹⁴ Pelvik aktinomykozlu hastaların ise %85'inin üç yılı aşkın RİA kullanmış oldukları belirlenmiştir.¹⁵ Literatüre göre RİA'nın normal kullanım süresi 3 yıldır.¹⁷ Çalışmamızda RİA kullanan hastalarımızın kullanım sürelerinin ortalamaları alındığında 6.96 ± 5.2 yıl

TABLO 2: Pelvik inflamatuvar hastalık saptanan hastalar.

Sıra	Yaş	Gravida	Parite	Abortus	RİA kullanım yılı	Hastanın şikâyeti	Mikrobiyoloji tetkiki	Sitolojik incelemede saptanan ek patolojiler	Eşlik eden patolojiler	Tedavi	Sitoloji tekrarı
1	48	1	1	0	12	Kasık ağrısı	Çalışmadı	Ek patoloji saptanmadı		Antibiyotik tedavisi	Yapılmadı
2	47	4	2	1	14	Kanama	<i>Gardnerella vaginalis</i>	Morfolojik olarak kandida ile uyumlu	Aktinomyces endometriti	Antibiyotik tedavisi + RİA çıkartılması	Yapılmadı
3	46	2	2	0	6	Adet düzensizliği	<i>Candida albicans</i>	Morfolojik olarak kandida ile uyumlu	Kronik endometrit	Antibiyotik tedavisi	Yapılmadı
4	45	5	5	0	5	Kasık ağrısı	Çalışmadı	Ek patoloji saptanmadı		Antibiyotik tedavisi	Yapılmadı
5	37	3	3	0	2	Kasık ağrısı	Normal vajinal florada azalma	Bakteriyel vajinozis		Antibiyotik tedavisi	Yapılmadı
6	37	3	2	0	2	Akıntı-kaşınıtı	Normal vajinal flora	Ek patoloji saptanmadı		Antibiyotik tedavisi	Yapılmadı

olduğu bulunmuştur. Bulgularımız *Actinomyces* varlığı ile uzun süreli RİA kullanımını arasındaki ilişkiyi belirten araştırmacıların bulguları ile paralellik göstermektedir.

Actinomyces türlerinin neden olduğu pelvik aktinomikoz pelvik organlarda görülen, yayılabilen, kronik bir enfeksiyondur. Enfeksiyon genellikle sağ ve sol uterin adnekslerde daha az oranda parametriumlarda, endometriyum ve servikte görüldüğü, bazen histerektomi ve salpingooferektomi gerektirecek kadar ciddi tablolara yol açtığı kaydedilmiştir. Genital aktinomikoz için en belirgin risk faktörü uzun süreli RİA kullanımınıdır. RİA kullanımı ile ilişkili aktinomikozlar çok sayıda rapor edilmiş, ancak bu olgularda tanı tam olarak kesinlik kazanmamıştır. 1926-1995 yılları arasında Fiorino ve ark. RİA ile ilişkili 92 pelvik aktinomikoz saptamış olup, bu hastaların %90'ında tubaovaryan abseler tespit etmişlerdir. Tipik olarak tanı postoperatif olarak konulmuştur.⁶ Gupta ve ark. tedaviye dirençli servikal inflamasyonlu bir hastanın servikal biyopsi örneğinde ve aynı zamanda servikal sitolojisinde *Actinomyces* tespit etmişlerdir.⁸ Servikal sitolojilerinde *Actinomyces* tespit edilen RİA kullanıcılarının PİH açısından hospitalize edilme insidansı diğer hastalara göre 3-6 kat fazladır. Tubaovaryan abse oluşumu insidansı *Actinomyces* tespit edilen RİA kullanıcılarında *Actinomyces* gözlenmeyen RİA kullanıcılarına göre daha fazladır.¹⁷ RİA kullanan PİH olan olgularda *Actinomyces* insidansı %17-%25 arasında değişmektedir.^{7,8,17} Bazı araştırmacılar servikal sitolojilerde *Actinomyces* tespitinin aktinomikotik apse oluşumunu önceden haber vermesi adına çok düşük bir değerinin olduğunu kabul etseler de, İngiltere ve Amerika aile planlama merkezleri servikal sitolojilerde *Actinomyces* tespitini aktinomikoz açısından potansiyel risk olarak kabul etmişlerdir. Servikal sitolojilerde *Actinomyces* varlığının saptanması pelvik enfeksiyon riski olan kadınlarda erken dönemde fark edilmesini sağlamaktadır.⁹ 1996 da Sandra ve ark. yayınladıkları olgu sunumunda RİA kullanan 2 hastada invaziv pelvik aktinomikoz saptamış ve yaptıkları incelemelerde hastaların sırasıyla 3 ve 7 yıl önceki servikal "smear"lerinde *Actinomyces* benzeri mikroorganizma tanısının olduğunu ve geçmişte buna

