



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2020

**Δ.Π.Μ.Σ. ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΕΙΦΟΡΙΑ**

**ΠΑΙΔΑΓΩΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΝΗΣΙΑΓΩΓΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ

**«ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ
ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ ΣΕ ΠΑΠ-ΤΕΣΤ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΓΓΕΛΗ ΜΑΡΙΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δ.Π.Μ.Σ. Επιστήμες του περιβάλλοντος και ανάπτυξη για την αειφορία

**«ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ
ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ ΣΕ ΠΑΠ-ΤΕΣΤ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΓΓΕΛΗ ΜΑΡΙΑ Α.Μ. 1

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:

**ΜΠΑΤΙΣΤΑΤΟΥ ANNA, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

ΜΕΛΗ:

**ΠΛΑΚΙΤΣΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΔΙΔΑΚΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΠΑΙΔΑΓΩΓΙΚΟΥ
ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΗΠΙΑΓΩΓΩΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΥΡΡΟΥ ΜΑΡΙΚΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΓΕΝΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2020

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Κυτταρολογικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Με την ολοκλήρωσή της, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επιβλέπουσα Καθηγήτρια Κα **Άννα Μπατιστάτου**, για την πολύτιμη καθοδήγησή της καθόλη τη διάρκεια αυτής της εργασίας και την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά, τις Καθηγήτριες Κα **Αικατερίνη Πλακίτση** και Κα **Μαρίκα Σύρρου** για όλη τη στήριξη και την τιμητική για εμένα παρουσία τους στην Τριμελή Επιτροπή Αξιολόγησης της Εργασίας.

Οφείλω να ευχαριστήσω το ιατρικό και μη προσωπικό του Κυτταρολογικού Εργαστηρίου ΠΓΝΙ για όλη τη στήριξη όλο αυτό το χρονικό διάστημα. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στην Ιατρό Κυτταρολόγο, Διευθύντρια ΕΣΥ στο ΠΓΝΙ Κα Λαμπρινή Παππά για τις πολύτιμες συμβουλές της.

Αφήνω για το τέλος, τους πιο σημαντικούς ανθρώπους για εμένα, την οικογένειά μου και τη φίλη μου Ρίτσα Ζωνίδα που χωρίς την διαρκή συμπαράσταση και την υπομονή τους δε θα πετύχαινα το στόχο μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ	9
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	12
ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΚΟΛΠΟΥ	13
ΦΛΕΓΜΟΝΗ	18
Οξεία φλεγμονή	20
Χρόνια φλεγμονή	22
Συστηματικές εκδηλώσεις της φλεγμονής	23
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΘΗΛΕΟΣ	23
Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα	23
Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα	24
Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	27
Λειτουργία του τραχήλου	28

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	29
Ορισμός-Περιγραφή	30
Επιδημιολογία	31
Συμπτωματολογία	32
Αιτιολογία	33
Παθογένεση	35
Παράγοντες κινδύνου	35
Διάγνωση	36
Θεραπεία	43
Πρόληψη	44
Επιπλοκές	45
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ	47
ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΠ ΤΕΣΤ	51
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	57
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	58
ΥΛΙΚΑ και ΜΕΘΟΔΟΣ	59

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	62
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	76

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αξία του ΠΑΠ-Τεστ είναι πολύ καλά τεκμηριωμένη στην επιστημονική κοινότητα και στο γενικό πληθυσμό στο πλαίσιο προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening) για την εύρεση καρκινικών και μη αλλοιώσεων. Στην παρούσα διπλωματική εργασία, αξιολογήθηκαν αποτελέσματα από ΠΑΠ-Τεστ στην βάση δεδομένων του Κυτταρολογικού Εργαστηρίου του ΠΓΝΙ, και συγκεκριμένα ελέγχθηκαν για πιθανή ειδική και μη φλεγμονή τραχήλου μήτρας και κόλπου. Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν με τη χλωρίδα που φυσιολογικά ή μη αποικίζει τον κόλπο και τον τράχηλο μήτρας της γυναίκας. Η πλειοψηφία των δειγμάτων βρέθηκαν θετικά για μη ειδική φλεγμονή του τραχήλου, γεγονός που αποδίδεται σε υπερανάπτυξη του πληθυσμού της φυσιολογικής κόλπο-τραχηλικής μικροχλωρίδας (στρεπτόκοκκοι, εντερόκοκκοι), σε μικροτραυματισμούς κλπ. Τα υψηλότερα ποσοστά φλεγμονής καταγράφονται στο ηλικιακό εύρος 35-54 ετών. Το 18,8% των δειγμάτων ήταν θετικό για ειδικού τύπου τραχηλίτιδα, και οι συχνότεροι μικροοργανισμοί που ανευρέθηκαν ήταν τριχομονάδες, κοκκοβακτηρίδια, *Gardnerella vaginalis* (το πιο συχνό) και *Candida albicans*, ευρήματα που είναι συμβατά με την διεθνή βιβλιογραφία. Τέλος, μόνο 8,2% των δειγμάτων είχαν ευρήματα συμβατά με HPV λοίμωξη.

Λέξεις κλειδιά: τράχηλος μήτρας, φλεγμονή, τραχηλίτιδα, μικροβιακή χλωρίδα, ΠΑΠ-Τεστ

ABSTRACT

The value of the Pap test is very well documented in the scientific community and in the general population, in the context of screening to find both cancerous and non-cancerous lesions. In the present dissertation, the results from Pap tests at the database of the Cytology Department of University Hospital of Ioannina were evaluated for possible specific and non-specific cervical and vaginal inflammation. Furthermore, the results were associated with the microbial flora that normally colonizes a woman's vagina and cervix. Most of the tests were positive for non-specific inflammation, a fact attributed to overgrowing of the normal vagino-cervical flora (streptococcus, enterococcus), to microinjuries etc. The highest rates of inflammation were recorded at the age range 35-54 years. 18.8% of specimens were positive for specific type of cervicitis, and the most common pathogens were trichomonas, kokkobacteria, *Gardnerella vaginalis* (the most common) and *Candida albicans*. The findings agree with the published literature. Finally, only 8.2% of specimens had findings consistent with HPV infection.

Keywords: uterine cervix; inflammation; cervicitis; microbial flora; Pap test

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

Το μικροβίωμα είναι το άθροισμα των μικροοργανισμών (βακτήρια κυρίως, ιοί και μύκητες) που βρίσκονται σε ένα περιβάλλον. Στον άνθρωπο βρίσκονται τόσο στο δέρμα όσο και στους βλεννογόνους. Τα περισσότερα άτομα μοιράζονται ένα κοινό βασικό μικροβίωμα, που αυθαιρέτως χαρακτηρίζεται ως τα είδη που βρίσκονται σε ένα συγκεκριμένο σημείο στο 95% ή περισσότερο του συνόλου των ατόμων. Ο μεγαλύτερος αριθμός των κοινών ειδών βρίσκονται στο στόμα, ακολουθεί η μύτη, το έντερο και το δέρμα, ενώ τα λιγότερο κοινά είδη βρίσκονται στον κόλπο. Επιπλέον, ο μικρός αριθμός των ειδών που αποτελούν το βασικό μικροβίωμα είναι τα πολυπληθέστερα, αντιπροσωπεύοντας την πλειονότητα του συνολικού πληθυσμού, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό (δευτερογενές μικροβίωμα) αποτελείται από μικρό αριθμό πολλών ειδών που μπορεί να μην είναι ευρέως κοινά μεταξύ των ατόμων (Cho and Blaser, 2012).

Επομένως, η φυσιολογική χλωρίδα ενός συγκεκριμένου σημείου του σώματος αποτελείται από μία μοναδική κοινωνία βασικού και δευτεροταγούς μικροβιώματος που εξελίχθηκε μέσω της συμβιωτικής σχέσης με το ξενιστή και παρέχει απαραίτητες μεταβολικές λειτουργίες, ενεργοποιώντας τη φυσική ανοσία και αποτρέποντας τον αποικισμό από ανεπιθύμητα παθογόνα. Οι εν λόγω λειτουργίες αποδίδονται στα γονίδια ή στα προϊόντα των γονιδίων των μικροβίων (RNA και πρωτεΐνες) και όχι απαραίτητα σε συγκεκριμένα είδη μικροβίων (Lloyd-Price et al., 2016). Η ικανότητα ανοχής στην ένδεια οξυγόνου ή έλλειψης του βέλτιστου pH και της συγκέντρωσης αλάτων, καθώς και η απομάκρυνση απαραίτητων ανόργανων στοιχείων και η συγκομιδή και ο μεταβολισμός των διαθέσιμων θρεπτικών συστατικών, προσδιορίζει τον αριθμό και τη φύση των ειδών που κατοικούν σε ένα σημείο του σώματος.

Μέχρι τη στιγμή της γέννησής του, το ανθρώπινο έμβρυο ζει σε ένα προστατευμένο και για το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα αποστειρωμένο περιβάλλον. Εντούτοις, αυτό αλλάζει ταχέως όταν το νεογνό εκτίθεται σε βακτήρια, μύκητες και ιούς από τη μητέρα, και από άλλες στενές επαφές καθώς και το περιβάλλον. Κατά τη διάρκεια των επόμενων χρόνων της ζωής, κοινωνίες οργανισμών (μικροβιοτικός πληθυσμός ή φυσιολογική χλωρίδα) σχηματίζονται στην επιφάνεια του δέρματος, στους ρόθωνες, στη στοματική κοιλότητα και στο ουροποιογεννητικό σύστημα. Οι τρέχουσες γνώσεις μας για το μικροβίωμα έχουν τις ρίζες τους στην επιτυχημένη ολοκλήρωση του Προγράμματος του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Human Genome Project).

Το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Μικροβιώματος ήταν μια 5 ετής πολυεθνική μελέτη για την ανάλυση της γενετικής σύνθεσης του μικροβιακού πληθυσμού που ζει μέσα και επάνω σε υγιείς ενήλικες (μικροβίωμα) (Gevers et al., 2012; Murray, 2013).

Η σύσταση του μικροβιώματος χαρακτηρίζεται από έντονη ποικιλομορφία. Οι μύκητες ανήκουν, κυρίως, στα φύλα *Basidiomycota* και *Ascomycota* και συγκεκριμένα, έχουν εντοπιστεί γένη *Malassezia*, *Climacocystis*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Galactomyces*, *Saccharomyces*, *Beauveria*, *Candida*, *Cladosporium* και *Isaria*. Στα πρώτιστα έχουν εντοπιστεί τα φύλα *Heterokonta* και τα γένη *Blastocystis* και στα πρωτόζωα, τα *Excavata*, όπως τα φύλα *Metamonada* και το γένος *Dientamoeba* (Gouba et al., 2013).

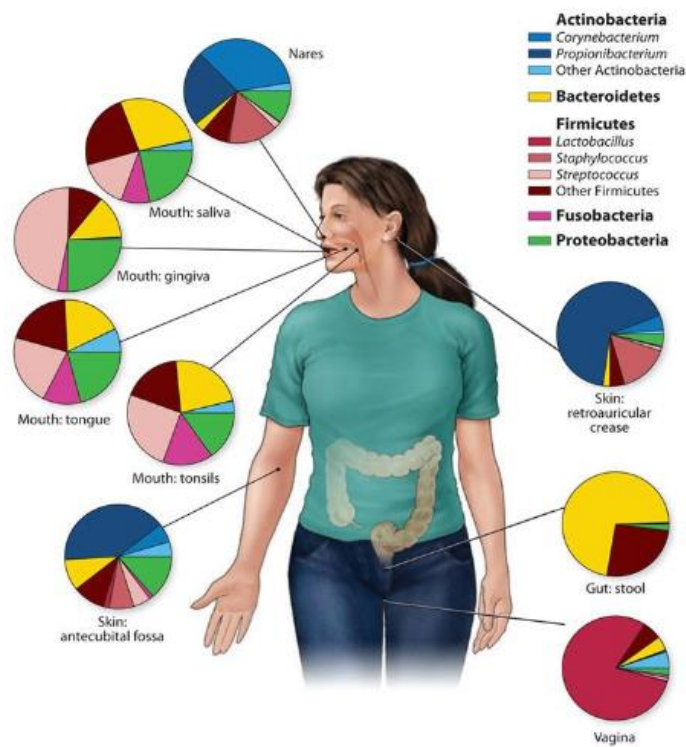
Την πλειονότητα του πληθυσμού μικροοργανισμών στον άνθρωπο αποτελούν τα βακτήρια, τα οποία είναι και τα πιο μελετημένα, αν και εμφανίζουν μεγάλη ποικιλότητα (περίπου 500 διαφορετικά είδη ανά άτομο) (Εικόνα 1). Τα κυριότερα είδη βακτηρίων είναι τα gram-αρνητικά *Bacteroidetes*, με τα γένη *Bacteroides* και *Prevotella* και τα gram-θετικά *Firmicutes*, με τα γένη *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Dorea*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Veillonella* και *Enterococcus*. Σε μικρότερο ποσοστό υπάρχουν τα *Actinobacteria*, στα οποία ανήκουν τα *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Eggerthella*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Actinomyces* και *Rothia*. Από τα *Proteobacteria*, έχουν εντοπιστεί τα *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Neisseria* και *Moraxella* και από τα *Fusobacteria*, τα *Fusobacterium* (Bäckhed et al., 2005).

Σημαντικό τμήμα του μικροβιακού φορτίου του ανθρώπου αποτελεί το ιϊκό μικροβίωμα (virome). Το ιϊκό μικροβίωμα, περιλαμβάνει ποικιλία ιών, την πλειοψηφία των οποίων αποτελούν οι βακτηριοφάγοι. Οι ιοί εντοπίζονται με διαφορετική ιϊκή σύσταση στο παχύ έντερο, τη στοματική κοιλότητα, τον κόλπο και την επιδερμίδα του ανθρώπινου οργανισμού.

Η πλειονότητα των ιών που έχουν εντοπιστεί ανήκουν στην ομάδα των ιών με δίκλωνο DNA, όπως οι οικογένειες *Phycodnaviridae*, *Asfarviridae*, *Iridoviridae*, *Mimiviridae*, *Adenoviridae*, *Nimaviridae*, *Baculoviridae*, *Nudiviridae*, *Marseilleviridae*, *Malacoherpersviridae*, *Polydnaviridae*, *Herpersviridae* και *Papillomaviridae*. Ακόμη, έχουν εντοπιστεί ορισμένες οικογένειες ιών που ανήκουν στην ομάδα με μονόκλωνο DNA, όπως *Geminiviridae*, *Anelloviridae*, *Parvoviridae*, *Circoviridae*, *Nanoviridae* και *Poxviridae*. Στο παχύ έντερο υπάρχουν περίπου 108-109 ιϊκές μορφές με κυρίαρχες τις οικογένειες *Mimiviridae*, *Poxviridae*,

Adenoviridae, *Anelloviridae* και *Circoviridae* και ειδικά στους φάγους, οι οικογένειες *Podoviridae*, *Siphoviridae* και *Myoviridae* (Manrique et al., 2016).

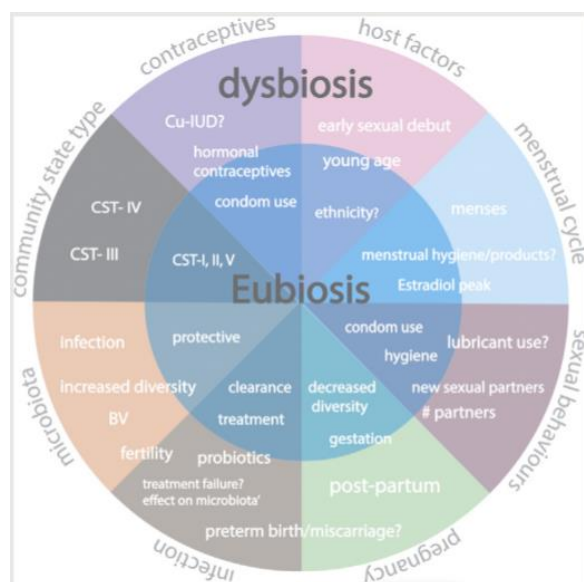
Στον κόλπο, στην επιδερμίδα και τη στοματική κοιλότητα έχουν εντοπιστεί, κυρίως, ιοί των οικογενειών *Papillomaviridae*, *Herpesviridae*, *Polydnaviridae*, *Alloherpersviridae*, *Ascoviridae* και *Polyomaviridae* και φάγοι των οικογενειών *Myoviridae* και *Siphoviridae* (Rampelli et al., 2016). Τέλος, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, οι ιοί που εντοπίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στο αίμα υγιών ανθρώπων είναι οι ερπητοϊοί HHV 7, HHV4, HHV6A και HHV6B και οι μεταδιδόμενοι με μετάγγιση ιοί TTV και TLMV (Moustafa et al., 2017).



Εικόνα 1. Ταξινόμηση των βακτηρίων του ανθρώπινου μικροβιώματος με βάση το φύλο και το γένος (NIH Human Microbiome Project).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Η σύνθεση του μικροβιώματος επηρεάζεται από την ηλικία, τον τρόπο ζωής, την προσωπική υγιεινή, τη διατροφή, την πρόσληψη νερού, τα φάρμακα (αντιβιοτικά) και την έκθεση σε τοξίνες του περιβάλλοντος. Η πόση νερού από πηγή έναντι χλωριωμένου νερού της πόλης ή διατροφή που αποτελείται από περισσότερες ή λιγότερες φυτικές ίνες, σάκχαρα ή λίπη μπορεί να προκαλέσει την επιλογή διαφορετικών βακτηρίων του εντέρου σύμφωνα με την ικανότητά τους να χρησιμοποιούν τα απαραίτητα μέταλλα και θρεπτικά συστατικά. Η αλλαγή του περιβάλλοντος λόγω τροφίμων ή φαρμάκων μπορεί επίσης να τροποποιήσει το μικροβίωμα. Οι αλλαγές αυτές είναι αποδεκτές εφόσον το βασικό μικροβίωμα και οι κρίσιμες λειτουργικές ιδιότητες του διατηρούνται, αλλά μπορεί να οδηγήσουν σε λοίμωξη αν οι λειτουργίες αυτές χαθούν. Συγκεκριμένα, η διατάραξη της φυσιολογικής μικροχλωρίδας (δυσβίωση) μπορεί να οδηγήσει σε λοιμώδη νόσο λόγω εξάλειψης των οργανισμών που είναι απαραίτητοι ή λόγω ελεύθερου χώρου για την ανάπτυξη ακατάλληλων βακτηρίων (Fujimura et al., 2010).



Εικόνα 2. Παράγοντες που οδηγούν ή σχετίζονται με δυσβίωση ή ευβίωση στο κολπικό μικροβίωμα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Από Kroon et al., 2018).

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Το μικροβίωμα του κόλπου συμβάλλει στην άμυνα του οργανισμού και τη διατήρηση του pH. Οι κύριες λειτουργίες του μικροβιώματος του αναπαραγωγικού συστήματος είναι επίσης η διαμεμβρανική μεταφορά και ο μεταβολισμός των αμινοξέων και των υδατανθράκων (Collado et al., 2016).

Στο αναπαραγωγικό σύστημα έχει μελετηθεί, κυρίως, ο κόλπος, όπου κυριαρχούν βακτήρια του φύλου Firmicutes (Gilbert et al., 2018; Ceccarani et al., 2019). Δείγματα από κοόρτες εγκύων δείχνουν αύξηση στη σχετική αφθονία του φύλου Firmicutes από το πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των Firmicutes αποτελούν τέσσερα είδη βακτηρίων του γένους Lactobacillus, δηλαδή τα *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners* και *Lactobacillus jensenii* (Ma et al., 2012; Dehon et al., 2016) και σε μικρότερο ποσοστό τα *Megasphaera*. Από τα Actinobacteria έχουν ανιχνευθεί τα *Atopobium vaginae* και *Gardnerella vaginalis*, από τα Bacteroidetes, τα *Prevotella bivia* και από τα Fusobacteria, τα *Leptotrichia*. Οι ιοί ανήκουν, κυρίως, στην οικογένεια Papillomaviridae όπως HPV-16, HPV-18 και HPV-45. Γυναίκες με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από τον HPV, καθώς και καρκίνο τραχήλου της μήτρας (Reimers et al., 2016).

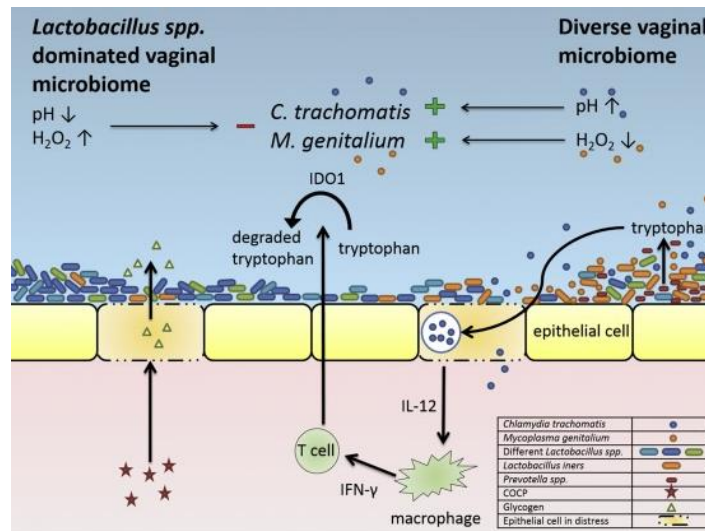
Η σύσταση του μικροβιώματος του πλακούντα και του αμνιακού υγρού διαφέρει. Σε αυτά εντοπίστηκαν σε μεγάλο ποσοστό βακτήρια *Escherichia*, *Shigella* και *Enterobacter* της οικογένειας Enterobacteriaceae και του φύλου Proteobacteria και ακόμη τα *Propionibacterium* της οικογένειας Propionibacteriaceae και του φύλου Actinobacteria.

Φυσιολογικά, ο κολπικός θόλος περιέχει μίγμα τόσο αερόβιων όσο και αναερόβιων βακτηρίων, με σημαντικότερα τους Γαλακτοβάκιλλους (Gram (+) ράβδοι), που συμβάλλουν (με την παραγωγή γαλακτικού οξέος και υπεροξειδίου του υδρογόνου-H₂O₂) στη διατήρηση του όξινου περιβάλλοντος, συνήθως pH ~4,5. Αρκετοί μηχανισμοί υποστηρίζουν την προστασία που ασκούν οι γαλακτοβάκιλλοι: ανταγωνισμός για θρεπτικά συστατικά και προσκόλληση στους ιστούς, μείωση του κολπικού pH, διαμόρφωση της ανοσίας και παραγωγή βιοδραστικών ενώσεων (Valenti et al., 2018). Μεταξύ των βιοδραστικών παραγόντων του τραχηλικού κολπικού βλεννογόνου, αξίζει να αναφερθεί η λακτοφερίνη, μια πολυλειτουργική

κατιονική γλυκοπρωτεΐνη που δεσμεύει σίδηρο, με αντιβακτηριακές, αντιμυκητιασικές, αντιϊκές και αντιπαρασιτικές δράσεις, η οποία πρόσφατα εμφανίστηκε ως ένας σημαντικός ρυθμιστής της φλεγμονής (Valenti et al., 2018).

Οι Γαλακτοβακίλλοι αποτελούν ένα μηχανικό φραγμό στην εισβολή μικροβίων όπως τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα *C. trachomatis* και *M. genitalium* (Boskey et al., 1999) που ανευρίσκονται σε υψηλά ποσοστά σε περίπτωση μιας βακτηριακής κολπίτιδας (BV) (Εικόνα 3). Έχει δειχθεί ότι η λακτοφερίνη αυξάνεται έντονα στο βλεννογόνο των κατώτερων γυναικείων γεννητικών οδών που έχουν μολυνθεί από *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* και *Trichomonas vaginalis*. Στην κολπική δυσβίωση που χαρακτηρίζεται από χαμηλές ποσότητες κολπικών γαλακτοβακίλλων και αυξημένων επιπέδων ενδογενών αναερόβιων βακτηριδίων, η αύξηση της λακτοφερίνης θα μπορούσε να λειτουργήσει ως ανοσοδιαμορφωτής αναλαμβάνοντας τον ρόλο που διαδραματίζει συνήθως το υγιές μικροβίωμα στον κολπικό βλεννογόνο (Valenti et al., 2018).

