

مقایسه میزان کفایت نمونه پاپ اسمیر در دوروش استفاده از Ayer-spatula با Cervex brush در زنان یائسه

دکتر ربابه طاهری پناه^{۱*}، دکتر محمد هاشمی^۲، دکتر شادی دبیرزاده^۳

چکیده:

سابقه و هدف: با توجه به شیوع سرطان سرویکس و روند رو به افزایش و اهمیت پاپ اسمیر و به ویژه کفایت آن و نظر به گزارش های متفاوت حاصل از کارآیی سروکس برآش در تهیه نمونه این تحقیق در زنان یائسه مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان امام حسین در سالهای ۱۳۸۲-۱۳۸۳ انجام گرفته است تا میزان کفایت اسمیر را در دو روش تهیه نمونه با اسپاچولا و سروکس برآش با یکدیگر مقایسه نماید.

مواد و روش ها: این تحقیق به روش توصیفی بر روی ۲۰۰ زن یائسه که برای مراقبت های سالیانه مراجعه نمودند انجام گرفت. نمونه ها به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم و پاپ اسمیر به روش استاندارد تهیه شد. در گروه شاهد از اسپاچولا و در گروه مورد از سروکس برآش استفاده گردید. لام نمونه گیری توسط فیکساتور فیکس شده و پس از کد بندی و ارسال به آزمایشگاه پاتولوژی توسط یک پاتولوژیست بدون اطلاع از نحوه نمونه گیری بر اساس طبقه بندی Bethesda بازبینی و از نظر کفایت، عدم کفایت نمونه ها بررسی گردید. همچنین موارد عدم کفایت و کفایت محدود به تفکیک علت در هر دو گروه ثبت شد. میزان عدم کفایت با آزمون مجذور کای محاسبه و ریسک نسبی و ریسک متناسب اسپاچولا نسبت به سروکس برآش محاسبه شد.

یافته ها: تحقیق بر روی ۲۰۰ خانم یائسه در دو گروه مساوی ۱۰۰ نفره انجام شد. سن بیماران گروه شاهد $58 \pm 4/5$ و در گروه مورد $59 \pm 3/1$ سال بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود. میزان کفایت در روش اسپاچولا ۵۷ درصد و در روش سروکس برآش ۷۱ درصد بود ($P < 0/04$). خطر نسبی اسپاچولا برای عدم کفایت ۱/۵ برابر و خطر متناسب آن ۱۴ درصد بود. عوامل موثر بر عدم کفایت در روش اسپاچولا بیش از سروکس برآش بود.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که از نظر کفایت اسمیر و قابلیت ارزیابی پاتولوژیک روش سروکس برآش بهتر از روش اسپاچولا است و با در نظر گرفتن عوارض دیررس ناشی از عدم شناخت عارضه به علت عدم کفایت نمونه، به کارگیری سروکس برآش در زنان یائسه توصیه می شود.

واژگان کلیدی: پاپ اسمیر، سرطان سرویکس، سروکس برآش، اسپاچولا، کفایت

مقدمه

نیست که از ۴ دهه قبل که تست پاپانیکولا برای غربالگری مورد استفاده قرار گرفته است، کاهش عمده ای در مرگ و میر ناشی از سرطان سرویکس به وجود آمده است (۳)، زیرا سرطان سرویکس دارای یک مرحله پیش سرطانی طولانی مدت است که به راحتی با نمونه گیری سیتولوژی از سطح سرویکس تشخیص داده می شود و با روش غیر تهاجمی قابل درمان است (۳). به طور کلی هدف از این تست دستیابی و اطلاع از شروع و یا عدم وجود بیماری است (۴). پاپ اسمیر خوب باید حاوی

پاپ اسمیر یکی از روشهای تشخیصی و آزمون های غربالگری در سرطان سرویکس است. متأسفانه یکی از نگرانی های متخصصین زنان و زایمان عدم کفایت نمونه های پاپ اسمیر است زیرا عدم کفایت اسمیر موجب عدم تشخیص بموقع و تأخیر در درمان سرطان سرویکس می شود (۱). سرطان سرویکس دومین سرطان شایع در تمام دنیا است (۲) و تشخیص و درمان بموقع می تواند آمار مرگ و میر این بیماری مهلک را کاهش دهد (۳). شکی