yönelik herhangi bir tedavi almadığını rapor etmişlerdir.¹⁸ Bu bulgu invaziv pelvik aktinomikozdan önce *Actinomyces* mikroorganizmalarının kolonize olduklarını göstermektedir. Aktinomikozda genellikle tanı zamanında konulamamakta ya da yanlış tanı verilmektedir. Birçok vakada doğru tanı cerrahi işlemden sonra verilebilmektedir.¹⁹ Oysa ki doğru tanı ve doğru tedavi ile bu hastalar oldukça iyi bir prognoz göstermektedir.²⁰ Uzun süreli RİA kullananlar özellikle 2 yılı geçen kullanıcıların servikal "smear"leri *Actinomyces* varlığı açısından da titizlikle incelenmelidir.²¹ Çalışmamızda 6 hastada pelvik inflamatuvar hastalık (PİH) tespit edilmiştir. İki hastamızda endometriyal biyopside endometrit tespit edilmiş bunlardan birinde ise *Actinomyces* mikroorganizmaları bulunmuştur. Olgularımızın %60'ını 5 yıl ve 5 yıldan fazla RİA kullanan hastalar oluşturmaktadır.

Pelvik aktinomikoz kahverengi ve kötü kokulu vajinal akıntı, abdominal ağrı ve anormal vajinal kanama ile karakterlidir.^{7,12} Literatürde bazı çalışmalarda klinik şikâyetler ve *Actinomyces* varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.¹⁰ İnsidental olarak servikal sitolojilerde *Actinomyces* tespit edilen RİA kullanıcılarının büyük kısmı asemptomatik bulunmuştur.^{3,8} Gupta ve ark. ise yaptıkları çalışmada *Actinomyces* ile enfekte bütün kadınların semptomatik olduğunu belirtmişlerdir.⁸ PİH saptanan 6 hastamızın hepsi semptomatik olup kanama, kasık ağrısı ve akıntı şikâyetlerine sahiptiler. *Actinomyces* pozitif PİH gözlenmeyen hastalarımızın yalnızca %28'i asemptomatik bulundu.

Actinomyces enfeksiyonları polimikrobiyal olması nedeni ile bakteriyolojik çalışmalarda *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* izole edilmiştir.¹³ Bizim çalışmamızda kültür örneklerinin %12'sinde kültürde normal vajen florası, %18'inde normal vajen florasında azalma, %8'inde *Gardenella vaginalis* üremesi, %12'sinde kandida üremesi kaydedildi.

