Servikal Kanser Taramasında Asetikasit Sonrası İnspeksiyon ile Servikal Smearin Karşılaştırılması

Comparison of Visual Inspection of Cervix with Acetic Acid and Smear for Cervical Cancer Screening

Hacer Uyanıkoğlu[1], Ceyhun Numanoğlu[2], Ahmet Gülkılık[3]

[1]Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D, Şanlıurfa

[2]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim-Araştırma Hastanesi, Jinekolojik-Onkoloji Kliniği, İstanbul

[3]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim-Araştırma Hastanesi, Jinekolojik-Onkoloji Kliniği, İstanbul (emekli)

Yazışma Adresi: Hacer Uyanıkoğlu Harran Universitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D, Şanlıurfa email: huoglu@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:08.06.2015 **Kabul tarihi / Accepted:** 06.10.2015

Öz

Amaç: Bu çalışmada servikal kanser taramasında asetik asit uygulaması sonrası vizüel inspeksiyon (VIA) yöntemi ile geleneksel pap smearin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Hastanemize başvuran 30-55 yaş arası, histerektomi ve konizasyon geçirmemiş, vajinal kanaması olmayan 95 hastadan önce servikal smear alındı, daha sonra %3'lük asetik asit uygulanarak vizüel inspeksiyonla asetowhite alan tarandı. Son olarak hastalardan, şüpheli alanlardan ve şüpheli alan yoksa 4 kadrandan (saat 12, 15, 18, 21) randomize biopsi alındı. Test doğruluğunu saptamada altın standart olarak biopsi kullanıldı.

Bulgular: Taranan 95 hastanın yaş ortalaması 41.06 (yaş dağılımı 30-55), Ortalama evlilik yılı 20.28 (1-42) idi. Ortalama gebelik sayısı 4.03; parite sayısı 2.50 idi. 33 hasta (%34.73) sigara içiyor; 38 hasta (%40) hayatlarının herhangi bir döneminde oral kontraseptif kullanmış idi. Toplam 95 hastanın 51 tanesi (%53.6) VIA pozitif, 38 tanesi (%40) smear pozitif, 31 (%32.6) tanesi biopsi pozitif idi. VIA'nın sensitivitesi %56.8, spesifitesi %95.4, pozitif prediktif değeri % 93.5, negatif prediktif değeri % 65.6 idi. Smearin sensitivitesi %47.3, spesifitesi %77.1, pozitif prediktif değeri % 58, negatif prediktif değeri %68.7 idi.

Sonuç: Asetik asit sonrası vizüel inspeksiyonla tarama yönteminin (VIA), sensitivitesi ve negatif prediktif değeri smeare yakın (%56.8'e 47.3; %65.6'a 68.7), spesifitesi ve pozitif prediktif değeri anlamlı olarak yüksek (%95.4'e 77.1; %93.5'a 58) bulundu. Daha ekonomik olması da göz önüne alınarak, VIA servikal kanser taramasında smeare alternatif bir metod olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Vajinal Smear, Asetik Asit, Servikal Kanser

Abstract

Background: In this study we purposed to compare visual inspection of acetic acid (VIA) with cytology as a traditional screening program.

Material and methods: Ninety five women entered to the study. They were aged 30-55. The patients has no history of hysterectomy and conisation. During speculum examination, firstly cervical smear was taken and then acetic acid (3%) was applied over the cervix. Then acetowhite area was screened with simple visual inspection. Lastly, four quadrant (12, 15, 18, 21 o'clock) biopsy was taken from all women. Biopsy results were used as a gold standart to detect correction of tests.

Results: The mean age of the women was 41.06 (range 30-55), and the mean period of marriage was 20.28 (1-42) years. Average gravity was 4.03 and parity was 2.50. 33 patient were smoking (34.73%), 38 patient (40%) had been used oral contraceptive drugs at the any part of their life. Of the 95 women examined using the VIA, 51(53.6%) were positive, and the smear was abnormal in 38 (40%) patients. And biopsi was positive in 31 (32.6%). The sensitivity of VIA was 56.8%, the specificity was 95.4%, positive predictive value was 93.5%, negative predictive value was 65.6%. The sensitivity of smear was 47.3%, specificity was 77.1%, PPV was 58% and NPV was 68.7%.

