Kadın Doğum Dergisi
2004;3(2) : 463-468

SERVİKAL KANSER TARAMASINDA ÖRNEKLEMEDE KULLANILAN ENSTRÜMANIN ÖNEMİ

The Importance of the Instrument Used for Sampling in Cervical Cancer Screning

Dr.Erhan ÖZPAK, Dr.Fırat ORTAÇ, Dr.Gülay KURTAY, Dr.Ömür ATAOĞLU, Dr.G. Petek KOŞMAZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

ÖZET

Amaç: Konvansiyonel pap test servikal kanser taramasında yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır; ancak son yıllarda yanlış negatif sonuçların yol açtığı morbidite ve mortalite, yasal problemler nedeniyle tarama kalitesinin arttırılmasına yönelik çalışmalar vardır. Bu çalışmalar iki grupta toplanabilir: birincisi tarama metodunun duyarlılığının arttırılması (sıvı-bazlı sitolojiler), ikincisi örnekleme hatalarının azaltılması (doğru enstrümantasyon ve smear alma tekniğinin kullanımı). Biz bu çalışmada Pap smear örneklemesinde kullanılan cottonswab (pamuk uçlu fırça) ve Ayre's spatulasının örneklem yeterliliği ve tarama sonuçları üzerine olan etkilerini araştırdık.

Materyal-metod: Herhangi bir nedenle polikliniğimize başvuran ardışık 100 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Örnekleme esnasında vajinal kanaması olan, daha önceden sitolojik olarak preinvaziv lezyon tespit edilip tedavi almamış olan hastalar, gebeler, postpartum dönemdeki hastalar ve serviks kanserli olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Her hastadan aynı seferde hem cottonswab hem de spatula ile örnekleme yapılmıştır. Preparatlar yeterli, yeterliliği sınırlı ve yetersiz olarak alt gruplara ayrılmış ve yeterlilik oranları ile yeterliliği kısıtlayan faktörler açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Cottonswab ve spatula ile örnekleme yapılan PS değerlendirmelerinin sonuçlarına bakıldığında spatula grubundaki smearlardan 7'si (% 7) yetersiz, 54'ü (% 54) yeterliliği sınırlı ve 39'u (% 39) yeterli olarak değerlendirilmiştir. Cottonswab grubunda ise bu rakamlar sırasıyla 9 (% 9), 64 (% 64) ve 27 (% 27) olarak saptanmıştır. Ki-kare analizine göre spatula grubunda, cottonswab grubuna kıyasla, yeterliliği sınırlı olan alt gruptaki azalma ve yeterli olan alt gruptaki artış istatistik olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Spatula grubunda yeterliliği kısıtlayan majör neden artefakt varlığıyken (% 54), cottonswab grubunda hücre sayısının azlığı (% 40) ve artefakt varlığı (% 37) dikkat çekmektedir.

Sonuç: Tarama kalitesinin artırılmasının başka bir yolu da yanlış negatifliğin ana nedeni olan örnekleme hatalarının azaltılmasıdır. Bu konuda da örneklemenin doğru smear alma tekniğini bilen klinisyenlerce yapılmasının yanında örneklemede kullanılan enstrüman da son derece önemlidir. Örnekleme hatalarını minimuma indirmek için tek enstrümanla örnekleme yerine kombinasyonlar kullanılmalı; özellikle de fırça-spatula kombinasyonu tercih edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Konvansiyonel Pap test, servikal kanser, cottonswab, spatula.

ABSTRACT

Objective: Conventional Pap Test has been used widely over fifty years in cervical cancer screening; however there have been enormous efforts to increase the quality of screening since morbidity and mortality due to false negative results and legal problems are increasing. These efforts can be summarized into two groups: firstly; use of new methods to increase the sensitivity of screening (e.g. fluid-based cytologies) , secondly reduction of sampling errors (correct instrumentation and the use of accurate smearing technique). In this study; we investigated the effects of cottonswab and Ayre's spatula used for sampling for Pap test to the specimen adequacy and results of screening.

Materials-Methods: Sequential 100 patients applying to our gynecology policlinic were included into the study. Patients with vaginal bleeding, untreated previous cytologic preinvasive lesion diagnosis, pregnants, patients in the postpartum period and patients with cervical cancer were excluded from the study. We have obtained 2 different Pap smear specimens with cottonswab and Ayre's spatula from all patients. Specimens were evaluated for adequacy and adequacy ratios and factors limiting the adequacy were compared.