Actinomyces, identifikasyonu ve kültürlerde izolasyonu oldukça zor bir mikroorganizmadır. Literatürde kültür ve servikal sitoloji yönteminin kıyaslandığı çalışmalarda bu iki yöntem arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bir çalışmada 173

hastanın 7'sinde servikal sitoloji incelemelerinde *Actinomyces* tespit edildiği, buna karşın hiçbirinde kültürde üreme olmadığı belirlenmiştir.²² Başka bir çalışmada ise sitolojik örnekte *Actinomyces* tespit edilen 4 hastanın sadece 1'inde kültürde *Actinomyces* ürediği saptanmıştır.²³ Gupta ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada da yaymalarda tespit edilen *Actinomyces* kültürde ürememiştir.⁸ Duyarlılık ve özgüllüğün yüksek olması nedeni ile bazı araştırmacılar immünfloresan yöntemi önermişlerdir.^{7,8} Leslie ve ark. RİA kullanan kadınlarda immünfloresan ile kültür yöntemini karşılaştırmışlar, immünfloresan yönteminin bariz olarak kültürden daha duyarlı olduğunu saptamışlardır.²⁴ Son yıllarda aktinomiçes türlerinin tanısında moleküler biyolojik yöntemler de kullanılmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu bunlardan en sık kullanılanıdır.²⁵ Çalışmamızda *Actinomyces* tespit ettiğimiz hastaların yarısından kültür istenmiş, ancak rutin kültür incelemede anaerob besi yeri kullanılmaması nedeni ile hiçbirinde *Actinomyces* üremesi saptanmamıştır.

Servikal sitolojiler *Actinomyces* varlığının saptanması için elverişli ve hızlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Gupta bu yöntemin %98-94 oranında sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğunu bildirmiştir.^{7,8} Bethesta sisteminde "*Actinomyces* benzeri mikroorganizma" tabiri kullanılmakta olup, literatürde bu organizmaların deneyimsiz sitologlar tarafından *Lactobacillus*, *Nocardia*, *Leptotrix*, *Candida*, *Aspergillus* gibi mikroorganizmalar veya pamuk, fibrin, sentetik fibrillerle karıştırılabileceği vurgulanmıştır.^{6,12} *Actinomyces* servikal sitolojilerde çoğunlukla merkezde filament ağından oluşmuş koyu mor renkte kısım ile çevreye ışınal tarzda uzanan filament benzeri yapılar olarak gözlenir ve bunları tanımlayan kişinin ismine atfen "Gupta cisimleri" de denir.^{7,8} Olgularımızın tamamında servikal sitolojilerde Gupta cisimleri izlenmiş olup, hücre bloklarında değişen yoğunluklarda bu cisimler saptanmıştır.

Sitolojik incelemelerde hücre bloğu uygulaması hem doku formasyonu elde ederek morfolojinin sağlıklı değerlendirilmesine hem de histokimyasal incelemelerin uygulanabilirliğine imkân sağlaması açısından nonjinekolojik sitolojilerde oldukça yararlı bulunmuş, ancak servikal si-

toloji uygulamalarında neredeyse görmezden gelinmiştir. Bir fırça yardımıyla alınan ve sıvı haldeki hücre koruyucu içerisine aktarılan örneğin santrifüj yapılması, tüpün dibinde kalan çökeltinin kasetlenerek doku formu elde etme esasına dayanan hücre bloğu işlemi uygulanması kolay bir yöntemdir. Bununla beraber tüm servikal "smear"ler için uygulaması iş yükü, maliyet açısından külfetler getirebilmektedir. Bundan dolayı kullanım servikal sitoloji taramasından sonra belirlenmelidir. Hücre bloğu elde edilmesi hem morfoloji bakımından hem de histokimya ve immünohistokimya gibi ileri tetkikler yapılmasını sağlaması açısından oldukça avantajlıdır. Çalışmamızda servikal sitolojilerden elde ettiğimiz hücre bloklarında histokimyasal tetkiklerle (Grocott-Gomori Metanamin Silver ile pozitif boyanmaları, PAS pozitif ve gram pozitif olmaları ve aside direnç göstermemeleri) *Actinomyces* tanısı kesinleşti.