Conclucion: The sensitivity and negative predictive value of VIA was found near to smear (56.8 %, 65.6 vs 47.3, 68.7), the specificity and positive predictive value of VIA higher than smear (95.4 %, 93.5 vs 77.1, 58). We thought that VIA can usable an alternative method to smear for cervical cancer screening in low resource settings.

Key words: Vaginal Smear, Acetic Acid, Cervical Cancer

Giriş

İntraepitelial hastalıklar, genital sistemde serviks, vajina ve vulvada oluşur. Hastalığın invaziv kansere dönüşmesini engellemek için, erken tanı ve tedavi önemlidir. Serviks kanseri 20. yy başlarına kadar kadın genital organ kanserleri içinde ön sıralarda iken insidansı ve serviks kanserinden ölüm giderek azalmıştır. Serviks kanseri mortalitesindeki bu düşüş, servikal kanser taramasının jinekolojik muayenenin bir parçası olmasına bağlanmaktadır (1,2).

Buna rağmen halen invaziv serviks kanseri dünyada kadınlardaki en yaygın 2. malign neoplazmdır ve her yıl 450.000 yeni kanser vakası saptanmakta, bunların 300.000'i ölmektedir. Bu da daha etkin ve yaygın tarama yöntemlerine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Asetik asitin etkisi epitelde bulunan hücresel proteinlerin miktarına göre değişir. Artmış nükleer aktivite ve DNA içeren alanlar beyaz renk değişimi gösterir, subepitelyal damar paterni silinir ve epitel yoğun olarak beyaz görünür. CIN ve erken invaziv kanser ile ilişkili asetowhite epitel daha yoğun, kalın, opak ve çevresindeki normal epitelden iyi sınırlanmış kenarlarla ayrılır. Bu özelliklerinden yararlanılarak asetik asit uygulaması sonrası serviksin vizüel incelemesi düşük maliyeti ve kolay uygulanabilirliği göz önüne alınarak kanser ve prekanseröz lezyonların taramasında kullanılmaya başlanmıştır (3,4).

VIA'nın prekanseröz lezyonların taramasında kullanışlı ve maliyet etkin olduğu gösterilmiştir (5-7). Human papillomavirus (HPV) ve servikal kanser arasındaki ilişkinin keşfedilmesiyle, profilaktik aşı ve CareHPV testi başarılı bir şekilde geliştirilmiştir. Servikal kanserin aşı, tarama, erken tanı ve tedavi ile ortadan kaldırılan ilk kanser olacağı düşünülmektedir (8,9).

Bu çalışmada servikal kanser ve preinvaziv lezyonlarının saptanmasında pap smeare karşı asetik asit uygulandıktan sonra serviksin direkt incelenmesinin etkinliğini araştırdık.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2005-Nisan 2006 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Çalışma yapılmadan önce etik komiteye sunuldu ve kurul tarafından onaylandı.

Hastanemiz Nisaiye ve Onkoloji polikliniklerine başvuran 30-55 yaş arası 95 hasta çalışmaya alındı. Gebe olanlar, konizasyon ve histerektomi

operasyonu geçirenler ve vajinal kanaması olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Her kadına önce spekulum muayenesi yapıldı. Spekulum muayenesinde tüm vajen, ön-arka forniksler ve serviks portioları; kondilom, polip, erozyon, servisit, düzensiz kanamalı alanlar ve Naboth kisti gibi patolojiler açısından detaylı olarak incelendi. Daha sonra sitoloji için Ayre spatula ile servikal smear endoservikal kanalı da içerecek şekilde 360 derece döndürülerek alındı. Alınan smear hemen bir lam üzerine spatulanın her yüzü bir kez olacak şekilde iki defada ince yayıldı. Daha sonra kurumadan hemen saç spreyi ile fiske edildi. Serviks 10 cc serum fizyolojik ile temizlendikten sonra, %3'lük asetik asit solusyonu kalın bir pamuk swab ile servikse uygulandı. Yaklaşık 1 dakika sonra uygun ışık kaynağı (100W ampul) altında serviks çıplak gözle incelendi. Herhangi bir lezyon izlenmediğinde serviks normal olarak kabul edildi. Asetowhite alan varlığında şüpheli bölgelerden, asetowhite alan yoksa dört kadrandan (saat 12,15,18,21 hizalarından) biopsi alındı. Tüm biopsiler servikal biopsi aletiyle alındı. Biopsi materyali formaldehit içinde patoloji bölümüne gönderildi. Bu muayeneler bir asistan doktor ve yardımcı personel tarafından yapıldı.

