

UROGENITALNE INFEKCIJE
IZABRANA POGLAVLJA

UROGENITAL INFECTIONS
SELECTED CHAPTERS

Vrijednost Papanicolaouova razmaza u otkrivanju urogenitalnih infekcija

Importance of Papanicolaou Smears in Detection of Urogenital Infections

Marija Pajtler

Odjel za kliničku citologiju

Klinička bolnica Osijek

31000 Osijek, J. Huttlera 4

Sažetak U cerviko-vaginalnom razmazu obojenom po Papanicolaouu rutinski se nastoje prepoznati određeni mikroorganizmi koji inficiraju sluznicu donjeg dijela genitalnog trakta (*Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Actinomyces* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus* – HSV i *humani papilomavirus* – HPV). Međutim, citološki nalaz ne može biti zamjena za specifičnu mikrobiološku dijagnostiku, budući da citološke promjene često nemaju dostatnu dijagnostičku vrijednost. Kliničar stoga citološku dijagnozu treba shvatiti tek kao moguću sugestiju infekcije genitalnog trakta i odnositi se prema njoj u skladu s ukupnim kliničkim nalazom.

Ključne riječi: Papanicolaouov obojeni cervikalni razmaz, citološka dijagnoza, urogenitalne infekcije

Summary Papanicolaou-stained cervical smear is used to routinely detect certain microorganisms infecting lower genital mucosa (*Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Actinomyces* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus* – HSV, and *Human papilloma virus* – HPV). However, cytologic finding cannot replace specific microbiological diagnosis because cytologic changes are often not diagnostic. Therefore, clinicians should take cytologic diagnosis only as being suggestive of genital tract infection, considering it in the context of overall clinical findings.

Key words: Papanicolaou-stained cervical smears, cytodiagnosis, urogenital infections

U Papa-razmazu koji se rutinski uzima golemom broju žena s ciljem detekcije i dijagnoze intraepitelnih i početnih invazivnih lezija vrata maternice, moguće je identificirati i neke mikroorganizme koji obitavaju ili inficiraju sluznicu donjeg dijela genitalnog trakta. Morfološki je neke od njih moguće prepoznati izravno, a neke tek na osnovi više ili manje specifičnoga citopatskog efekta.

Obrazac standardnoga citološkog nalaza unutar opisne dijagnoze sadržava i rubriku u kojoj su navedeni mikroorganizmi koje citolog može prepoznati (tablica 1) (1). Citološka klasifikacija mikroorganizama uključuje bakterije, gljive, parazite i viruse od kojih se većina prenosi spolnim putem.

Za praksu je međutim bitna objektivna vrijednost te prednosti i nedostaci citološke identifikacije urogenitalne infekcije.

Tablica 1. Citološka klasifikacija mikroorganizama u cervikalnom/vaginalnom razmazu obojenom po Papanicolaouu

<i>Bacillus vaginalis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
Miješana flora	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Fungi	Promjene povezane s HSV-om
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Promjene povezane s HPV-om
<i>Actinomyces</i> spp.	Drugo: _____

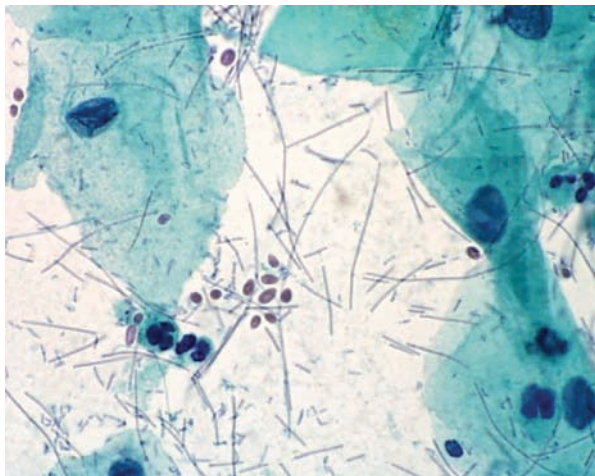
Candida albicans

Vulvovaginalna kandidoza čest je uzrok iritacije i smetnji u žena, a ako se u obzir uzme i sklonost recidivima, važan je uzročnik obolijevanja (morbiditeta). Nasuprot tomu, gljive su česte u asimptomatskih žena i liječenje nije potrebno. U žena s nespecifičnim simptomima gljive ne moraju biti uzrok, čak i ako se nađu u razmazima.

Citološka dijagnoza kandidoze

U preparatima obojenim po Papanicolaouu nalaz spora, pseudomicelija ili micelija dovoljan je da se postavi sumnja na gljivičnu infekciju. Međutim, točna identifikacija funga nije moguća samo na osnovi morfološke pretrage, već je za nju potrebna kultura ili koja druga specifična pretraga (serologija).