Results: When we look at the results of specimens for adequacy, specimens were grouped as 7% inadequate, 54% adequate but limited and 39% adequate. These numbers in the cottonswab group are 9%, 64% and 27%, respectively. The reduction in the adequate but limited specimens and the increase in the adequate specimens in the spatula group are statistically significant compared to cottonswab group($p<0.05$). The major factor limiting the adequacy in the spatula specimens was the presence of artefacts(54%), whereas the scanty cellularity(40%) and the presence of artefacts(37%) were the major factors in the cottonswab group.

Conclusion: One of the methods to improve the quality of screening is to decrease the sampling errors. The instrument used for sampling is critically important as well as the accurate smearing technique. To minimize the sampling errors; we should prefer the combination of instruments for sampling, especially the cytobrush-spatula combination.

Key Words: Conventional Pap Test, cervical cancer, cottonswab, spatula.

GİRİŞ

Servikal kanser kadın genital organlarındaki malign tümörlerin %1-2'sini oluşturmaktadır. Dünyada servikal kanser, insidans ve mortalite açısından kadınlarda görülen en sık üç malign tümörden biridir(1). Preinvaziv lezyonların tedavisinin mümkün olması nedeniyle erken tanı önemlidir. Genel olarak servikal kanser yavaş gelişim gösterir, en erken prekanseröz evreden invaziv kansere progresyon için ortalama 10 yıl gerekir. Servikal kanserin cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olan İnsan Papillom Virüsü (HPV) enfeksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erken yaşta cinsel ilişkisi olan, birden fazla seks partnerine sahip ve partnerlerinin de birden fazla partneri olan kadınlar servikal kanser için risk altındadır. Servikal kanser için en riskli yaş grubu 30-40 olmasına rağmen; servikal kanserlerin 1/4'ü ve bu hastalıktan ölümlerin %41'i 65 yaş ve üstü kadınlarda görülmektedir. Servikal kansere bağlı semptomlar vajinal

kanama, lekelenme, sürekli sulu vajinal akıntı ve hastalığın ileri evrelerinde ağrı, iştah azalması ve kilo kaybıdır. Bir kadının servikal kanserden korunmada en önemli silahı yıllık yaptıracağı Pap testtir.

Serviksin preinvaziv hastalığı 1947 yılında tanımlanmıştır, epitelde sınırlı invaziv kansere benzer epiteliyal değişiklikler içermektedir(2). Bu lezyonlar eğer tedavi edilmezse servikal kansere ilerleyebilir. Sitolojik değerlendirmedeki gelişmeler sayesinde erken öncü lezyon olan displaziler tanınabilmektedir. Yıllarca karsinoma in situ (CIS) agresif olarak histerektomi ile tedavi edilirken, displazilere ya tedavi uygulanmamış ya da kolposkopik biyopsi ve kriyoterapi uygulanmıştır. 1968 yılında Richart displazilerin progresyon gösterdiğini belirtmiş ve Servikal İntraepiteliyal Neoplaziyi (CIN) tanımlamıştır. Günümüzde çoğu CIN 1 lezyonu spontan olarak gerilemektedir fakat CIN invaziv kansere ilerleme potansiyeli olan bir lezyonu ifade etmektedir.

Prospektif randomize bir çalışma ile onaylanmamış olmasına rağmen bütün araştırmacılar taramanın ölüm oranındaki düşmenin asıl sorumlusu olduğunu düşünmektedirler. Endüstrileşmiş dünyaya zıt olarak, 3. dünya ülkelerindeki kadınların kanserden ölmelerinin primer sebebi hala serviks kanserleridir. Mevcut kanıtlar serviks karsinomundan kaynaklanan mortalitenin azaltılmasında sitolojik tarama programlarının etkili olduğu yönünde ikna edicidir.