Η βακτηριακή κολπίτιδα (BV) χαρακτηρίζεται από ένα διαφορετικό μικροβίωμα με διαφορετικά τα κυρίαρχα βακτήρια όπως το *G. vaginalis* (Onderdonk et al., 2016). Γενικά, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του κολπικού μικροβιώματος μεταξύ γυναικών με BV. Συγκεκριμένα, ο πληθυσμός του *M. hominis* συσχετίστηκε περισσότερο με BV στις Ευρωπαϊκές γυναίκες (Fettweis et al., 2014a), ενώ δεν υπήρχε σαφής συσχέτιση σε γυναίκες της Αφρικής. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι στη BV κυριαρχεί το είδος *L. Iners*, το οποίο δημιουργεί ένα «φιλόξενο» περιβάλλον για την εισβολή των *C. trachomatis* και *M. genitalium* (Borgdorff et al., 2014; Vitali et al., 2015; van der Veer et al., 2016; van Houdt et al., 2017). Μια εξήγηση για το φαινόμενο αυτό αποτελεί ότι τα *L. iners* παράγουν λιγότερο H₂O₂ και μικρότερη ποσότητα γαλακτικού οξέος σε σύγκριση με άλλα του *Lactobacilli* spp. (Antonio et al., 1999a; Witkin et al., 2013; Molenaar et al., 2018).

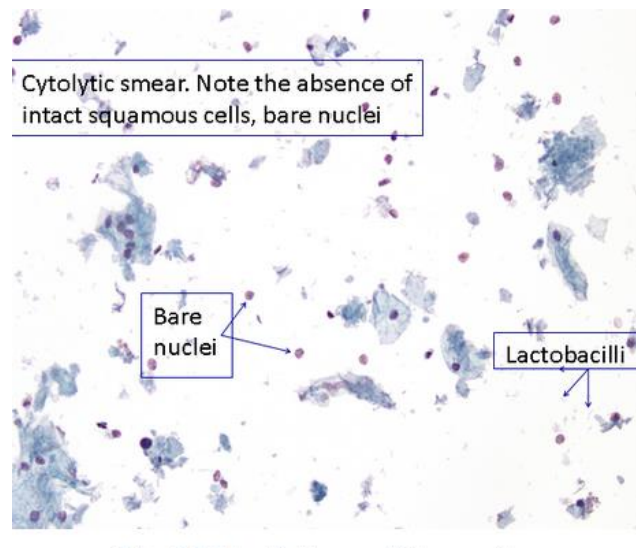


Εικόνα 3. Το κολπικό μικροβίωμα σε φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες (BV) (Από Molenaar et al., 2018).

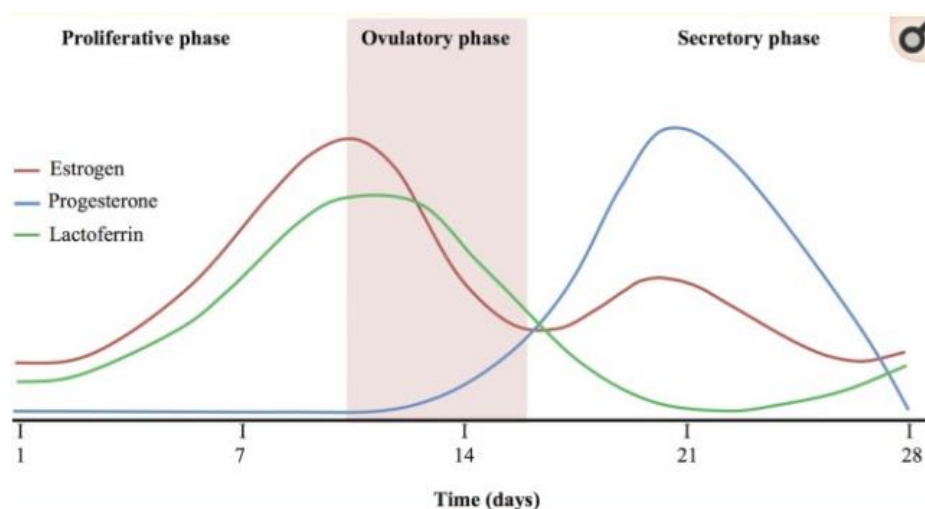
Σε γενικές γραμμές, το κολπικό μικροβίωμα δεν είναι στατικό, αλλά μάλλον ένα δυναμικό σύστημα. Κάθε γυναίκα είναι μοναδική με ένα ξεχωριστό κολπικό μικροβίωμα. Ως εκ τούτου, μια σειρά παραγόντων συμβάλλουν στη δυναμική του κολπικού μικροβιώματος καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής των γυναικών (Εικόνα 2). Ένας σημαντικός παράγοντας είναι η ορμονική ομοίωση. Οι Γαλακτοβάκιλλοι (Εικόνα 4) και η λακτοφερίνη βρίσκονται σε μεγάλο βαθμό υπό την επίδραση γυναικείων ορμονών και της παραγωγής διαφόρων παρακρινών κυτοκινών (Εικόνα 5). Η από του στόματος ορμονική αντισύλληψη φαίνεται να επηρεάζει το κολπικό περιβάλλον και θα μπορούσε να επηρεάσει τη διαδικασία μόλυνσης των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων.

Μεγάλες διαφορές ανευρίσκονται στο μικροβίωμα γυναικών διαφορετικών εθνοτήτων (Εικόνα 6) (Ravel et al., 2011). Γενικότερα, οι Αφροαμερικανές γυναίκες έχουν ένα κολπικό μικροβίωμα που μοιάζει περισσότερο με αυτό στη BV. Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης BV μεταξύ των γυναικών της Αφρικής και της Αμερικής ισοδυναμεί με τον αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και μερικές φορές συνάγεται η σχέση αιτίου-αποτελέσματος (Huang et al., 2014). Επομένως, δεν μπορεί να προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι το κολπικό μικροβίωμα μίας υγιούς γυναίκας κυριαρχείται από τον *G. vaginalis* (Huang et al., 2014). Αξιοσημείωτη είναι η διαφορά στη σύνθεση του κολπικού μικροβιώματος μεταξύ των γυναικών της Αφρικής και της

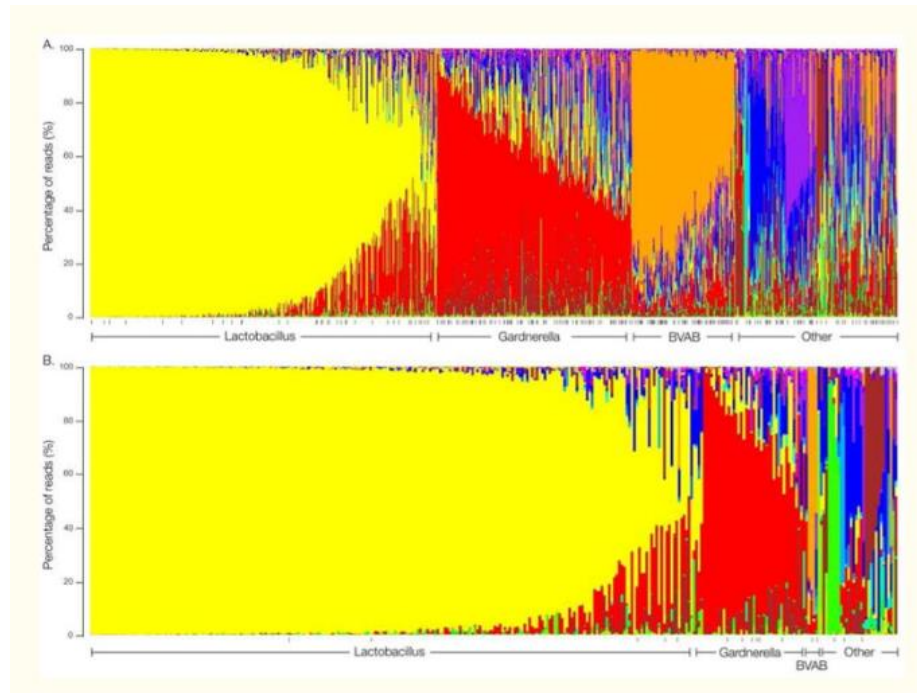
Ευρώπης (Fettweis et al., 2014a). Οι υγιείς Αφρικανικές γυναίκες είναι πιο πιθανό να έχουν μικροβίωμα κυριαρχούμενο από *L. Iners*, ενώ οι υγιείς Ευρωπαϊκές γυναίκες από *L. crispatus* (Anukam et al., 2006; Fettweis et al., 2014a). Αυτή η ασυμφωνία θα μπορούσε να αποδοθεί στους πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν το κολπικό μικροβίωμα (όπως πρακτικές υγιεινής). Μάλιστα, οι γυναίκες με επικρατούν το *L. crispatus* είχαν χαμηλότερα επίπεδα κυτοκινών στα γεννητικά όργανα και επομένως μειωμένο κίνδυνο μόλυνσης και μετάδοσης HIV (Dabee et al., 2019).



Εικόνα 4. ΠΑΠ-Τεστ στο οποίο απεικονίζονται γαλακτοβάκιλλοι (Από wileyonlinelibrary.com).



Εικόνα 5. Μια σχηματική αναπαράσταση του *Lactobacillus* spp. και ισορροπία λακτοφερίνης κατά τη διάρκεια του αναπαραγωγικού κύκλου (Από Valenti et al., 2018).



Εικόνα 6. Μικροβιακό προφίλ σε γυναίκες ευρωπαϊκής/αφροαμερικανής καταγωγής. Μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης BV στις Αφροαμερικανές γυναίκες (Από Fettweis et al., 2014a).

Τα αντιβιοτικά είναι επίσης γνωστό ότι επηρεάζουν το κολπικό μικροβίωμα. Κατά τη χρήση αντιβιοτικών μειώνεται αισθητά ο πληθυσμός των *Lactobacilli* (Santiago et al., 2011). Τέλος, είναι σαφές ότι η εγκυμοσύνη επηρεάζει το μικροβίωμα (Aagaard et al., 2012). Το μικροβίωμα των εγκύων γυναικών είναι πιο σταθερό και πιο συχνά κυριαρχούμενο από *Lactobacillus* spp. (Romero et al., 2014). Στο ερώτημα αν η εμμηνόρροια επηρεάζει τη σύνθεση του μικροβιώματος, παραμένει αναπάντητο. Υπήρξαν πολλές μελέτες που διερεύνησαν τη σύνθεση του κολπικού μικροβιώματος κατά την εμμηνόρροια, αλλά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση μεταξύ τους. Το ένα δηλώνει ότι το μικροβίωμα παραμένει σταθερό (Santiago et al., 2011), ενώ τα άλλα αναφέρουν μικρές διακυμάνσεις. Οι Gajer et al. έδειξαν ότι η έμμηνος ρύση επηρεάζει το μικροβίωμα σε ορισμένες περιπτώσεις και οι συγγραφείς προτείνουν ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε γονιδιωματική ετερογένεια στην κυριαρχία των

Lactobacillus spp. (Gajer et al., 2012). Συγκεκριμένα, στην εκκριτική φάση του έμμηνου κύκλου και στην κύηση, οι βάκιλλοι συνδέονται με κυτταρόλυση. Κλινικά αυτό συνδέεται με την εμφάνιση άοσμου λευκωπού/διαυγούς εκκρίματος.

Τέλος, οι διακυμάνσεις των ορμονικών επιπέδων κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης κατάστασης επιφέρουν επίσης σημαντικές αλλαγές στο κολπικό μικροβιακό οικοσύστημα (Εικόνα 7) (Vitali et al., 2017). Τα κολπικά μικροβιώματα των γυναικών πριν και μετά την εμμηνόπαυση παρατηρούνται ότι έχουν υψηλότερη σχετική αφθονία του φύλου Firmicutes σε σύγκριση με τα δείγματα σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες στα οποία κυριαρχούν τα φύλα Proteobacteria, Bacteroidetes και Actinobacteria.

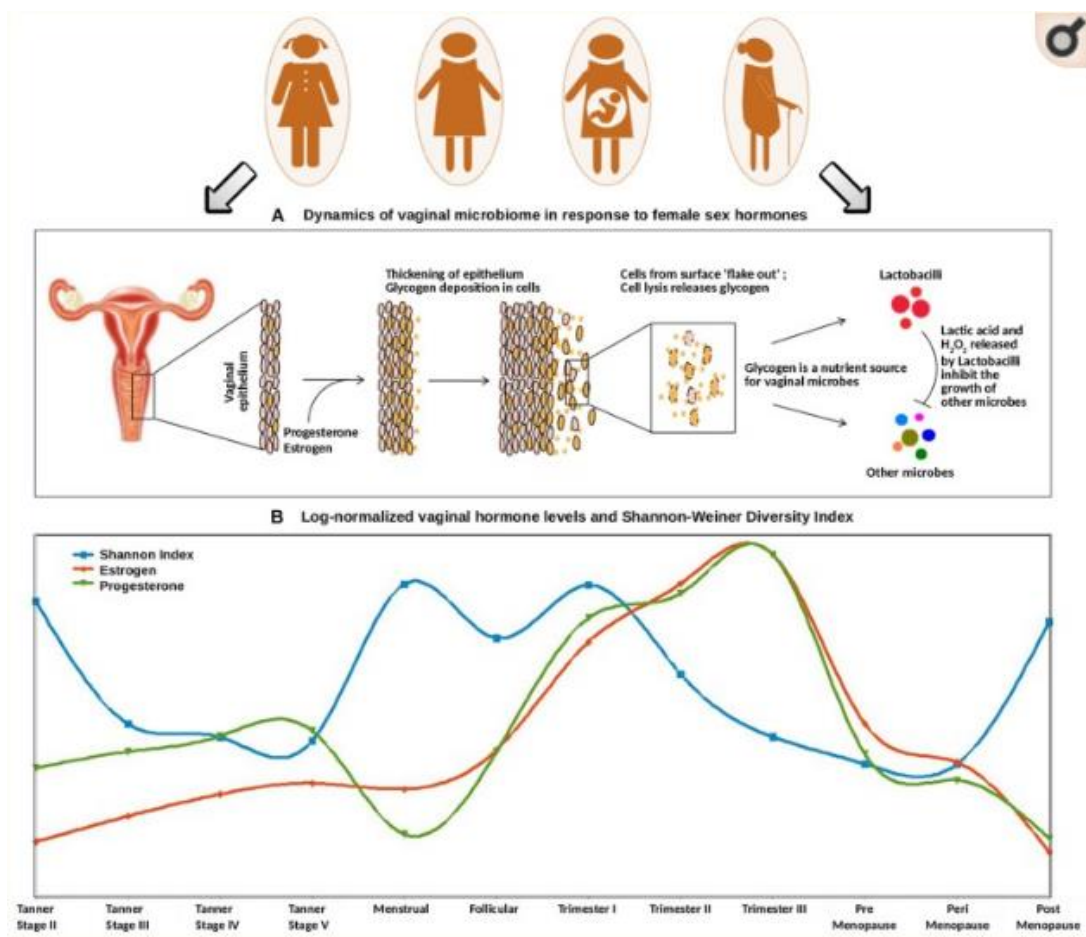
Η διαταραχή του κολπικού μικροβιώματος σχετίζεται ισχυρά με τα κολπικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Είναι γνωστό ότι τα κολπικά μικροβιώματα έχουν ιδιαίτερη σημασία για τις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες και μπορεί να έχουν βαθιά επίδραση στην κολπική ατροφία, την κολπική ξηρότητα, τη σεξουαλική υγεία και τη συνολική ποιότητα ζωής. Ο πληθυσμός των γαλακτοβακίλλων σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες μειώνεται αισθητά αποκρινόμενος στα μειωμένα επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων. Επιπλέον, περιγράφονται οι σχετικοί μετασχηματισμοί στα μικροανατομικά χαρακτηριστικά του κολπικού επιθηλίου που μπορούν να οδηγήσουν σε κολπικά συμπτώματα που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η ορμονοθεραπεία μπορεί να αποκαταστήσει τους κολπικούς γαλακτοβακίλλους μετά την εμμηνόπαυση.

ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η φλεγμονή είναι η δυναμική διαδικασία μέσω της οποίας οι ζώντες ιστοί αντιδρούν σε βλάβη προκαλούμενη από έναν βλαπτικό παράγοντα (Weiss, 2008; Medzhitov, 2008). Αφορά ιδιαίτερα στους αγγειακούς και συνδετικούς ιστούς. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να βλάψουν τα κύτταρα μεταξύ των οποίων φυσικοί (θερμότητα/κρύο, ακτινοβολία, τραυματισμός), μολυσματικοί (βακτήρια, ιοί, παράσιτα), χημικοί παράγοντες (απλές χημικές ουσίες, οργανικά δηλητήρια) καθώς και ανοσολογικοί (Medzhitov, 2008).

Ανεξάρτητα από το είδος του βλαπτικού παράγοντα και την εντόπιση της βλάβης, η φλεγμονώδης αντίδραση είναι πάντοτε στερεότυπα ίδια, η έντασή της όμως και ο βαθμός της ιστικής βλάβης είναι σε κάθε περίπτωση διαφορετικά. Η φυσική πορεία της φλεγμονής περιλαμβάνει την κυτταρική ή ιστική βλάβη, τις αγγειακές και εξιδρωματικές αλλοιώσεις, την αποδρομή και τέλος, την επανόρθωση των κατεστραμμένων ιστικών στοιχείων.

Η φλεγμονή, στα αρχικά της στάδια που εκδηλώνεται ταχέως και διαρκεί μικρό χρονικό διάστημα (από λίγες ώρες έως λίγες ημέρες), είναι γνωστή ως οξεία φλεγμονώδης αντίδραση. Όπου η διαδικασία παρατείνεται, η φλεγμονή μπορεί να είναι υποξεία ή χρόνια (Weiss, 2008).



Εικόνα 7. A: Δυναμική κολπικού μικροβιώματος σε απάντηση στις γυναικείες ορμόνες, οιστογόνα και προγεστερόνη B: Επίπεδα φυσιολογικών επιπέδων των κολπικών ορμονών και

του δείκτη ποικιλίας Shannon-Weiner στο κοιλιακό μικροβίωμα σε όλα τα στάδια αναπαραγωγής και μετά την αναπαραγωγή των γυναικών (Από Kaur et al., 2020).

Οξεία φλεγμονή

Η οξεία φλεγμονή αποκαλείται συνήθως με την κατάληξη -ιτιδα (-ιτις), η οποία ακολουθεί το όνομα του ιστού ή του οργάνου που έχει προσβληθεί. Τα κλασικά συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται μια οξεία φλεγμονή είναι:

- Ερυθρότητα
- Θερμότητα
- Οίδημα
- Πόνος
- Λειτουργική διαταραχή

Αυτά τα γενικά συμπτώματα εξηγούνται από τις μεταβολές που εμφανίζονται σε μικροσκοπικό επίπεδο. Τα βασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα είναι:

- Υπεραιμία
- Εξίδρωση υγρών
- Μετανάστευση λευκοκυττάρων

Η υπεραιμία συνδέεται με τις γνωστές αγγειακές μεταβολές (αγγειοσύσπαση, αγγειοδιαστολή, αρτηριακή διάταση, περιφεροποίηση) και τελικά εξηγεί τις κλασικές ενδείξεις της ερυθρότητας και της θερμότητας. Το εξίδρωμα είναι η αυξημένη έξοδος του υγρού που είναι πλούσιο σε πρωτεΐνες μέσω των αγγειακών τοιχωμάτων στο διάμεσο ιστό. Μετά το φαινόμενο της περιφεροποίησης, ακολουθεί η προσκόλληση των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο των αγγείων. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα και τα μεγάλα μονοκύτταρα περνούν μεταξύ των ενδοθηλιακών συνδέσεων των κυττάρων με αμοιβαδοειδή κίνηση, μέσω των αγγειακών τοιχωμάτων στους ιστούς. Σε αυτή τη διαδικασία ενεργοποιούνται τα ουδετερόφιλα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και εκφράζουν τα μόρια προσκόλλησης των κυττάρων σελεκτίνες και έπειτα ιντεγκρίνες (Nathan, 2006). Στο κυτταρικό εξίδρωμα, στην αρχή επικρατούν τα

πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, ενώ αργότερα τα μεγάλα μονοκύτταρα. Τα τελευταία, όταν εξέρχονται στους ιστούς μετατρέπονται στα γνωστά μακροφάγα. Η αρχική περιφεροποίηση των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων ενισχύεται με την επιβράδυνση της ροής του αίματος και την αυξημένη συγκολλητικότητα της ενδοθηλιακής επιφάνειας.

Μετά τη διαπίδυση του αγγειακού τοιχώματος, η κίνηση των λευκοκυττάρων ελέγχεται από τη χημειοταξία. Το κύτταρο κινείται προς μια αυξημένη συγκέντρωση ενός χημειοτακτικού παράγοντα (μέρη του συμπληρώματος, λευκοτριένια, βακτηριακές τοξίνες, κυτοκίνες, ισταμίνη, προσταγλανδίνες). Κατά τη φαγοκυττάρωση, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα προσλαμβάνουν αποτρίμματα και ξένα σωματίδια. Πρόκειται για ένα σημαντικό αμυντικό μηχανισμό ειδικά στις βακτηριακές λοιμώξεις. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την αποδοτικότητα της φαγοκυττάρωσης είναι οι οψωνίνες, μέρη του συστήματος συμπληρώματος και η φυσική κατάσταση του κυτταρικού περιβάλλοντος (Kindt et al., 2007).

Στις συνέπειες της οξείας φλεγμονής συμπεριλαμβάνονται η λύση, η διαπύηση-αποστηματοποίηση, η οργάνωση και η ίνωση. Λύση σημαίνει την πλήρη αποκατάσταση της φυσιολογικής δομής και λειτουργίας των ιστών μετά από επεισόδιο οξείας φλεγμονής. Απαραίτητη προϋπόθεση η απουσία ουσιώδους κυτταρικής ή ιστικής βλάβης. Διαπύηση είναι ο σχηματισμός πύου, ένα μίγμα από ζωντανά νεκροβιωτικά ή και νεκρά ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και βακτήρια καθώς και κυτταρικά υπολείμματα. Το μίγμα αυτό βρίσκεται σε ρευστή κατάσταση λόγω της απελευθέρωσης ενζύμων. Όταν το πύον συσσωρεύεται, διαμορφώνεται ένα απόστημα (Kindt et al., 2007). Ο σχηματισμός πύου μέσα σε κοίλο όργανο ονομάζεται εμπύημα. Οι δυνατές καταλήξεις του αποστήματος είναι οι ακόλουθες:

- Ρήξη στη θέση της μικρότερης αντίστασης και αυτόματα παροχέτευση του πύου προς τα έξω.
- Αν η παροχέτευση είναι ατελής ή το φλενογόνο αίτιο επιμένει, τότε μεταπίπτει σε χρόνια απόστημα με ανάπτυξη συνδετικού ιστού στο τοίχωμα.
- Στην περίπτωση ενός εν τω βάθει αποστήματος, αφενός μπορεί με απορρόφηση των υγρών στοιχείων το πύον να συμπυκνωθεί και αποπιτανωθεί, αφετέρου να δημιουργηθεί ένας συριγγώδης πόρος. Το συρίγγιο είναι μια ανοιχτή δίοδος και από τις δύο άκρες, μέσω των οποίων εγκαθίσταται ανώμαλη επικοινωνία μεταξύ δύο επιφανειών. Το τοίχωμα επενδύεται από κοκκιώδη φλεγμονώδη ιστό. Το τελευταίο αντιστοιχεί στον όρο οργάνωση

με προϋπόθεση την ύπαρξη υπερβολικής εξίδρωσης ή νέκρωσης και δύσπεπτους βλαπτικούς παράγοντες. Κατά την οργάνωση αναπτύσσονται νέα τριχοειδή μέσα στο φλεγμονώδες εξίδρωμα με έντονη παρουσία μακροφάγων και πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών με συνέπεια την ίνωση.