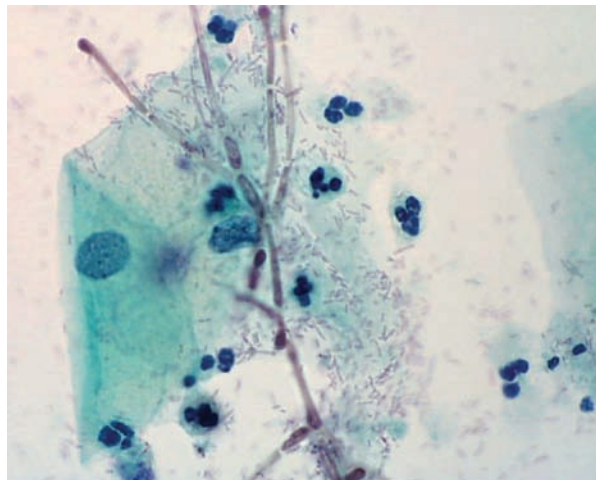
Candida albicans, koja se izolira u više od 80% mikotičnih vulvovaginitisa, u razmazima se nađe u dva oblika. Prvi su spore (konidije), koje se vide kao vrlo maleni okrugli ili ovalni crvenkasto-smeđe obojeni organizmi, često s naznačenim pupanjem, dok kapsula nije uočljiva (slika 1). Taj oblik obično predstavlja asimptomatsku kolonizaciju vagine i odgovoran je za prijenos ili širenje organizma. Drugi su oblik pseudomiceliji, koji se vide kao tanke niti građene od izduženih, bambusu sličnih spora, također obojenih crvenkasto-smeđe (slika 2). To je tkivno invazivna forma koja se obično nađe uz jasni vulvovaginitis.



Slika 1. Fungi u obliku spora (Papanicolaou x 1000)

Torulopsis glabrata, koja uzrokuje manje od 10% mikotičnih vulvovaginitisa, ima u razmazima slične opće morfološke osobine, s tim da je u spora jače naglašeno pupanje, a miceliji su u obliku dugih razgrananih niti neprekinute vanjske stijenke.

U većini slučajeva, osim nalaza funga, u razmazima nema značajnijih promjena. Polimorfonuklearni granulociti nisu umnoženi, a ako jesu, obično je posrijedi miješana infekcija.



Slika 2. Fungi u obliku pseudomicelija (Papanicolaou x 1000)

Iako citološka dijagnoza nije osjetljiva metoda za dijagnozu vaginalne kandidoze (31%), specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost su visoke (98,5% i 85%) (2).

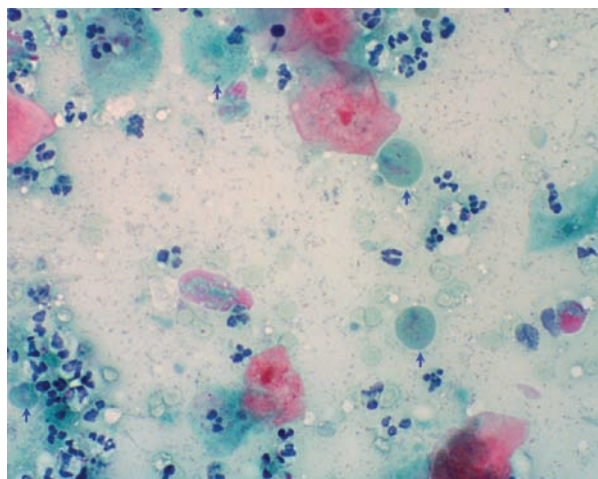
Kako identifikacija funga u Papa-razmazu ne utječe na klinički postupak, taj nalaz nije od praktične vrijednosti.

Trichomonas vaginalis

Trihomonijazu izaziva flagelat iz koljena protozoa. *Trichomonas vaginalis* postao je relativno rijetka infekcija među pacijenticama obuhvaćenim oportunističkim probirom (skriningom) u Hrvatskoj (0,8% odnosno 294/36.721 Papa-razmaza pregledanih tijekom 2005. godine na Odjelu za kliničku citologiju Kliničke bolnice u Osijeku) (3). S rijetkim izuzecima prenosi se spolnim odnosom. Epidemiološke studije su pokazale povezanost trihomonasa i rizika od prijenosa HIV-a.

Citološka dijagnoza trihomonijaze

U razmazima obojenim po Papanicolaouu protozoi se vide kao sivo-zelene ili ružičasto obojene, kruškolike, okrugle ili eliptične strukture, veličine 8–20 mikrona, s ekscentrično smještenom malom hipokromnom jezgrom i eozinofilnim granulama u citoplazmi (slika 3). Flageli se vide rijetko, jer kao vrlo nježne strukture podliježu destrukciji u procesu obrade. Parazita valja razlikovati od komadića zgusnute sluzi i degeneriranoga staničnog materijala. Zbog blijede obojenosti i mnoštva granulocita često ih je vrlo teško uočiti. Trihomonasi se mogu naći bez popratne upalne reakcije, no u pravilu je ona prisutna na stanicama epitela u obliku nuklearnih atipija (varijacije u veličini, binukleacija, povećanje, piknoza i karioreksa) te eozinofilije citoplazme, perinuklearnog haloa i ekstenzivne citolize. Te će promjene same iskusnom citologu sugerirati dijagnozu trihomonasa, međutim, bez nalaza parazita ona se ne može postaviti.