Pap test 1939 yılında Dr. George Papanicolaou tarafından tanımlanmasından sonra bir kadının jinekolojik muayenesinin değişmez parçası haline gelmiştir. Günümüzde Amerika'da Pap test en sık kullanılan servikal kanser tarama metodudur. Konvansiyonel Pap smear taramasının kullanımı ile servikal kanserle ilişkili mortalite azalmıştır; bunun nedeni servikal displaziden invaziv kansere ilerleme için 10-20 yıl geçmesi gerekmektedir. Bu uzun süre içinde herhangi bir evredeki preinvaziv lezyon saptanabilir.(3,4)

Birçok araştırma ve uzun tartışmalar optimal tarama aralığına odaklanmıştır. Ne yazık ki, son on yıl içinde tavsiye edilen birçok öneri toplum genelinde kafa karışıklığı ile ve profesyonellerin tatminsizliği ile sonuçlanmıştır. 1988'de, Amerikan Jinekologlar ve Obstetrisyenler Koleji ve Amerikan Kanser Cemiyeti aşağıda bahsedilecek öneri üzerinde görüş birliğine varmışlar ve bu öneri diğer organizasyonlar tarafından da kabul görmüştür: Cinsel olarak aktif olan ya da daha öncesinde cinsel aktifliği söz konusu olan ya da 18 yaşına gelmiş bütün kadınlara senelik Papanicolaou (Pap) testi ve pelvik muayene uygulanmalıdır. Bir kadının en az 3 ardışık test sonucu normalse ve beraberindeki senelik muayene bulguları normal sınırlarda ve tatmin edici ise, Pap testi hekimin sağ duyusuna dayanarak daha az sıklıkla uygulanabilir(5).

Pap test istenilen başarıya tam olarak ulaşamamıştır; bunun nedenleri bazı bölgelerde düzenli taramanın yapılamaması dışında testin yanlış negatiflik oranının yüksekliğidir (%2-55)(6,8). Yanlış negatifliğin temel nedeni (%90) örnekleme hatalarıdır; özellikle konvansiyonel smearde alınan örneğin %80'i enstrüman ile çöpe gitmektedir. Ayrıca hücrelerin fikse edilmeden önce kuruması; kan, mukus ve inflamatuar hücrelerin değerlendirmede yarattığı güçlükler de yanlış negatifliği arttırmaktadır(7,9). Konvansiyonel pap test servikal kanser taramasında yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır; ancak son yıllarda yanlış negatif sonuçların yol açtığı morbidite ve mortalite, yasal problemler nedeniyle tarama kalitesinin arttırılmasına yönelik çalışmalar vardır(10).

Tarama kalitesinin arttırılmasına yönelik çalışmalar iki grupta toplanabilir: birincisi tarama metodunun duyarlılığının arttırılması (sıvı-bazlı sitolojiler), ikincisi örnekleme hatalarının azaltılması (doğru enstrümantasyon ve smear alma tekniğinin kullanımı).

Biz bu çalışmada Pap smear örneklemesinde kullanılan cottonswab (pamuk uçlu fırça) ve Ayre's spatulasının örneklem yeterliliği ve tarama sonuçları üzerine olan etkilerini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Kasım 2001 boyunca kesitsel olarak, Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Her hasta için başlangıçta hasta takip formu doldurulmuştur.

Herhangi bir nedenle polikliniğimize başvuran, çalışmaya katılmak için bilgilendirilerek izin formu dolduran ve çalışma dışında bırakılma kriterlerinden hiçbirini taşımayan ardışık 100 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Örnekleme esnasında vajinal kanaması olan, daha önceden sitolojik olarak preinvaziv lezyon tespit edilip tedavi almamış olan hastalar, gebeler, postpartum dönemdeki hastalar ve serviks kanserli olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların her birine katılım sıralarına göre bir numara verilmiştir. Her hastadan aynı seferde hem cottonswab hem de spatula ile örnekleme yapılmıştır. PS örneklemleri birer lam üzerine yayılmış ve spreyle fikse edilmiştir. PS örneklemleri "Papanicolaou boyası" ile boyanarak mikroskopik değerlendirmeye hazır hale getirilmiştir. Bethesda kriterlerine uygun olarak iyi korunmuş skuamöz hücrelerin PS preparatlarında lam yüzeyinin % 10'dan fazlasını kaplaması durumunda smearler yeterli olarak değerlendirilmiştir(11). Preparatlar yeterli, yeterliliği sınırlı ve yetersiz olarak alt gruplara ayrılmış ve yeterlilik oranları ile yeterliliği kısıtlayan faktörler açısından karşılaştırılmıştır.