Literatürde servikal sitolojilerde hücre bloğu yöntemine ait yayınlar oldukça az olup, geneli serviksin preinvaziv ve invaziv lezyonları için uygulanmıştır.^{26,27} Özellikle ülkemizde hücre bloğu yönteminin oldukça az uygulanmasının ana sebebi genel olarak patoloji pratiğinde konvansiyonel servikal sitoloji işleminin tercih edilmesi ve servikal örneğin tamamı lam üzerine yayıldığı için de hücre bloğunun yapılamamasıdır.

Asemptomatik hastalarda servikal sitolojide *Actinomyces* benzeri mikroorganizma tespitinin klinik önemi belirsizliğini korumakta olduğundan, bu konuda alınacak tavır klinisyenden klinisyene farklılık göstermektedir. Literatürde asemptomatik RİA kullanıcılarında *Actinomyces* tespitinde RİA çıkarımı, 2-3 ay gibi bir zaman diliminde diğer kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanılmasını, alınan kontrol sitolojisinde *Actinomyces* negatif bulunması sonrasında yeni RİA yerleştirilmesi önerilmiştir.²⁴ Gupta ve ark. ise semptomatik ve asemptomatik hastalarda RİA çıkarılmasını, semptomatik hastalara ilaveten antibiyotik kullanılmasını önermişlerdir.⁸ Bazı araştırmacılar asemptomatik RİA kullanıcılarında *Actinomyces* tespitinde RİA çıkarımı, 2 hafta sonra eğer sitolojisinde *Actinomyces* yok ise yeni RİA takılmasını tavsiye etmişlerdir. Yapılan bir çalışmada Merki-Feld ve ark. *Actinomyces* tespit edi-

len RİA kullanıcılarının bir grubunda direkt RİA değişimi, diğer grubunda ise RİA çekilmesinden 3-5 gün aradan sonra yeni RİA uygulamışlardır. Her iki gruptaki hastalar 6 hafta, 1, 2, 3 yıl aralarla takip edilmiş olup, kısa periyotta (6 hafta) her iki grupta *Actinomyces* saptanmamıştır. Uzun dönem takiplerde (1, 2, 3 yıl) direkt RİA takılanlarda *Actinomyces* pozitifliğinin 3-5 gün ara verilenlerden fazla olduğu tespit edilmiştir.³

SONUÇ

Uzun süreli RİA kullanım hikâyesi olan kadınlarda bel-kasık ağrısı ve akıntı şikâyetleri olduğunda

akla *Actinomyces* enfeksiyonu gelmelidir. *Actinomyces* tanısında servikal sitoloji yaymaları oldukça pratik ve hızlı olmasına rağmen tanının kesinlik kazanması için diğer yöntemlerle desteklenmesi gerekmektedir. Mikrobiyolojik yöntemlerle *Actinomyces*'in saptanması oldukça zor ve kültürde yavaş üremesi, özel besi yerleri gerektirmesi gibi sebeplerle doğru tanı koymak çok zordur. Bu nedenlerle doğru, hızlı bir tanı için servikal sitolojilerin yanı sıra ek olarak hücre bloğunun yapılması ve mikroorganizmaların kesin teşhisi açısından histokimyasal boyamaların yapılması önerilir.

