

## تعیین ارزش روش پاپ اسمیر در غربالگری واژینوز باکتریال

مژگان برقی<sup>۱</sup>، مینو ساعتیان<sup>۲</sup>، فاطمه محمدیاری<sup>۳</sup><sup>۱</sup> دانشجوی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران<sup>۲</sup> استادیار، گروه پاتولوژی، بیمارستان بوعلی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران<sup>۳</sup> استادیار، گروه زنان و زایمان، بیمارستان بوعلی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

## چکیده

**سابقه و هدف:** واژینوز باکتریال یا تغییر فلور باکتریال طبیعی واژن با عوارض متعدد مامایی و زنان همراه است، با این وجود حدود ۵۰ درصد مبتلایان بی علامت هستند. بنابراین تشخیص زود هنگام آن از اهمیت بالایی برخوردار است و راه‌های متعددی جهت شناسایی این بیماری پیشنهاد شده است. این مطالعه با هدف تعیین ارزش و کارایی تست پاپ اسمیر در مقایسه با رنگ آمیزی گرم در غربالگری واژینوز باکتریال انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی بر روی ۱۵۰ زن غیرباردار انجام شد. از این افراد، دو نمونه سرویکوواژینال جهت رنگ آمیزی گرم و پاپانیکولائو گرفته شد و این دو نمونه از جهت وجود واژینوز باکتریال بررسی شد. تشخیص واژینوز در اسمیر گرم بر اساس معیار استاندارد Nugent و در نمونه پاپ اسمیر بر اساس وجود سلول کلیدی بود. حساسیت، اختصاصیت، ارزش پیشگویی کنندگی مثبت و ارزش پیشگویی کنندگی منفی روش پاپ اسمیر در شناسایی واژینوز باکتریال در مقایسه با رنگ آمیزی گرم به عنوان روش استاندارد بررسی شد.

**یافته‌ها:** حساسیت روش پاپ اسمیر در مقایسه با رنگ آمیزی گرم به عنوان استاندارد تشخیصی در شناسایی این عفونت ۶۹/۲۳ درصد، اختصاصیت آن ۹۹/۲۴ درصد، ارزش اخباری مثبت آن ۹۴/۷۳ درصد، ارزش اخباری منفی آن ۹۴/۲۸ درصد و دقت آن ۹۴ درصد به دست آمد.

**نتیجه گیری:** با توجه به نتایج بدست آمده، تست پاپ اسمیر از قابلیت کافی جهت غربالگری واژینوز باکتریال برخوردار است.

**واژگان کلیدی:** واژینوز باکتریال، رنگ آمیزی گرم، پاپ اسمیر، معیار Nugent، سلول کلیدی.

## مقدمه

واژینوز باکتریال به معنای تغییر فلور باکتریال طبیعی واژن است که منجر به از دست رفتن لاکتوباسیل‌های تولید کننده پراکسید هیدروژن و رشد بیش از حد باکتری‌های غالباً بی‌هوازی می‌گردد. باکتری‌های بی‌هوازی شامل پپتواسترپتوکوک، پروتلا، موبیلونکوس، گاردنرلا و مایکوپلاسما

هومینیس است (۱). این بیماری در ۳۵-۱۰ درصد بیماران مراجعه کننده به بخش زنان، ۳۰-۱۰ درصد مراجعین به بخش زایمان و در ۶۰-۲۰ درصد بیماران مراجعه کننده به بخش بیماری‌های منتقله از راه جنسی مشاهده می‌شود، اما حدود ۵۰ درصد زنان مبتلا نشانه‌ای ندارند (۲، ۳).