Elde edilen veriler bilgisayara girilerek Sosyal Bilimler için kullanılan İstatistik Paket Programı (SPSS) Windows 11.0 ile değerlendirmeye alınmıştır. Pearson'un ki-kare testi kullanılmıştır. Güven aralığı olarak % 95 güvenilirlik aralığı seçilmiş ve $p < 0.05$ değeri istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

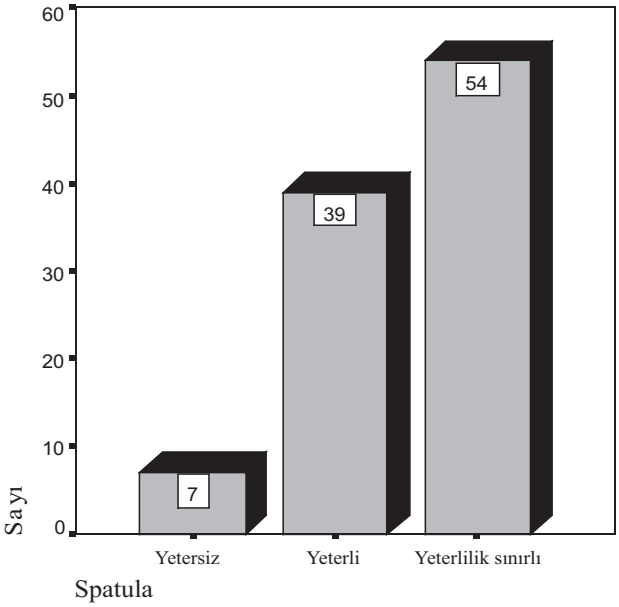
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ardışık 100 kadın hastanın yaşları minimum 19 maksimum 68'dir. Ortalama, standart hata ortalaması ve standart deviasyon değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubundaki hastaların yaş dağılımı.

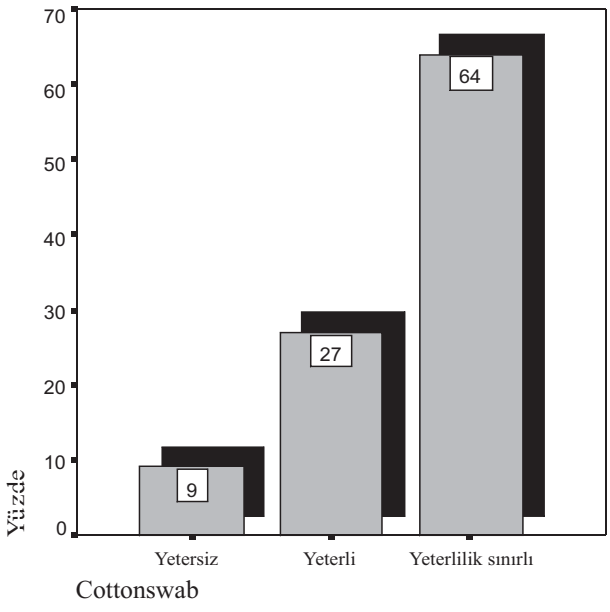
	Minimum	Maksimum	Ortalama	SEM	SD
Yaş	19,00	68,00	39,6700	1,0544	10,54385

Cottonswab ve spatula ile örnekleme yapılan PS değerlendirmelerinin sonuçlarına bakıldığında spatula grubundaki smearlardan 7'si (%7) yetersiz, 54'ü (%54) yeterliliği sınırlı ve 39'u (%39) yeterli olarak değerlendirilmiştir. Cottonswab grubunda ise bu rakamlar sırasıyla 9 (%9), 64 (% 64) ve 27 (%27) olarak saptanmıştır. Ki-kare analizine göre spatula grubunda, cottonswab grubuna kıyasla, yeterliliği sınırlı olan alt gruptaki azalma ve yeterli olan alt gruptaki artış istatistik olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Preparatların dağılımı Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