Asetowhite alan varlığında test pozitif olarak değerlendirildi. Polipler, naboth kistleri, erozyonlar negatif olarak değerlendirildi.

Servikal smearler ve biopsiler, hastanemizin patoloji bölümü tarafından VIA sonuçlarından habersiz olarak incelendi. Piyesler yaklaşık 10 gün içinde sonuçlandı. Smear sonucu ASCUS veya daha üstü lezyon olan durumlar anormal sitoloji olarak değerlendirildi.

VIA testi asetowhite alan varlığına göre pozitif ya da negatif olarak değerlendirildi.

Biopsi sonuçları; pozitif biopsi ve negatif biopsi olarak değerlendirildi. Pozitif biopsi; hafif displazi (CIN-I), orta derecede displazi (CIN-II), ağır displazi, karsinoma in situ (CIS), ve invaziv kanseri içeriyordu. Kronik servisit, metaplazi, epitel hiperplazisi ve naboth kisti negatif biopsi olarak değerlendirildi. Tarama testlerine göre pozitif, fakat biopsi sonucu negatif ya da benign değişiklikler izlenen durumlar yalancı pozitif, CIN-I ve üstü lezyonlar gerçek pozitif olgular olarak değerlendirildi (10). Biopsi sonucu pozitif olan hastalara deneyimli uzman tarafından kolposkopi yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar SPSS 12 versiyonu kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Kliniğimizde taranan 95 hastanın yaş ortalaması 41.03 (yaş dağılımı 30-55) idi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı tablo 1'de verilmiştir.

Ortalama evlilik yılı 20.28 (1-42) idi. Sadece 3 hastanın iki cinsel partneri vardı, diğer hepsi tek partnerli idi. Hastaların evlilik yaşı ilk cinsel ilişkiye girdikleri yaş olarak ortaya çıktı ve bu yaşın ortalaması 20.6 (13-30) idi. Ortalama gebelik sayısı 4.03; parite sayısı 2.50; düşük ve küretaj sayısı 1.52 idi.

Sadece 13 kişi sezeryan ile doğum yapmış, 82 kişi normal doğum yapmıştı. 33 hasta (%34.73) sigara içiyor; 38 hasta (%40) hayatlarının herhangi bir döneminde oral kontraseptif kullanmış idi. 14 hastanın birinci derece akrabasında kanser öyküsü vardı. Bunlardan üç tanesi genital kanser, onbir tanesi ise genital dışı kanser idi. 20 hastada (7 hipertansiyon, 2 Tip-2 diyabetes mellitus, 6 astım, 5 diğer hastalıklar) sistemik hastalık vardı.

Spekulum muayenesinde 30 hastada erozyon, 5 hastada naboth kisti ve 1 hastada 1 cm'lik bir polip saptandı. Hiçbir hastada kondilom izlenmedi.

Toplam 95 hastanın 51 tanesi (%53.6) VIA pozitif, 38 tanesi (%40) smear pozitif (grafik1), 31 (%32.6) tanesi biopsi pozitif idi. Smear pozitiflerin 29 tanesi VIA da pozitif idi. Hem smear negatif hem de VIA negatif hasta sayısı 35 idi ve bunların hepsi biopsi negatif idi.

VIA'nın sensitivitesi %56.8, spesifitesi %95.4, pozitif prediktif değeri %93.5, negatif prediktif değeri %65.6 idi. Smearin sensitivitesi %47.3, spesifitesi %77.1, pozitif prediktif değeri %58, negatif prediktif değeri %68.7 idi (tablo2, grafik 1).