در زنان مبتلا به واژینوز باکتریال خطر ایجاد بیماری‌های التهابی لگن (PID) و عفونت‌های کاف واژن به دنبال هیستروکتومی و سیتولوژی غیرنرمال افزایش می‌یابد و زنان باردار مبتلا به این عفونت در معرض خطر پارگی زودرس کیسه آب، شروع زودرس دردهای زایمانی و زایمان،

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، مژگان برقی

(email: drmborgheie61@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۴/۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۲/۱۸

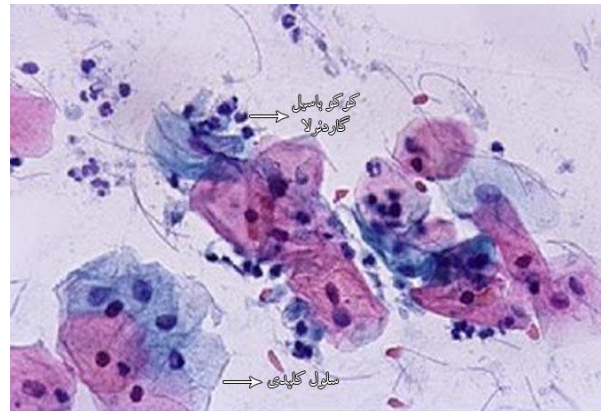
پاپ اسمیر با حساسیت ۸۵ درصد و اختصاصیت ۹۲ درصد می تواند به عنوان یک روش با قابلیت بالا در شناسایی واژینوز باکتریال به کار رود (۷). Tokyol و همکارانش در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که پاپ اسمیر حساسیت ۴۳/۱ درصد و اختصاصیت ۹۳/۶ درصد در تشخیص واژینوز باکتریال دارد (۸). در مطالعه Davis و همکارانش، روش پاپ اسمیر حساسیت ۵۵ درصد و اختصاصیت ۹۸ درصد در مقایسه با روش رنگ آمیزی گرم در تشخیص این عفونت داشت (۹). طبق مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ توسط Takei و همکارانش انجام شد، متوجه شدند پاپ اسمیر قابلیت کافی در تشخیص واژینوز باکتریال و تریکوموناس دارد (۱۰). بنابراین نتایج متناقض و متفاوتی از مطالعات مختلف در مورد ارزش این تست در شناسایی واژینوز باکتریال بدست آمده است.

با توجه به شیوع بالای واژینوز باکتریال و عوارض خطرناک ناشی از این عفونت، تشخیص به موقع و درمان مناسب این عفونت حائز اهمیت فراوانی است. به علاوه با توجه به اینکه نیمی از افراد مبتلا بی علامت هستند، غربالگری زنان از نظر این عفونت بسیار حیاتی و مهم است. استفاده از معیارهای Amsel در تشخیص این عفونت نیازمند انجام مشاهدات بالینی و میکروسکوپی و انجام تست ویف بطور همزمان است. بنابراین این روش وقت گیری بوده و ممکن است با خطا همراه باشد. با توجه به موارد گفته شده، یافتن روشی دقیق و در عین حال ساده تر جهت غربالگری واژینوز باکتریال ضروری است. پاپ اسمیر به عنوان روش غربالگری سرطان گردن رحم، بصورت روتین در مراکز درمانی زنان انجام می شود. ارزش این تست ساده در شناسایی عفونت واژینوز باکتریال در مطالعات متفاوتی مورد بررسی قرار گرفته، اما نتایج متناقضی در مورد ارزش آن و به خصوص حساسیت آن بدست آمده است (۱۰-۷). بنابراین ارزش تست پاپ اسمیر جهت غربالگری واژینوز باکتریال نامشخص است.

مطالعه حاضر با انگیزه و هدف تعیین ارزش پاپ اسمیر به عنوان یک روش ساده و در دسترس در غربالگری واژینوز باکتریال به دلایلی مانند نتایج متناقض حاصل از مطالعات قبلی در مورد ارزش این تست جهت شناسایی واژینوز باکتریال انجام شد. همچنین در این مطالعه فراوانی روش جلوگیری از بارداری و فراوانی افراد یائسه در میان مبتلایان به واژینوز باکتریال محاسبه شد. به علاوه، فراوانی عفونت کاندیدیایی و تریکومونایی در پاپ اسمیر افراد مبتلا برآورد شد که این موارد در مطالعات قبلی بررسی نشده است.