Slika 3. Trichomonas vaginalis (Papanicolaou x 400)

Osjetljivost Papa-razmaza (usporedba s kulturom i nativnim pregledom) kreće se između 56% i 92%, specifičnost između 83% i 99%, a pozitivna prediktivna vrijednost između 81% i 100% (4-9).

Prednosti i nedostaci postavljanja dijagnoze trihomonijaze tijekom rutinskoga cervikalnog citološkog pregleda prikazani su na tablici 2. (10).

Tablica 2. Prednosti i nedostaci postavljanja dijagnoze trihomonijaze u cervikalnim razmazima obojenim po Papanicolaouu

Prednosti	Nedostaci
Identifikacija mogućeg uzroka vaginalnog iscjotka	Relativno niska specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost
Brza dijagnoza ili isključivanje druge spolno prenosive bolesti	Rizik poremećenih odnosa s partnerom
Identifikacija stanja osjetljivog na sigurne antimikrobne lijekove	Nema dokaza da liječenje prevenira prijevremeni porođaj
Liječenje inficirane trudnice može prevenirati prijevremeni porođaj	Nema dokaza da liječenje reducira rizik od prijenosa HIV-1
Liječenje može reducirati rizik od dobivanja HIV-1	

U žena s klinički manifestnom infekcijom i pozitivnim nalazom trihomonasa u nativnom preparatu rezultat citološke pretrage nema kliničke implikacije; pozitivan nalaz samo je potvrda, dok negativan nema značenja. Međutim, zbog velikog broja asimptomatskih žena koje podliježu rutinskomu citološkom skriningu citološka dijagnoza može biti najbolji praktični pristup u detekciji asimptomatskih infekcija i tako imati važnu ulogu u kontroli trihomonijaze. No prije terapije citološka se dijagnoza mora potvrditi ili isključiti uporabom drugih mikrobioloških testova koji imaju višu specifičnost.

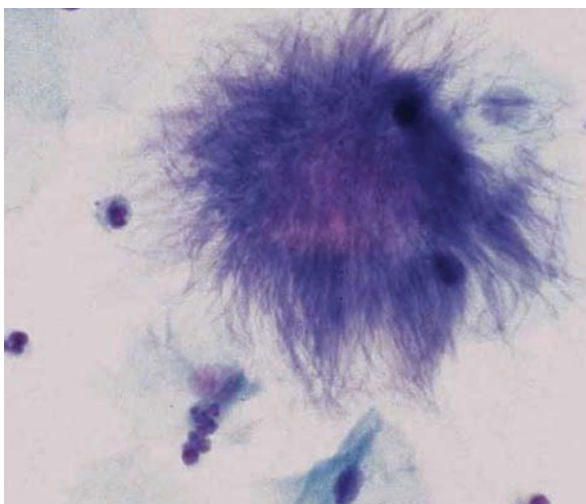
Actinomyces-like organizmi

Prisutnost *Actinomyces* spp. u vagini asimptomatskih žena nema značenja, pa nije potrebna ni antibiotska terapija ni uklanjanje intrauterinog uloška (IUD – intrauterine device) ako je prisutan. Ta je intervencija, međutim, potrebna u simptomatskih žena (11).

Citološka dijagnoza Actinomyces-like organizama

U cervikovaginalnim razmazima organizmi izgledaju kao centralno “klupko” bazofilnih filamenata s pojedinačnim tankim filamentima koji se šire periferno, katkad okruženi upalnim eksudatom (slika 4). Opisani nalaz snažno upućuje na to da pacijentica ima IUD, iako to kliničar u nalazu nije naveo. Papa-razmaz nije specifičan: Petitti i sur. nisu potvrdili 18% citoloških nalaza (12).

Nalaz treba evidentirati uz napomenu da ako nema simptoma, liječenje, a ni odstranjenje IUD nije potrebno.



