Original Article

A comparative study on the adequacy of liquid-based thin layer papanicolaou and conventional smears

Khamechian T[1], Tabasi Z[2], Mazoochi T[1*], Mousavi GA[3]

1- Department of Pathology and Histology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
2- Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
3- Department of Statistics and Public Health, Faculty of Health, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Received May 11, 2009; Accepted September 26, 2009

Abstract:

Background: Considering the significance of early diagnosis of cervical cancer and low sensitivity of conventional pap smear tests, this study was carried out to evaluate the adequacy of papanicolaou smear taken by liquid-based thin layer method compared to the conventional methods for women referring to obs/gynecological clinics of Kashan (March to October 2008).

Materials & Methods: This cross-sectional descriptive study was done on pap smear specimens (n=400) of women referring to gynecological clinics. Randomly for half of samples, pap smear was prepared by manual liquid-based thin layer (direct to vial) method and the conventional method for half of the samples. Samples were prepared using cytobrush and interpreted based on Bethesda (2001) criteria. In each of sampling methods both satisfactory and unsatisfactory cases were identified and analyzed using Chi-square test.

Results: In both methods, the number of satisfactory and unsatisfactory smears were 191 (%95.5) and 9 (%4/5) respectively, signifying no difference between methods. The factors for unsatisfactory smear in conventional smear were exudates (8 cases [(88.9%]); blood (1 case [11.1%]) and in liquid based samples the lower cellularity (9 cases [100%]).

Conclusion: The number of satisfactory cases in liquid-based thin layer method was the same as the conventional method.

Keywords: Vaginal Smear; standard; Liquid

* **Corresponding Author.**
Email: mazoochi_t@kaums.ac.ir
Tel: 0098 913 361 0153
Fax: 0098 361 555 1112

Conflict of Interests: **No**

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Autumn 2009; Vol 13, No 3, Pages 202-207

مقایسه کفایت نمونه پاپ اسمیر در روش لایه نازک بر پایه مایع با روش معمولی

طاهره خامه‌چیان [۱]، زهره طبسی [۲]، طاهره مازوچی [۳*]، سید غلامعباس موسوی [٤]

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به اهمیت تشخیص زودرس سرطان دهانه رحم و همچنین حساسیت پایین روش پاپ اسمیر معمولی، این مطالعه به منظور مقایسه کفایت نمونه اسمیر پاپانیکولائو به روش لایه نازک بر پایه مایع با پاپ اسمیر معمولی روی نمونه‌های تهیه شده از مراجعه کنندگان کلینیک‌های تخصصی زنان کاشان از فروردین تا آبان ۱۳۸۷ انجام شد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش مقطعی بر روی ٤۰۰ نفر خانم‌های مراجعه کننده به کلینیک تخصصی زنان جهت انجام آزمایش پاپ اسمیر انجام شد. به صورت تصادفی، پاپ اسمیر در نیمی از خانم‌ها به روش لایه نازک بر پایه مایع (direct to vial) و به صورت دستی به روش Liquid prep و در نیمی دیگر به روش اسمیر معمولی انجام شد. نمونه‌ها به وسیله سایتو براش تهیه و اسمیرها طبق سیستم Bethesda 2001 تفسیر شدند. در دو روش نمونه‌گیری موارد کافی و ناکافی مشخص و با آزمون مجذور کای مقایسه شدند.

نتایج: در هر یک از دو روش نمونه‌گیری تعداد اسمیرهای کافی ۱۹۱ مورد (۹۵/۵ درصد) و تعداد اسمیرهای ناکافی ۹ مورد (٤/۵ درصد) بود که بدین ترتیب بین دو روش از این لحاظ اختلافی مشاهده نشد. عواملی که باعث ایجاد اسمیر ناکافی در روش پاپ اسمیر معمولی شد، وجود اگزودا؛ ۸ مورد (۸۸/۹ درصد) و خون؛ ۱ مورد (۱۱/۱ درصد) و در روش لایه نازک بر پایه مایع، سلولاریتی اندک؛ ۹ مورد (۱۰۰ درصد) بود.