KAYNAKLAR

- Westhoff C. IUDs and colonization or infection with *Actinomyces*. *Contraception* 2007;75(6):48-50.
- Evans DTP. *Actinomyces israelii* in the female genital tract: a review. *Genitourin Med* 1993;69(1):54-9.
- Merki-Feld GS, Lebeda E, Hogg B, Keller PJ. The incidence of actinomyces-like organisms in Papanicolaou-stained smears of copper- and levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Contraception* 2000;61(6):365-8.
- Fitzhugh VA, Heller DS. Significance of a diagnosis of microorganisms on pap smear. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12(1):40-51.
- Laudadio J, Hoda RS. Unique appearance of *Actinomyces* on Thinprep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2006;34(8):553-4.
- Fiorino AS. Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and actinomyces detection on cervical smear. *Obstet Gynecol* 1996;87(1):142-9.
- Gupta PK, Erozan YS, Frost JK. Actinomyces and the IUD: an update. *Acta Cytol* 1978;22(5):281-2.
- Gupta PK. Intrauterine contraceptive devices: vaginal cytology, pathologic changes and clinical implications. *Acta Cytol* 1982;26(5):571-613.
- Chatwani A, Amin-Hanjani S. Management of intrauterine device-associated actinomycosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1993;1(3):130-3.
- Persson E, Holmberg K, Dahlgren S, Nilsson L. *Actinomyces israelii* in the genital tract of women with and without intra-uterine contraceptive devices. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62(6):563-8.
- Kandil O, Hassanein MK, El-Tagi A, El-Shirbini MT. Vaginal pH effects by OCs and various copper and inert IUDs. *Contracept Dev Syst* 1983;4(3):187-93.
- Sandin RL, Greene JN, Sarzier JS, Himelright I, Ku NN, Toney JF, et al. Pelvic abdominal actinomycosis associated with an intrauterine contraceptive device: a case of liver dissemination mimicking metastatic ovarian cancer. *Ann Clin Lab Sci* 1993;23(6):448-55.
- Perlow JH, Wigton T, Yordan EL, Graham J, Wool N, Wilbenks GD. Disseminated pelvic actinomycosis presenting as metastatic carcinoma: Association with the progesterone intrauterine device. *Rev Infect Dis* 1991;13(6):1115-9.
- Elhag KM, Bahar AM, Mubarak AA. The effect of copper intrauterine contraceptive device on the microbial ecology of the female genital tract. *J Med Microbiol* 1988;25(4):245-51.
- Gorisek B, Rebersek-Gorisek H, Kavalari R, Krajnc I, Završnik S. Pelvic actinomycosis. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111(15):603-7.
- Petrone LR, Sivalingam JJ, Vaccaro AR. Actinomycosis-an unusual case of an uncommon disease. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12(2):158-61.
- Burkman R, Schesselman S, McCaffrey L, Gupta PK, Spence M. The relationship of genital tract Actinomycetes and the development of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143(5):585-9.
- Sandra M, Oosterhof H, Van Dissel JP. Letter to editor: actinomyces and intrauterine device. *Arch Intern Med* 1998;158(12):1270.
- Erkaya S, Kutlar Aİ, Koşan İ, Kutlay B, Tuncer RA. [Pelvic actinomycosis (Presentation of two cases)]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1999;9(4):284-7.
- Beier KH, Rusnak RA. Unusual presentation of cervicothoracic actinomycosis complicated by pericardial effusion: A case report. *J Emerg Med* 1997;15(3):303-7.
- Mali B, Joshi JV, Wagle U, Hazari K, Shah R, Chadha U, et al. Actinomyces in cervical smears of women using intrauterine contraceptive devices. *Acta Cytol* 1986;30(4):367-71.
- Nayar M, Chandra M, Chitrathara K, Kumari Das S, RaiChowdhary G. Incidence of actinomycetes infection in women using intrauterine contraceptive devices. *Acta Cytologica* 1985; 29(2):111-6.
- Hager WD, Douglas B, Majmudar B, Naib ZM, Williams OJ, Ramsey C, et al. Pelvic colonization with actinomyces in women using intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135(5):680-4.
- Leslie DE, Garland SM. Comparison of immunofluorescence and culture for the detection of *Actinomyces israelii* in wearers of intrauterine contraceptive devices. *J Med Microbiol* 1991;35(4):224-8.
- Kaya D, Demirezen Ş, Beksaç MS. [Actinomycosis: an overview: medical education]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(2):510-9-6.
- Gupta S, Halder K, Khan VA, Sodhani P. Cell block as an adjunct to conventional Papanicolaou smear for diagnosis of cervical cancer in resource-limited settings. *Cytopathology* 2007;18(5):309-15.
- Yeoh GPS, Chan KW. Cell block preparation on residual ThinPrep® sample. *Diagn Cytopathol* 1999;21(6):427-31.