Slika 4. Actinomyces (Papanicolaou x 1000)

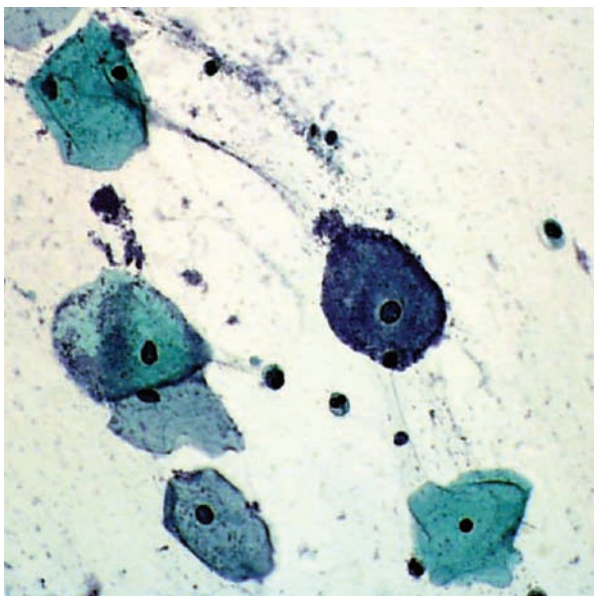
Gardnerella vaginalis

Gardnerella vaginalis, mali pleomorfni gram-varijabilni bacil ili kokobacil, zajedno s grupom anaeroba izaziva sindrom bakterijske vaginoze.

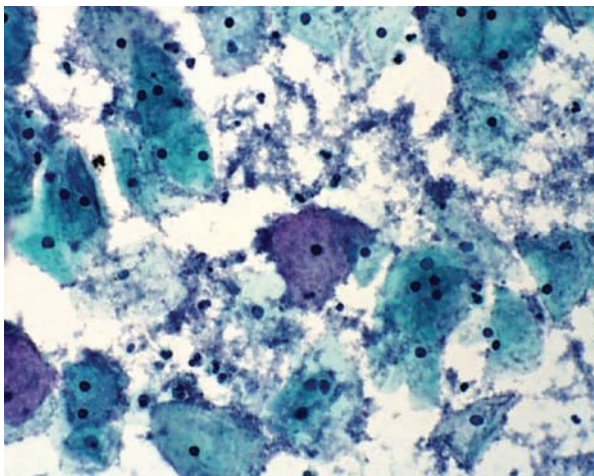
Bakterijska vaginoza čest je uzrok pojačanoga vaginalnog iscjotka. Međutim, ona može biti i potpuno asimptomatska, ne zahtijevajući nikakvo liječenje. Bakterijska vaginoza može izazvati komplikacije u trudnoći, a kod žena s asistiranom koncepcijom postoji povećan rizik od pobačaja u prvom trimestru. Bakterijska vaginoza povezana je s povišenim rizikom od akvizicije HIV-a. Dijagnoza se bazira na karakterističnim simptomima i mikroskopskom pregledu vaginalnog iscjotka (13).

Citološka dijagnoza bakterijske vaginoze

Najpouzdaniji nalaz su "clue cell". To su pločaste epitelne stanice pokrivene u cijelosti adherentnim, jednoliko raspoređenim malim bacilima, tako da se rub stanice ne vidi jasno, a sama stanica ima granuliran izgled (slika 5). Neke od stanica mogu biti pokrivene samo parcijalno. Razmazi u pravilu ne sadržavaju laktobacile, a granulociti su malobrojni ili ih nema. Podloga može biti paučinasta od nakupina malih štapića, što ima dodatnu dijagnostičku vrijednost. Iako katkad i drugi bakterijski organizmi (difteroidi i koki) mogu adherirati na stanice i imitirati "clue cell", razlikovanje u pravilu nije teško. Upalnih promjena na stanicama redovito nema (slika 6).



Slika 5. Gardnerella vaginalis – clue cell (Papanicolaou x 400)



Slika 6. Gardnerella vaginalis – clue cells i paučinasta podloga razmaza (Papanicolaou x 400)

Osjetljivost citološke dijagnoze kreće se u granicama između 49% i 90%, dok su specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost visoke: 97% do 100%, odnosno 90% do 97% (14-18).

Budući da su specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost visoke, a bolest izlječiva, citološki nalaz je koristan i treba ga istaknuti. Na kliničaru je da odredi treba li ili ne provesti terapiju.

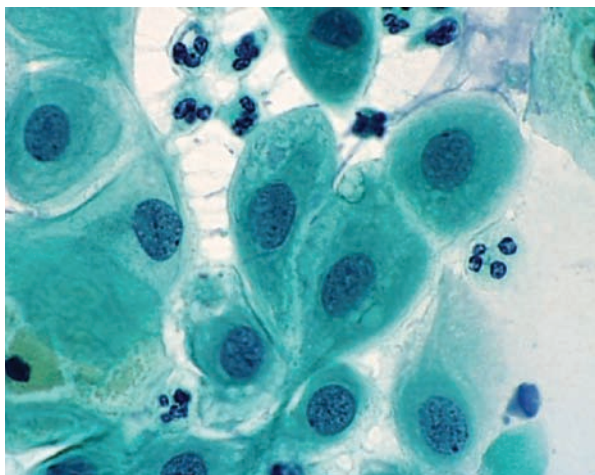
Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis uzročnik je jedne od najčešćih i najozbiljnijih spolno prenosivih infekcija, koja izaziva cijeli spektar bolesti, od inaparentnih do ozbiljnih, diseminiranih. U novorođenčeta izaziva konjunktivitis i pneumoniju, u žena može izazvati cervicitis, endometritis i salpingitis s posljedičnim sterilitetom, dok se u muškaraca smatra odgovornom za velik broj negonokoknih uretritisa, a može izazvati i prostatitis, epididimitis i sterilnost. Genitalna infekcija obično je asimptomatska, osobito kod žena.