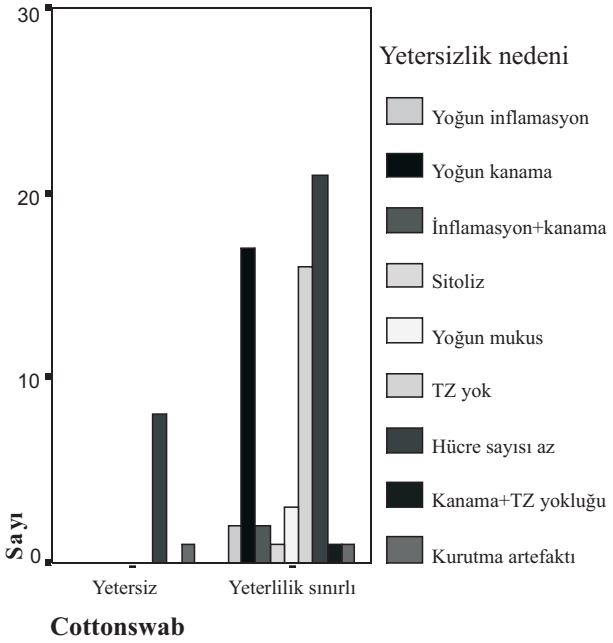


Şekil 2. Spatula ile örnekleme yapılan Pap smearların yeterlilik durumlarına göre dağılımı.

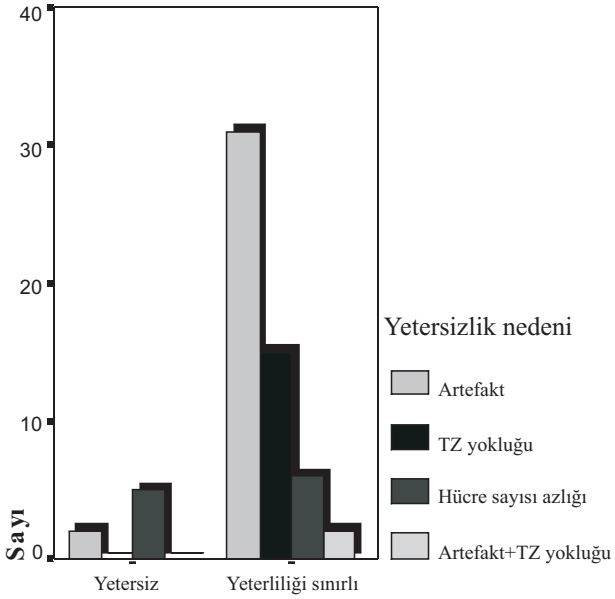
Her iki örnekleme metodunda da yetersizlik/sınırda yeterlilik nedenleri ele alındığında bunların artefaktlar (kan, mukus, inflamasyon, sitoliz, kuruma artefaktı ve bunların kombinasyonları), TZ yokluğu ve hücre sayısının azlığı olduğu görülmüştür. Cottonswab ve spatula gruplarında yetersizlik ve sınırda yeterliliğin nedenlere göre dağılımı sırasıyla Şekil 3 ve 4'te verilmiştir.



Şekil 1. Cottonswab ile örnekleme yapılan Pap smearlerin yeterlilik durumlarına göre dağılımı.

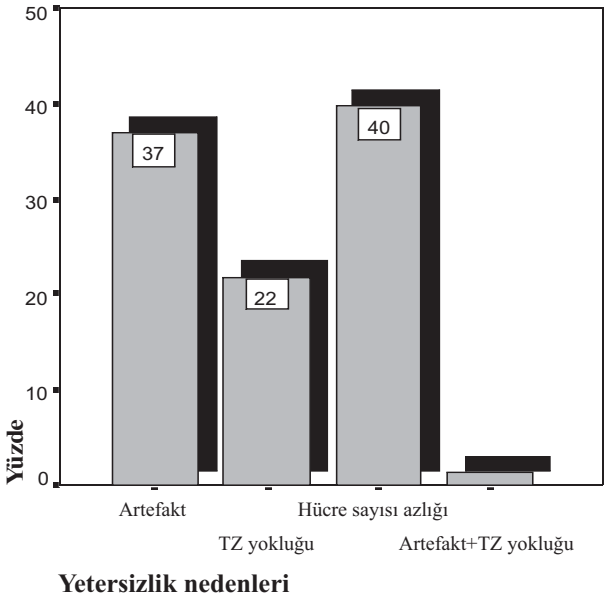


Şekil 3. Cottonswab ile örnekleme yapılan Pap smearlerde yetersizlik ve sınırda yeterliliğin nedenlere göre dağılımı.