کوریو آمینو نیوت و آندومتریت بعد از سزارین قرار دارند. تشخیص واژینوز باکتریال بر اساس معیارهای بالینی Amsel صورت می گیرد که در زیر آمده است:

- ۱- استشمام بوی ماهی از واژن و ترشح واژینال وجود دارد.
  - ۲- ترشحات واژن خاکستری رنگ است و به صورت لایه‌ای نازک دیواره‌های واژن را می پوشاند.
  - ۳- pH این ترشحات بیشتر از ۴/۵ است (محدوده ۴/۵-۵/۷).
  - ۴- مشاهده میکروسکوپی ترشحات واژن نشان دهنده افزایش تعداد سلول‌های کلیدی است.
  - ۵- تست ویف (whiff) یعنی افزودن KOH به ترشحات واژن سبب آزاد شدن بوی ماهی می شود (۱).
- سلول‌های کلیدی یا clue cell در واقع سلول‌های اپی تلیایی اسکواموس واژن هستند که توسط کوکوباسیل گاردنرلا در سطح و کناره‌ها پوشیده شده است (۴) (شکل ۱).



شکل ۱- تصویر سلول‌های اسکواموس واژن که توسط کوکوباسیل گاردنرلا در سطح و کناره‌ها پوشیده شده است (سلول کلیدی).

همچنین جهت تشخیص واژینوز باکتریال می توان از رنگ آمیزی گرم استفاده کرد که طبق معیار Nugent، رنگ آمیزی گرم ترشحات واژن روش آزمایشگاهی قابل قبولی برای تشخیص این عفونت است. این سیستم بر اساس وجود یا عدم وجود تیپ‌های باکتریایی مختلف است. مثلاً در بیماران مبتلا به واژینوز باکتریال، لاکتوباسیل‌ها اندک هستند یا وجود ندارند، در حالی که باکتری‌های انحنادار گرم منفی یا متغیر مثل موبیلونکوس و گاردنرلا واژینالیس و هم چنین باکتریوئیدها غالب هستند (۵).

پاپ اسمیر که به عنوان تست روتین بیماریاب برای تشخیص سرطان گردن رحم به کار می رود، به عنوان یک تست تشخیصی برای واژینوز باکتریال بارها مورد ارزیابی قرار گرفته است (۶). طبق مطالعه Eriksson و همکارانش در سال ۲۰۰۷،

## مواد و روشها

این مطالعه به صورت توصیفی بر روی ۱۵۰ زن غیرباردار که جهت معاینات روتین، صرف نظر از علامت‌دار یا بدون علامت بودن، به درمانگاه زنان بیمارستان بوعلی تهران در طول سال ۱۳۸۵ تا پایان سال ۱۳۸۶ مراجعه کرده بودند، انجام شد. زنان باردار، زنان با خونریزی واژینال و زنانی که شرایط انجام تست پاپ اسمیر را نداشتند (یعنی در ۲۴ ساعت گذشته تماس جنسی داشته یا از دوش واژینال استفاده کرده بودند)، از مطالعه حذف شدند. اطلاعات مربوط به سن و باردار بودن یا نبودن پرسیده شد و در پرسش‌نامه‌ای وارد شد.

ابتدا از هر فرد مراجعه کننده، نمونه تست پاپ اسمیر تهیه شد. بدین صورت که ابتدا با کمک اسپاچولای چوبی نمونه‌ای از ناحیه سنگفرشی - استوانه‌ای سوراخ خارجی گردن رحم (اکتوسرویکس) برداشته شد و بر روی لام معمولی گذاشته شد. سپس بلافاصله با کمک سوپ، نمونه از ناحیه آندوسرویکس گرفته شد و بر روی همان لام کشیده شد و بلافاصله نمونه فیکس شد. سپس نمونه دوم جهت رنگ آمیزی گرم به کمک سوپ از ترشحات ناحیه فورنیکس خلفی برداشته شد و بر روی لام دیگری که جهت افتراق علامت گذاری شده بود، گذاشته شد و در معرض هوا خشک شد. همچنین مشاهدات بالینی مبنی بر وجود یا عدم وجود ترشحات غیرطبیعی در معاینه این افراد در پرونده آنها ثبت شد.