نتیجه‌گیری: میزان موارد کافی در روش نمونه‌گیری لایه نازک بر پایه مایع مشابه با روش معمولی بود. انجام پژوهش در سطح وسیع‌تر و با تعداد نمونه بیشتر توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: اسمیر واژینال، استاندارد، مایع

۱- دانشیار گروه آسیب شناسی و بافت‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- استادیار گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳- استادیار گروه آسیب شناسی و بافت‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

٤- مربی گروه آمار و بهداشت عمومی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* **نویسنده مسوول:** طاهره مازوچی

آدرس: کاشان، کیلومتر۵ جاده راوند، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه آسیب شناسی و بافت‌شناسی

پست الکترونیک: mazoochi_t@kaums.ac.ir

تلفن: ۰۹۱۳ ۳٦۱۰۱۵۳

دورنویس: ۰۳٦۱ ۵۵۵ ۱۱۱۲

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۲۱

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۸/۷/٤

فصلنامه علمی – پژوهشی فیض، دوره سیزدهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۸، صفحات ۲۰۷-۲۰۲

مقدمه

تست پاپ اسمیر یک آزمون ساده سیتولوژی جهت غربالگری (Screening) و تشخیص سرطان دهانه رحم و ضایعات پیش سرطانی آن می‌باشد. پنجاه سال قبل، علت اصلی مرگ و میر در بین افراد سرطانی در ایالات متحده آمریکا، سرطان مهاجم سرویکس بود، اما در سال‌های اخیر این میزان به دو سوم کاهش یافته است. سرطان سرویکس علت ٤۵۰۰ مورد مرگ سالانه در آمریکا می‌باشد (که این میزان کمتر از سرطان ریه، پستان، کولون، پانکراس، تخمدان، غدد لنفاوی و خون است). این کاهش میزان مرگ و میر به علت تشخیص سرطان‌های زودرس و موارد پیش سرطانی می‌باشد و این به علت ترویج تست پاپ اسمیر پاپانیکولائو و کولپوسکوپی و بیوپسی متعاقب آن است. این روش سالانه ۱۳۰۰۰ سرطان مهاجم و تقریبا یک میلیون ضایعه پیش سرطانی را مشخص می‌کند [٤-۱]. حدود ۵۰ سال است که تست پاپ اسمیر معمولی (conventional) اساس غربالگری مرحله پیش سرطانی سرویکس است، بدون اینکه تغییر عمده‌ای در تکنیک