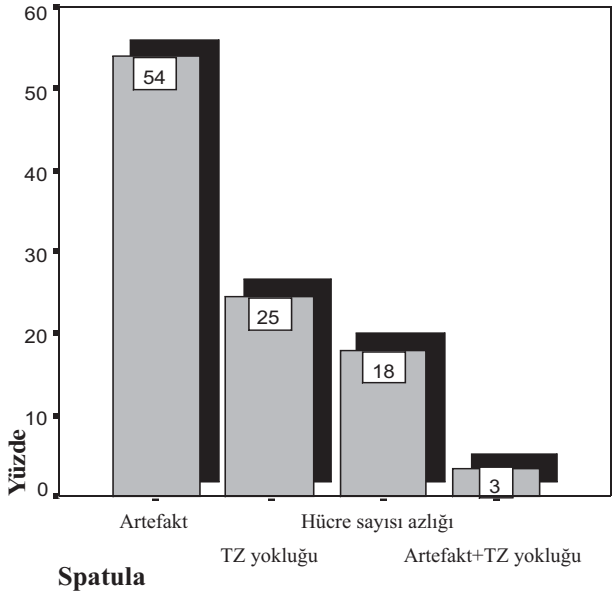
Şekil 4. Spatula ile örnekleme yapılan Pap smearlerde yetersizlik ve sınırda yeterliliğin nedenlere göre dağılımı.

Cottonswab ve spatula ile örnekleme yapılan Pap smearlarda, yetersiz olanlar ile sınırda yeterlilik gösterenler birleştirilip yeni bir alt grup oluşturulmuş ve bu yeni alt grupta yetersizlik nedenleri ile yeterliliği kısıtlayan nedenler açısından her iki örnekleme enstrümanı arasında bir fark olup olmadığı ki kare testi ile incelenmiş ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).



Şekil 5. Cottonswab ile örnekleme yapılan ve yetersiz/yeterliliği sınırlı olarak değerlendirilen smearların yeterli bulunmama nedenlerinin yüzdelerine göre dağılımı.

Spatula grubunda 61, cottonswab grubunda 73 smear yer almaktadır. Bu smearların nedenlere göre dağılımı Şekil 5 ve 6'de gösterilmiştir. Spatula grubunda majör neden artefakt varlığıyken (% 54), cottonswab grubunda hücre sayısının azlığı (% 40) ve artefakt varlığı (% 37) dikkat çekmektedir.



Şekil 6. Spatula ile örnekleme yapılan ve yetersiz/yeterliliği sınırlı olarak değerlendirilen smearlerin yeterli bulunmama nedenlerinin yüzdelerine göre dağılımı.

TARTIŞMA

Cottonswab ve spatula ile örnekleme yapılan PS değerlendirmelerinin sonuçlarına bakıldığında spatula grubundaki smearlerden 7'si (%7) yetersiz, 54'ü (%54) yeterliliği sınırlı ve 39'u (%39) yeterli olarak değerlendirilmiştir. Cottonswab grubunda ise bu rakamlar sırasıyla 9 (%9), 64 (%64) ve 27 (%27) olarak saptanmıştır. Ki-kare analizine göre spatula grubunda, cottonswab grubuna kıyasla, yeterliliği sınırlı olan alt gruptaki azalma ve yeterli olan alt gruptaki artış istatistik olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Preparatların dağılımı Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir. Weintraub ve Morabia'nın yaptıkları çalışmada yeterli görülen preparatların oranı konvansiyonel preparatlar sadece spatula ile alındığında %63.8, spatula-fırça kombinasyonu kullanıldığında % 84.6'dır. Ülkemizde halen örnekleme için fırça-spatula kombinasyonu önerilmesine rağmen PS için sadece spatula kullanılmaktadır. PS preparatlarında yeterli preparat oranında ki düşüklüğün sebebi örneklemenin önerilen fırça-spatula kombinasyonu yerine sadece spatula, cottonswab veya fırça ile yapılması olabilir. Elde edilen preparatın yeterliliğinde örnekleme yapan klinisyenin yeteneği de önemlidir ancak bu çalışmada tüm örneklemeler aynı kişi tarafından yapıldığından bu faktörün sonuçlara etkisinin minimal olduğu düşünülmüştür.