نمونه پاپ اسمیر بعد از رنگ آمیزی مخصوص در بخش پاتولوژی، بر اساس سیستم بتس‌دای ۲۰۰۱ تفسیر شد و در صورت وجود سلول کلیدی (clue cell)، نمونه از جهت واژینوز باکتریال مثبت و در صورت عدم وجود آن منفی تلقی می‌شد.

سپس لام دیگر توسط رنگ گرم رنگ آمیزی شده و با استفاده از روغن زیر میکروسکوپ با قدرت ۱۰۰ (بزرگ‌نمایی ۱۰۰۰) مشاهده شده و بر اساس معیارهای Nugent ارزیابی شد. بر اساس آن، باکتری‌ها بر طبق شکل ظاهری به سه گروه لاکتوباسیل‌ها، موبیلونکوس و گونه گاردنرلا تقسیم شده و بر اساس تعداد آنها در زیر میکروسکوپ در گروه‌های مختلفی قرار گرفتند و به هر گروه امتیازی داده شد؛ سپس در مورد هر نمونه امتیازات با هم جمع شده و عدد نهایی بدست آمد. با توجه به اعداد به دست آمده، افراد به سه گروه تقسیم شدند. امتیاز بین صفر تا ۳، از نظر واژینوز باکتریال منفی تلقی شد؛ امتیاز بین ۴ تا ۶، حد واسط بود که منفی تلقی شد و امتیاز بین ۷ تا ۱۰، از نظر واژینوز باکتریال مثبت تلقی شد.

سپس نتایج حاصل از پاپ اسمیر با رنگ آمیزی گرم به عنوان روش استاندارد مقایسه شد و حساسیت، اختصاصیت و ارزش

تشخیصی مثبت و منفی پاپ اسمیر در مقایسه با رنگ آمیزی گرم محاسبه شد. تحلیل داده‌ها با نرم افزار SPSS انجام شد.

## یافته‌ها

۱۵۰ زن غیر باردار با میانگین سنی ۳۶/۷۷ سال مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۴۹ نفر (۹۹/۳ درصد) نمونه پاپ اسمیر کافی داشتند. جهت کفایت نمونه برای اسمیرهای معمول وجود ۸۰۰۰ تا ۱۲۰۰۰ سلول اسکواموس لازم است و باید حداقل ۱۰ سلول اندوسرویکال یا متاپلاستیک اسکواموس وجود داشته باشد. اگر نمونه به گونه‌ای آلوده شده باشد که ۵۰ تا ۷۵ درصد سلول‌های اپی‌تلیالی دیده نشود (مثلاً با خون آلوده شده باشد)، پاره‌ای مبهم نامیده می‌شود. اگر بیش از ۷۵ درصد سلول‌های اپی‌تلیالی محو یا مبهم باشند، نمونه غیررضایت بخش خواهد بود (۱).

در رنگ آمیزی گرم بر طبق معیار Nugent از نظر واژینوز باکتریال، ۱۸ نفر (۱۲ درصد) از نظر امتیازبندی در گروه مثبت، ۴۳ نفر (۲۸/۷ درصد) در گروه حد واسط و ۸۹ نفر (۵۹/۳ درصد) در گروه منفی و چون گروه حد واسط هم منفی تلقی می‌شوند، در نتیجه ۱۳۲ نفر (۸۸ درصد) از نظر واژینوز باکتریال منفی تلقی شدند و در نتیجه شیوع واژینوز باکتریال در مطالعه ما بر طبق رنگ آمیزی گرم ۱۲ درصد به دست آمد.

از ۱۸ نفر فرد مبتلا، ۹ نفر (۵۰ درصد) کسانی بودند که از ترشحات غیرطبیعی شکایت داشتند، در حالی که ۹ نفر دیگر (۵۰ درصد) هیچ علامتی نداشتند.