Dijagnoza se postavlja iz obriska vrata maternice ili uretre metodom imunokromatografije, imunofluorescentnim testom, izolacijom na kulturi stanica (McCoyeve stanice), DNK-amplifikacijom ili brzim testovima na antiklamidijska antitijela.

Citološka dijagnoza cervikalne klamidijske infekcije

Gupta je 1979. godine postavio osnovne citomorfološke kriterije koji se još i danas rabe u postavljanju sumnje na klamidijsku infekciju (19). Ona se manifestira intracitoplazmatskim inkluzijama u metaplasičnim pločastim stanicama, ali i u endocervikalnim cilindričnim stanicama (slika 7). Smatrajući da inkluzije predstavljaju stadije u životnom ciklusu klamidije, razlikuje tri forme zvane rana elementarna ili kokoidna tjelešca, intermedijarna tjelešca i kasna, retikularna tjelešca. Citoplazma u cijelosti ima pjenušav izgled. Iako su postavljeni citomorfološki kriteriji logični, bazirani na poznavanju životnog ciklusa organizma, nisu ispunili očekivanja. Dva bi razloga mogla biti objašnjenje. Prvi, što su epitelne stanice s intaktnim intracitoplazmatskim inkluzijama prefragilne i zato rijetko očuvane u cervikalnim razmazima, i drugi, što su prisutni organizmi vrlo maleni i po Papanicolaouu se preslabo oboje pa se ne mogu jasno vidjeti, osobito ako su smješteni unutar sluzi i granulocita. Osjetljivost citologije za detekciju klamidijske infekcije neprihvatljivo je niska, a što je još važnije, specifičnost je također niska (20-24). Stoga nije preporučljivo u nalazima isticati citološke promjene za koje se navodi da su povezane s klamidijskom infekcijom. Međutim, stanična suspenzija kod LBC (liquid based cytology) citološke metode može biti korisna za detekciju klamidijskih nukleinskih kiselina s pomoću amplificiranih dijagnostičkih metoda (25).



Slika 7. Chlamydia trachomatis (Papanicolaou x 1000)

Herpes simplex genitalis infekcija

To je važna i česta virusna infekcija ženskoga genitalnog trakta, izazvana obično herpes simplex virusom (HSV)-2, dok perioralni herpes obično izaziva HSV-1. Ta dva tipa herpesvirusa ne mogu se razlikovati morfološki, ali se razlikuju po kulturi i serološkim karakteristikama. HSV-2 je rizični faktor za HIV-infekciju. Dijagnozu genitalnog herpesa je najbolje postaviti detekcijom HSV-1 i HSV-2 specifičnih DNK-sekvenci iz materijala dobivenog s lezija kože ili sluznice.

Dokazano je da je gotovo 40% novoinficiranih HSV-2 i dvije trećine HSV-1-infekcija asimptomatsko (26). To je prvo opisano u citološkim laboratorijima, nalazom citoloških promjena karakterističnih za HSV-infekciju u asimptomatskih žena.

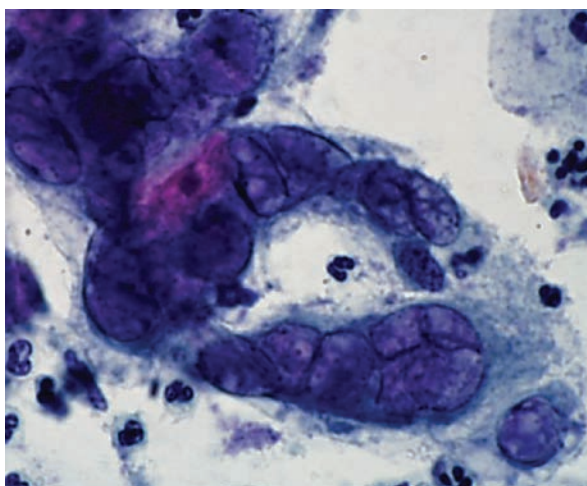
Klinički, genitalnu herpesvirusnu infekciju karakteriziraju malene vezikule ispunjene bistrim sadržajem, a kasnije površne erozije vulve. Erozije mogu biti bolne. U vagini ili na cerviksu vezikule se teško mogu vidjeti, međutim erozije na cerviksu mogu imitirati karcinom. Budući da su recidivi česti, bolest je kronična. Općenito se vjeruje da virus perzistira u ganglijskim stanicama i pod različitim okolnostima se reaktivira.