آماده سازی و تفسیر آن ایجاد شده باشد. میزان بالای عدم کفایت (inadequacy) و حساسیت پایین آن سبب شده است که در سال‌های اخیر تحقیقات زیادی جهت استاندارد سازی پاپ اسمیر و کاهش نتایج منفی کاذب که موجب موربیدیتی و مورتالیتی در زنان مبتلا می‌شود، انجام شود [٦،٥]. اکثر موارد منفی کاذب، نتیجه اشکالات در انتقال نمونه و کیفیت اسمیر است [٧]. پاپ اسمیر معمولی نمایانگر درصد کوچکی از سلول-ها است که به وسیله ابزار نمونه گیری جمع آوری شده است و باقیمانده سلول‌ها دورانداخته می‌شود و این جزء کوچک سلولی الزاما نمایانگر کل سلول‌ها نمی باشد [٥]. وجود موارد غیر رضایت بخش (unsatisfactory) در نمونه لام یکی از مشکلاتی است که پزشک و بیمار در پاسخ آسیب‌شناسی گستره سلولی سرویکس با آن مواجه هستند [٦]. در واقع این موارد از نظر آسیب‌شناسی غیرقابل تفسیراند. موارد غیر رضایت‌بخش را به عنوان موارد ناکافی (inadequate) هم گزارش می‌کنند [٧]. تست پاپ‌اسمیر لایه نازک بر پایه مایع (Fluid based – thin layer) با هدف ایجاد اسلایدهای با کیفیت بهتر ایجاد شده است. در این روش تمام نمونه جمع‌آوری شده توسط وسیله نمونه‌گیری به جای لام به درون یک مایع نگهدارنده با پایه الکل به عنوان فیکساتور قرار داده می‌شود که می‌تواند برای هفته‌ها در حرارت اتاق حفظ شود. در آزمایشگاه از سوسپانسیون سلولی تهیه شده، خون و اگزودای التهابی حذف شده و نمونه‌ها هموژن می‌شوند. مقداری از آن روی فیلتر یکبار مصرف جمع آوری و سپس روی اسلاید شیشه‌ای کشیده می شود. بدین ترتیب سلول-های روی لام نماینده تمام سلول‌های اپی‌تلیالی جمع‌آوری شده می‌باشند. از مزایای دیگر این روش این است که از سوسپانسیون سلولی باقیمانده می‌توان جهت بررسی‌های دیگر از جمله HPV استفاده کرد [٨]. به منظور تهیه لام سیتولوژی در محیط مایع، در حال حاضر دو روش تأیید شده توسط FDA وجود دارد که یکی توسط ماشین Thin prep processor و دیگری توسط دستگاه Surepath است که در بسیاری از مطالعات سودمندی آنها نسبت به روش معمولی تائید شده است [١٠،٩]. روش دستی هم جهت تهیه اسلاید در محیط مایع وجود دارد که ارزان‌تر می-باشد، اما توانمندی آن از لحاظ کفایت نمونه و تشخیص ضایعات در حال تحقیق است. این مطالعه به منظور مقایسه کفایت نمونه در دو روش پاپ اسمیر معمولی و پاپ اسمیر لایه نازک بر پایه مایع تهیه شده با استفاده از روش دستی در کاشان انجام شد. امید است با انجام این پژوهش‌ها بتوان روش مناسب‌تر جهت انجام این تست غربالگری یافت.

مواد و روش‌ها

مطالعه به روش مقطعی بر روی ٤٠٠ خانم مراجعه کننده به کلینیک خصوصی زنان در فاصله زمانی فروردین تا آبان ١٣٨٧ انجام شد. افرادی که دارای معیارهای خروج از مطالعه بودند (مقاربت در ٤٨ ساعت اخیر، دارای خونریزی و یا لکه بینی، مراجعه در زمان قاعدگی، سابقه عمل هیسترکتومی توتال به علتی غیر از بدخیمی‌های سرویکس، استفاده از دوش واژینال در ٤٨ ساعت اخیر و یا استفاده از کرم واژنیال در طول یک هفته اخیر) از پژوهش حذف شدند. برای زنان واجد شرایط دو روش نمونه‌گیری توضیح داده شد. پس از تکمیل پرسشنامه و فرم مخصوص پاپ اسمیر، به صورت تصادفی یکی از دو روش نمونه گیری پاپ اسمیر معمولی و یا لایه نازک بر پایه مایع انجام شد. در هر دو گروه جهت نمونه گیری از آندوسرویکس و اگزوسرویکس، از ابزار سایتوبراش استفاده شد. در روش پاپ اسمیر معمولی نمونه بر روی لام گسترده شد. روش اسمیر لایه نازک بر پایه مایع به صورت دستی به روش Liquid prep (شرکت USA، LGM به نمایندگی شرکت تسنیم گستر ایران) انجام گردید. روش کار بدین ترتیب بود که به جای گسترانیدن سایتو براش بر روی لام، سایتوبراش را پس از کوتاه کردن دسته آن مستقیما داخل مایع نگهدارنده انداخته و به آزمایشگاه ارسال می‌شد. پس از ٣٠ ثانیه تکان دادن تمام مایع نگهدارنده داخل لوله آزمایش ریخته می‌شد. جهت جدا کردن دبری‌ها و موکوس، ٤ml از محلول تمیز کننده (Cleaning solution) به داخل لوله آزمایش اضافه می‌گشت. پس از سانتریفوژ به مدت ١٠ دقیقه با دور ١٢٠٠g، به رسوب حاصل، ٠/٥ ml محلول cellular base اضافه شد تا سبب دکپسوله شدن و چسبندگی مناسب تعداد قابل کنترل سلول بر روی لام شود. پس ازتکان دادن و مخلوط کردن، ٥٠ میکرولیتر از سوسپانسیون هموژن توسط سمپلر روی لام ریخته شده تا در حرارت اتاق کاملا خشک شود. در پایان لام‌های تهیه شده با دو روش مذکور، به روش پاپا نیکولائو رنگ آمیزی شده و تحت مشاهده و مطالعه توسط پاتولوژیست قرار گرفتند. تمامی اسلایدها با استفاده از سیستم Bethesda 2001 گزارش شدند. شاخص تعریف شده در پاپ اسمیر معمولی برای نمونه های ناکافی بر اساس سلولاریتی کمتر از ٥٠٠٠ سلول و یا وجود خون و اگزودا و در روش لایه نازک بر پایه مایع تنها بر اساس سلولاریتی بود [١١]. پس از جمع‌آوری اطلاعات اولیه، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ١٦ انجام شد. برای بررسی تفاوت بین دو گروه از آزمون مجذور کای استفاده شد. همچنین $P<٠/٠٥$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