در بررسی پاپ اسمیر افراد مورد مطالعه، ۱۱ نفر (۷/۳ درصد) از نظر واژینوز باکتریال مثبت و ۱۳۹ نفر (۹۲/۷ درصد) منفی بودند. در ۱۰ نفر (۶/۶ درصد) هر دو نمونه پاپ اسمیر و اسمیر گرم از نظر واژینوز باکتریال مثبت بود. در ۱۳۱ نفر (۸۷/۳ درصد) هر دو نمونه از نظر واژینوز باکتریال منفی بودند. موارد مثبت کاذب (FP) واژینوز باکتریال در تست پاپ اسمیر ۱ نفر گزارش شد. موارد منفی کاذب (FN) واژینوز باکتریال در تست پاپ اسمیر ۸ نفر گزارش شد (جدول ۱).

## جدول ۱- در صد فراوانی موارد مثبت و منفی واژینوز

## باکتریال در رنگ آمیزی گرم و پاپ اسمیر

اسمیر گرم	پاپ اسمیر	هر دو روش اسمیر گرم و پاپ اسمیر
موارد مثبت واژینوز	۱۲	۷/۳
موارد منفی واژینوز	۸۸	۹۲/۷
موارد مثبت واژینوز	۱۲	۶/۶
موارد منفی واژینوز	۸۸	۸۷/۳

تفاوت را می‌توان مربوط به مصرف خودسرانه آنتی‌بیوتیک توسط بیماران دانست.

در مطالعه ما، حساسیت پاپ‌اسمیر در شناسایی واژینوز باکتریال در مقایسه با رنگ‌آمیزی گرم، ۶۹/۲۳ درصد و اختصاصیت آن ۹۹/۲۴ درصد و دقت آن ۹۴ درصد به دست آمد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ توسط Karani و همکارانش با عنوان روش پاپ‌اسمیر برای شناسایی واژینوز باکتریال بر روی ۵۳۳ زن انجام شد، پاپ‌اسمیر در شناسایی این عفونت حساسیت ۵۹/۴ درصد و اختصاصیت ۸۳/۳ درصد داشت. بنابراین بر اساس این مطالعه تست پاپ‌اسمیر حساسیت متوسطی در شناسایی واژینوز باکتریال دارد (۱۳).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ توسط Sodhani و همکارانش در سال ۲۰۰۵ در هند انجام شد، تست پاپ‌اسمیر حساسیت ۷۸/۳ درصد و اختصاصیت ۸۶/۹ درصد در شناسایی این عفونت داشت و در میان معیارهای بالینی وجود سلول کلیدی بیشترین ارزش تشخیصی را داشت، به عبارتی این مطالعه نشان داد که تست پاپ‌اسمیر روش مناسبی برای شناسایی این عفونت است (۱۴). طبق مطالعه Eriksson و همکارانش در سال ۲۰۰۷، پاپ‌اسمیر با حساسیت ۸۵ درصد و اختصاصیت ۹۲ درصد می‌تواند به عنوان روشی با قابلیت بالا در شناسایی واژینوز باکتریال به کار رود (۷).

در مطالعه ما، حساسیت پاپ‌اسمیر در شناسایی واژینوز باکتریال در مقایسه با رنگ‌آمیزی گرم ۶۹/۲۳ درصد و اختصاصیت آن ۹۹/۲۴ درصد و دقت آن ۹۴ درصد به دست آمد که با مطالعه Sodhani و Eriksson بیشترین تطابق را دارد. از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که تست پاپ‌اسمیر از قابلیت کافی در شناسایی واژینوز باکتریال برخوردار است و می‌توان از آن جهت غربالگری یا تشخیص این عفونت در بیماران مشکوک استفاده کرد.

با استفاده از رنگ‌آمیزی گرم به عنوان استاندارد تشخیصی، تست پاپ‌اسمیر جهت غربالگری واژینوز باکتریال دارای حساسیت ۶۹/۲۳ درصد، اختصاصیت ۹۹/۲۴ درصد، ارزش اخباری مثبت ۹۴/۷۳ درصد، ارزش اخباری منفی ۹۴/۲۸ درصد و دقت ۹۴ درصد بدست آمد.