Çalışmaya alınan hastalardan 31 tanesinde (%32.6) biopsi sonucu pozitif geldi. Biopsi sonucu pozitif gelen hastaların 19 tanesi hafif displazi, 5 orta dereceli displazi, 3 ağır displazi, 1 karsinoma in situ, 1 tanesi ise invaziv karsinom idi (grafik 2). Bu hastalardan tekrar bize dönmeyen 10 hasta hariç, hepsine deneyimli bir uzman tarafından kolposkopi yapıldı. Kolposkopi sonucunda şüpheli olgulardan kolposkopik biopsi alındı ve biopsi sonucuna göre hastalar ya düzenli smear takibine alındı, ya LEEP uygulandı ya da soğuk konizasyon yapıldı. Kolposkopi sonucu yeterli olan ve şüpheli bulgu içermeyen olgulardan biopsi alınmadı ve smear takibine alındı (tablo 3).

Toplam 21 hastaya kolposkopi uygulandı. Kolposkopi yapılanlardan 7 tanesi anormal lezyon bulunmadığından smear takibine alındı. 6 tanesine LEEP, 6 tanesine soğuk konizasyon yapıldı, 2 hastaya da histerektomi uygulandı.

LEEP yapılanların 2'sinin patoloji sonucu hafif displazi, 4 tanesinin ise kronik servisit geldi. Soğuk konizasyon yapılanlardan patoloji sonuçları; 2 kişide CIN-I, 2 kişide CIN-II, 1 kişide CIN-III ve 1 kişide de insitu kanser geldi. Hepsinde cerrahi sınırlar temiz idi. Toplam 3 hastaya histerektomi uygulandı. Bunlardan birinin biopsi sonucu CIN-II olup eş zamanlı uterin myomlara sahip idi. Ve bu endikasyonla histerektomi uygulandı; patoloji sonucu endometrial seröz papiller karsinom geldi. Diğer hastanın biopsi sonucu CIN-I geldi ve bu hastada da eş zamanlı molar gebelik saptanması üzerine histerektomi endikasyonu verildi. Diğer hastaya ise patoloji sonucu CIN-III olduğundan konizasyon yapıldı, fakat daha sonra pesistan pelvik ağrı yakınması nedeniyle hastaya kendi isteği ile histerektomi yapıldı.

Tartışma

Pap smear nispeten ucuz bir yöntemdir. Ancak pozitif smear sonuçları bulunduğu zaman kolposkopi, biopsi, endoservikal küretaj, konizasyon gibi daha ileri değerlendirme yöntemlerine başvurulması gerekir. Literatürde pap smearin sensitivitesi ve spesifisitesi ile ilgili olarak birbirinden farklı oranlar verilmektedir. Bunun en önemli nedeni smeari doğrulayacak yöntemlerdeki farklılıktır. Konizasyon ve histerektomi materyallerinin histolojisik incelenmesi altın standarttır. Ancak bunun bütün hastalara uygulanma olanağı olmadığı gibi etik de değildir. 62 çalışmanın sonuçlarını içeren bir meta-analizde pap smearin sensitivitesi %20-35 olarak bulunmuştur. Bu metaanalizde değerlendirilen çalışmalarda smear sensitivitesi %11'den %99'a kadar değişmektedir (11). Bizim çalışmamızda smear sonuçları altın standart olarak servikal biopsi alınarak karşılaştırılmıştır. Sensitivitesi %47.3 olarak hesaplanmıştır.

Literatürde smear için pozitif prediktif değer (PPD) için de çok çeşitli değerler verilmektedir. Bunun en önemli nedeni yine smeari doğrulayacak yöntemin seçilmesidir, bu amaçla altın standart kullanımı etik olmamaktadır. Smear yine smearle doğrulandığında displazinin bütün dereceleri için ortalama PPD %25 bulunabilmektedir (12). Bizim çalışmamızda smear servikal biyopsi ile doğrulandığında displazinin

bütün dereceleri için PPD %58 bulunmuştur.