Χρόνια φλεγμονή

Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να ακολουθήσει την οξεία συνήθως πυώδη φλεγμονή εάν δεν απομακρυνθεί ο αιτιολογικός παράγοντας ή να εμφανιστεί πρωτοπαθώς (Weiss, 2008). Σαν χρόνια φλεγμονή θα μπορούσε να οριστεί εκείνη η φλεγμονώδης επεξεργασία στην οποία επικρατούν λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα και η οποία συνοδεύεται συνήθως από ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού και κατ' επέκταση ίνωση. Μπορεί να υπάρχουν και λίγα ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρηνα αλλά τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα είναι σπάνια.

- **Κοκκιωματώδης φλεγμονή**

Ο όρος δίνεται στις μορφές της χρόνιας φλεγμονής κατά τις οποίες τα τροποποιημένα μακροφάγα (επιθηλιοειδή κύτταρα) συσσωρεύονται σε μικρές υποστρόγγυλες ομάδες (οζίδια) που περιβάλλονται από λεμφοκύτταρα. Τα μικρά αυτά συμπλέγματα καλούνται κοκκιώματα που είναι βασική αλλοίωση της φυματίωσης με συνοδό κεντρική τυροειδή νέκρωση (άνοσα κοκκιώματα). Παρόμοια οζίδια αναγνωρίζονται στη σαρκοείδωση, μια σπάνια φλεγμονώδη πάθηση άγνωστης αιτιολογίας που εντοπίζεται ειδικότερα σε λεμφαδένες και στους πνεύμονες, στη νόσο Crohn, μια χρόνια φλεγμονώδη πάθηση που εντοπίζεται στον τελικό ειλέο και το παχύ έντερο και στο κοκκίωμα από “ταλκ” δηλαδή ένα αντιδραστικό κοκκίωμα. Τα επιθηλιοειδή κύτταρα των οζοειδών κοκκιωμάτων είναι τροποποιημένα μακροφάγα, και τα γιγαντοκύτταρα προέρχονται από τα μακροφάγα συνήθως από την κυτταρική συνένωση αλλά περιστασιακά και από πυρηνική διαίρεση χωρίς κυτταροπλασματικό χωρισμό.

Συστηματικές εκδηλώσεις της φλεγμονής

Εκτός από τα τοπικά χαρακτηριστικά της οξείας και χρόνιας φλεγμονής, μια φλεγμονώδης εστία μπορεί να προκαλέσει συστηματικές εκδηλώσεις. Συγκεκριμένα, πυρετός οφειλόμενος στην παραγωγή, από τα πολυμορφοπύρρηνα και τα μακροφάγα, συστηματικά συμπτώματα (ναυτία, κακουχία, ανορεξία), απώλεια βάρους συνήθως σε περιπτώσεις εκτεταμένης χρόνιας φλεγμονής, λόγω αρνητικού ισοζυγίου αζώτου, τοπική ή συστηματική αντιδραστική διόγκωση λεμφαδένων ή και μεγαλοσπληνία, αύξηση της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), αναιμία, αιμόλυση, καταστολή του μυελού των οστών και δευτεροπαθή (αντιδραστική) αμυλοείδωση. Η αναιμία προκαλείται από απώλεια αίματος.

Στις άλλες αιματολογικές αλλοιώσεις αξίζει να αναφερθεί:

- Ουδετεροφιλία, στις πυώδεις φλεγμονές
- Ηωσινοφιλία, στις αλλεργικές και παρασιτικές φλεγμονές
- Λεμφοκυττάρωση, σε χρόνιες φλεγμονές (φυματίωση, ιογενείς λοιμώξεις)
- Μονοκυττάρωση, σε λοιμώδη μονοπυρήνωση και ορισμένες βακτηριακές λοιμώξεις (φυματίωση)

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΘΗΛΕΟΣ

Το γεννητικό σύστημα θήλεος είναι υπεύθυνο για την αναπαραγωγή κατά τη σεξουαλικά ώριμη περίοδο ζωής της γυναίκας, δηλαδή από την έναρξη της ήβης έως την εμμηνόπαυση. Στη γυναίκα, τα γεννητικά όργανα, ανάλογα με το εάν εντοπίζονται πάνω ή κάτω από το πυελικό διάφραγμα και την πυελική περιτονία χαρακτηρίζονται ως εσωτερικά και εξωτερικά γεννητικά όργανα αντίστοιχα (Snell, 2010).

Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα

Τα γεννητικά όργανα της γυναίκας διακρίνονται σε εξωτερικά και εσωτερικά. Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα αποτελούν το εφήβαιο ή όρος της Αφροδίτης, τα μεγάλα χείλη, έσωθεν των

μεγάλων χειλέων τα μικρά χείλη, η κλειτορίδα, ο πρόδομος του κόλπου, οι βολβοί του προδόμου και οι βαρθολίνιοι αδένες με τους παραουρηθραίους αδένες (Εικόνα 8). Όλα μαζί είναι γνωστά με τον όρο αιδοίο (Ιατράκης, 2012). Το δέρμα στα χείλη του αιδοίου περιέχει τριχικούς θυλάκους και σμηγματογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες.

Το εφήβαιο αποτελεί μια τριχωτή λιπώδη περιοχή που καλύπτει την ηβική σύμφυση, τα μεγάλα χείλη στρογγυλές πτυχές λιπώδους ιστού, ενώ τα μικρά χείλη, μικρότερες ροδόχροες, ερυθρωπές πτυχές που εκτείνονται προς τα εμπρός για να σχηματίσουν την ακροποσθία.

Ο όρος περίνεο αναφέρεται στους ιστούς που βρίσκονται μεταξύ του κόλπου και του πρωκτού. Το στόμιο της ουρήθρας ανοίγει στον πρόδομο, μεταξύ του κόλπου και της κλειτορίδας. Η κλειτορίδα είναι στυτικός ιστός, αντίστοιχος στους άρρενες με το πέος και αποτελείται από σώμα και βάλανο και τα δύο σκέλη. Η βάλανος της κλειτορίδας διαθέτει πολλαπλές εξειδικευμένες νευρικές απολήξεις για τη σεξουαλική διέγερση.

Στον πρόδομο του κόλπου ανευρίσκονται και οι βολβοί του προδόμου, οι οποίοι είναι ανάλογοι με τα σηραγγώδη σώματα της ουρήθρας του άνδρα, και περιέχουν πυκνά φλεβικά δίκτυα, τα οποία προκαλούν διόγκωση των βολβών κατά τη σεξουαλική επαφή. Στην παρακείμενη περιοχή εντοπίζονται και οι βαρθολίνιοι αδένες. Πρόκειται για μικρού μεγέθους στρογγυλούς αδένες στα πλάγια του κατώτερου στομίου του κόλπου, κάτω από το πίσω μέρος των μικρών χειλέων. Οι αδένες αυτοί είναι υπεύθυνοι να εκκρίνουν βλέννη για την ύγρανση του κόλπου κατά τη συνουσία. Τέλος, οι παραουρηθραίοι αδένες εκβάλλουν στο στόμιο της ουρήθρας, ενώ οι μεγαλύτεροι από αυτούς τους αδένες, οι αδένες του Skene εκβάλλουν στον πρόδομο του κόλπου (Snell, 2010).

Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα

Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα της γυναίκας περιλαμβάνουν τις ωοθήκες, τις σάλπιγγες, τη μήτρα, τον τράχηλο της μήτρας και τον κόλπο ή κολεό (Εικόνα 9). Οι ωοθήκες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος είναι οι γεννητικοί αδένες της γυναίκας. Είναι δύο και βρίσκονται η μία δεξιά και η άλλη αριστερά από τη μήτρα συνδεδεμένες με τις σάλπιγγες. Κατά την εξέταση της πυέλου οι ωοθήκες είναι ψηλαφητές μόλις στις μισές γυναίκες

αναπαραγωγικής ηλικίας. Έχουν αναπαραγωγική αλλά και ενδοκρινική λειτουργία. Αναπαραγωγική, διότι είναι υπεύθυνες για την παραγωγή των γεννητικών της κυττάρων, των ωαρίων, και ενδοκρινική, διότι εκκρίνουν ορμόνες που ρυθμίζουν τον εμμηνορρυσιακό κύκλο (οιστρογόνα, προγεστερόνη και τεστοστερόνη), την εναπόθεση λίπους, την ανάπτυξη των μαστών. Η αυξημένη έκκριση ορμονών κατά την εφηβεία ενεργοποιεί την ανάπτυξη της μήτρας και της ενδομητρίου στοιβάδας (Snell, 2010).



Εικόνα 8. Εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος (Από Προκοπάκης, 2020).

Η σάλπιγγα, της οποίας η ουρά έχει σχήμα βεντάλιας, εκτείνεται από κάθε άκρο της μήτρας προς την αντίστοιχη ωοθήκη. Οι σάλπιγγες, δύο στον αριθμό, είναι λεπτοί αγωγοί που ο ρόλος τους είναι να μεταφέρουν τα ωάρια των ωοθηκών στον αυλό τους, με σκοπό να συναντήσουν τα σπερματοζώαρια και να τα γονιμοποιήσουν. Το μήκος τους είναι περίπου 10-12 cm ανάλογα με την ηλικία και την ανατομία κάθε γυναίκας. Φυσιολογικά οι σάλπιγγες είναι αφηλάφητες. Ο όρος εξαρτήματα αναφέρεται στις ωοθήκες, τις σάλπιγγες και τους ιστούς που στηρίζουν αυτές τις δομές.

Σε σχεδόν ορθή γωνία με τον κόλπο βρίσκεται η μήτρα, ένα κοίλο, επιπεδωμένο ινομυώδες όργανο, με σχήμα ανεστραμμένου αχλαδιού και μήκους 6-8 cm. Η μήτρα βρίσκεται μέσα στην

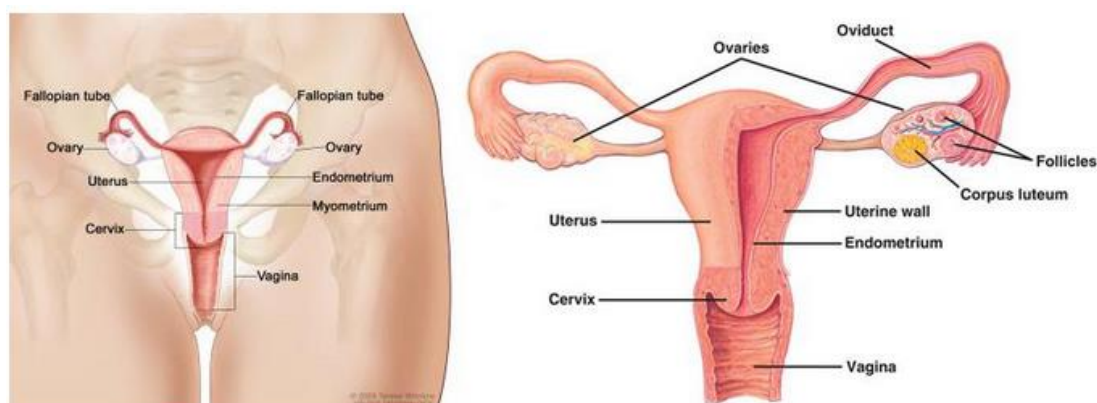
πυελική κοιλότητα ανάμεσα στην ουροδόχο κύστη και το ορθό, μέσα στο οποίο θα εγκατασταθεί και θα αναπτυχθεί το γονιμοποιημένο ωάριο. Η μήτρα έχει δύο μέρη, το σώμα προς τα πάνω και τον τράχηλο προς τα κάτω, που ενώνονται με τον ισθμό. Η κυρτή άνω επιφάνεια της μήτρας ονομάζεται θόλος της μήτρας. Ο θόλος αντιστοιχεί στην πιο στενή μοίρα του σώματος της μήτρας, δηλαδή του του κοίλου και μεγαλύτερου τμήματος της μήτρας. Το άνω τμήμα του σώματος της μήτρας ονομάζεται πυθμένας και από αυτό εκπορεύονται οι στρογγυλοί σύνδεσμοι που καταλήγουν στα μεγάλα χείλη του αιδοίου.

Οι πολυάριθμοι σύνδεσμοι της μήτρας περιλαμβάνουν τους εξής:

- στρογγύλοι σύνδεσμοι
- πλατείς σύνδεσμοι
- ιερομητρικοί σύνδεσμοι
- εγκάρσιοι σύνδεσμοι

Ο τράχηλος είναι το χαμηλότερο τμήμα της μήτρας, ένα μέρος του οποίου εισέρχεται στον κόλπο. Είναι κυλινδρικός και συμμετρικός. Έχει μήκος περίπου 3 cm και διάμετρο 2-2,5 cm. Είναι ινομυώδες όργανο και καλύπτεται από βλέννη.

Τέλος, ο κόλπος είναι ένας κυλινδρικός ινομυώδης σωλήνας μήκους ~8-10 cm, που εκτείνεται προς τα άνω και πίσω, μεταξύ της ουρήθρας και του ορθού και συνδέει τον υμένα με τη μήτρα. Το άνω άκρο του κόλπου περιβάλλει τον τράχηλο της μήτρας έτσι ώστε η κάτω μοίρα του τραχήλου να προβάλλει μέσα στον κόλπο (Ιατράκης, 2012).



Εικόνα 9 . Εσωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος (Από Christopoulos P.).

Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Το κατώτερο στενό τμήμα της μήτρας, ο τράχηλος, προπίπτει στον κόλπο και με αυτό τον τρόπο διαιρείται σε υπερκολπική και ενδοκολπική μοίρα. Η κοιλότητα του τραχήλου, ο τραχηλικός σωλήνας, έχει σχήμα ατρακτοειδές και επικοινωνεί με την κοιλότητα του σώματος της μήτρας με το έσω στόμιο της μήτρας και με την κοιλότητα του κόλπου με το έξω στόμιο της μήτρας. Η κολπική επιφάνεια του τραχήλου, ο εξωτράχηλος φαίνεται εύκολα με τη βοήθεια του ενδοσκοπίου. Το έξω στόμιο του ενδοτραχηλικού σωλήνα ονομάζεται έξω τραχηλικό στόμιο, ενώ το έξω στόμιο που κλινικά δεν είναι ορατό, λέγεται έσω τραχηλικό στόμιο (Snell, 2010).

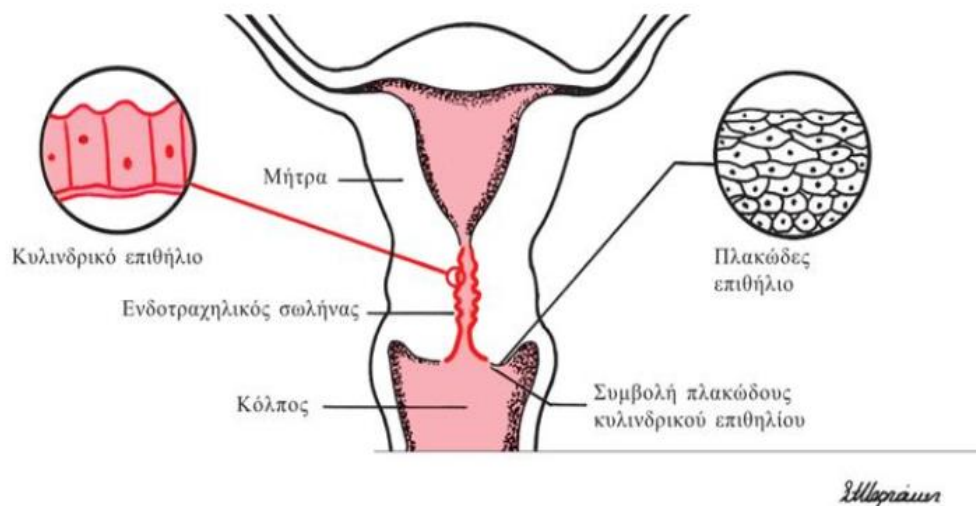
Ιστολογικά, το στρώμα του τραχήλου αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες και ίνες κολλαγόνου των οποίων η αναλογία ποικίλλει με την ηλικία. Στο $\frac{1}{3}$ των γυναικών εντός του στρώματος του ενδοτραχήλου ανευρίσκεται μεσονεφρικός έκτοπος ιστός, που αποτελεί υπολείμματα των μεσονεφρικών πόρων.

Ο ενδοτραχηλικός αυλός, επενδύεται από υψηλό μονόστιβο κυλινδρικό βλεννο-εκκριτικό επιθήλιο του οποίου οι πτυχές και οι εσοχές μέσα στο στρώμα σχηματίζουν σύνθετους αδένες και κρύπτες. Τα κυλινδρικά κύτταρα του ενδοτραχήλου και των αδένων του επίσης περιέχουν οιστρογονικούς υποδοχείς.

Ο εξωτράχηλος επενδύεται από μη κερατινοποιούμενο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, το οποίο στην αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας είναι παχύ και αποτελείται από τη βασική, ενδιάμεση και επιπολής ζώνη. Στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες καθώς και στην παιδική και προεφηβική ηλικία, το πλακώδες επιθήλιο είναι ατροφικό χωρίς ωρίμανση και διαφοροποίηση προς ενδιάμεσα και βασικά κύτταρα, λόγω έλλειψης ορμονικής διέγερσης (Colvin & Abdullatif, 2013).

Η περιοχή όπου συναντώνται το πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου και το κυλινδρικό του ενδοτραχήλου είναι γνωστή ως κυλινδρο-πλακώδης συμβολή (Εικόνα 10). Στην εφηβεία, η ευρεία ταινία από κυλινδρικό επιθήλιο, που περιβάλλει το στόμιο, ονομάζεται εκτρόπιο και σταδιακά αντικαθίσταται από πλακώδες επιθήλιο. Η κυλινδρο-πλακώδης συμβολή μεταφέρεται προς το στόμιο δημιουργώντας τη ζώνη μετάπτωσης. Ως πλακώδης μετάπλαση

του τραχήλου ορίζεται η αντικατάσταση ενός τύπου κυττάρων με άλλο ώριμο τύπο κυττάρων (Αντσακλής, 2008). Από τα εφεδρικά κύτταρα της κυλινδρο-πλακώδους συμβολής αρχίζουν οι διεργασίες της πλακώδους μετάπλασης, των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (CIN) και των καρκινωμάτων του τραχήλου. Διάσπαρτα μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του φυσιολογικού εξωτραχήλου και ενδοτραχήλου μπορεί να βρεθούν ενδοκρινικά κύτταρα. Επιπλέον, μεταξύ των κυττάρων της βασικής στιβάδας του εξωτραχήλου μπορεί να υπάρχουν και λίγα μελανοκύτταρα. Τέλος, έκτοποι ή και μεταπλαστικοί ιστοί, όπως δερματικά εξαρτήματα ή ώριμος χονδρικός ιστός έχουν περιγραφεί στον τράχηλο.



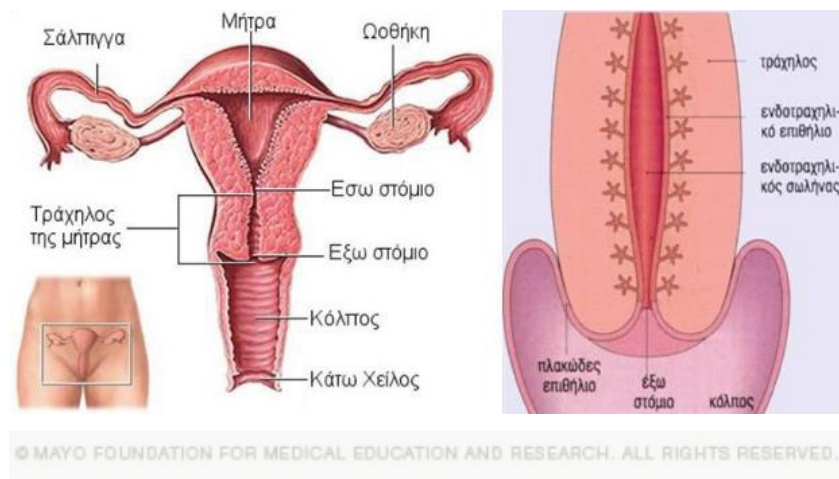
Εικόνα 10. Το τραχηλικό επιθήλιο (Από Μορτάκης, 2013).

Λειτουργία του τραχήλου

Ο τράχηλος της μήτρας πρωταρχικά ενεργεί ως **το φυσικό εμπόδιο** μεταξύ του εξωτερικού περιβάλλοντος (κολπικό κανάλι) και της μήτρας. Τα κύτταρα του ενδοτραχηλικού σωλήνα παράγουν όξινη και ουδέτερη βλέννη που περιέχει ηλεκτρολύτες κυρίως χλωριούχο νάτριο και απλά σάκχαρα (γλυκογόνο-κύτταρα ενδιάμεσης στιβάδας του εξωτραχήλου) σε κολλώδες διάλυμα. Η βλέννη αποτελεί ένα φραγμό στο στόμιο δεσμεύοντας τη διέλευση ξένων παθογόνων μικροοργανισμών από τον κολπικό θόλο εντός της μήτρας. Ανοσοσφαιρίνες, ένζυμα, λευκοκύτταρα και αποφολιωμένα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα δύναται επίσης να

βρεθούν μπλοκαρισμένα εντός της βλέννης δυναμώνοντας περαιτέρω το φραγμό και προσθέτοντας βακτηριδιακή συμμετοχή στη βλέννη (Αντσακλής, 2008).

Ο φραγμός της βλέννης δεν είναι μια σταθερή κατάσταση και οι ορμόνες καθορίζουν τη σύστασή της. Κατά την ωορρηξία, η βλέννη καθίσταται πιο λεπτή και αποτελείται από ένα λεπτό ακυτταρικό δίκτυο ιών, που διευκολύνει τη διέλευση του σπέρματος από τον κόλπο προς τη μήτρα και τελικά προς τις σάλπιγγες, όπου η σύλληψη λαμβάνει χώρα. Κατά την κύηση, η βλέννη καθίσταται παχιά και προστατεύει την ανάπτυξη του εμβρύου σφραγίζοντας τον ενδοτραχηλικό σωλήνα εκ νέου (Εικόνα 11). Κατά τη διάρκεια του τοκετού απαιτείται να διαταθεί ~10 cm σε διάμετρο προκειμένου να διευκολύνει την κάθοδο του εμβρύου εντός του κοιλιακού σωλήνα. Εάν η σύλληψη δε λάβει χώρα, το μυομήτριο του τραχήλου διατάσσεται για να επιτρέψει την έμμηνο ρύση (κατάρρευση του στρώματος του ενδομητρίου). Αυτά τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά του τραχήλου ελέγχονται όλα από τα οιστρογόνα και τη προγεστερόνη (Αντσακλής, 2008).



Εικόνα 11. Ο τράχηλος της μήτρας (Από Μορτάκης, 2013).