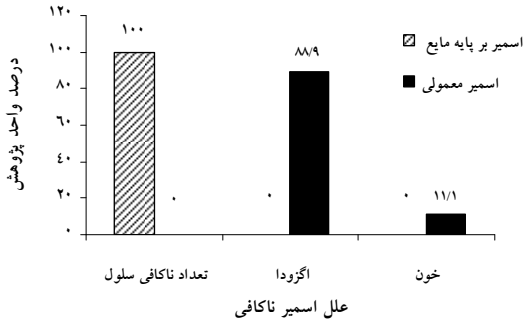
نتایج

در این پژوهش ۲۰۰ پاپ اسمیر لایه نازک بر پایه مایع با ۲۰۰ پاپ اسمیر معمولی از نظر کفایت نمونه مقایسه شدند. سن افراد در گروه پاپ اسمیر معمولی از ۱۳ تا ۷۰ سال با میانگین ۷/۶±۳۱/۵ سال و در گروه لایه نازک بر پایه مایع تهیه شده از ۱۶ تا ۶۳ سال با میانگین ۸/۲±۳۱/۶ سال بود. در گروه پاپ اسمیر معمولی ۱۹۰ نفر (۹۵ درصد) در سنین تولید مثل قرار داشتند و ۱۰ نفر (۵ درصد) منوپوز بودند. درگروه لایه نازک بر پایه مایع تهیه شده، ۱۹۴ نفر (۹۷ درصد) در سنین تولید مثل و ۶ نفر (۳ درصد) یائسه بودند. از ۲۰۰ فرد مورد بررسی در روش لایه نازک ۱۵۸ نفر (۷۹ درصد) دارای بارداری و ۴۲ نفر(۲۱ درصد) بدون بارداری و در روش معمولی ۱۶۰ نفر(۸۰ درصد) دارای بارداری و ۴۰ نفر (۲۰ درصد) بدون بارداری بودند. در هر یک از دو روش نمونه-گیری پاپ‌اسمیر تعداد اسمیرهای کافی ۱۹۱ مورد (۹۵/۵ درصد) و تعداد اسمیرهای ناکافی ۹ مورد (۴/۵ درصد) بود (جدول شماره ۱) که بدین ترتیب بین دو روش از این لحاظ اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (P=۱). عواملی که باعث ایجاد اسمیرهای ناکافی در روش پاپ اسمیر معمولی شد، شامل وجود اگزودا؛ ۸ مورد (۸۸/۹ درصد) و خون؛ ۱ مورد (۱۱/۱ درصد) بود و در روش لایه نازک بر پایه مایع عامل ایجاد کننده اسمیرهای ناکافی، سلولاریتی ناکافی؛ ۹ مورد (۱۰۰ درصد) بود (نمودارشماره ۱).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی کفایت نمونه پاپ اسمیر در دو روش پاپ اسمیر معمولی و پاپ اسمیر لایه نازک بر پایه مایع تهیه شده