Her iki örnekleme metodunda da yetersizlik/sınırda yeterlilik nedenleri ele alındığında bunların artefaktlar (kan, mukus, inflamasyon, sitoliz, kuruma artefaktı ve bunların kombinasyonları), TZ yokluğu ve hücre sayısının azlığı olduğu görülmüştür. Cottonswab ve spatula gruplarında yetersizlik ve sınırda yeterliliğin nedenlere göre dağılımı sırasıyla Şekil 3 ve 4'te verilmiştir. Yetersizlik nedenlerine baktığımızda cottonswab grubunda hücre sayısı azlığı; buna karşın spatula grubunda hücre sayısı azlığı ve artifakt varlığı dikkati çekmektedir. Yeterliliği kısıtlayan nedenlere göz attığımızda cottonswab grubunda hücre sayısı azlığı en sık nedenken, spatula grubunda artifact varlığı temel kısıtlayıcı nedendir.

Cottonswab ve spatula ile örnekleme yapılan Pap smearlerde, yetersiz olanlar ile sınırda yeterlilik gösterenler birleştirilip yeni bir alt grup oluşturulmuş ve bu yeni alt grupta yetersizlik nedenleri ile yeterliliği kısıtlayan nedenler açısından her iki örnekleme enstrümanı arasında bir fark olup olmadığı ki kare testi ile incelenmiş ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Spatula grubunda 61, cottonswab grubunda 73 smear yer almaktadır. Bu smearların nedenlere göre dağılımı Şekil 5 ve 6'de gösterilmiştir. Spatula grubunda majör neden artefakt varlığıyken (%54), cottonswab grubunda hücre sayısının azlığı (%40) ve artefakt varlığı (%37) dikkat çekmektedir. Endoservikal hücrelerin yokluğu cottonswab grubunda %22 oranında görülürken, spatula grubunda %25 oranında görülmektedir. Spatula grubunda hücre sayısının azlığı preparatların %18'inde görülmüştür. Weintraub ve Morabia'nın yaptıkları çalışmada endoservikal elemanların yokluğu nedeniyle kısıtlı olan preparatların oranına bakıldığında sadece spatula ile örnekleme yapılan grupta %20, spatula-fırçakombinasyonu kullanılan grupta %2.3'dür. Diğer nedenlere bağlı olarak kısıtlı preparatların oranına bakıldığında sadece spatula ile örnekleme yapılan grupta %15.6, spatula-fırça kombinasyonu kullanılan grupta %12.9'dur.

Endoservikal hücrelerin toplanılabilmesi için kombine yöntemlerin kullanılması materyal yeterliliğini artırabilir.[11] Broom diğer enstrümanlara göre yeterli bir örnek elde etmede daha az etkili bulunmuştur ($p<0.001$)(11). Transformasyon zonu içermeyen servikal smearlerin tanısal doğruluğu 20 yılı aşkın süredir tartışılmaktadır(12,14). Bazı çalışmalarda bu smearlerin anormal hücreleri saptayamayacağı ileri sürülmüştür(15,19). Diğer çalışmalarda ise transformasyon zonu veya skuamoz metaplastik hücrelerin varlığının sitolojinin doğruluğunu garantilemediği; transformasyon zonunu içeren smearlerin varolan bir lezyonu gösteremediği, bazı durumlarda transformasyon zonunu içermeyen smear örneğinin lezyonu saptayabildiği gösterilmiştir(20,21)

Daha önce de belirttiğimiz gibi tarama kalitesinin arttırılması iki şekilde yapılabilir. Tarama testinin duyarlılığının artırılması için sıvı bazlı sitolojiler kullanılabilir ancak bu metodların hem pahalı olmaları, hem de sitoloğun değerlendirmesi için eğitim gerektirmeleri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır. Ayrıca her kadına TP yapılmasına gerek yoktur; çünkü zaten servikal kanser gelişimi uzun zaman almaktadır ve bu süreçte preinvaziv lezyonlar Pap smear taraması ile saptanabilir. Servikal kanser için risk faktörü olan ve sık tarama yaptırmayan kadınlara ve HPV DNA gibi ek testlerin gerektiği hastalara tarama maliyetini düşürmek için TP yapılabilir(22).