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

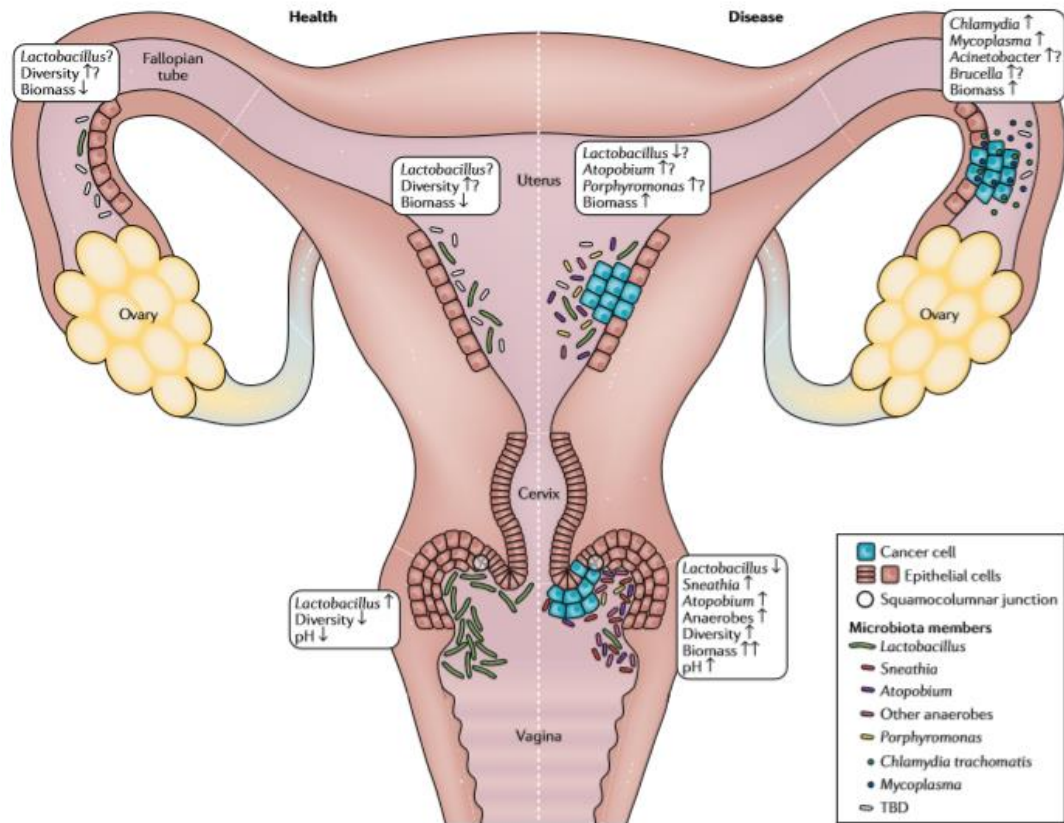
Ο τράχηλος της μήτρας δεδομένου ότι συνιστά το ανώτερο στόμιο του κόλπου δύναται να προσβληθεί από λοιμώξεις με ανιούσα πορεία (ενδομητρίτιδα, σαλπινγίτιδα) οι οποίες

αποδίδονται σε μόλυνση κατά τη σεξουαλική επαφή. Στις φλεγμονώδεις παθήσεις του τραχήλου της μήτρας ανήκουν (Lusk and Konecny, 2008)

- Χρόνια μη ειδική τραχηλίτιδα
- Κοκκιωματώδεις φλεγμονές
- Τριχομοναδική τραχηλίτιδα
- Χλαμυδιακή τραχηλίτιδα
- Γαλακτοβακτηριδιακή ενδοτραχηλίτιδα
- Παρασιτικές φλεγμονές (κυρίως σχιστόσωμα)
- Ακτινομυκητίαση τραχήλου
- Ιογενείς τραχηλίτιδες

Ορισμός - Περιγραφή

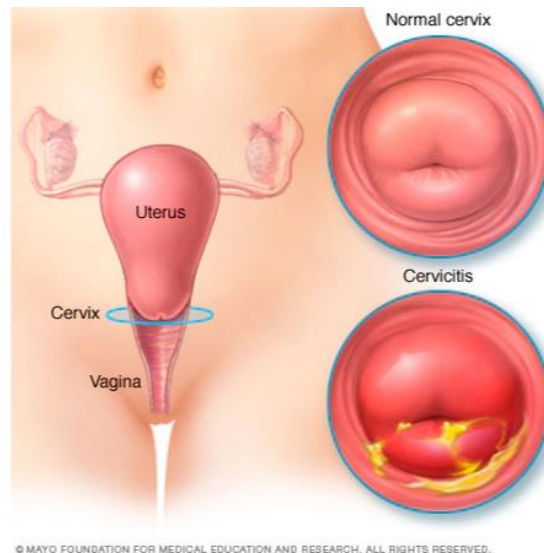
Η λέξη τραχηλίτιδα όπως και όλες οι λέξεις που λήγουν σε -ιτιδα στην ιατρική επιστήμη, σημαίνει μια φλεγμονή, και στην προκειμένη περίπτωση φλεγμονή στον τράχηλο της μήτρας. Η τραχηλίτιδα αναγνωρίστηκε ως σημαντική κλινική οντότητα το έτος 1984 από τους Brunham και συν. (Brunham et al., 1984). Μπορεί να είναι απόρροια λοίμωξης (Εικόνα 12) ή τραυματισμού/ερεθισμού στην περιοχή (Oliveto & Muir, 2016). Αποτελεί μία πολύ συχνή πάθηση στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια (Gilbert & Strachan, 1929; Hester & Middleman, 2019) λόγω ανεπαρκούς θεραπείας ή υποτροπιάζουσας φλεγμονής. Μπορεί να είναι είτε συμπτωματική είτε ασυμπτωματική. Η φλεγμονή μπορεί να αφορά τον ενδοτράχηλο και τα κύτταρα του μονόστιβου κυλινδρικού επιθηλίου των ενδοτραχηλικών αδένων, όμως μπορεί να προσβάλλει και το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο στον εξωτράχηλο, το οποίο είναι άμεση συνέχεια του επιθηλίου του κόλπου (Εικόνα 13). Η φλεγμονή μπορεί να συνοδεύεται από αιδοιοκολπίτιδα.



Εικόνα 12. Το μικροβίωμα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος φυσιολογικά και παθολογικά (Από Laniewski et al., 2020).

Επιδημιολογία

Η τραχηλίτιδα έχει αναφερθεί από επιδημιολόγους με εκτιμώμενο επιπολασμό περίπου 8% - 40%. Σύμφωνα με τους Mitra et al., παραπάνω από τις μισές γυναίκες θα εμφανίσουν τραχηλίτιδα σε κάποια φάση της ζωής τους (Mitra et al., 2016). Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι περίπου 20%-50% ανά σεξουαλική πράξη. Η επίπτωση της γονοκοκκικής λοίμωξης μειώνεται σταθερά τα τελευταία έτη, ενώ η επίπτωση της γονοκοκκικής και χλαμυδιακής συλλοιμώξεως φθάνει το 15%-20% (Dehon et al., 2016).



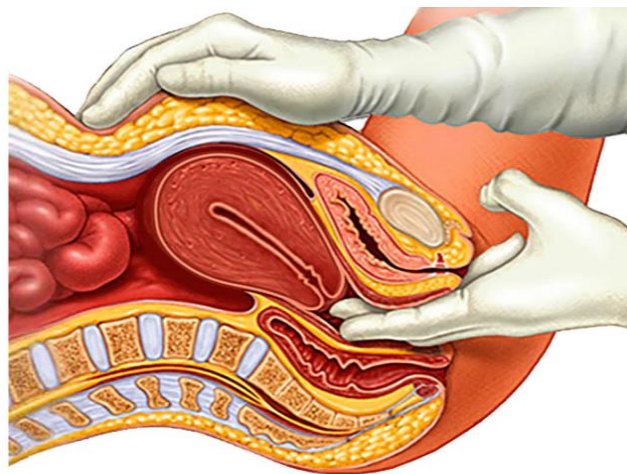
Εικόνα 13. Εικόνα τραχήλου μήτρας φυσιολογικά και σε περίπτωση φλεγμονής.

Συμπτωματολογία

Σε πολλές περιπτώσεις η τραχηλίτιδα είναι μη ειδική, δηλαδή παραμένει ασυμπτωματική (ιδιαίτερα σε γλαμυδιακές λοιμώξεις) και μπορεί να βρεθεί ως τυχαίο εύρημα μετά από μια πυελική εξέταση. Στις περιπτώσεις που εμφανίζονται συμπτώματα, αυτά σχετίζονται με τον ιό ή το μικρόβιο που ευθύνεται.

Εάν η ασθενής είναι συμπτωματική, η τραχηλίτιδα μπορεί να εμφανίζεται με ερυθρότητα, μία ασυνήθιστη αύξηση των κολπικών εκκρίσεων, κακοσμία της ευαίσθητης περιοχής, αίσθημα κνησμού και πόνου (δυσπαρεύνια) κατά τη σεξουαλική επαφή, ανώμαλες μη εμμηνορροϊκές κολπικές αιμορραγίες, χρόνιο πυελικό άλγος καθώς και συχνή ή και επώδυνη ούρηση. Στην εξέλιξή της, εμφανίζεται πυρετός (συχνά σε πρωτογενή ερπητική λοίμωξη) και πυώδεις εκκρίσεις από τον κόλπο. Συχνά συνυπάρχει και κολπίτιδα (Mitra et al, 2016). Στη χρόνια τραχηλίτιδα, η λευκόρροια είναι το κύριο σύμπτωμα. Αν και δεν είναι τόσο άφθονη όσο στη οξεία τραχηλίτιδα προκαλεί ερεθισμό του δέρματος του αιδοίου. Το έκκριμα μπορεί να είναι πυώδες με ποικιλία στο χρώμα, τη σύσταση και την ποσότητα. Μπορεί να υπάρχει και ελαφρά αιμόρροια από τον τράχηλο με μητρορραγία ή αιμόρροια κατά τη σεξουαλική επαφή (Masson and Parsons, 1928).

Στη φυσική εξέταση από το γυναικολόγο, ο τράχηλος φλεγμαίνει - είναι εξέρυθρος και οιδηματώδης με ή χωρίς βλενοπυώδη έκκριση από τον ενδοτράχηλο ή στην επιφάνεια του τραχήλου. Έστω και ελαφρύς τραυματισμός από βαμβακοφόρο στυλεό προκαλεί αιμορραγία, λόγω ευθρυπτότητας της περιοχής. Μπορεί να παρατηρηθεί οιδηματώδες εκτρόπιο και άλγος κατά την ψηλάφηση ή κίνηση του τραχήλου (σε συνυπάρχουσα φλεγμονώδη νόσο πυέλου - σε περίπτωση προσβολής του ανώτερου γεννητικού συστήματος). Φυσαλιδώδεις βλάβες ή έλκη είναι χαρακτηριστικά ερπητικής λοίμωξης, ενώ στικτές αιμορραγίες (strawberry cervix) παραπέμπουν σε τριχομοναδική λοίμωξη. Τυχόν ανιούσα λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε ενδομητρίτιδα, σαλπινγίτιδα, σαλπινγοοθηκικό απόστημα ή περι-ηπατίτιδα.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Εικόνα 14. Αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση.

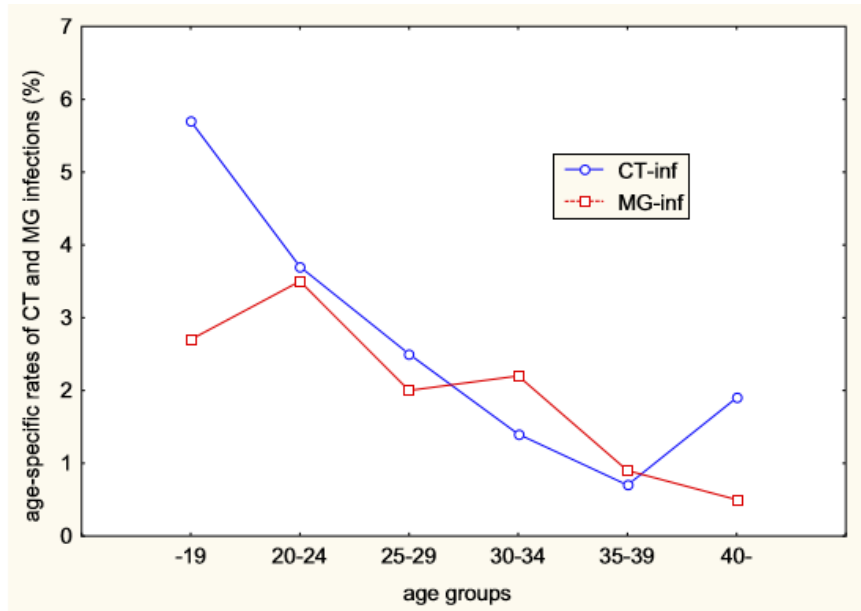
Αιτιολογία

Περίπου το 61% των περιπτώσεων τραχηλίτιδας είναι άγνωστης αιτιολογίας. Μπορεί να προέλθει είτε από άμεση μόλυνση του τραχήλου, ή μπορεί να οφείλεται σε μία λοίμωξη του κόλπου (Linda et al., 2015) ή της μήτρας. Τα αίτια μπορεί να είναι είτε μικροβιακά είτε ιογενή είτε μετατραυματικά. Η υπερανάπτυξη ορισμένων από τα βακτήρια (εντερόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι ή σταφυλόκοκκοι που βρίσκονται συνήθως μετά τον τοκετό), τα οποία

συνήθως υπάρχουν στον κόλπο και γενικότερα στην πρωκτογεννητική περιοχή στο πλαίσιο μιας βακτηριακής κολπίτιδας μπορεί να οδηγήσει συνεπακόλουθα σε τραχηλίτιδα. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα λοιμώδη αίτια είναι συνηθέστερα σε έφηβες και νεαρές ενήλικες (Lusk and Konency, 2008).

Συγκεκριμένα, οι μικροοργανισμοί που μπορεί να ευθύνονται είναι οι γονόκοκκοι (*Lactobacilli*) (γαλακτοβακτηριδιακή ενδοτραχηλίτιδα) το μυκόπλασμα (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*), το ουρεόπλασμα (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*), η γονόρροια (*Neisseria gonorrhoeae*), οι τριχομονάδες (*Trichomonas vaginalis*), κορυνοβακτηρίδια (*Gardnerella vaginalis*) και τα χλαμύδια (*Chlamydia trachomatis*). Σε σύγκριση με το *C. trachomatis*, οι κλινικές εκδηλώσεις είναι λιγότερο συχνές σε περίπτωση λοίμωξης από *M. genitalium* (Bjartling et al., 2012; Hester & Middleman, 2019). Οι ιοί που συνήθως ευθύνονται είναι ο HPV (*Human Papilloma Virus*-ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων) και ο έρπησ των γεννητικών οργάνων (*Herpes simplex virus* – HSV). Ο HSV έχει ενοχοποιηθεί για την εξέλιξη σε χρόνια τραχηλίτιδα (Taylor et al., 2013). Ο κυτταρομεγαλοϊός έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι οδηγεί επίσης σε τραχηλίτιδα.

Μια οξεία τραχηλίτιδα συνήθως οφείλεται σε σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη (Sexually transmitted infection- STI) από χλαμύδια, μυκόπλασμα, τριχομονάδες ή γονόρροια, ενώ η χρόνια συνήθως οφείλεται σε μη μολυσματική πηγή (Εικόνα 15). Άλλα μη λοιμώδη αίτια μπορεί να είναι ο τραυματισμός κατά τον πρόωρο τοκετό ή η αλλεργική αντίδραση σε συγκεκριμένα αντισυλληπτικά σπερματοκτόνα ή στο υλικό λάτεξ του προφυλακτικού, καθώς και ο τραυματισμός λόγω της χρήσης ταμπόν ή κολπικού αντισυλληπτικού διαφράγματος. Επίσης, τραχηλίτιδα μπορούν να προκαλέσουν και ενθέματα όπως ο πεσσός (tampons) της μήτρας που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της πρόπτωσης μήτρας. Τέλος, προϊόντα γυναικείας υγιεινής, όπως τα προϊόντα αφροντους ή γυναικεία αποσμητικά, μπορεί επίσης να προκαλέσουν τραχηλίτιδα (Mitra et al, 2016).



CT, *Chlamydia trachomatis*; MG, *Mycoplasma genitalium*.

Εικόνα 15. Επιπολασμός της τραχηλίτιδας ανάλογα με την ηλικία. Λοιμογόνοι παράγοντες *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* (Από Bjartling et al., 2012).

Παθογένεση

Συνέπεια της φλεγμονής είναι η αυξημένη αιμάτωση της περιοχής. Συνέπεια της αυξημένης αιμάτωσης είναι η αύξηση της θερμοκρασίας της περιοχής. Συνέπεια της αύξησης της θερμοκρασίας της περιοχής είναι η δημιουργία καλύτερου περιβάλλοντος για την ανάπτυξη μικροβίων. Και έτσι έχουμε ένα φαύλο κύκλο όπου τα μικρόβια προκαλούν περισσότερη αιμάτωση και αύξηση της θερμοκρασίας, οι καταστάσεις αυτές προκαλούν αύξηση μικροβίων, η αύξηση μικροβίων επιτείνει την φλεγμονή και η κατάσταση δύσκολα σταματάει εάν δεν επέλθει η θεραπευτική ιατρική επέμβαση.

Παράγοντες κινδύνου

Στους παράγοντες κινδύνου μεταξύ άλλων είναι οι πολλαπλοί ερωτικοί σύντροφοι, κάποιο ιστορικό από σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, σεξουαλική επαφή με παρεκκλίνουσα συμπεριφορά, συνεχής χρήση αρωματικών ταμπόν ή και χρήση σπερματοκτόνων που περιέχουν επικίνδυνες ουσίες.

Διάγνωση

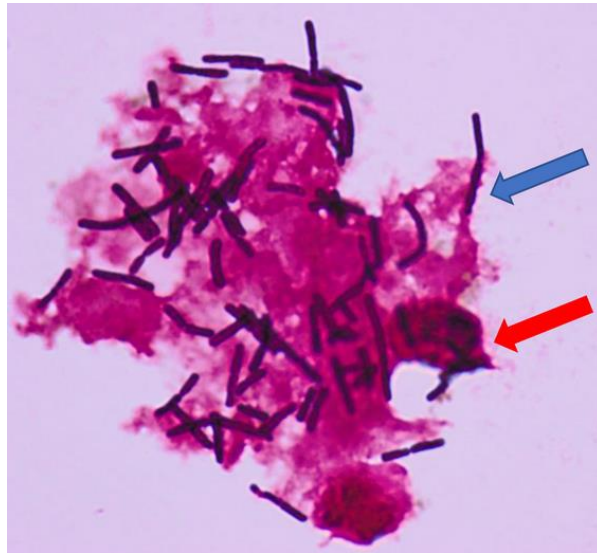
Για να γίνει η διάγνωση της τραχηλίτιδας πρέπει να γίνει μακροσκοπική κλινική εξέταση από τον αρμόδιο γιατρό που είναι ο γυναικολόγος (Εικόνα 14). Κατά την εξέταση ο γιατρός θα κάνει ΠΑΠ-Τεστ και καλλιέργεια κολπικού υγρού. Επίσης, αν χρειαστεί μπορεί να γίνει και κολποσκόπηση για να ελεγχθεί η έκταση της βλάβης.

Η διάγνωση είναι κλινική και βασίζεται στα δύο κύρια σημεία της βλεννοπυώδους τραχηλικής εκκρίσεως και της ευθρυπτότητας της περιοχής του ενδοτραχηλικού στομίου. Η χρώση κατά Gram (Εικόνα 16) αναδεικνύει πυοσφαίρια (ενδεικτικό στοιχείο βλεννοπυώδους τραχηλίτιδας από γλαμύδια ή γονόκοκκο) ή αρνητικούς κατά Gram ενδοκυττάρους διπλόκοκκους σε περίπτωση γονόρροιας. Φλεγμονώδεις βλάβες αναδεικνύονται και στο ΠΑΠ-Τεστ, αλλά είναι μη ειδικές. Η θυλακιώδης τραχηλίτιδα είναι ενδεικτική, αλλά όχι παθογνωμονική για γλαμυδιακή λοίμωξη. Για τη μικροβιολογική διάγνωση χρησιμοποιούνται ενδοτραχηλικά ή κολπικά δείγματα ή δείγματα από ούρα, με εξίσου καλά αποτελέσματα. Όλες οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται και να θεραπεύονται για την παρουσία βακτηριακής κολπώσεως και τριχομονάδων. Η άμεση μικροσκόπηση υγρού τεστ (wet-prep test) αναδεικνύει *G. Vaginalis* με ευαισθησία περίπου 50%. Ως εκ τούτου, γυναίκες με τραχηλίτιδα και αρνητική μικροσκόπηση για τριχομονάδες θα πρέπει να ελέγχονται περαιτέρω με καλλιέργεια ή αντιγονική μέθοδο.

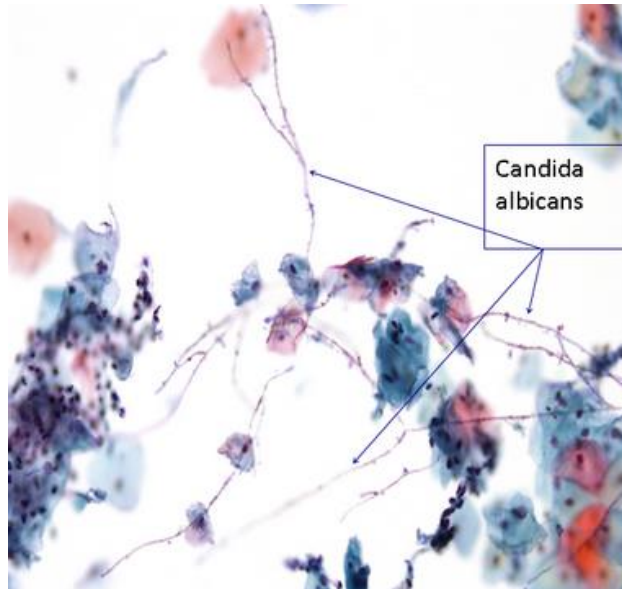
Μοριακές μέθοδοι όπως οι NAAT (Nucleic Acid Amplification Testing), χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση γονοκοκκικής ή γλαμυδιακής λοίμωξης με πολύ καλή ευαισθησία και ειδικότητα. Η διάγνωση του *M. genitalium* απαιτεί ειδικό νοσηλευτικό κέντρο λόγω των ιδιαίτερων γενετικών και μοριακών χαρακτηριστικών του όπως αποσαφηνίστηκε πρόσφατα στη μελέτη των McGowin & Totten (McGowin & Totten, 2017). Ανάλογα με την κλινική παρουσίαση, η ερπητική λοίμωξη επιβεβαιώνεται με ιϊκή καλλιέργεια (ενεργές βλάβες στα γεννητικά όργανα), PCR (καλύτερη ευαισθησία), άμεσο ανοσοφθορισμό και ειδικό ορολογικό έλεγχο. Συνιστάται επίσης συμβουλευτική παρέμβαση και έλεγχος για HIV λοίμωξη.

Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις που περιγράφονται είναι συχνές σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις οξείας τραχηλίτιδας. Σε μερικές περιπτώσεις ο ενεργός μικροοργανισμός μπορεί να ταυτοποιηθεί στο πλακίδιο ή να προκαλέσει μία χαρακτηριστική επίδραση στα κύτταρα επιτρέποντας στον κυτταρολόγο να διαγνώσει τον λοιμώδη μικροοργανισμό.

Η Καντιντίαση προκαλείται από *Candida albicans* (Εικόνα 17). Κλινικά, εμφανίζεται ως μία λευκή, πηκτή, άοσμη έκκριση και μπορεί να συνδέεται με αίσθημα κνησμού στο αιδοίο. Γενικώς, οι μύκητες *candida* μπορεί να εμφανίζονται σε επιχρίσματα από οποιαδήποτε ασθενή, οποτεδήποτε του εμμηνου κύκλου, σε οποιαδήποτε ηλικία και με ή χωρίς συμπτώματα. Περιτυρηνικά κενοτόπια εμφανίζονται συχνά καθώς επίσης και παρακεράτωση (πορτοκαλί χρώμα των επιπολής και διαμέσων κυττάρων).



Εικόνα 16. Γαλακτοβακτηριδιακή ενδοτραχηλίτιδα. Χρώση κατά Gram και μικροσκοπική αξιολόγηση τραχηλικού πυώδους υλικού. Απεικονίζονται οι γαλακτοβάκιλλοι ως ράβδοι να φαγοκυτταρώνονται από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα (μπλε βέλος) ή να εγκλωβίζονται σε ένα πυκνό δίκτυο ουδετεροφίλων (κόκκινο βέλος) (Από Krech & Kilgus-Hawelski, 2019).