Çalışma sonuçları, servikal lezyonları saptamada VIA ve smearin eşit etkili olduğunu; her iki yöntemde de kolposkopiye yönlendirilen hasta sayısının benzer olduğunu göstermiştir (12,13). Güney Afrika'da yapılan 2426 kişilik diğer bir çalışmada, kolposkopiye refere edilen pozitif VIA ve pozitif sitoloji sonuçları karşılaştırılmış, sonuçta VIA'nın sitolojiye bir alternatif olabileceği belirtilmiştir. VIA pap smeare göre daha sensitif fakat daha az spesifik bulunmuştur (13-16). Smear ve VIA yönteminin karşılaştırıldığı çalışmaların bizim çalışmamızla karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Sankaranarayanan ve ark. 3000 kişilik yaptıkları bir çalışmada, VIA'nın sensitivitesinin pap smearden yüksek fakat spesifitesinin eşit olduğunu göstermişlerdir. Yalnız bu çalışmada referans test (kolposkopi ya da biopsi), tüm kadınlara uygulanamadığından test sonuçları kanıtlı olmayıp relatif hesaplanmıştır (14). Bizim çalışmamızda ise spesifite daha yüksek sensitivite ise benzer çıktı. Bu farklılık bizim referans test olarak biopsiyi kullanmamızdan (kolposkopi deneyimli eleman ve yeterli zaman gerektirdiğinden tarama esaslı bu çalışmada her hastaya uygulanamadı) ve buna bağlı olarak sensitivite ve spesifiteyi direkt olarak hesaplamamızdan dolayı olabilir.

Ghaemmagheami ve ark. 1200 kadın arasında yaptıkları bir çalışmada, VIA ve pap smearin sırasıyla sensitivitelerini %74.3 ve %72; spesifitelerini %94 ve %90.2; PPD'lerini %68.1ve %55.7; negatif prediktif değer (NPD)'lerini de %95.5 ve %94.9 hesaplamışlardır. Taramayı her iki yöntemi de kullanarak yaptıklarında (kombine yöntem) ise sensitivite (%89.7) ve NPD (%98) artarken, spesifite (%85.1) ve PPD (%51) düşmüştür (15). Bizim çalışmamızda da, VIA'nın pozitif lezyonları saptamada pap smeare göre sensitivitesinin ve NPD'inin benzer, spesifitesinin ve PPD'inin ise daha yüksek olduğunu saptadık.

Hegde ve ark. 225 kadın ile yaptıkları çalışmada, VIA için sensitiviteyi %70.8; spesifiteyi %95; PPD'i %62.9; NPD'i %96.5 hesaplamışlardır. Pap smear için sensitivite %83, spesifite %98, PPD %80, NPD %97.9 olarak bulunmuştur. Bu nedenle gelişmekte olan ülkeler dışında VIA' nın pap smeare alternatif olamayacağını bildirmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda tarama sadece bir asistan doktor tarafından yapılmıştır. Bu nedenle de taranan hasta sayısı 95 ile sınırlı tutulmuştur. Bununla beraber literatürde aynı hasta sayısı ile yapılan çalışmalar da mevcuttur (17-19). Hastalarımızda smear ve VIA sonuçlarının yüksek oranda pozitif çıkması, onkoloji poliklinik hastalarının da çalışmaya dahil edilmesine bağlı olabilir. Hasta sayımız az olmasına rağmen sonuçlarımız literatürle uyumludur (Tablo 4).

Pap smear gelişmekte olan ülkeler için ideal bir tarama yöntemi olarak görülmemektedir. Düşük sensitivitesine ilaveten, pap smearin bazı dezavantajları; tekrarlayan smearlere ihtiyaç duyulması, smear sonuçları için hastaları geri çağırma, yetişmiş deneyimli elemana ihtiyaç, laboratuar desteği, yüksek maliyet ve hasta uyumunun düşük olmasıdır (20). Smeare alternatif olabilecek daha basit, ucuz ve kolay uygulanabilen yeni yöntemler hatta 'gör ve tedavi et' algoritması düşünülmüştür. Bunlardan en popüler olan VIA yöntemidir. Bizim çalışmamız da VIA'nın smeare alternatif olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak VIA ile tarama yönteminin, sensitivitesi ve negatif prediktif değerinin smeare yakın, spesifitesi ve pozitif prediktif değerinin smeare göre daha yüksek olduğunu bulduk. Ülkemizde servikal kanser taraması için preinvaziv lezyonların

saptanmasında VIA Pap smeare alternatif bir tarama yöntemi olabilir. Fakat bu konuda daha fazla hasta içeren geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu	Hasta Sayısı	Oran (%)
30-34	19	20
35-39	26	27.36
40-44	18	18.94
45-40	18	18.94
50-55	14	14.73