از نظر روش مورد استفاده جهت جلوگیری از بارداری در افراد مبتلا به واژینوز باکتریال، ۵ نفر (۲۷/۸ درصد) از روش تقویمی، ۱ نفر (۵/۶ درصد) از کاندوم، ۱ نفر (۵/۶ درصد) از داروهای خوراکی جلوگیری از بارداری (OCP) و ۳ نفر (۱۶/۷ درصد) از IUD استفاده می‌کردند. ۱ نفر (۵/۶ درصد) از روش واکتومی استفاده کرده و ۲ نفر باقیمانده (۱۱/۱ درصد) از هیچ روش جلوگیری استفاده نمی‌کردند. ۵ نفر (۲۷/۸ درصد) از افراد مبتلا به این عفونت یائسه بودند. در نتیجه در افراد مبتلا به واژینوز باکتریال، شایع‌ترین روش جلوگیری، روش تقویمی (۲۷/۸ درصد) بود.

در بررسی پاپ‌اسمیر افراد مبتلا به واژینوز باکتریال، در اسمیر ۱۰ نفر (۶۶ درصد) از افراد مبتلا کاندیدا و در اسمیر ۱ نفر (۵ درصد) از افراد مبتلا تریکوموناس مشاهده شد.

## بحث

در مطالعه ما شیوع واژینوز باکتریال ۱۲ درصد به دست آمد که با مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ تحت عنوان شیوع واژینوز باکتریال در زنان قبل و بعد از یائسگی انجام شد، مطابقت دارد. شیوع این بیماری در مطالعه ذکر شده، در زنان سنین باروری ۹/۸ درصد و در زنان قبل از سن یائسگی ۱۱ درصد بدست آمده بود (۱۱). اما نسبت به مطالعه Allsworth در سال ۲۰۰۷ شیوع کمتری بدست آمد. در این مطالعه شیوع واژینوز باکتریال در آمریکا ۲۹ درصد بود (۱۲). علت این

## REFERENCES

1. Berek JS. Novak gynecology. New York: Lippincott William and Wilkins; 2007. p.542-45.
2. Georgijevic A, Cjukic- Ivancevic S, Bujko M. Bacterial Vaginosis. Epidemiology and risk factors. Srp Arh Celok Lek 2000; 128: 29-33.
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG, Editors. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Sixth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company; 2005. p.1319-20.
4. Bibbo M, Wilbur D, Editors. Comprehensive cytopathology. New York: W.B. Saunders; 1997. p.583-86.
5. Nugent RP, Krohn MA, Hiller SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis in improved by a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29: 297-301 .
6. Sherman ME. Cytopathology. In: Kurman RJ, ed. Blaustein's pathology of the female Genital tract. 4<sup>th</sup> ed. USA: springer - verlag; 1994. p.1097-130.
7. Eriksson K, Forsum U, Bjornerem A, plantz - Christensen J, Larsson PG. Validation of the use of pap- stained smear for diagnosis of bacterial vaginosis. APMIS 2007; 115: 809-13.

8. Tokiol C, Aktepe OC, Cuvrioglu AS, Altindis M, Dilek FH. Bacterial vaginosis: comparison of pap smear and microbiological Test results. *Mod Pathol* 2004; 17: 857-60.
9. Davis JD, Connor EE, Clark P, Wilkinson EJ, Duff P. Correlation between cervical cytologic result and Gram stain as diagnostic for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 532-35.
10. Takei H, Ruiz B, Hicks J. Cervicovaginal flora. Comparison of conventional pap smear and liquid based thin Layer preparation. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 855-59.
11. Cauci S, Driuss S, De Suntan D, Penaechioni P. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal floras change in peri- and post- menopausal woman. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2147-52.
12. Allsworth JE. Prevalance of bacterial vaginosis. *Am College Obstet Gynecol* 2007; 109: 114-20.
13. Karani A, Devuyt H, Luchter S, Othigo J, Mandaliya K, Chersich MF, et al. The pap smear for detection of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 98: 20-23.
14. Sodhani P, Gary S, Bhalla P, Singh MM, Sharma S, Gupta S. Prevalance of bacterial vaginosis in a community setting and role of the pap smear in its detection. *Acta Cytol* 2005; 49: 634-38.