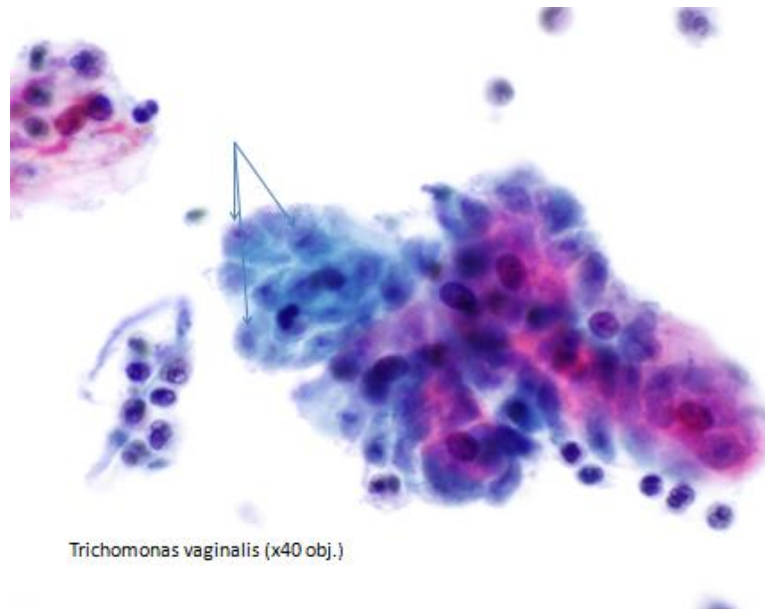


Εικόνα 17. ΠΑΠ-Τεστ - περίπτωση λοίμωξης από *Candida albicans* (Από wileyonlinelibrary.com).

Οι τριχομονάδες προκαλούνται από τα πρωτόζωα *Trichomonas vaginalis*. Εμφανίζονται κλινικά με ένα δύσοσμο και αφρώδες κιτρινωπό έκκριμα. Τα πρωτόζωα είναι πολύ μικρά ~15μm με σχήμα σταγόνας και είναι πολύ δύσκολο να εντοπιστούν. Το κυτταρόπλασμα συνήθως περιέχει ηωσινόφιλα κοκκία και ο πυρήνας βρίσκεται στο κέντρο (Εικόνα 18). Είναι σημαντική η διάγνωση των τριχομονάδων καθώς αναγνωρίζεται ως σεξουαλικά μεταδιδόμενη νόσος και ο σύντροφος της γυναίκας θα πρέπει επίσης να εξεταστεί.

Bacterial Vaginosis είναι συνώνυμο με την προϋπάρχουσα ορολογία *Gardnerella vaginalis* και περιλαμβάνει ποικιλία αναερόβιων. Η γυναίκα μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να εμφανίζει μία λευκωπή/γκρίζα ρευστή και δύσοσμη με οσμή ψαριού έκκριση. Είναι μία μη-φλεγμονώδης κατάσταση. Παρατηρούνται clue cells και μεγάλος αριθμός βακτηριδίων που καλύπτουν τα κυτταρικά όρια των πλακωδών κυττάρων.

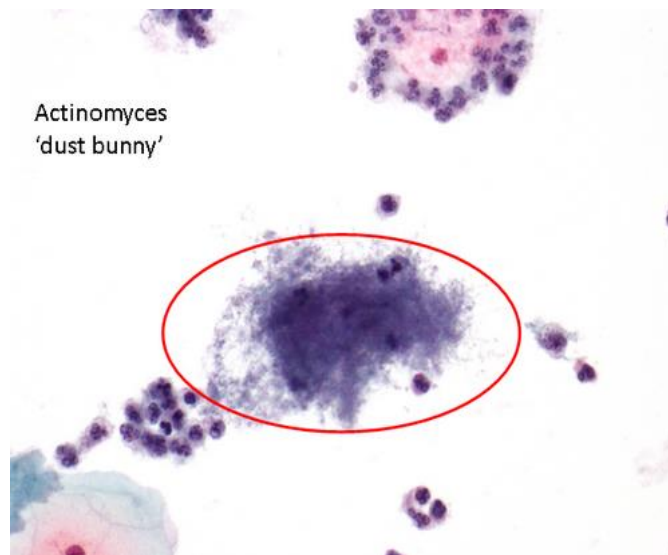
Οι ακτινομύκητες είναι gram θετικά, νηματοειδή βακτήρια που φυσιολογικά εμφανίζονται σε τραχηλικά επιχρίσματα γυναικών με ενδομήτριο σπείραμα (IUCD). Τα βακτήρια είναι ψευδο-νηματοειδείς αθροίσεις που εμφανίζονται με πολλά σχήματα και μεγέθη. Έχουν μία θαμπή εμφάνιση που ομοιάζει με το χαρακτηριστικό ‘dust bunny’ (Εικόνα 19).



Εικόνα 18. ΠΑΠ-Τεστ περίπτωση λοίμωξης από *Trichomonas vaginalis* -ανιχνεύονται μη ειδικές αλλοιώσεις (Από wileyonlinelibrary.com).

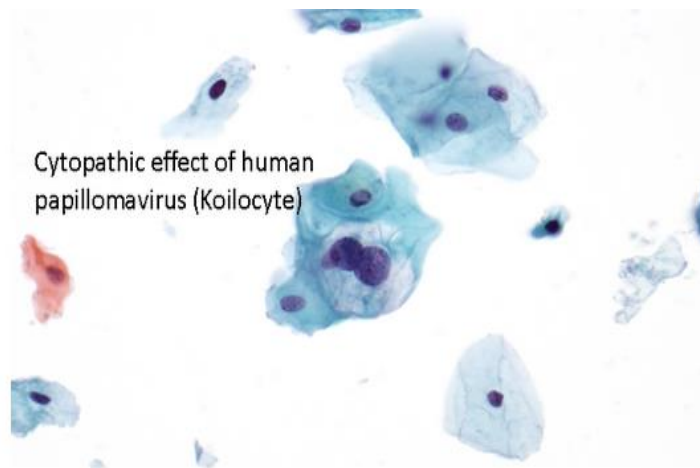
Ιογενείς λοιμώξεις

Ο λοιμογόνος ιός δεν δύναται να παρατηρηθεί με την χρήση του απλού μικροσκοπίου. Όμως δύο σεξουαλικά μεταδιδόμενοι ιοί προκαλούν κυτταρολογικές αλλοιώσεις που αναγνωρίζονται με την κυτταρολογία. Ο πρώτος είναι ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων με το παθογνωμονικό κοιλοκύτταρο, ο δεύτερος είναι ο ιός του απλού έρπητα (HSV).



Εικόνα 19. Λοίμωξη από ακτινομύκητα με το χαρακτηριστικό ‘dust bunny’ εντός κύκλου (Από wileyonlinelibrary.com).

Ο ιός HPV και η λοίμωξη που προκαλεί στον τράχηλο της μήτρας έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας (Lusk and Konency, 2008). Υπάρχουν πολλά νέα πειραματικά, επιδημιολογικά, κλινικο-παθολογοανατομικά και μοριακά δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν τον αιτιοπαθογενετικό ρόλο του ιού στην πολυσταδιακή, πολυπαραγοντική διεργασία της τραχηλικής καρκινογένεσης. Από τους περισσότερους από 100 διαφορετικούς τύπους του ιού που προσβάλλουν βλεννογόνους, οι 25 σχετίζονται με βλάβες του γεννητικού συστήματος. Εκτός της υπερκεράτωσης και της παρακεράτωσης, η κοιλοκυττάρωση είναι παθογνωμονική της λοίμωξης από τον ιό (Εικόνα 20). Συγκεκριμένα, τα κοιλοκύτταρα είναι ώριμα πλακώδη κύτταρα με τη χαρακτηριστική περιπυρηνική κοιλότητα με οξέως αφοριζόμενα όρια. Περιφερικά, το κυτταρόπλασμα είναι πυκνό και οι πυρήνες δείχνουν ποικίλους βαθμούς εκφύλισης βάσει του σταδίου της λοίμωξης. Πολυπυρήνωση μπορεί επίσης να παρατηρηθεί.



Εικόνα 20. Η χαρακτηριστική κοίλοκυττάρωση με διπληρήνωση στο κέντρο της εικόνας (Από wileyonlinelibrary.com).

Ο ιός του απλού έρπητα μπορεί να είναι συμπτωματικός και εμφανίζεται με φυσαλίδες, παρόμοιες με αυτές του κοινού επιχείλιου έρπητα, ή μπορεί να πρόκειται για λανθάνουσα λοίμωξη χωρίς συμπτώματα. Είναι σημαντική η διάγνωση της ερπητικής λοίμωξης καθώς μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις κατά την διάρκεια της κύησης. Η ερπητική λοίμωξη είναι γνωστό ότι προκαλεί εγκεφαλίτιδα στα νεογνά.

Κυτταρολογικά, τα προσβαλλόμενα κύτταρα εμφανίζουν τα «τρία Μ της ερπητικής λοίμωξης» (στην αγγλική γλώσσα) (Εικόνα 21).

- Συμπύκνωση της χρωματίνης στον πυρήνα (Margination of chromatin in the nuclei)
- «Καλούπωμα» των πυρήνων (Moulding of nuclei)
- Πολυπυρήνωση (Multinucleation)

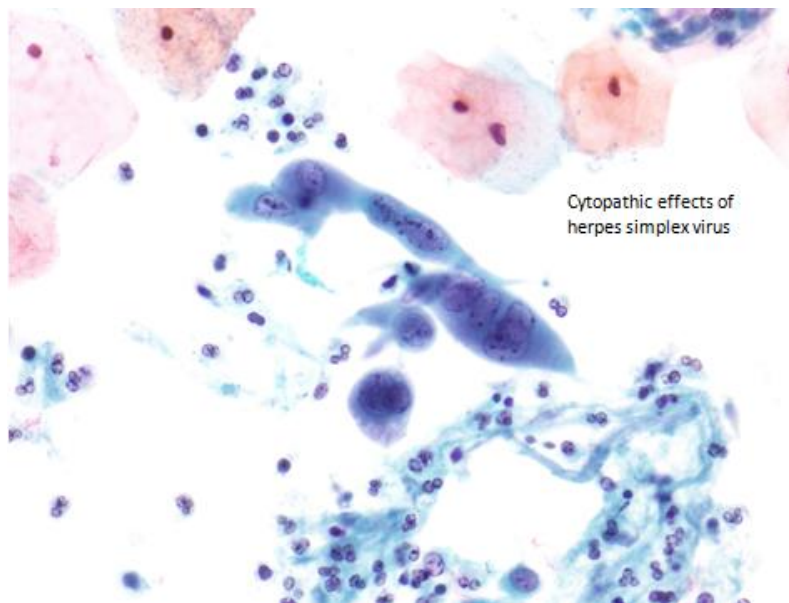
Η συμπύκνωση της χρωματίνης προκαλείται από την συσσώρευση των ιϊκών σωματιδίων στον πυρήνα, η χρωματίνη δεν είναι λεπτή και ισοκατανομημένη, όμως έχει υαλοειδή εμφάνιση.

Το πυρηνικό «καλούπωμα» οφείλεται στο γεγονός ότι οι πυρήνες έχουν ξεπεράσει την κυτταροπλασματική περιοχή και έρχονται σε στενή επαφή. Είναι δυνατόν να διακρίνονται πυρηνικά έγκλειστα γνωστά ως «σωμάτια Cowdry».

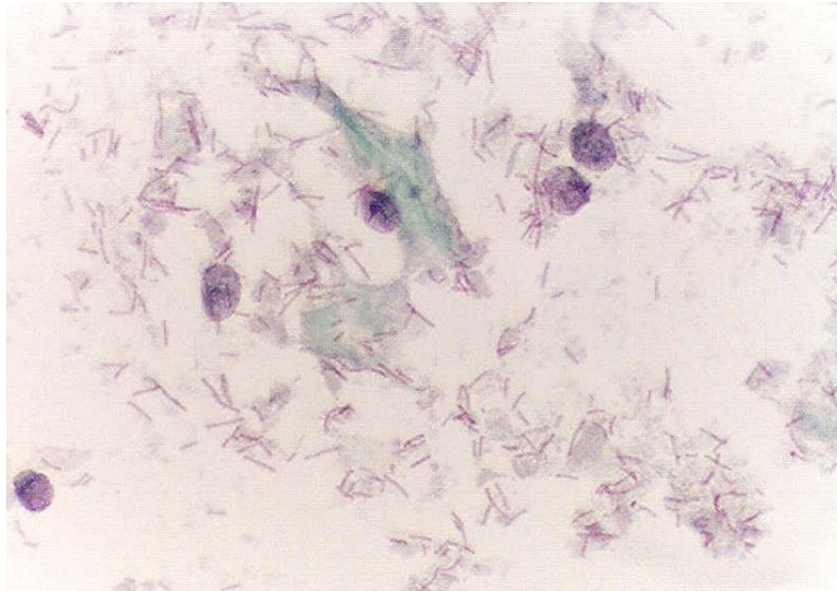
Η τραχηλίτιδα από ιό μεγαλοκυτταρικών εγκλείστων κυρίως παρατηρείται σε γυναίκες με μεγάλη γενετήσια δραστηριότητα και εναλλαγή συντρόφων. Μεγάλα ηωσινόφιλα ενδοπυρηνικά έγκλειστα μπορεί να αναγνωριστούν.

Διαφορική διάγνωση

Η τραχηλίτιδα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από φυσιολογική λευκόρροια, κολπίτιδα, παρουσία ξένου σώματος στον κόλπο, τραχηλική εκτοπία και βακτηριακή κολπίτιδα. Ο γιατρός πρέπει να αναγνωρίζει συνοδό φλεγμονώδη νόσο της πυέλου ή περι-ηπατίτιδα. Επίσης, πρέπει να υποψιάζεται σεξουαλική κακοποίηση σε περιπτώσεις γονοκοκκικής ή χλαμυδιακής τραχηλίτιδας σε παιδιά πριν την ήβη.



Εικόνα 21. HSV + ΠΑΠ-Τεστ (Από wileyonlinelibrary.com).



Εικόνα 22. Το κυτταρόπλασμα πλακωδών επιθηλιακών κυττάρων έχει εξέλθει από την κυτταρική μεμβράνη. Διακρίνονται πολλοί κολπικοί βάκιλλοι Döderlein (Από wileyonlinelibrary.com).

Θεραπεία

Η επιτυχής θεραπεία της τραχηλίτιδας περιλαμβάνει τη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας της φλεγμονής (Holden, 1928). Για να βρεθεί το κατάλληλο πλάνο θεραπευτικής αντιμετώπισης πρέπει να βρεθεί και η αιτία από την οποία προκλήθηκε η τραχηλίτιδα (Young and Argáez, 2017).

Σε μη λοιμώδη αίτια, η απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα (ξένο σώμα ή άλλη ερεθιστική ουσία, όπως κολπικά υπόθετα, πεσσοί, αποσμητικά) οδηγεί σε ίαση. Αν πρόκειται για τραχηλίτιδα λόγω τραυματισμού κατά τον τοκετό, τότε δεν απαιτείται κάποια αντιμετώπιση. Αν πρόκειται για σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, τότε απαιτείται η θεραπεία του νοσήματος αυτού. Αν είναι μικροβιακής αιτιολογίας, τότε χορηγούνται φάρμακα από το στόμα όπως αντιβιοτικά (αζιθρομυκίνη) (Lusk et al., 2017) και κολπικά υπόθετα.

Στην περίπτωση που η γυναίκα έχει σταθερό σύντροφο είναι απαραίτητο να κάνουν μαζί τη θεραπεία για να αποκλειστεί ο κίνδυνος νέας μόλυνσης. Γενικά, συνιστάται η αποχή από τη σεξουαλική δραστηριότητα μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η θεραπευτική προσέγγιση είναι ίδια και σε περίπτωση εγκυμοσύνης όπως και σε ασθενείς με (AIDS) HIV συλλοίμωξη.

Άλλες θεραπείες τραχηλίτιδας είναι η κρυοθεραπεία και η κρέμα με οιστρογόνα που συνίσταται κυρίως σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση.

Αν πρόκειται για τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), σε αρχικό στάδιο απαιτείται απλή παρακολούθηση, ενώ αν προχωρήσει θα χρειαστεί περαιτέρω θεραπεία όπως η αφαίρεση με ηλεκτροδιαθερμία (σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις ιντερφερόνης (IFN) έναντι υποκλινικών και λανθάνουσων HPV λοιμώξεων (Shi et al., 2018) ή χειρουργική μέθοδος με laser. Για τον έρπητα γεννητικών οργάνων θα χρειαστεί να ληφθούν αντιϊκά φάρμακα.

Εάν δεν αναγνωρισθεί κάποιο παθογόνο αίτιο, η θεραπευτική προσέγγιση είναι δυσκολότερη και χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος. Δεν συνιστάται επανέλεγχος για διαπίστωση εκκρίωσης χλαμυδιακής ή γονοκοκκικής λοίμωξης. Εξαιρούνται οι περιπτώσεις με εμμένουσα συμπτωματολογία ή μη συμμόρφωση ή εγκυμοσύνη και μετά τη χορήγηση του εναλλακτικού σχήματος θεραπείας. Ο έλεγχος πραγματοποιείται 3 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Επανέλεγχος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για επαναμόλυνση (όπως νεαρές σεξουαλικά ενεργές έφηβες ή νεαρές ενήλικες) πραγματοποιείται εντός 4 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, και οπωσδήποτε εντός του έτους. Τυχόν εμμένουσα τραχηλίτιδα παρά τη θεραπεία, χρήζει επιπλέον διερεύνησης και μπορεί να απαιτηθεί και επεμβατική γυναικολογική πράξη (ηλεκτροκαυτηριασμός, Laser, shallow loop ablation), εφόσον αποκλειστεί το ενδεχόμενο κακοηθείας.

Πρόληψη

Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος τραχηλίτιδας είναι αναγκαία η σωστή συνειδητή χρήση προφυλακτικού κατά την σεξουαλική επαφή και οι ασθενείς να υποβάλλονται σε τυπικό ετήσιο έλεγχο (ΠΑΠ-Τεστ). Στην πρόληψη κατά της λοίμωξης από τον ιό HPV, συνίσταται εμβολιασμός. Σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα εμβολιασμού όλα τα κορίτσια και νεαρές γυναίκες από 12 έως 26 ετών μπορούν και πρέπει να εμβολιασθούν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την έγκριση του HPV εμβολίου, επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου και στις γυναίκες ηλικίας 26 έως 45 ετών.

Επιπλοκές

Οι επιπλοκές και τα προβλήματα που μπορεί να δημιουργηθούν στην τραχηλίτιδα είναι η ενδομητρίτιδα, η πυελική φλεγμονώδης νόσος (PID), η υπογονιμότητα, ακόμα και κάποιες δυσπλασίες στον τράχηλο της μήτρας και έκτοπη κύηση (Lusk and Konecny, 2008). Η γονιμότητα στην τραχηλίτιδα ελαττώνεται καθώς η παχύρρευστη και όξινη βλέννα που παράγεται από τη γυναίκα βλάπτει το σπέρμα και μειώνει τις πιθανότητες το σπερματοζώαριο να μπορέσει να γονιμοποιήσει το ωάριο. Για την υπογονιμότητα και τη πυελική φλεγμονώδη νόσο έχει ενοχοποιηθεί το *Chlamydia trachomatis* και το *Mycoplasma genitalium* (Filardo et al., 2017). Μελέτες έχουν δείξει ότι η μόλυνση των γεννητικών οργάνων από *C. trachomatis* και HPV (Nimrodi et al., 2018) μπορεί να προκαλέσει πρόωρο τοκετό (<37 εβδομάδες κύησης). Επιπλέον, αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης και μετάδοσης του ιού HIV κατά τρεις έως τέσσερις φορές (Galvin and Cohen, 2004; Buckner et al., 2016) καθώς και του καρκινώματος του τραχήλου μήτρας λόγω λοίμωξης από τον ιό HPV (Jensen et al., 2014; Silva et al., 2014).

Στην περίπτωση που δεν εντοπιστεί και αντιμετωπιστεί εγκαίρως μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα καθώς επεκτείνεται στην μήτρα. Ειδικά αν πρόκειται για μικροβιακής ή ιογενούς αιτιολογίας τραχηλίτιδα, οι επιπλοκές είναι πολύ σοβαρές μεταξύ των οποίων το χρόνια πυελικό άλγος και το σαλπινγοοθηκικό απόστημα ή ακόμη και στειρότητα. Συγκεκριμένα, ο ιός HPV μπορεί να οδηγήσει σε προκαρκινικές αλλοιώσεις σε βάθος χρόνου. Η τραχηλίτιδα μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο μιας γυναίκας να μολυνθεί από HIV μολυσμένο σεξουαλικό σύντροφο. Τέλος, η ίδια η φλεγμονή δεν μπορεί να μεταδοθεί στον άντρα. Ωστόσο, μπορεί να μεταδοθεί το αίτιο πρόκλησης της τραχηλίτιδας, εφόσον δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και χρονίσει.

Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή βλάβη (cervical intraepithelial neoplasia-CIN)

Ως τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN) ορίζονται οι πρόδρομες (προκαρκινωματώδεις) βλάβες του πλακώδους καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας (Εικόνα 31). Οι τύποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων διακρίνονται σε “χαμηλού” (6, 11, 42, 43, 44) και “υψηλού” κινδύνου (τύποι 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56) ανάλογα με τις σχετιζόμενες γεννητικές βλάβες (Ravilla et al., 2019). Οι τύποι υψηλού κινδύνου του ιού

σχετίζονται συχνότερα με CIN II και III και διηθητικά καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας (πλακώδους και αδενικού τύπου).

Όταν παρουσιάζεται ο ιός HPV (ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων) στον τράχηλο, οι πρώτες κυτταρικές αλλαγές που παρατηρούνται στο ΠΑΠ-Τεστ (Nimrodi et al., 2018) είναι η κοιλοκυττάρωση, η παρακεράτωση, η διπυρήνωση και η διόγκωση των πυρήνων. Με όλες αυτές τις κυτταρικές αλλοιώσεις η βλάβη χαρακτηρίζεται ως HPV λοίμωξη. Με κάποιες από αυτές τις αλλοιώσεις, η βλάβη αναφέρεται ως ένδειξη ή ίχνη HPV λοίμωξης. Εάν η βλάβη προχωρήσει στο επόμενο στάδιο ανωμαλίας των κυττάρων, τότε παρουσιάζονται ελαφρές διογκώσεις και ανωμαλίες των πυρήνων των κυττάρων που αναφέρονται ως «ελαφρού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή βλάβη» δηλαδή CIN-I. Ομοίως εάν συνεχιστούν περαιτέρω αλλαγές στα κύτταρα, προκύπτει η «μεσαίου βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή βλάβη» δηλαδή CIN-II και με ακόμα μεγαλύτερες κυτταρικές αλλαγές η «σοβαρού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή βλάβη» ή CIN-III.

Σε μία γυναίκα που δεν ελέγχεται, και αφού έχουν μεσολαβήσουν 3-5 χρόνια από την παρουσία της βλάβης, μπορεί να προκύψει ο «περίφημος» καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Με λίγα λόγια το CIN-I, CIN-II, CIN-III είναι μία κατηγοριοποίηση-σταδιοποίηση των κυτταρικών αλλαγών που προκαλεί ο HPV εάν παραμείνει. Ωστόσο, αξίζει να τονιστεί ότι η λοίμωξη από τον ιό HPV δεν είναι ο μόνος αιτιολογικός παράγοντας μιας τραχηλικής νεοπλασίας.

Πλακώδης ενδοεπιθηλιακή βλάβη (squamous intraepithelial lesion-SIL)

Πρώτος ο Meisels το 1976, στη συνέχεια ο Zur Hausen το 1977, έπειτα ο Reid το 1984 και τέλος ο Richart το 1989, κατέληξαν ότι ο βασικός αιτιολογικός παράγοντας των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του πλακώδους επιθηλίου του τραχήλου της μήτρας, είναι ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV.