Tablo 2: Serviks kanseri taramasında kullanılan pap smear ve VIA yönteminin karşılaştırılması

	SNS	SPS	PPD	NPD
VIA	56.8	95.4	93.5	65.6
PAP SMEAR	47.3	77.1	58	68.7

SNS: sensitivite (%)

SPS: spesifite (%)

PPD: pozitif prediktif değer (%)

NPD: negatif prediktif değer (%)

Tablo 3: VIA ve Pap smear sonuçlarının biopsi sonuçları ile karşılaştırılması

VIA	PAP	İnflamasyon	Metaplazi	Hafif Displazi	Orta Displazi	Ağır Displazi	İnsitu Kanser	İnvazyon	Diğer
+	+	16	6	7	4	2	1	1	4
+	_	23	6	9	1	1	0	0	4
_	+	8	1	0	0	1	0	0	6
_	_	27	4	3	0	0	0	0	10
Toplam		74	17	19	5	4	1	1	24

Tablo 4: Yapılan bazı çalışmalardaki VIA ve pap smear sonuçlarının çalışmamızla karşılaştırılması.

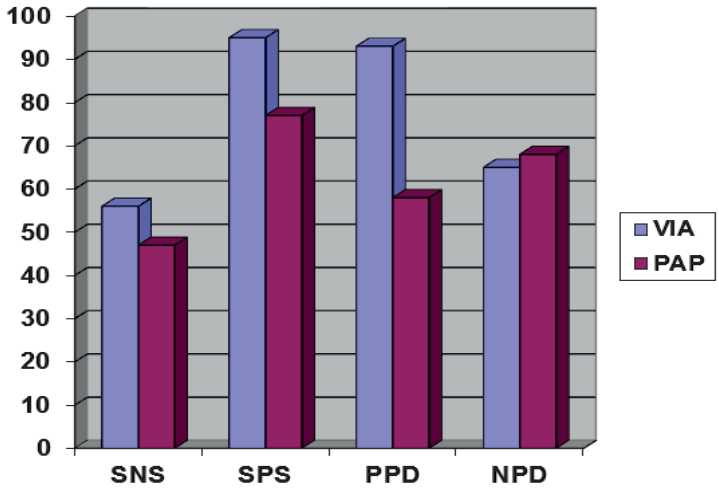
	SNS	SPS	PPD	NPD
Sankaranayanan ve ark				
VIA	90.1	92.2	17	-
Pap smear	86.3	92.7	17.2	-
Hegde ve ark				
VIA	70.8	95	62.9	96.5
Pap smear	83	98	80	97.9
Cohn ve Herzog				
VIA	76.7	64.1	-	-
Pap smear	44.3	90.6	-	-
Ghaemmaghamı ve ark				
VIA	74.3	94	68.1	95.5
Pap smear	72	90.2	55.7	94.9
Uyanıkoğlu H ve ark				
VIA	56.8	95.4	93.5	65.6
Pap smear	47.3	77.1	58	68.7

SNS: sensitivite (%)

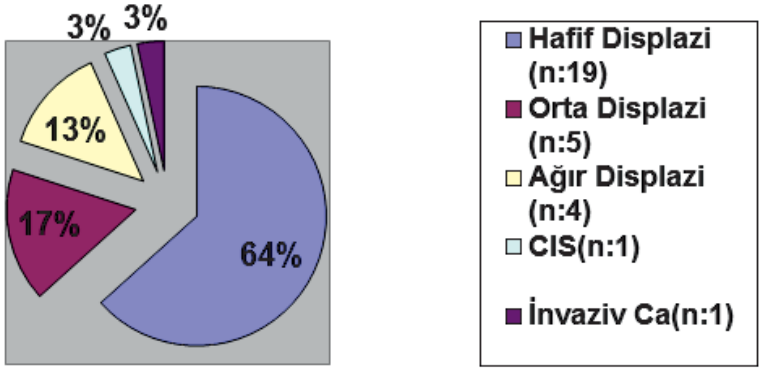
SPS: spesifite (%)