Citološka dijagnoza herpesvirusne infekcije

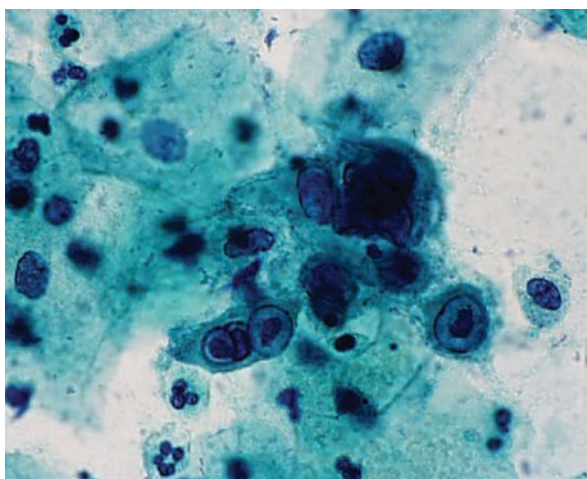
Citološke promjene inducirane herpesvirusom vrlo su karakteristične i njihova identifikacija u cervikovaginalnim razmazima obično je lagana. U ranom stadiju bolesti postoji umjereno do znatno povećanje jezgre pločastih ili endocervikalnih stanica, povezano s osebujnom, slabo bazofilnom i mutnom homogenizacijom sadržaja jezgre, poznatog kao "ground-glass" jezgra. Katkad homogenizaciji prethodi ili je s njom udružena vakuolizacija jezgre. Taj je izgled jezgre izazvan invazijom jezgre virusom, što se lako može dokazati elektronskim mikroskopom. Herpesni virioni su koncentrirani uglavnom u jezgri. Virus izaziva multiplikaciju jezgre,

što rezultira utiskivanjem i oblikovanjem susjednih "ground-glass" jezgara te dovodi do stvaranja multinuklearnih, često vrlo velikih stanica (slika 8). Homogene inkluzije se kondenziraju i konačno lokaliziraju u centru jezgre i znatno su veće od bilo kojeg nukleola. Inkluzije su okružene svijetlom arejom unutar nukleoplazme (slika 9). U posljednjem stadiju infekcije degeneracija jezgre može dovesti do stvaranja bizarnih, katkad hiperkromnih nuklearnih masa zbog spajanja jezgara. Katkad se mogu vidjeti i strukture slične perlama koje imitiraju pločasti karcinom (27).

Specifičnost citološke dijagnoze HSV-infekcije je visoka, 95% prema podacima koje je objavio Brown (28). Iako razmazi obojeni po Papanicolaouu ne mogu otkriti latentni virus, korisni su u otkrivanju asimptomatskih slučajeva cervikalne HSV-infekcije.



Slika 8. Herpes simplex virus (Papanicolaou x 1000)



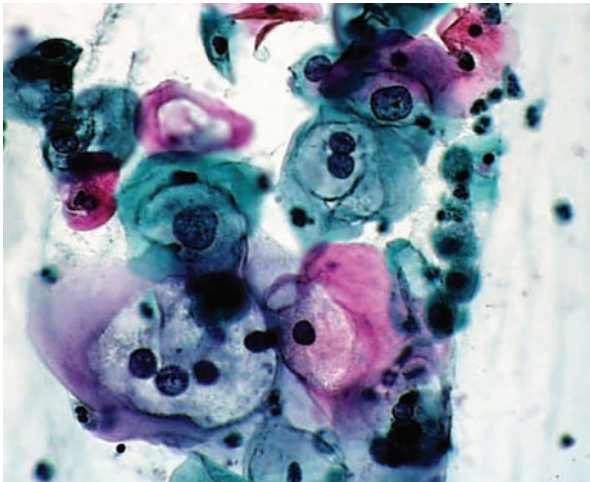
Slika 9. Herpes simplex virus (Papanicolaou x 1000)

Humani papilomavirus

Infekcija humanim papilomavirusom (HPV) jest česta, aktualni podaci sugeriraju da je više od 50% spolno aktivnih odraslih osoba inficirano jednim ili s više HPV-tipova, a većina infekcija ima supklinički tijek.

Citološka dijagnoza infekcije HPV-om

Citološke promjene povezane s HPV-infekcijom u cervikalnim razmazima obojenim po Papanicolaou uključuju koilocitozu i promjene indikativne za CIN1 (LSIL). Koilociti su intermedijarne stanice, često povećane, koje sadržavaju jednu, dvije, a povremeno i nekoliko hiperkromnih, nepravilnih jezgara. Jezgra je okružena nepravilnim svijetlim područjem, koje može varirati u veličini od malog haloa do širokoga praznog područja, zauzimajući većinu citoplazmatskoga perinuklearnog područja. Citoplazma je gusta, većinom staklasta izgleda i pokazuje karakterističnu amofilnu obojenost (slika 10). Takve se promjene često nađu i u odsutnosti makroskopskih HPV-lezija.