Για λόγους ευκολότερης διαχείρισης των προκαρκινικών αλλοιώσεων και της HPV λοίμωξης προέκυψε, τα τελευταία χρόνια, μία καινούργια ταξινόμηση των κυτταρικών αλλαγών και όλα τα στάδια μετατράπηκαν σε δύο, τοποθετώντας την αθώα HPV λοίμωξη και το CIN-I στην «χαμηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή βλάβη» δηλαδή LGSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) ενώ το CIN-II και CIN-III στην «υψηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή βλάβη» ή λεγόμενη HGSIL (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

- **Οπτική εξέταση**

Στην εξέταση αυτή, οι τραχηλικές αλλοιώσεις επισημαίνονται με ασετικό οξύ και με ιώδιο Lugol προκειμένου ο κλινικός να αναγνωρίσει αν υπάρχει μετάπλαση, τραχηλίτιδα, κυστίτιδα κονδύλωμα, CIN1, CIN2, CIN3 νεοπλασία ή καρκίνος. Το ιώδιο Lugol εμποτίζει το φυσιολογικό επιθήλιο γιατί είναι πλούσιο σε γλυκογόνο. Το χρωματισμένο επιθήλιο υποδηλώνει ένα υγιές επιθήλιο ενώ το μη χρωματισμένο ένα μη φυσιολογικό επιθήλιο (Ιατράκης, 2010).

- **Κολποσκόπηση**

Στην κολποσκόπηση ελέγχονται ο κόλπος και ο τράχηλος με κάμερα μεγάλης μεγέθυνσης και υψηλής ακρίβειας. Εφαρμόζονται χρωματικά φίλτρα και διάφορα υγρά στην επιφάνεια του τραχήλου για να βρεθούν τυχόν παθολογικές αλλαγές. Είναι μια διαδικασία παρόμοια με το ΠΑΠ-Τεστ. Η κολποσκόπηση διεξάγεται από ειδικά εκπαιδευμένους γιατρούς με ένα όργανο που ονομάζεται κολποσκόπιο – ένα ισχυρό φωτιζόμενο μικροσκόπιο που επιτρέπει στο γιατρό να εξετάσει τον τράχηλο της μήτρας καλύτερα. Αυτό επιτρέπει να εξετάσει το βαθμό κατά τον οποίο υπάρχουν παθολογικά κύτταρα στον τράχηλο της μήτρας και να ορίσει την κατάλληλη θεραπεία.

- **Βιοψία μέσω Κολποσκόπησης**

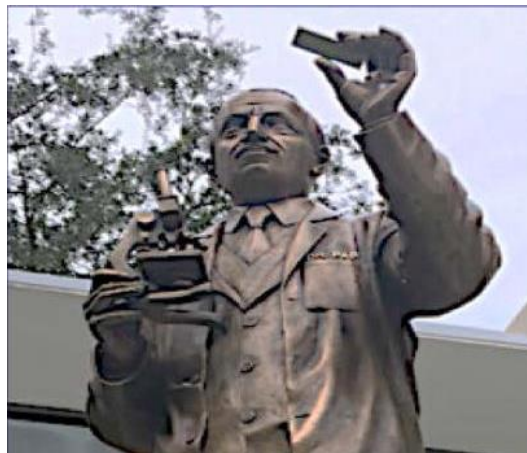
Ορισμένες φορές ένα δείγμα ιστού (που ονομάζεται βιοψία) θα ληφθεί από τον τράχηλο της μήτρας για περαιτέρω διάγνωση ή ορισμένες φορές η θεραπεία μπορεί να καθοριστεί μόνο με την κολποσκόπηση. Εναλλακτικά, μπορεί απλά να συσταθεί στην ασθενή να κάνει ένα επαναληπτικό ΠΑΠ-Τεστ. Η βιοψία είναι η μικροσκοπική εξέταση, όχι μόνο των επιφανειακών, αλλά μίας παχύτερης στιβάδας κυττάρων που αφαιρείται από τον τράχηλο κατά την διάρκεια της κολποσκόπησης προκειμένου να διασαφηνιστούν τυχόν ανώμαλες αλλαγές

κυττάρων σε συγκεκριμένα ύποπτα σημεία. Είναι ένας καλός τρόπος να επιβεβαιωθεί το αποτέλεσμα του ΠΑΠ-Τεστ σε περίπτωση αμφιβολίας και να αποκλειστεί ο καρκίνος.

- **ΠΑΠ-Τεστ**

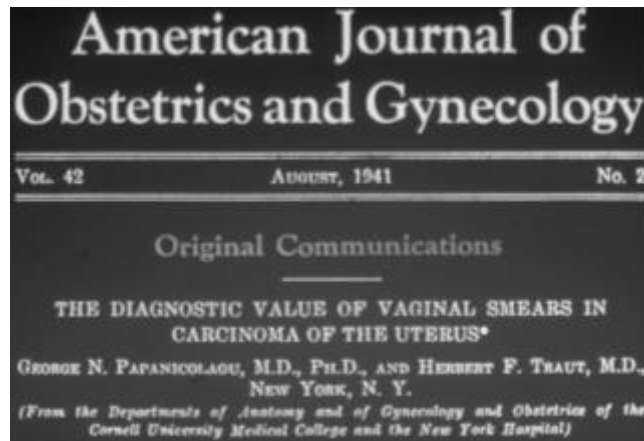
Ιστορικά δεδομένα

Το τεστ επινοήθηκε και πήρε το όνομά του από τον διαπρεπή Έλληνα γιατρό και ερευνητή Γεώργιο Νικόλαο Παπανικολάου ο οποίος ξεκίνησε την έρευνά του το 1923 (Εικόνα 23). Από τότε εφαρμόστηκε σε παγκόσμια κλίμακα σαν screening test (Εικόνα 24). Το ΠΑΠ-Τεστ άρχισε να χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας από τη δεκαετία του 1950. Για την εφεύρεση και την ευρεία επίδρασή της στη δημόσια υγεία, ο Δρ. Παπανικολάου έλαβε πολλά βραβεία και αναγνωρίσεις, όπως το Βραβείο Albert Lasker (1950) και το Μετάλλιο Τιμής από την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου (1952) (Smith et al., 2018).



Εικόνα 23. Δρ. Γεώργιος-Νικόλαος Παπανικολάου (1883–1962) (Από Smith et al., 2018).

Ο Aurel Babeş της Ρουμανίας εργαζόμενος ανεξάρτητα έφτασε σε παρόμοιες ανακαλύψεις το 1927. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η μέθοδος του Babeş ήταν ριζικά διαφορετική από αυτή του Παπανικολάου.



Εικόνα 24. Η πρώτη σελίδα του ακρογωνιαίου λίθου του Παπανικολάου στην Αμερικανική Εφημερίδα Μαιευτικής και Γυναικολογίας το 1941 (Από Michalas, 2000).

ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΠΑΠ-ΤΕΣΤ

Το ΠΑΠ-Τεστ είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο test (Bukhari et al., 2012). Οι κατευθυντήριες γραμμές ποικίλλουν από χώρα σε χώρα. Σε γενικές γραμμές, η εξέταση αρχίζει περίπου στην ηλικία των 20-25 ετών και συνεχίζει μέχρι περίπου την ηλικία των 50-60. Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν περιοδικό έλεγχο κάθε 3-5 έτη εφόσον τα αποτελέσματα παραμένουν φυσιολογικά.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος υψηλής ποιότητας με κυτταρολογική εξέταση (ΠΑΠ-Τεστ) έχει μειώσει σημαντικά τη θνησιμότητα από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το ΠΑΠ-Τεστ είναι μία γυναικολογική εξέταση, δηλαδή ένας μικροσκοπικός έλεγχος της επιφανειακής στιβάδας των κυττάρων του τραχήλου που ελέγχει την ύπαρξη αλλοιώσεων (προκαρκινικών και μή) στα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας σε σεξουαλικά δραστήριες γυναίκες. Πρόκειται στην πραγματικότητα για μια απλή επιστημονική παρατήρηση: τα κακοήθη κύτταρα έχουν παρεκκλίνουσα πυρηνική μορφολογία που μπορεί να διακριθεί από τα καλοήθη κύτταρα (Smith et al., 2018). Η έναρξη της κυτταρολογικής εξέτασης κατά Παπανικολάου πρέπει να συμπίπτει με την έναρξη των σεξουαλικών επαφών της γυναίκας και να γίνεται στη συνέχεια κάθε χρόνο.

Μέσω μιας απλής, σύντομης και ανώδυνης διαδικασίας, χωρίς κάποια ειδική προετοιμασία, αφαιρείται δείγμα από τον κόλπο, τον τράχηλο και τον ενδοτράχηλο. Η λήψη επιχρίσματος γίνεται με τη βοήθεια ενδοσκοπίου, με το οποίο διευκολύνεται το άνοιγμα του κόλπου και επιτρέπεται η συλλογή των κυττάρων από το εξωτερικό στόμιο του τραχήλου και του ενδοτράχηλου. Έπειτα, το δείγμα των κυττάρων από τον τράχηλο της γυναίκας θα σταλεί στο Κυτταρολογικό Εργαστήριο προκειμένου να εξεταστεί για την παρουσία μη φυσιολογικών, άτυπων κυττάρων (Εικόνα 25). Το ΠΑΠ-Τεστ δεν μπορεί να γίνει τις ημέρες της εμμήνου ρύσεως, αφού η περιοχή λήψης κυττάρων αιμορραγεί και δεν είναι εφικτό. Ιδανικός χρόνος είναι κοντά στα μέσα του κύκλου ή οποιαδήποτε ημέρα μετά το τέλος της περιόδου. Οι περισσότεροι γυναικολόγοι προτείνουν τις ημέρες της ωορρηξίας καθώς τότε ο τράχηλος είναι στην ιδανική κατάσταση για να προσληφθούν όσο περισσότερα κύτταρα γίνεται. Για καλύτερα αποτελέσματα η ασθενής θα πρέπει να αποφύγει τη σεξουαλική επαφή και τη χρήση κολπικών πλύσεων ή κολπικών υπόθετων για 24-48 ώρες πριν την εξέταση.

Ο πρωταρχικός στόχος του ΠΑΠ-Τεστ είναι να προστατέψει από την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανιχνεύοντας προκαρκινικές αλλοιώσεις (τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία-CIN) στο επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας (Saslow et al, 2012). Το ΠΑΠ-Τεστ είναι επίσης μια ευαίσθητη διαγνωστική μέθοδος του μικροδιηθητικού καρκίνου του τραχήλου. Η διάγνωση και η θεραπεία του διηθητικού καρκίνου πρωταρχικών σταδίων, βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση της ασθενούς.



Εικόνα 25. Συμβατικό ΠΑΠ-Τεστ (εναπόθεση του επιχρίσματος σε αντικειμενοφόρο πλάκα)
(Από Vasilopoulos, 2019).

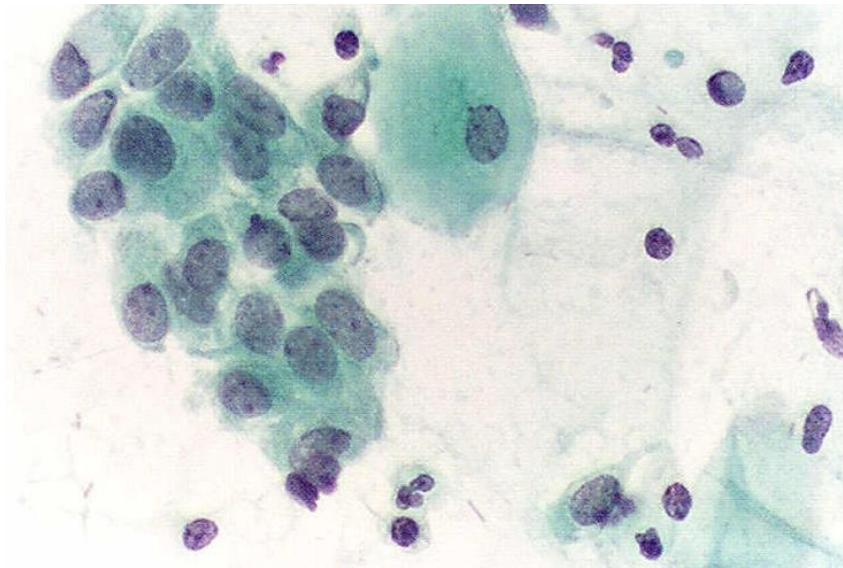
ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΠ-Τεστ

Μετά από λεπτομερή γυναικολογική εξέταση, υπάρχουν δύο πιθανά αποτελέσματα από ένα ΠΑΠ-Τεστ. Στο σημείο αυτό, αξίζει να τονιστεί ότι πρωτίστως ενδιαφέρει ο εντοπισμός άτυπων κυττάρων. Συγκεκριμένα, το αποτέλεσμα δείχνει ένα φυσιολογικό ή μη τραχηλικό επιθήλιο (Εικόνα 26).

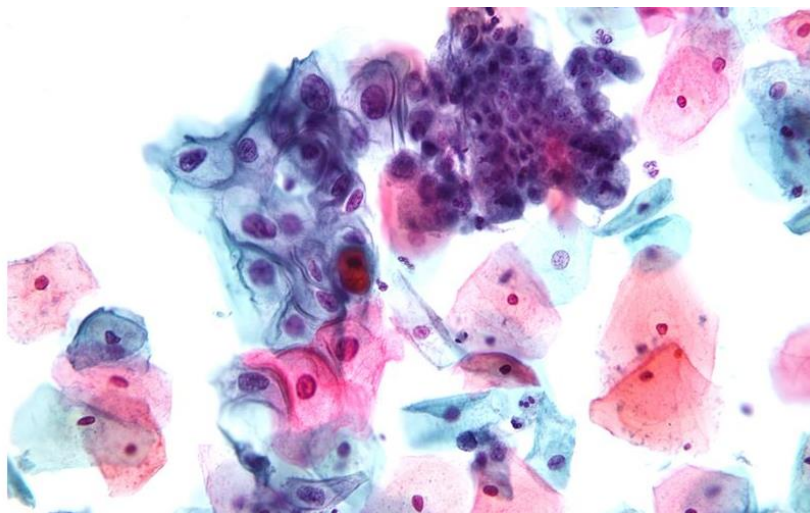
Ένα φυσιολογικό ΠΑΠ-Τεστ σημαίνει ότι δεν εντοπίστηκαν άτυπα κύτταρα ή παθολογικές αλλοιώσεις. Από την άλλη ένα οριακό (ASCUS)-παθολογικό αποτέλεσμα σημαίνει ότι στο εργαστήριο βρέθηκαν κάποια παθολογικά κύτταρα από το δείγμα που λήφθηκε από τον τράχηλό της μήτρας. Ωστόσο, δεν σημαίνει απαραίτητα ότι η ασθενής έχει καρκίνο. Ο θεράπων ιατρός μπορεί να ζητήσει επανάληψη του ΠΑΠ-Τεστ ή συμπληρωματικό HPV τεστ ή σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να παραπέμψει την ασθενή για μια κολποσκόπηση. Η ανίχνευση των παθολογικών πρωτεϊνών προσφέρει πιθανότητες αυτό-ίασης, ενώ η κολποσκόπηση, που στην ουσία είναι τραχηλοσκόπηση, μας καταδεικνύει την τοπογραφία της βλάβης. Παράλληλα η πιθανή βιοψία προσφέρει επιβεβαίωση του ΠΑΠ-Τεστ και των πιθανών ευρημάτων της κολποσκόπησης.

ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ		Τ.Ε.Ρ. 19/04/2020			
Συμβατικό	<input type="checkbox"/> Thin - Prep	<input checked="" type="checkbox"/>	Κολπικό	<input type="checkbox"/> Έξω - και ενδοτραχηλικό	
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ (Ταξινόμηση Bethesda 2001)					
ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΥΑΙΚΟΥ		Ικανοποιητικό	<input checked="" type="checkbox"/>	Μη-ικανοποιητικό	<input type="checkbox"/>
ΓΕΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΥΑΙΚΟΥ		Αρνητικό για ενδοεπιθηλιακή βλάβη ή κακοήθεια		<input checked="" type="checkbox"/>	(Τόδε περιγραφική διάγνωση)
		Επιθηλιακές κυτταρικές αλλοιώσεις		<input type="checkbox"/>	(Τόδε περιγραφική διάγνωση)
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ					
ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΓΙΑ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΒΛΑΒΗ Ή ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ					
ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ		ΆΛΛΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ			
Τρυχομονάδες	<input type="checkbox"/>	Gardnerella	<input type="checkbox"/>		
Μύκητες	<input type="checkbox"/>	Χλαμύδια	<input type="checkbox"/>		
Κοκκοβακτηρίδια	<input type="checkbox"/>	Ιός απλού έρπητα (HSV)	<input type="checkbox"/>		
Ακτινομύκητες	<input type="checkbox"/>	Ενδομήτριο διάφραγμα	<input type="checkbox"/>		
		Αλλοιώσεις ακτινοβολίας	<input type="checkbox"/>		
		Άλλο	<input type="checkbox"/> (καθορίσατε)*		
ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΕΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ					
ΠΑΛΑΚΩΔΟΥΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ		ΑΔΕΝΙΚΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ			
HPV αλλοιώσεις	<input type="checkbox"/>	Ενδομήτριο κύτταρα (σε ηλικία >40 ετών)	<input type="checkbox"/>		
ASC	<input type="checkbox"/> ASCUS	Άτυπα αδενικά κύτταρα (AGC)	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/> ASC-H	In situ αδενοκαρκίωμα ενδοτραχήλου	<input type="checkbox"/>		
LGSIL (CIN1)	<input type="checkbox"/>	Αδενοκαρκίωμα	<input type="checkbox"/> Ενδομητρίου		
HGSIL (CIN2)	<input type="checkbox"/>	Αδενοκαρκίωμα άλλης προέλευσης	<input type="checkbox"/>		
HGSIL (CIN3)	<input type="checkbox"/>	Αδενοκαρκίωμα μη προσδιοριζόμενο	<input type="checkbox"/>		
In situ καρκίωμα	<input type="checkbox"/>				
Διηθητικό καρκίωμα	<input type="checkbox"/>				
ΆΛΛΟ ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ <input type="checkbox"/> (καθορίσατε)*					
Άδικες χρώσεις <input type="checkbox"/> (καθορίσατε)*					
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ : Στοιχεία φλεγμονής Αρνητικό για κακοήθεια υλικό.					
ΧΟΛΙΟ :					

Εικόνα 26. ΠΑΠ-Τεστ -Αποτελέσματα (Από Κυτταρολογικό Εργαστήριο ΠΓΝΙ).



Εικόνα 27. Φυσιολογικά ενδοτραχηλικά κύτταρα παρόντα σε ΠΑΠ-Τεστ (Από wileyonlinelibrary.com).

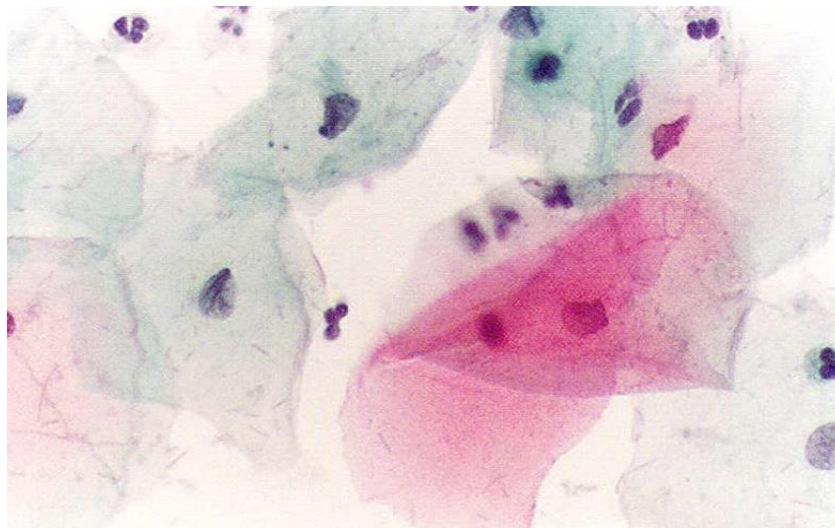


Εικόνα 28. Μικρού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση σε καλοήγη ενδοτραχηλικό βλεννογόνο (Από wileyonlinelibrary.com).

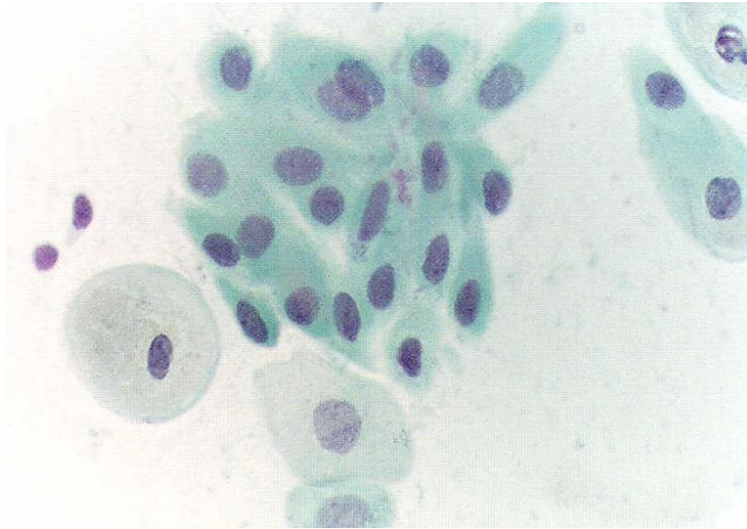
Πολλά παθολογικά αποτελέσματα έχουν σχέση με μικροβιακές αιτίες (μύκητες, αιμόφιλοι, τριχομονάδες, κ.ά.), με καλοήθεις βλάβες (πολύποδες, φλεγμονώδη σαρκία), με ορμονικές αιτίες (χορήγηση φαρμάκων, εμμηνόπαυση) ακόμα και με φυσικά αίτια (επαφή, τραυματισμός από μία γέννα ή μία απόξεση). Ένα κιτρινωπό έκκριμα από τον ενδοτράχηλο υποδεικνύει βλεννοπυώδη τραχηλίτιδα που συνήθως οφείλεται σε λοίμωξη από χλαμύδια του τραχώματος, ναϊσσέρια της γονόρροιας ή τον ιό του απλού έρπητα. Επίσης, σε γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση συχνά περιγράφεται στο αποτέλεσμα του τεστ ότι υπάρχουν αλλοιώσεις ατροφίας του επιθηλίου (Εικόνα 30). Αυτό οφείλεται στη πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση.

Σε περίπτωση απάντησης αδιευκρίνιστης βλάβης (ASC-H) ο κυτταρολόγος έχει ανακαλύψει προκαρκινική βλάβη χωρίς να μπορεί να προσδιορίσει τον βαθμό της. Σίγουρα θα σας ζητηθεί περαιτέρω έλεγχος με ταυτοποίηση ιών, ανίχνευση L1 πρωτεΐνης, κολποσκόπηση και ίσως βιοψία.

Κάποιες γυναίκες ενημερώνονται ότι έχουν ένα ‘ακατάλληλο αποτέλεσμα’. Αυτό σημαίνει ότι στο εργαστήριο δεν μπόρεσαν να εξετάσουν τα κύτταρα που έλαβαν. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για αυτό: θα μπορούσε να είναι ότι λίγο αίμα επισκίαζε τα κύτταρα ή γιατί τα δείγματα κυττάρων ήταν πολύ χοντρά ή πολύ λεπτά στο δείγμα. Στην περίπτωση αυτή, θα χρειαστεί πιθανόν ένα επαναληπτικό ΠΑΠ-Τεστ.



Εικόνα 29. Φυσιολογικά πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα σε γυναίκα πριν την εμμηνόπαυση (Από wileyonlinelibrary.com).



Εικόνα 30. Ατροφικά πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα σε γυναίκα μετά την εμμηνόπαυση (Από wileyonlinelibrary.com).

Εάν στο ΠΑΠ-Τεστ διαγνωστεί LSIL (Εικόνα 28) μπορεί να γίνει παρακολούθηση κυτταρολογικά ή κολποσκόπηση ή HPV DNA test. Εάν διαγνωστεί HSIL συστήνεται στην ασθενή κολποσκόπηση προκειμένου να αντιμετωπιστεί η βλάβη.