کفایت نمونه	روش نمونه گیری		P
	پاپ اسمیر معمولی	پاپ اسمیر لایه نازک	
نمونه کافی	۱۹۱ (۹۵/۵٪)	۱۹۱ (۹۵/۵٪)	۱
نمونه ناکافی	۹ (۴/۵٪)	۹ (۴/۵٪)	
جمع	۲۰۰ (۱۰۰٪)	۲۰۰ (۱۰۰٪)	

*اختلاف کفایت نمونه در دو روش، با آزمون آماری مجذور کای معنی دار نبود.



نمودار شماره ۱- درصد فراوانی نسبی ۹ مورد علل اسمیرهای ناکافی در هر یک از دو روش نمونه‌گیری پاپ اسمیر

بحث

این پژوهش به منظور مقایسه تعداد نمونه‌های کافی و ناکافی در دو روش پاپ اسمیر معمولی و پاپ اسمیر لایه نازک بر پایه مایع انجام شد. بر اساس نتایج تحقیق با استفاده از سیستم Bethesda 2001، ۹۵/۵ درصد اسمیرها با هر دو روش نمونه-گیری یعنی لایه نازک بر پایه مایع و روش معمولی کافی بود. تحقیقات زیادی در زمینه مقایسه این دو روش انجام شده است و در بیشتر آن‌ها سودمندی روش پاپ اسمیر لایه نازک بر پایه مایع از نظر کفایت نمونه و تشخیص ضایعات بدخیم و پیش بدخیم مطرح شده است [۱۳،۱۲،۱۰]. در این مطالعات جهت نمونه‌گیری از روش‌های مورد تأیید توسط FDA یعنی Thin prep processor و یا Surepath استفاده شده است. در مطالعه حاضر تست سیتولوژی در محیط مایع به روش شرکت LGM آمریکا به نمایندگی شرکت تسنیم گستر ایران که هنوز مورد تأیید FDA قرار نگرفته است، انجام شد تا بتوان کارایی آن را مورد ارزیابی قرار داد. مشابه مطالعه حاضر توسط ایزدی و همکاران بر روی ۲۸۹ خانم مراجعه‌کننده به بخش کولپوسکوپی بیمارستان میرزا کوچک‌خان انجام شد که بر اساس نتایج آن، موارد عدم کفایت در روش سیتولوژی در محیط مایع با ۲۲ درصد به طور معنی‌داری بیشتر از روش معمولی با ۵ درصد بود [۱۴]. البته در این مطالعه از روش نمونه‌گیری Split–sample استفاده شده است که خود می-تواند علتی برای این افزایش باشد. به همین علت توصیه شده است مطالعه‌ای مقایسه‌ای بین دو روش نمونه‌گیری معمولی و سیتولوژی در محیط مایع اما به روش direct to vial انجام گیرد. در روش Split–sample پس از انتقال نمونه به سطح لام و تهیه پاپ اسمیر روتین، ابزار نمونه گیری داخل ویال حاوی محلول نگهدارنده قرار داده می‌شود و پس از سانتریفوژ کردن، اسلاید لایه نازک تهیه می شود. به نظر می‌رسد در این روش هم مواردی که ابتدا بر روی اسلاید برای تهیه اسمیر پاپ معمولی کشیده می‌شود، می‌تواند منجر به کاهش کیفیت اسلاید لایه نازک شود. در مطالعه Luthra و همکاران نیز ۱۰۲۴ نمونه پاپ اسمیر معمولی را با همین تعداد اسمیرهای لایه نازک با روش Split – sample مقایسه شد که تعداد اسمیرهای غیر رضایت بخش در روش لایه نازک (۴۱ مورد) در مقایسه با پاپ اسمیر معمولی (۲۷ مورد) بیشتر بود اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود [۱۵]. البته در تعدادی از مطالعات کاهش کیفیت اسمیر به روش Split – sample دیده نشده است [۱۷،۱۶]. در مطالعه Tuncer و همکاران که در آن از روش Split – sample استفاده شده است، موارد غیر رضایت‌بخش در روش Liquid- based، ۰/۱ درصد و