Tarama kalitesinin artırılmasının başka bir yolu da yanlış negatifliğin ana nedeni olan örnekleme hatalarının azaltılmasıdır. Bu konuda da örneklemenin doğru smear alma tekniğini bilen klinisyenlerce yapılmasının yanında örneklemede kullanılan enstrüman da son derece önemlidir. Örnekleme hatalarını minimuma indirmek için tek enstrümanla örnekleme yerine kombinasyonlar kullanılmalı; özellikle de fırça-spatula kombinasyonu tercih edilmelidir(11).

KAYNAKLAR

1- Parkin DM, Pisani P, Ferlay j. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993;54:594-606.

2- Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker. Pratik Jinekolojik Onkoloji. Ikinci Baskı. Bölüm 6: Serviksin Preinvaziv Hastalığı. 1997:201-242.

3- Cancer Facts and Figures-1999. New York:American Cancer Society;1999.

4- Van Oortmarssen GJ,Habbema JD. Duration of preclinical cervical cancer and reduction in incidence of invasive cancer following negative Pap smears. Int J Epidemiol 1995;24:300-307.

5- Philip J. Disaia, William T. Creasman. Klinik Jinekolojik Onkoloji. Altıncı baskı. Bölüm 1: Serviksin Preinvaziv Hastalığı. 2003:1-33.

6- Hutchinson ML, Agarwal P, Denault T, Berger B, Cibas ES. A new look at cervical cytology.: ThinPrep multicenter trial results. Acta Cytol 1992;36:499-504.

7- Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False- negative results in cervical cytologic studies. Acta Cytol 1985;29;1043-1046.

8- Dehner LP. Cervical cytology, false negative results, and standarts of practice. Am J Clin Pathol 1993;99:45-47.

9- Joseph MG, Cragg F, Wright VC, Kontozoglou TE, Downing P, Mark FR. Cytohistologic correlates in a colposcopic clinic. A 1-year prospective study. Diagn Cypathol 1991;7:477-481.

10- Roberts JM, Gurley AM, Thurloe JK, Bowditch R, Laverty CRA: Evaluation of the ThinPrep Pap Test as an adjunct to the conventional Pap smear. Med J Aust 1997;167:466-467.

11- Suzanne M., Selvaggi MD., and Barbara J. Guidos, S.C.T. (A.S.C.P.), C.T. (I.A.C.). Specimen Adequacy and the ThinPrep Pap Test: The Endocervical Component. Diagn. Cytopathol. 2000; 23: 23-26.

12- Shingleton HM, Gore H, Straughn JM, Austin JM, Littleton HJ. The contribution of endocervical smears to cervical cancer detection. Acta Cytol 1975;19:261-4.

13- Rylander E. Negative smears in women developing invasive cervical cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 1977;56:115-8.
14- Greening SE. The adequate Pap smear revisited. Diagn Cytopathol 1985;1:55-8.
15- Richart RM., Valiant HW. İnfluence of cell collection techniques upon cytologic diagnosis. Cancer 1965;18:1474-1478.
16- Vooijs PG, Elias A, Van der Graaf Y, Veling S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. Acta Cytol 1985,29:323-328.
17- Elias A., Linthorst G., Bekker B., Vooijs PG. The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes. Acta Cytol 1983; 27: 225-229.
18- Mauney M, Eide D, Sotham J. Rates of condyloma and dsyplasia in Pap smears with and without endocervical cells. Diagn Cytopathol 1990;6:18-21.
19- Kristensen G, Skyggebjerg KD, Holund B, Holm K, Hansen M. Analysis of cervical smears obtained within three years of the diagnosis of invasive cervical cancer. Acta Cytol 1991;35:47-50.
20- Woodman C, Yates M, Ward K, Williams D, Tomlinson K, Luesley D. Indicators of effective cytological sampling of the uterine cervix. Lancet 1989;2:88-90.
21- Detweiler R, Castilleja R, Sneige N. Endocervical columnar cells and adequacy of cervical samples: Analysis of 43 discordant smears and cervical biopsies. Acta Cytol 1989;33:730-731.
22- Sandra M. Sulik, Karin Kroeger, Jennifer K. Schultz, Jennie L. Brown, Lorne A. Becker, and William D. Grant. Are Fluid-Based Cytologies Superior to the Conventional Papanicolaou Test? A Systematic Review. J. Fam. Pract. 2001; 50:1040-1046.