- Ανωμαλίες των πλακωδών κυττάρων (SIL)
 - Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας (ASC-US)
 - Χαρακτηριστικά πλακώδη κύτταρα– δεν εξαιρούνται τα κύτταρα HSIL (ASC-H)
 - Χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (LGSIL or LSIL)
 - Υψηλού βαθμού αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (HGSIL or HSIL)
 - Καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων
- Ανωμαλίες των αδενικών επιθηλιακών κυττάρων
 - Άτυπα ,μή προσδιορισμένα αδενικά κύτταρα (AGC or AGC-NOS)

Εικόνα 31. Επιθηλιακές κυτταρικές αλλοιώσεις που αναγράφονται σε ένα ΠΑΠ-Τεστ.

- **Thin-Prep ΠΑΠ-Τεστ**

Είναι μια νέα μέθοδος ΠΑΠ-τεστ (υγρή κυτταρολογία ή κυτταρολογία λεπτής στιβάδος), η οποία έχει μεγαλύτερη ακρίβεια στη λήψη του δείγματος και καλύτερη ανάλυση των κυττάρων. Εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) το έτος 1996. Με τον τρόπο αυτό μειώνονται πάρα πολύ οι πιθανότητες λάθους στη διάγνωση των κυτταρικών αλλαγών. Οι βιβλιογραφικές αναφορές δείχνουν βελτίωση στην ανίχνευση ελαφρών βλαβών, σε ποσοστό ανάλογα την χώρα και το εργαστήριο, από 15% έως 55% σε σχέση με το συμβατικό ΠΑΠ-Τεστ. Το μειονέκτημα της μεθόδου Thin- Prep ΠΑΠ-Τεστ είναι το κόστος, που είναι περίπου διπλάσιο από το κλασσικό ΠΑΠ-Τεστ αν και η σχέση κόστους/αποτελέσματος είναι υπέρ του Thin-Prep Τεστ (Εικόνα 32).



Εικόνα 32. Thin-Prep Test (Από Μπιλάλης, 2016).

- **HPV DNA TEST**

Αν και το ΠΑΠ-Τεστ είναι το συνηθισμένο εργαλείο διαλογής για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, συνιστάται η εξέταση HPV-DNA σε δείγματα τραχήλου της μήτρας ως εναλλακτική ή συμπληρωματική θεραπεία στην κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας. Πρόκειται για μια νέα, αυτοματοποιημένη εξέταση της μοριακής κυτταρολογίας που έρχεται να συμπληρώσει το συμβατικό ΠΑΠ-Τεστ λόγω μεγαλύτερης ευαισθησίας και αξιοπιστίας για την ανίχνευση

μόλυνσης του τραχήλου από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV. Στην ανασκόπηση των Cuzick et al., συμπεριλήφθηκαν περισσότερες από 60.000 γυναίκες. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των δοκιμών HPV συγκρίθηκαν με κυτταρολογία ρουτίνας. Για βλάβες \geq CIN 2, το HPV DNA ήταν πιο ευαίσθητο (96,1% έναντι 53,0%) αλλά λιγότερο ειδικό (90,7% έναντι 96,3%). Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η ευαισθησία στον HPV ήταν ομοιόμορφα υψηλή για όλες τις ηλικιακές ομάδες, ενώ η ευαισθησία της κυτταρολογίας ήταν σημαντικά καλύτερη σε γυναίκες άνω των 50 ετών από ό, τι στις νεότερες γυναίκες (79,3% έναντι 59,6%). Η ειδικότητα και των δύο εξετάσεων αυξήθηκε με την ηλικία (Cuzick et al., 2006). Συγκρίνοντας την ευαισθησία και του HPV-DNA τεστ και του ΠΑΠ-Τεστ για 10154 γυναίκες ηλικίας 30-69 ετών, οι Koliopoulos et al. βρήκαν την ευαισθησία του HPV-DNA τεστ να ανέρχεται σε 94,6%, την ευαισθησία του ΠΑΠ-Τεστ σε 55,4%, την ειδικότητα του HPV-DNA 94,2%, ενώ του ΠΑΠ-Τεστ 96,8% για CIN II και III. Όταν δύο δοκιμές χρησιμοποιούνται μαζί, η ευαισθησία ήταν 100% και η ειδικότητα 92,5% (Koliopoulos et al., 2007).

Το HPV τεστ ελέγχει το γενετικό υλικό (DNA) του ιού μέσα στα κύτταρα, και μπορεί να ταυτοποιήσει τους διάφορους τύπους του. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι μπορεί να ανιχνεύει τους ογκογόνους τύπους του ιού στα τραχηλικά και κολπικά επιχρίσματα και όχι τις προκαρκινικές ή καρκινικές αλλοιώσεις. Η εξέταση γίνεται με το ίδιο δείγμα κυττάρων που λαμβάνεται κατά τη διάρκεια του Thin-Prep ΠΑΠ-Τεστ και ο συνδυασμός αυτών των δύο εξετάσεων αγγίζει το 100% της αξιοπιστίας. Το τεστ διενεργείται προληπτικά αλλά και βοηθητικά μετά από θεραπευτική αγωγή σε τυχόν μόλυνση για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο υποτροπής (Ιατράκης, 2010).

- Η ανίχνευσή L1, E6 και E7 πρωτεϊνών είναι εξετάσεις της ανοσοκυτταροχημείας που προσδιορίζουν την πιθανότητα αυτό-ίασης της βλάβης. Η εξέταση γίνεται με το ίδιο δείγμα κυττάρων που λαμβάνεται κατά τη διάρκεια του Thin-Prep ΠΑΠ-Τεστ.
- Η ανίχνευση ή και ποσοτικοποίηση χλαμυδίων, μυκοπλασμάτων ή και ουρεοπλάσματος είναι μοριακές εξετάσεις, απόλυτης πιστότητας, γεγονός που τις ξεχωρίζει από τις μικροβιολογικές καλλιέργειες ανίχνευσης μικροβίων που πιθανά ευνοούν την παρουσία και ανάπτυξη του HPV και των βλαβών. Γίνεται και αυτή με την μέθοδο της υγρής κυτταρολογίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η σημασία της δευτερογενούς πρόληψης στο πλαίσιο έγκαιρης διάγνωσης πιθανών καρκινικών αλλοιώσεων για πολλούς τύπους καρκίνου είναι αδιαμφισβήτητη. Η αξία του ΠΑΠ-Τεστ είναι πολύ καλά τεκμηριωμένη τόσο στην επιστημονική κοινότητα όσο και στο γενικό πληθυσμό για την εύρεση καρκινικών και μη αλλοιώσεων.

Σκοπός της παρούσας εργασίας, ήταν η μελέτη δειγμάτων ΠΑΠ-Τεστ για τον έλεγχο πιθανής φλεγμονής του τραχήλου μήτρας και η συσχέτιση των αποτελεσμάτων με τη φυσιολογική και παθολογική μικροχλωρίδα.

ΥΛΙΚΑ και ΜΕΘΟΔΟΣ

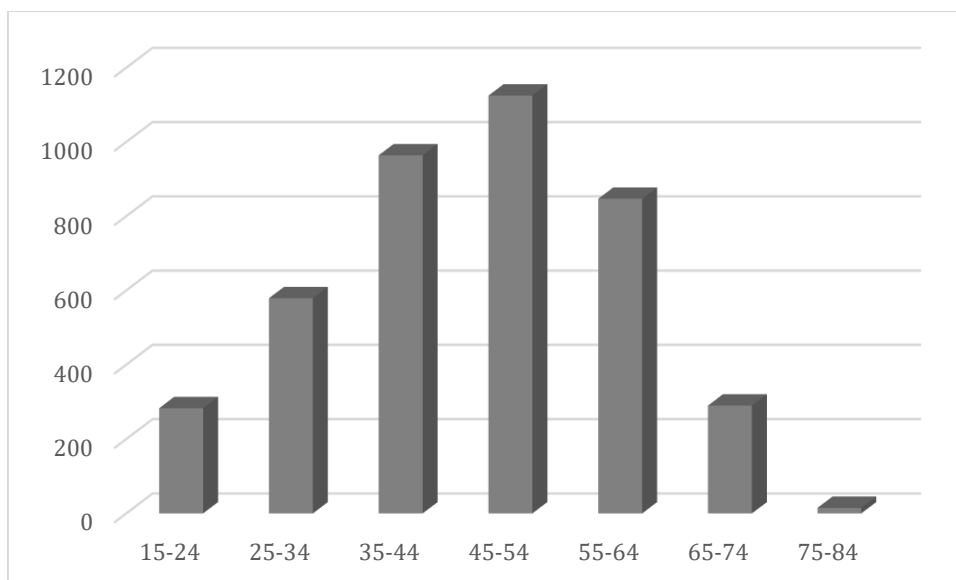
Για το σκοπό της εργασίας, συλλέχθηκαν αποτελέσματα δειγμάτων από ΠΑΠ-Τεστ. Τα δεδομένα προέρχονταν από την βάση δεδομένων του Κυτταρολογικού Εργαστηρίου του ΠΓΝΙ και αφορούσαν κατά κύριο λόγο υλικά του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ), και επιπρόσθετα από τα Γενικά Νοσοκομεία Φιλιατών, Άρτας, Πρεβέζης και Χίου καθώς και από τα Κέντρα Υγείας Θεσπρωτικού, Ηγουμενίτσας, Παραμυθιάς και Λήμνου. Συνολικά, καταγράφηκαν τα αποτελέσματα 4.106 γυναικών, την περίοδο από 02/01 έως 31/12 του έτους 2019. Η ηλικία των γυναικών κυμαινόταν από 16 έως 83 ετών (μέση ηλικία τα 45 έτη).

Για κάθε περίπτωση έγινε προσπάθεια να ανακτηθούν στοιχεία από το ιστορικό των γυναικών, σύμφωνα με τα αρχεία των Νοσοκομείων και με δεδομένη τη διαφύλαξη του απορρήτου.

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση της μεταβλητής ηλικία στον μελετώμενο πληθυσμό.

Ηλικία	n	%
15-24	283	6.9
25-34	579	14.1
35-44	964	23.5
45-54	1125	27.4
55-64	847	20.6
65-74	290	7.1
75-84	15	0.4
Σύνολο	4103	99.9

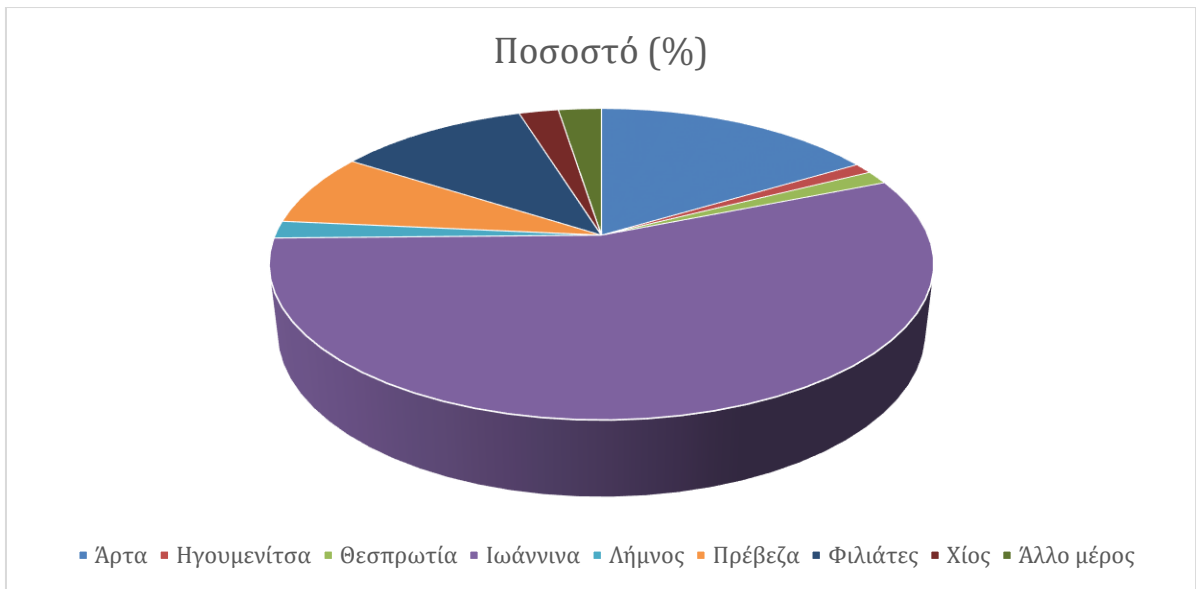
Σημείωση: Σε τρία παραπεμπτικά δεν αναγραφόταν η ηλικία της ασθενούς



Διάγραμμα 1. Γράφημα στηλών. Κατανομή της ηλικίας στο μελετώμενο πληθυσμό.

Πίνακας 2. Οι συχνότητες των γυναικών του δείγματος ως προς τον τόπο καταγωγής-διαμονής.

Καταγωγή- Διαμονή	n	%
Άρτα	672	16.4
Ηγουμενίτσα	47	1.1
Θεσπρωτία	58	1.4
Ιωάννινα	2293	55.8
Λήμνος	72	1.8
Πρέβεζα	314	7.6
Φιλιάτες	455	11.1
Χίος	93	2.3
Άλλο μέρος	102	2.5
Σύνολο	4106	100



Διάγραμμα 2. Γράφημα πίτας που παριστάνει κατανομή του δείγματος βάσει του τόπου καταγωγής-προέλευσης των δειγμάτων.

Πίνακας 3. Οι συχνότητες των γυναικών ως προς τη μεταβλητή κάπνισμα.

Καπνίστριες	n	%
Όχι	3892	94.8
Ναι	214	5.2
Σύνολο	4106	100

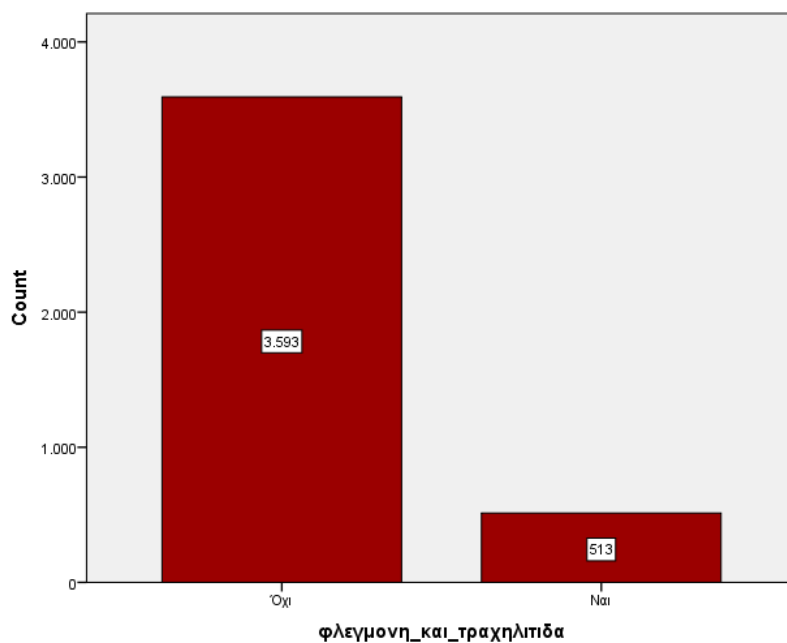
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν στατιστικά με το πρόγραμμα SPSS. Ως μη ειδική τραχηλίτιδα ορίζεται η παρουσία στο ΠΑΠ-Τεστ τόσο κυττάρων φλεγμονής όσο και αλλοιώσεων στα επιθηλιακά κύτταρα (πλακώδη, πλακωδώς μεταπλασθέντα και αδενικά). Ως ειδική τραχηλίτιδα ορίζεται η παρουσία των ανωτέρω με επιπλέον την αναγνώριση λοιμώδους παράγοντα στο επίχρισμα. Ως φλεγμονή ορίζεται η παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων χωρίς συνοδές αλλοιώσεις από τα επιθηλιακά κύτταρα. Και εδώ η φλεγμονή διακρίνεται σε ειδική και μη ειδική ανάλογα με την αναγνώριση ή όχι λοιμώδους παράγοντα.

Ως κολπίτιδα ορίζεται η παρουσία των ανωτέρω αλλοιώσεων σε υλικό από τον κόλπο.

Πίνακας 1. Συχνότητες γυναικών με μη ειδική, ειδική φλεγμονή τραχήλου, ή/και τα δύο μαζί.

Μη ειδική Τραχηλίτιδα	n	%
Όχι	1576	38.4
Ναι	2530	61.6
Ειδική Τραχηλίτιδα	n	%
Όχι	3336	81.2
Ναι	770	18.8
Μη ειδική + ειδική φλεγμονή	n	%
Όχι	3593	87.5
Ναι	513	12.5



Γράφημα 1. Ραβδόγραμμα περιπτώσεων με ή χωρίς εικόνα ταυτόχρονης ειδικής και μη φλεγμονής στον τράχηλο μήτρας.

Πίνακες 2, 3 και 4. Οι συχνότητες γυναικών με τραχηλίτιδα ή/και κολπίτιδα ανά ηλικιακή κατηγορία.

Ηλικία	Τραχηλίτιδα	
	n	%
15-24	43	5.6
25-34	112	14.5
35-44	262	34.0
45-54	248	32.2
55-64	88	11.4
65-74	17	2.2
75-84	0	0
Σύνολο	770	100

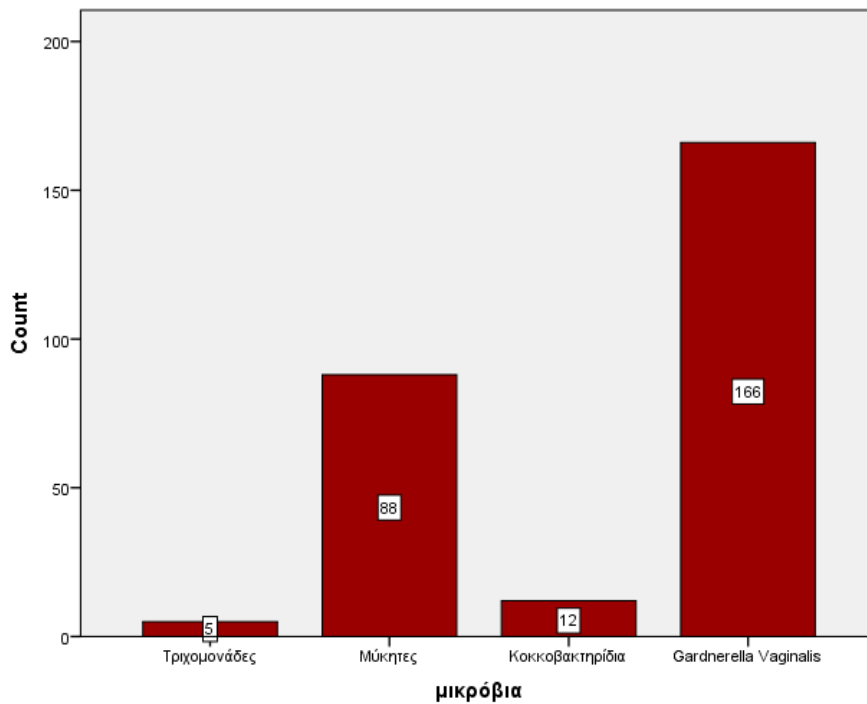
Ηλικία	Κολπίτιδα	
	n	%
15-24	147	5.8
25-34	342	13.5
35-44	592	23.4
45-54	742	29.3
55-64	529	20.9
65-74	170	6.7
75-84	7	0.3
Σύνολο	2529	100

Ηλικία	Τραχηλίτιδα + Κολπίτιδα	
	n	%
15-24	21	4.1
25-34	75	14.6
35-44	173	33.7
45-54	162	31.6
55-64	66	12.9
65-74	16	3.1
75-84	0	0
Σύνολο	513	100

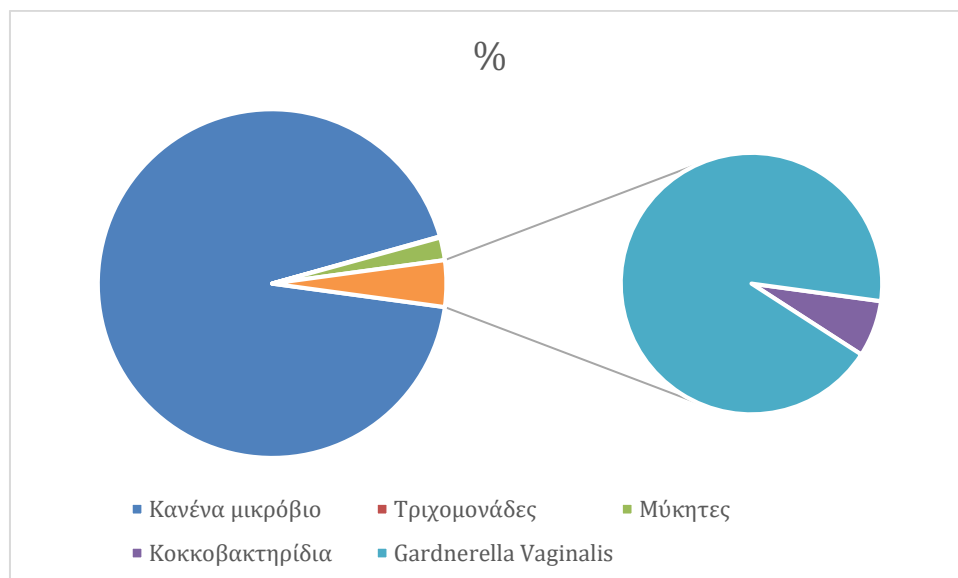
Πίνακας 5. Οι συχνότητες των γυναικών με τραχηλίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας και αντίστοιχα τα ποσοστά των μικροοργανισμών που ταυτοποιήθηκαν στο δείγμα.

Μικρόβια	n	%
Μη ειδική φλεγμονή	3835	93.4
Τριχομονάδες	5	0.1
Μύκητες	88	2.1
Κοκκοβακτηρίδια	12	0.3

<i>Gardnerella Vaginalis</i>	166	4
Σύνολο	4106	100



Γράφημα 2. Ραβδόγραμμα μικροβίων στο ΠΑΠ-Τεστ γυναικών με τραχηλίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας.



Γράφημα 3. Διάγραμμα πίτας με τα συχνότερα μικρόβια που ανευρέθηκαν στα κυτταρολογικά επιχρίσματα.

Πίνακας 6. Οι συχνότητες των γυναικών με HPV αλλοιώσεις.

HPV αλλοιώσεις	n	%
Όχι	3770	91.8
Ναι	336	8.2
Σύνολο	4106	100

Πίνακας 7. Οι συχνότητες των γυναικών με επιβεβαιωμένα επίπεδα κονδυλώματα στο ΠΑΠ-Τεστ.

Κονδυλώματα	n	%
Όχι	4068	99.1
Ναι	38	0.9
Σύνολο	4106	100

Πίνακας 8. Συχνότητες γυναικών με αλλοιώσεις HPV και παράλληλα φυσιολογική ή παθολογική κολποσκόπηση.

Αλλοιώσεις HPV		
Φυσιολογική κολποσκόπηση	n	%
Όχι	334	99.4
Ναι	2	0.6
Παθολογική κολποσκόπηση		
Όχι	329	97.9
Ναι	7	2.1

Πίνακας 9. Συχνότητες και ποσοστά επί των τύπων HPV που ταυτοποιήθηκαν στο δείγμα μελέτης.

ONCOGENIC RISK	n	%
Όχι	4038	98.3
Low Risk	13	0.3
Potentially High Risk	6	0.1
High Risk	38	0.9
Low + High Risk	4	0.1
Potentially + High Risk	5	0.1
Low + Potentially Risk	1	0.0
Low + Potentially + High Risk	1	0.0
Σύνολο	4106	100

Πίνακας 10. Οι συχνότητες των γυναικών με επιβεβαιωμένες επιθηλιακές κυτταρικές αλλοιώσεις (σε αρνητικό για κακοήθεια δείγμα).