PPD: pozitif prediktif değer (%)

NPD: negatif prediktif değer (%)



Grafik 1: VIA ve PAP smearın SNS (sensitivite), SPS (spesifite), PPD (pozitif prediktif değer), NPD (negatif prediktif değer)'lerinin karşılaştırılması



Grafik 2: Pozitif biopsi sonuçlarının dağılımı

KAYNAKLAR

1)Zekioglu O, Ozdemir N. Serviks Kanserleri Patolojisi [Cervical Carcinoma]. Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2011;4(1):14-9.

2)Ortac F, Taskın S. Serviksin Malign Hastalıkları [Malıgn Disorders of Cervix]. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007;3(40):55-8.

3) Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı [Practical Handbook of Cervical Neoplasia Eye Scan]. 2005:15-24.

4) Saygılı U, Saatli B. Uterus Korpus ve Serviksinin Premalign Lezyonları [Premalign Lesion Of Uterin Corpus And Cervix]. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007;3(40):36-44.

5) Hasanzadeh M, Esmaeili H, Tabaee S, Samadi F. Evaluation of visual inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia. 2011;37(12):1802-6.

6) Phongsavan K, Phengsavanh A, Wahlstram R, Marions L. Safety, feasibility, and acceptability of visual inspection with acetic acid and immediate treatment with cryotherapy in rural Laos. 2011;114(3):268-72.

7) Ibrahim A, Rasch V, Pukkala E, Aro AR. Cervical cancer risk factors and feasibility of visual inspection with acetic acid screening in Sudan. 2011;4(3):117-22.

8) Qiao YL. Perspective of cervical cancer prevention and control in developing countries and areas. 2010;29(1):1-3.

9) Ozan H. Servikal Karsinogeneziste HPV'nin Rolü [The Role of HPV in Cervical Carcinogenesis]. Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2009;2(1):9-12.

10) Yazıcı F, Tazegul A, Esen H, Celik C. Anormal Servikovajinal Smear Saptanan Hastalarda Kolposkopi Eşliğinde Alınan Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi [The The Evaluation of the Biopsy Results Taken Under Colposcopy in Patients with Abnormal Cervicovaginal Smear Results]. Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2011;21(2):83-8.

11) Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995;141(7):680-9.

12) Coppleson M. Control of carcinoma of cervix by exfoliative cytology screening. Gynecol Oncol 1992;34(1):543.

13) Bellison JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Qiao YL. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. Obstet Gynecol 2001;98(3):441-4.

14) Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanathan T, Dhakad N, Shyamalakumary B, Amma NS, et al. Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. Cancer 1998 1998;83(10):2150-6.

15) Ghaemmaghami F, Behtash N, Modares Gilani M, Mousavi A, Marjani M, Moghimi R. Visual inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia in Iran. Int J Gynecol Cancer 2004;14(3):465-9.

16) Qureshi S, Das V, Zahra F. Evaluation of visual inspection with acetic acid and Lugol's iodine as cervical cancer screening tools in a low-resource setting. Trop Doct 2010;40(1):9-12.

17) Hegde D, Shetty H, Shetty PK, Rai S. Diagnostic value of acetic acid comparing with conventional Pap smear in the detection of colposcopic biopsy-proved CIN. J Cancer Res Ther 2011;7(4):454-8.

18) Khodakarami N, Farzaneh F, Aslani F, Alizadeh K. Comparison of Pap smear, visual inspection with acetic acid, and digital cervicography as cervical screening strategies. Arch Gynecol Obstet 2011;284(5):1247-52.

19) Consul S, Agrawal A, Sharma H, Bansal A, Gutch M, Jain N. Comparative study of effectiveness of Pap smear versus visual inspection with acetic acid and visual inspection with Lugol's iodine for mass screening of premalignant and malignant lesion of cervix. Indian J Med Paediatr Oncol 2012;33(3):161-5.

20) Cronje HS. Screening for cervical cancer in a developing countries. Int J Gynecol and Obstet 2004;84(2):101-8.