در روش معمولی، ۱/۷ درصد اعلام شده است [۱۶]. در تحقیق Roberts و همکاران هم که روی ۳۵۵۶۱ نمونه انجام شد، ۳/۵ درصد اسمیرهای معمولی و ۰/۷ درصد اسمیر لایه نازک با روش Split – sample، غیررضایت‌بخش بودند [۱۷]. در این مطالعه از روش نمونه‌گیری direct to vial استفاده گردید که بر اساس نتایج به دست آمده تفاوتی بین دو روش از لحاظ کفایت نمونه مشاهده نشد. در این روش پس از نمونه گیری ابزار نمونه گیری مستقیما به داخل ویال حاوی مواد نگهدارنده منتقل می‌شود؛ البته محدودیت روش direct to vial این است که نمی‌توان از همان بیمار به عنوان کنترل برای خودش استفاده کرد. در مطالعه انسانی و همکاران که روی ۲۴۰ خانم مراجعه کننده به درمانگاه سرپایی ژنیکولوژی بیمارستان امام خمینی تهران صورت گرفت اسمیر پاپانیکولائو لایه نازک بر پایه مایع به روش direct to vial با پاپ‌اسمیر معمولی از نظر کفایت نمونه مقایسه شد. بر اساس نتایج این تحقیق تعداد موارد غیر رضایت‌بخش در روش لایه نازک ۴/۳ درصد و در روش پاپ‌اسمیر معمولی ۹ درصد بود که این کاهش موارد از لحاظ آماری معنی‌دار بود [۱۸]. در مطالعه یوسفی و همکاران در مشهد، شیوع موارد غیر رضایت‌بخش در روش معمولی پاپ‌اسمیر، ۰/۳ درصد و در روش لایه نازک بر پایه مایع، ۱ درصد بود که با نتایج تحقیق حاضر متفاوت است [۱۹]. آنها اظهار داشتند باتوجه به اینکه این روش برای اولین بار در مشهد انجام گردیده است، خالی از نقص و اشکال نمی‌باشد.

نتیجه گیری

یافته های این مطالعه بیانگر آن است که روش پاپ اسمیر لایه نازک بر پایه مایع تهیه شده به روش شرکت LGM آمریکا و روش نمونه‌گیری direct to vial از لحاظ کفایت نمونه تفاوتی با روش معمولی ندارد. انجام پژوهش در سطح وسیع‌تر و با تعداد نمونه بیشتر توصیه می‌شود.

تشکر و قدر دانی

این مقاله نتیجه اجرای طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی کاشان به شماره ۸۶۰۵ بوده که بدین وسیله از مساعدت و همکاری کلیه دست‌اندرکاران حوزه پژوهشی این دانشگاه سپاسگزاری می‌شود. همچنین از خانم مریم فرزانگان جهت همکاری در طرح و رنگ آمیزی لام‌ها تشکر و قدردانی می-شود.