Slika 10. HPV-infekcija – koilocitoza (Papanicolaou x 400)

Usporedbom rezultata citološke analize s pojedinim metodama HPV DNK-tipizacije zaključeno je da se morfološka sama ne može upotrijebiti kao probirna metoda za otkrivanje HPV-infekcije, budući su specifičnost i negativna prediktivna vrijednost neprihvatljive (41% i 15%), a uz to ne može razlikovati onkogene HPV-tipove od neonkogenih.

Prema raspoloživim podacima o prirodnom tijeku cervikalnih HPV-infekcija, u velike većine žena ona je tek prolazna epizoda bez stvaranja ikakvih kliničkih lezija. Prema tome detekcija same infekcije nema praktičnog značenja. Međutim, u određenog broja žena infekcija dovodi do razvoja intraepitelnih lezija i konačno do invazivnog karcinoma, a te se promjene Papa-razmazom uspješno otkrivaju. Blaže intraepitelne lezije (LSIL), osobito u mlađih žena karakterizirane su visokom stopom spontane regresije (29, 30). U starijih je pak žena uz virus češća perzistencija lezija (31). Konačno, rizik od progresije bolesti jasno je povezan s onkogenim HPV-tipovima. Na taj način HPV-tipizacija određuje žene s povećanim rizikom od razvoja invazivnoga cervikalnog karcinoma. Kombinacijom citologije i HPV DNK-tipizacije oblikovane su različite strategije skrininga, posebno za niskorizične, a posebno za visokorizične žene. Citologija otkriva leziju i određuje njezinu težinu, a HPV-tipizacija određuje rizik od progresije.

Zaključak

Mikroskopski pregled cerviko-vaginalnih razmaza obojenih po Papanicolaou može sugerirati infekciju genitalnog trakta, no citološke promjene često nemaju dijagnostičku vrijednost. Kliničar stoga mora biti svjestan značenja tog nalaza, osobito zbog mogućih psiholoških i socijalnih posljedica citološkog isticanja pretpostavljene infekcije.

Iako Papa-razmaz u klasičnom smislu ne pripada mikrobiološkim metodama, ipak može biti od koristi za epidemiološku procjenu raširenosti određenih uzročnika infekcije donjeg dijela genitalnog trakta u žena, a u asimptomatskih infekcija koje mogu kompromitirati reprodukciju i pogodovati neoplaziji na cerviksu, može služiti kao pomoćna metoda njihove detekcije.

Literatura

1. OVANIN-RAKIĆ A, PAJTLER M, STANKOVIĆ T i sur. Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice "Zagreb 2002". Modifikacija klasifikacija "Zagreb 1990" i "NCI Bethesda 2001". *Gynaecol Perinatol* 2003; 12 (4): 148-53.
2. AUDISIO T, PIGINI T, DE RIUTORT SV, SCHINDLER L i sur. Validity of the Papanicolaou smear in the diagnosis of *Candida* spp., *Trichomonas vaginalis*, and bacterial vaginosis. *J Low Genit Tract Dis* 2001;5:223-5.