Αρνητικό για κακοήθεια	n	%
Όχι	1230	30.7
Ναι	2846	69.3
Επιθηλιακές κυτταρικές αλλοιώσεις	n	%
Όχι	3051	74.3
Ναι	1055	25.7
Αρνητικό για κακοήθεια + Επιθηλιακές κυτταρικές αλλοιώσεις	n	%
Όχι	4104	99.95
Ναι	2	0.05

Πίνακας 11. Οι συχνότητες των γυναικών που έχουν ταυτόχρονα τραχηλίτιδα και φλεγμονώδη/αναγεννητική ατυπία.

Τραχηλίτιδα + Φλεγμονώδης/Αναγεννητική Ατυπία	n	%
Όχι	3668	89.3
Ναι	438	10.7
Σύνολο	4106	100

Πίνακας 12. Οι συχνότητες των γυναικών με αλλοιώσεις HPV, ASCUS, ASC – H, LGSIL (CIN1), HGSIL (CIN2), HGSIL (CIN3), AGC, IN SITU Αδενοκαρκίνωμα.

HPV αλλοιώσεις	n	%
Όχι	3770	91.8
Ναι	336	8.2
ASCUS		
Όχι	3865	94.1
Ναι	241	5.9
ASC - H		
Όχι	4081	99.4
Ναι	25	0.6
LGSIL (CIN1)		
Όχι	4033	98.2
Ναι	73	1.8
HGSIL (CIN2)		
Όχι	4098	99.8
Ναι	8	0.2
HGSIL (CIN3)		
Όχι	4104	100
Ναι	2	0
AGC		

Όχι	4099	99.8
Ναι	7	0.2
IN SITU ΑΔΕΝΟ		
Όχι	4106	100
Ναι	0	0

Πίνακας 13. Οι συχνότητες των γυναικών με τραχηλίτιδα με δεδομένο από το ιστορικό τους τη λήψη αντισυλληπτικών.

Χρήση Αντισυλληπτικών	Τραχηλίτιδα + Φλεγμονή	
	n	%
Όχι	14	93.3
Ναι	1	6.7
Σύνολο	15	100

Πίνακας 14. Οι συχνότητες των γυναικών που έχουν ιστορικό CA μαστού, Θυροειδοπάθεια, Αυτοάνοσο Νόσημα, Παχυσαρκία, Ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη.

Ιστορικό CA μαστού	n	%
Όχι	4007	97.6
Ναι	99	2.4
Θυροειδοπάθεια		
Όχι	3719	90.6
Ναι	387	9.4
Οστεοπόρωση		
Όχι	4073	99.2
Ναι	33	0.8
Αυτοάνοσο Νόσημα		
Όχι	4062	98.9
Ναι	44	1.1

Παχυσαρκία		
Όχι	4079	99.3
Ναι	27	0.7
Ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη		
Όχι	4022	98
Ναι	84	2

Πίνακας 15. Οι συχνότητες των γυναικών με ιστορικό HPV λοίμωξης, ΛΟΟΡΕΚΤΟΜΗΣ, ΠΑΘ/ΚΟ τεστ, ιστορικό διαγνωστικής απόξεσης ΚΦ, ιστορικό διαγνωστικής απόξεση παθολογικό, βιοψία τραχήλου ΚΦ, βιοψία τραχήλου παθολογική.

Ιστορικό HPV	n	%
Όχι	3754	91.4
Ναι	352	8.6
Ιστορικό ΛΟΟΡΕΚΤΟΜΗΣ		
Όχι	4003	97.5
Ναι	103	2.5
ΠΑΘ/ΚΟ τεστ		
Όχι	3886	94.6
Ναι	220	5.4
Ιστορικό Διαγνωστικής Απόξεσης ΚΦ		
Όχι	4048	98.6
Ναι	58	1.4
Ιστορικό Διαγνωστικής Απόξεσης Παθολογικό		
Όχι	4103	99.9
Ναι	3	0.1
Βιοψία Τραχήλου ΚΦ		
Όχι	4094	99.7

Ναι	12	0.3
Βιοψία Τραχήλου Παθολογική		
Όχι	4090	99.6
Ναι	16	0.4

Πίνακας 16. Οι συχνότητες των γυναικών που έχουν ιστορικό καρκίνου (CA) τραχήλου μήτρας.

Ιστορικό CA τραχήλου μήτρας	n	%
Όχι	4080	99.4
Ναι	26	0.6
Σύνολο	4106	100

Πίνακας 17. Οι συχνότητες εμμηνοπαυσιακών γυναικών, γυναίκες σε λοχεία, και θηλάζουσες.

Εμμηνόπαυση	n	%
Όχι	2559	62.3
Ναι	1502	36.6
Λοχεία	7	0.2
Θηλασμός	38	0.9
Σύνολο	4106	100

Πίνακας 18. Οι συχνότητες των γυναικών που είναι στην εμμηνόπαυση, ανά ηλικιακή ομάδα.

Ηλικία	Εμμηνόπαυση	
	n	%
35-44	42	2.8

45-54	400	26.6
55-64	763	50.8
65-74	282	18.8
75-84	15	1
Σύνολο	1502	100

Πίνακας 19. Οι συχνότητες των γυναικών που είναι άτοκες, που γέννησαν φυσιολογικά, που γέννησαν με καισαρική.

Άτοκες γυναίκες	n	%
Όχι	3395	82.7
Ναι	711	17.3
Φυσιολογική γέννα		
Όχι	1718	41.8
Ναι	2388	58.2
Γέννα με καισαρική		
Όχι	3295	80.2
Ναι	811	19.8

Πίνακας 20. Οι συχνότητες των γυναικών που είχαν κάποια αποβολή και έχουν ιστορικό φλεγμονής- τραχηλίτιδας.

Αποβολές + Ιστορικό Φλεγμονής Τραχηλίτιδας	n	%
Όχι	74	96.1
Ναι	3	3.9
Σύνολο	77	100

Πίνακας 21. Για την περίπτωση των γυναικών με καταγεγραμμένο 1^ο ΠΑΠ-Τεστ, η ελάχιστη και μέγιστη ηλικία του δείγματος και οι συχνότητες ανά κατηγορία.

Ηλικία	1^ο Τεστ	
	n	%
15-24	46	34.1
25-34	25	18.5
35-44	20	14.8
45-54	15	11.1
55-64	13	9.6
65-74	15	11.1
75-84	1	0.7
Σύνολο	135	100

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι ευρέως γνωστό, ότι το ανθρώπινο μικροβίωμα επηρεάζεται από την ηλικία, τις πρακτικές υγιεινής, τον τρόπο ζωής, τη λήψη αντιβιοτικών και την έκθεση σε τοξίνες του περιβάλλοντος. Ο κόλπος και ο τράχηλος της μήτρας παρουσιάζουν ένα πλούσιο μικροβίωμα. Από το σύνολο αερόβιων και αναερόβιων μικροβίων κυριαρχούν οι Γαλακτοβάκιλλοι. Οι τελευταίοι, αποτελούν ένα μηχανικό φραγμό στην εισβολή ξένων μικροβίων ιδιαίτερα σεξουαλικώς μεταδιδόμενων που ανέρχονται σε υψηλά ποσοστά στην περίπτωση μιας κολπίτιδας.

Στη διάγνωση τραχηλικών αλλοιώσεων, συχνά χρησιμοποιείται το άκρως αποδεκτό και αξιόπιστο κολποτραχηλικό ΠΑΠ-Τεστ, καθώς αποτελεί επιλογή στα πλαίσια screening για καρκίνο τραχήλου μήτρας. Επιπλέον, μπορούν να ανιχνευθούν ορισμένοι μικροοργανισμοί σε θετικά για φλεγμονώδεις αλλοιώσεις δείγματα. Στις φλεγμονώδεις παθήσεις του τραχήλου της μήτρας ανήκουν η οξεία και χρόνια μη ειδική τραχηλίτιδα, οι κοκκιοματώδεις φλεγμονές, η τριχομοναδική, η γλαμυδιακή τραχηλίτιδα, η γαλακτοβακτηριδιακή ενδοτραχηλίτιδα, οι παρασιτικές φλεγμονές (κυρίως σχιστόσωμα), η ακτινομυκητίαση τραχήλου και τέλος οι ιογενείς τραχηλίτιδες (με κυρίαρχα στελέχη τους ερπητοϊούς και τον ιό HPV). Συμπληρωματικά της ανεύρεσης HPV λοίμωξης στο ΠΑΠ-Τεστ, πραγματοποιείται ταυτοποίηση των τύπων του ιού με HPV DNA τεστ.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, αξιολογήθηκαν αποτελέσματα από ΠΑΠ-Τεστ. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε έλεγχος των δειγμάτων για πιθανή ειδική ή μη φλεγμονή τραχήλου μήτρας. Συνολικά, καταγράφηκαν τα αποτελέσματα 4.106 γυναικών με την πλειοψηφία αυτών να είναι ηλικίας 35-54 ετών, καταγόμενες από την πόλη των Ιωαννίνων. Από το ιστορικό τους εξήχθη ότι η πλειοψηφία αυτών ήταν μη καπνίστριες, χωρίς υποκείμενα νοσήματα με 1502 εξ αυτών εμμηνοπαυσιακές. Στη στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, παρουσιάστηκαν για λόγους πληρότητας στατιστικά σημαντικές πληροφορίες και για την ανεύρεση τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων στο μελετώμενο δείγμα, οι οποίες δεν θα σχολιαστούν περαιτέρω καθώς ο σχολιασμός τους ξεπερνά τους στόχους της παρούσας μελέτης.

Είναι γνωστό ότι, η τραχηλίτιδα είναι πολύ συχνή πάθηση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από αιδοιο- κολπίτιδα. Στην παρούσα μελέτη, σε ένα μόλις 12,5% του συνολικού δείγματος ανευρέθηκε η συνύπαρξη κολπίτιδας και τραχηλίτιδας. Αξιοσημείωτο είναι ότι θετικά για φλεγμονή δείγματα βρέθηκαν σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με τα υψηλότερα ποσοστά να καταγράφονται στο ηλικιακό εύρος 35-54 ετών, γεγονός που επιβεβαιώνει τη βιβλιογραφία. Η πλειοψηφία των δειγμάτων βρέθηκαν θετικά για μη ειδική φλεγμονή του τραχήλου, γεγονός που αποδίδεται σε υπερανάπτυξη του πληθυσμού της φυσιολογικής κόλπο-τραχηλικής μικροχλωρίδας (στρεπτόκοκκοι, εντερόκοκκοι) εξαιτίας κάποιου τραυματισμού ή γυναικών σε λοχεία. Από το σύνολο του δείγματος μόλις 7 γυναίκες ήταν σε λοχεία. Επιπλέον, σε 438 γυναίκες η φλεγμονή εντοπιζόταν στη ζώνη μετάπτωσης (αναγεννητική ατυπία) και σε μόλις 3 η προϋπάρχουσα από το ιστορικό χρόνια τραχηλίτιδα (χρόνιος ερεθισμός) αποτέλεσε προδιαθεσικό παράγοντα για μετέπειτα αποβολές.

Δεδομένου ότι στο μελετώμενο πληθυσμό, μόλις το 18,8% ήταν θετικό για ειδικού τύπου τραχηλίτιδα οι συχνότεροι μικροοργανισμοί που ανευρέθησαν ήταν τριχομονάδες, κοκκοβακτηρίδια, *Gardnerella vaginalis* και *Candida albicans* επιβεβαιώνοντας τη βιβλιογραφία. Από αυτούς συχνότερα ανευρέθηκε η *Gardnerella vaginalis* σε ποσοστό που ανέρχεται σε 4%. Αξίζει να σημειωθεί ότι, γλαμύδια δεν ανιχνεύθηκαν στα υπό έλεγχο δείγματα. Μόλις 336 γυναίκες βρέθηκαν θετικές για HPV λοίμωξη με επιβεβαιωμένα επίπεδα κονδυλώματα σε ποσοστό 0,9% στατιστικά σημαντικό για να επιβεβαιώσει ότι επρόκειτο για γυναίκες άκρως συμμορφωμένες ως προς ένα «συνετό» τρόπο ζωής, που δεν αμελούν τον εαυτό τους, και επισκέπτονται συχνά το γυναικολόγο τους (διενέργεια ΠΑΠ-Τεστ). Από το σύνολο του δείγματος, μόνο οι 352 γυναίκες ανέφεραν στο ιστορικό τους προϋπάρχουσα HPV λοίμωξη και 26 ιστορικό καρκίνου τραχήλου μήτρας. Η πλειοψηφία των γυναικών με HPV λοίμωξη, βρέθηκαν θετικές για χαμηλού κινδύνου τύπους του ιού στην τυποποίηση που ακολούθησε.

Τέλος, η από του στόματος ορμονική αντισύλληψη μπορεί να επηρεάζει τη διαδικασία μόλυνσης σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Αυτό επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι και στο μελετώμενο δείγμα μόνο σε ένα 6,7% καταγράφηκε θετικό για φλεγμονή μεταξύ των γυναικών που υπήρχε πληροφορία από το ιστορικό τους ότι λάμβαναν αντισυλληπτικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aagaard K, Riehle K, Ma J, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS ONE*, 2012; 7(6).
- Antonio MA, Hawes SE, and Hillier SL. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species *J. Infect. Dis.* 1999; 180(6):1950-1956.
- Anukam KC, Osazuwa EO, Ahonkhai I, et al. *Lactobacillus* vaginal microbiota of women attending a reproductive health care service in Benin City, Nigeria. *Sex. Transm. Dis.* 2006; 33(1):59-62.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307(5717):1915-1920.
- Bjartling C, Osser S and Person K. *Mycoplasma genitalium* in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 206(6):P476.E1-E476.E8.
- Borgdorff H, Tsivtsivadze E, Verhelst R, et al. *Lactobacillus*-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women. *ISME J.* 2014; 8(9):1781-1793
- Boskey ER, Telsch KM, Whaley KJ, Moench TR, Cone RA. Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infect Immun.* 1999; 67(10):5170-5175.
- Brunham R, Paavonen J, Stevens CE, et al. Mucopurulent cervicitis-the ignored counterpart in women of urethritis in men. *N Engl J Med.* 1984; 311:1-6.
- Buckner LR, Amedee AM, Albritton HL et al. Chlamydia trachomatis infection of endocervical epithelial cells enhances early HIV transmission events. *PLoS ONE* 2016; 11:e0146663.

Bukhari MH, Majeed M, Qamar S, et al. Clinicopathological study of Papanicolaou (Pap) smears for diagnosing of cervical infections. *Diagn. Cytopathol.* 2012; 40: 35-41.

Ceccarani C, Foschi C, Parolin C *et al.* Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci Rep* 2019; 9:14095.

Cho I and Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012; 13:260-270.

Chu DM, Sefeerovic M, Pace RM *et al.* The microbiome in preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2018; 52:103-113.

Collado, M., Rautava, S., Aakko, J. *et al.* Human gut colonisation may be initiated *in utero* by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 2016; 6:23129.

Colvin CW, and Abdullatif H. Anatomy of female puberty: The clinical relevance of developmental changes in the reproductive system. *Clin Anat. Jan.* 2013; 26(1):115-129.

Cuzick J, Clavel C, Petry KU, *et al.* Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006;119:1095–101.

Dabee S, Barnabas SL, Lennard KS, *et al.* Defining characteristics of genital health in South African adolescent girls and young women at high risk for HIV infection. *PLoS One.* 2019; 14(4):e0213975.

Dehon PM, Hagensee ME, Sutton KJ, *et al.* Histological Evidence of Chronic *Mycoplasma genitalium*-Induced Cervicitis in HIV-Infected Women: A Retrospective Cohort Study. *J Infect Dis.* 2016; 213(11):1828-1835.

Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, *et al.* Differences in vaginal microbiome in african american women versus women of european ancestry. *Microbiology.* 2014a

Filardo S, Di Pietro M, Porpora MG, et al. Diversity of Cervical Microbiota in Asymptomatic Chlamydia trachomatis Genital Infection: A Pilot Study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7:321.

Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, et al. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(4):435-454.

Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4(132).

Galvin SR and Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004; 2, 33-42.

Gevers D, Knight R, Petrosino JF et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol.* 2012; 10:e1001377.

Gilbert I. & Strachan. The Pathology of Chronic Cervicitis. *The British Medical Journal* 1929; 2: 659–661.

Gilbert, J. A. et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med.* 2018; 24, 392–400.

Gorgos LM, Sycuro LK, Srinivasan S, et al. Relationship of Specific Bacteria in the Cervical and Vaginal Microbiotas With Cervicitis. *Sex Transm Dis.* 2015; 42(9):475-481.

Gouba N, Raoult D, Drancourt M. Plant and Fungal Diversity in Gut Microbiota as Revealed by Molecular and Culture Investigations. *PLOS ONE* 2013; 8(3):e59474.

Hester EE and Middleman AB. A Clinical Conundrum: Chronic Cervicitis. *Journal of Pediatric & Gynecology* 2019; 32(3):342-344.

Holden FC. Cervicitis In: Symposium on Pelvic Infections. Society Transactions. New York, 1928, p.624.

Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med.* 2014; 34(4):747-761.

Jensen KE, Thomsen LT, Schmiedel S. *Chlamydia trachomatis* and risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in women with persistent human papillomavirus infection: a cohort study. *Sex. Transm. Infect.* 2014; 90, 550-555.

Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk Between Female Gonadal Hormones and Vaginal Microbiota Across Various Phases of Women's Gynecological Lifecycle. *Front Microbiol.* 2020; 11:551.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Kuby Immunology*. New York, 2007. W.H. Freeman and Company. 6th ed.

Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol.* 2007; 104:232–46.

Krech T and Kilgus-Hawelski S. Lactobacillary Endocervicitis – A Novel Cause of Chronic Cervicitis. *ARCH Women Health Care* 2019; 2(6): 1–3.

Kroon SJ, Ravel J and Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertility and Sterility* 2018; 110(3):327-336.

Łaniewski, P, Ilhan, ZE and Herbst-Kralovetz, MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat. Rev. Urol.* 2020; 17, 232–250.

Linda MG, Sycuro LK, Srinivasan S et al. Relationship of Specific Bacteria in the Cervical and Vaginal Microbiotas with Cervicitis. *Sex. Transm. Dis.* 2015; 42(9):475-481.

Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):51.

Lusk MJ. and Konecny P. Cervicitis: a review. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2008; 21(1):49-55.

Lusk MJ, Garden FL, Cumming RG, et al. Cervicitis: a prospective observational study of empiric azithromycin treatment in women with cervicitis and non-specific cervicitis. *International Journal of STD & AIDS* 2017; 28(2), 120–126.

Ma B, Forney LJ and Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu. Rev. Microbiol.* 2012; 66, 371-389.

Manrique P, Bolduc B, Walk ST, et al. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(37):10400-10405.

Masson JC and Parsons E. Cystic cervicitis, with special reference to treatment by cauterization: A clinical study of 1031 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1928; 16(3):348-358.

McGowin CL and Totten PA. The Unique Microbiology and Molecular Pathogenesis of *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis.* 2017; 216(suppl_2):S382-S388.

McGrath JF. Inflammatory Disease of the Cervix Uteri. *New York Academy of Medicine Section on Obstetrics and Gynecology* 1924; 367-370.

Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454(7203):428-435.

Michalas SP. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962) A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2000; 90(2):135-138.

Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?. *Microbiome* 2016; 4(1):58.

Molenaar MC , Singer M, and Ouburg S. The two-sided role of the vaginal microbiome in *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* pathogenesis. *Journal of Reproductive Immunology* 2018; 130:11-17.

Moustafa A, Xie C, Kirkness E, et al. The blood DNA virome in 8,000 humans. *PLOS Pathogens* 2017; 13(3):e1006292.

Muhleisen AL & Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016; 91:42-50.

Murray P. The Human Microbiome Project: the beginning and future status. *Ann Clin Microbiol.* 2013; 16:162-167.

Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6:173–182.

Nimrodi M, Kleitman V, Wainstock T et al. The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. *Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2018; 225:160-165.

Oliveto JM and Muinov L. Cystic Cervicitis: A Case Report and Literature Review of Cystic Cervical Lesions. *J Comput Assist Tomogr.* 2016; 40(4):564-566.

Onderdonk AB, Delaney ML, and Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29(2):223-238.

Ozalp SS, Us T, Arslan E, et al. HPV DNA and Pap smear test results in cases with and without cervical pathology. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13(1):8-14.

Palma C, Martínez MA and Santander, E. Screening of cervical sexually transmitted infections in pregnant women and the relation with the vaginal microbiota. *Revista chilena de infectología* 2019; 36(3):292-298.

Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (Suppl. 1):4680-4687.

Ravilla R, Coleman HN, Chow CE, et al. Cervical Microbiome and Response to a Human Papillomavirus Therapeutic Vaccine for Treating High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesion. *Integr Cancer Ther.* 2019; 18:1534735419893063.

Reimers LL, Mehta SD, Massad LS, et al. The Cervicovaginal Microbiota and Its Associations With Human Papillomavirus Detection in HIV-Infected and HIV-Uninfected Women. *J Infect Dis.* 2016; 214(9):1361-1369.

Romero R, Hassan SS, Gajer P et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014; 2(1).

Santiago GL, Cools P, Verstraelen H et al. Longitudinal study of the dynamics of vaginal microflora during two consecutive menstrual cycles. *PLoS ONE* 2011; 6(11):28180.

Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(3):147-172.

Shi HJ, Song H, Zhao QY et al. Efficacy and safety of combined high-dose interferon and red light therapy for the treatment of human papillomavirus and associated vaginitis and cervicitis A prospective and randomized clinical study. *Medicine* 2018; 97:37(e12398).

Silva J, Cerqueira F, and Medeiros R. *Chlamydia trachomatis* infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289, 715-723.

Smith ER, George SH, Kobetz E, et al. New biological research and understanding of Papanicolaou's test. *Diagn Cytopathol.* 2018; 46(6):507-515.

Snell RS. Κεφάλαιο 7: Η Πύελος. Μέρος II. Η πυελική κοιλότητα. Σε: Κλινική Ανατομία. Παπαδόπουλος ΝΙ, Βαράκης Ι, & Παπαδάκη -Πέτρου Ε (Επιμ). Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα, 2010 340-386.

Taylor SN, Lensing S, Schwebke J, et al. Prevalence and treatment outcome of cervicitis of unknown etiology. *Sex Transm Dis.* 2013; 40: 379–385.

Valenti P, Rosa L, Capobianco D, et al. Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense. *Front Immunol.* 2018; 9:376.

van der Veer C, Bruisten SM, van der Helm JJ, et al. The cervico-vaginal microbiota in women notified for Chlamydia trachomatis infection: a case-control study at the STI outpatient clinic in Amsterdam, the Netherlands. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 64:24-31.

van Houdt R, Ma B, Bruisten SM, et al. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to Chlamydia trachomatis infection in Dutch women: a case-control study. *Sex. Transm. Infect.* 2017; 94: 117-123.

Vitali B, Cruciani F, Picone G, et al. Vaginal microbiome and metabolome highlight specific signatures of bacterial vaginosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 34(12):2367-2376.

Vitali D, Wessels JM, and Kaushic C. Role of sex hormones and the vaginal microbiome in susceptibility and mucosal immunity to HIV-1 in the female genital tract. *AIDS Res. Ther.* 2017; 14:39.

Weiss U. Inflammation. *Nature* 2008; 454(7204):427.

Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, et al. Influence of vaginal Bacteria and d- and l-Lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio.* 2013; 4(4).

Young C, and Argáez C. Management and Treatment of Cervicitis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017; 1-21.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αντσακλής Α. Μαιευτική και Γυναικολογία. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου. Αθήνα, 2008.

Ιατράκης ΓΜ. Κεφάλαιο 4: Στοιχεία Ανατομίας Σε: Βιβλίο Γυναικολογίας. Εκδόσεις Δεσμός. Αθήνα, 2012, 2^η Έκδοση, 61-80.

Ιατράκης ΓΜ. Κεφάλαιο 11: Κλινική & Γυναικολογική Εξέταση Σε: Βιβλίο Γυναικολογίας. Εκδόσεις Δεσμός. Αθήνα, 2012, 2^η Έκδοση, 131-136.