References:

[1] Kumar V, Fausto N, Abbas A. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th Edition Hardcover. Elsevier saunders 2004; 1073-5.
[2] Mills SE,Carter D, gresson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. Sternberg's diagnostic Surgical pathology. Fourth edithion, Lippincott Williams and Wilkins 2004; Vol 2, 2377-8.
[3] Addis LB, Hatch KD, Berek JS. Intraepithelial disease of the cervix, vagina , and vulva in :Berek & Novak's Gynecology , 14th ed , Philadelphia Lippincott co. 2006; vol 1, 561-601.
[4] Gray W, Mckee G. Diagnostic Cytopathology. 2nd ed. London: ChurChill livingstone 2003: 755-65.
[5] McNeeley SG Jr. New cervical cancer screening techniques. ***Am J Obstet Gynecol*** 2003; 189(4 Suppl): S40-1.
[6] French DP, Maissi E, Marteau TM. Psychological costs of inadequate cervical smear test results. ***Br J Cancer*** 2004; 91(11): 1887-92.
[7] Murray M, McMillian C. Health beliefs, locus of control, emotional control and women's cancer screening behaviour. ***Br J Clin Psychol*** 1993; 32(Pt 1): 87-100.
[8] Weynand B, Berliere M, Haumont E, Massart F, Pourvoyeur A, Bernard P, et al. A new, liquid-based cytology technique. ***Acta Cytol*** 2003; 47(2): 149-53.
[9] Felix J. Thin-layer cytology. In: Apgar BS, Brotzman GL, Spiter M, editors. Colposcopy, principles and practice: an integrated textbook and atlas. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2002; p. 56-72.
[10] MOSELEY RP, PAGET S. Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? ***Cytopathology*** 2002; 13(2): 71-82.
[11] Ministry of Health. Bethesda (NZ Modified) cods for Cytology Lboratories. 2001 TBS update V4 2Feb07 [www.nsu.govt.nz/Files/Bethesda 2001.pdf]. Accessed 11January 2008.
[12] Sykes PH, Harker DY, Miller A, Whitehead M, Neal H, Wells JE, at al. A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting. ***BJOG*** 2008; 115(11): 1375-81.
[13] Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. ***Int J Cancer*** 2006; 118(4): 957-62.

[14] Izadi Mood N, Dehdashti MR, Eftekhar Z, Ahmadi SA. The specimen adequacy and Atypical Squamous Cell frequency: conventional versus liquid-based cytology pap smears. ***Tehran University Medical Journal*** 2009; 12(66): 900-6.
[15] Luthra UK, Chishti M, Dey P, Jolly SV, Abdulla M, Das DK, et al. Performance of monolayered cervical smears in a gynecology outpatient setting in Kuwait. ***Acta Cytol*** 2002; 46(2): 303-10.
[16] Tuncer ZS, Basaran M, Sezgin Y, Firat P, Mocan Kuzey G. Clinical results of a split sample liquid-based cytology (ThinPrep) study of 4,322 patients in a Turkish institution. ***Eur J Gynaecol Oncol*** 2005; 26(6): 646-8.
[17] Roberts JM, Gurley AM, Thurloe JK, Bowditch R, Laverty CR. Evaluation of the ThinPrep Pap test as an adjunct to the conventional Pap smear. ***Med J Aust*** 1997; 167(9): 466-9.
[18] Ensani F, Saber Tehrani S, Ghaem Maghami F, Behtash N Comparative study of 140 fluid-based thin layer Papanicolaou smears prepared using Cyto-tek with their cell blocks versus 100 conventional Papanicolaou smears in terms of adequacy. ***Hakim Research Journal*** 2006; 1(9): 22-7. [in persian]
[19] Yousefi Z, Sharify N, Abrahimzadeh S, Anbiaey S. Incidence of unsatisfactory rate cervical cytology classification in liquid-Based versus conventional cervical cytology. ***Journal of Gorgan University of Medical Sciences*** 2007; 2(9): 12-6. [in persian]