3. PAJTLER M, MILOJKOVIĆ M. Urogenitalne infekcije identificirane citološki u Papa-razmazima tijekom primarnog probira cervikalnog karcinoma. 8. simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama, Simpozij Slavka Schönwalda, Opatija, 25. –28. ožujka 2006., Knjiga sažetaka, str. 66.
4. McLENNAN MT, SMITH JM, McLENNAN CE. Diagnosis of vaginal mycosis and trichomoniasis. Reliability of cytologic smear, wet smear and culture. *Obstet Gynecol* 1972 Aug; 40(2):231-4.
5. CHINTANA T, SUCHARIT P, CHONGSUPHAJASIDDHI T, TONGPRASOETH N, SUPHADTANAPHONGS W. A study on the diagnostic methods for *Trichomonas vaginalis* infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1979 Mar;10(1):81-4.
6. SPENCE MR, HOLLANDER DH, SMITH J, McCAIG L, SEWELL D, BROCKMAN M. The clinical and laboratory diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. *Sex Transm Dis* 1980 Oct-Dec;7(4):168-71.
7. WEINBERGER MW, HARGER JH. Accuracy of the Papanicolaou smear in the diagnosis of asymptomatic infection with *Trichomonas vaginalis*. *Obstet Gynecol* 1993 Sep; 82(3): 425-9.
8. KRIEGER JN, TAM MR, STEVENS CE i sur. Diagnosis of trichomoniasis. Comparison of conventional wet-mount examination with cytologic studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. *JAMA* 1988 Feb 26;259 (8):1223-7.
9. WIESE W, PATEL SR, PATEL S, OHL CA, ESTRADA CA. A metaanalysis of the Papanicolaou smear and wet mount for the diagnosis of vaginal trichomoniasis. *Am J Med* 2000;108:301-8.
10. McMILLAN A. The detection of genital tract infection by Papanicolaou-stained tests. *Cytopathology* 2006 Dec; 17(6):317-22.
11. CAYLEY J, FOTHERBY K, GUILLEBAUD J i sur. Recommendations for clinical practice: actinomyces-like organisms and intrauterine contraceptives. The Clinical and Scientific Committee. *Br J Fam Plann* 1998;23:137-8.
12. PETITTI DB, YAMAMOTO D, MORGENSTERN N. Factors associated with actinomyces-like organisms on Papanicolaou smear in users of intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:338-41.
13. AMSEL R, TOTTEN PA, SPIEGEL CA, CHEN KC, ESCHENBACH D, HOLMES KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983;74:14-22.
14. GIACOMINI G, CALCINAI A, MORETTI D, CRISTOFANI R. Accuracy of cervical/vaginal cytology in the diagnosis of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 1998 Jan;25 (1):24-7.
15. PLATZ-CHRISTENSEN JJ, LARSSON PG, SUNDSTROM E, BONDESON L. Detection of bacterial vaginosis in Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Jan; 160(1): 132-3.
16. NARCIO REYES ML, CASANOVA ROMAN G, GALINDO SAENZ J, CASTELAZO MORALES E, BELTRAN ZUNIGA M. Utility of the Papanicolaou smear in the diagnosis of bacterial vaginosis. *Ginecol Obstet Mex* 1994 Feb;62:52-6.
17. PLATZ-CHRISTENSEN JJ, LARSSON PG, SUNDSTROM E, WIQVIST N. Detection of bacterial vaginosis in wet mount, Papanicolaou stained vaginal smears and in gram stained smears. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 Jan;74(1):67-70.
18. DAVIS JD, CONNOR EE, CLARK P, WILKINSON EJ, DUFF P. Correlation between cervical cytologic results and Gram stain as diagnostic tests for bacterial vaginosis. *AM J Obstet Gynecol* 1997 Sep;177(3):532-5.
19. GUPTA PK, LEE EF, EROZAN YS, FROST JK, GEDDES ST, DONOVAN PA. Cytologic investigations in *Chlamydia* infection. *Acta Cytol* 1979 Jul-Aug;23(4):315-20.
20. GIAMPAOLO C, MURPHY J, BENES S, McCORMACK WM. How sensitive is the Papanicolaou smear in the diagnosis of infections with *Chlamydia trachomatis*? *Am J Clin Pathol* 1983 Dec;80(6):844-9.
21. GEERLING S, NETTUM JA, LINDNER LE, MILLER SL, DUTTON L, WECHTER S. Sensitivity and specificity of the Papanicolaou-stained cervical smear in the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection. *Acta Cytol* 1985 Sep-Oct;29(5):671-5.
22. FORSTER GE, COOKEY I, MUNDAY PE i sur. Investigation into the value of Papanicolaou stained cervical smears for the diagnosis of chlamydial cervical infection. *J Clin Pathol* 1985 Apr;38(4):399-402.
23. KIVIAT NB, PETERSON M, KINNEY-THOMAS E, TAM M, STAMM WE, HOLMES KK. Cytologic manifestations of cervical and vaginal infections. II. Confirmation of *Chlamydia trachomatis* infection by direct immunofluorescence using monoclonal antibodies. *JAMA* 1985 Feb 15;253(7):997-1000.
24. QUINN TC, GUPTA PK, BURKMAN RT, KAPPUS EW, BARBACCI M, SPENCE MR. Detection of *Chlamydia trachomatis* cervical infection: a comparison of Papanicolaou and immunofluorescent staining with cell culture. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Aug;157(2):394-9.
25. KOUMANS EH, BLACK CM, MARKOWITZ LE i sur. Comparison of methods for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* using commercially available nucleic acid amplification tests and liquid pap medium. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1507-11.
26. LANGENBERG AG, COREY L, ASHLEY RL, LEONG WP, STRAUS SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1999 Nov 4;341(19):1432-8.
27. NG ABP, REAGAN JW, LINDNER E. The cellular manifestations of primary and recurrent herpes genitalis. *Acta Cytol* 1970;14:124-9.
28. BROWN ST, JAFFE HW, ZAIDA A i sur. Sensitivity and specificity of diagnostic tests for genital infection with *Herpesvirus hominis*. *Sex Transm Dis* 1979;6:10-3.
29. SYRJANEN K, SYRJANEN S. Epidemiology of human papillomavirus infections and genital neoplasia. *Scand J Infect Dis* 1990;69(Suppl): 7-17.
30. MELKERT PW, HOPMAN E, VAN DEN BRULE AJ i sur. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993;53:919-23.
31. HO GYF, BIERMAN R, BEARDSLEY L, CHANG CJ, BURK RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.