۱. نویسنده مسئول: استادیار زنان و زایمان، بیمارستان امام حسین (ع) و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. آدرس الکترونیکی Taheripناه@sbmu.ac.ir

۲. استادیار و متخصص پاتولوژی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

کفایت و یا با کفایت محدود به علت عدم سلول اندوسرویکس و یا وجود لخته خون را کاهش می دهد (۶) و روشی مؤثر، مفید و سریع خواهد بود (۱۲).

به نظر میرسد که درصد کلی وجود سلول های اندوسرویکس در سروکس برآش ۹۵/۵ درصد و بیشتر از نمونه های پاپ اسمیر معمولی است (۱۱ و ۱۶). در برخی دیگر از مطالعات کارآیی آنها یکسان گزارش شده است (۱۳). با توجه به بافت شناسی سرویکس زنان یائسه و شکنندگی مخاط سرویکال آنها، دسترسی به ناحیه ترانزیشنال و سلولهای اندوسرویکس در این افراد سخت تر است. لذا به نظر میرسد استفاده از سروکس برآش با توجه به طراحی آن مؤثرتر و با خونریزی و آسیب کمتری همراه باشد و بتواند در زنان یائسه میزان اسمیرهای با کفایت را بالا برده و از درصد اسمیرهای بی کفایت و یا با کفایت محدود بکاهد.

با توجه به این تناقضات و اهمیت اسمیروبه منظور مقایسه روشهای اسپچولا و سروکس برآش، در این تحقیق آینده نگر در سال ۱۳۸۲-۱۳۸۳ از خانم های مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان های امام حسین و طالقانی به صورت تصادفی نمونه گیری پاپ اسمیر بادو وسیله اسپچولا و سروکس برآش انجام شد.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر به روش توصیفی بر روی کلیه زنان یائسه ای که به طور مستمر برای مراقبت های سالیانه به درمانگاه ژینکولوژی بیمارستان امام حسین مراجعه و موافقت آگاهانه خود را برای شرکت در طرح ارایه کردند انجام گرفت. تعداد نمونه ۲۰۰ نفر بود. معیار ورود به مطالعه زنان یائسه با حداقل یک سال آمنوره بود که جهت پیگیری های سالیانه به درمانگاه مراجعه کرده بودند. معیارهای خروج از مطالعه خونریزی فعال واژینال، استفاده اخیر از درمانهای هورمونی، موضعی یا خوراکی، درمان بیماری های سرویکس توسط کرایو - کوتر در طی ۶ ماه اخیر، کونیزاسیون، سابقه بیماری داخل اپی تلیالی و یا کانسر سرویکس شناخته شده، نزدیکی و یا استفاده از دوش واژینال در طی ۲۴ ساعت اخیر بود. در این تحقیق جهت مقایسه کفایت نمونه پاپ اسمیر بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شده و در هر یک از افراد یکی از وسایل Ayre-spatula و Cervex brush (ساخت کارخانه Rovers) مورد استفاده قرار گرفت. تصادفی کردن گروهها به این صورت بود که اولین فرد با توجه به شماره پرونده و با استفاده از جدول اعداد تصادفی، بر حسب

سلولهای اسکواموس و اندوسرویکال کافی باشد و هم چنین نمونه سیتولوژی خوبی را از ناحیه ترانزیشنال و اندوسرویکس فراهم کند (۵). اسمیرهای فاقد سلول اندوسرویکال با نتایج منفی کاذب در پاپ اسمیر همراه می گردد (۶). تست پاپ اسمیر در ۵۶ درصد موارد منفی کاذب است که ناشی از عدم جمع آوری سلول اندوسرویکال در حد کافی است (۷). نتایج منفی کاذب موجب می شود که بیماری تشخیص داده نشود و بیمار با ضایعات پیشرفته و در نهایت افزایش میزان موربیدیتی و مور تالییتی مراجعه کند. نتایج مثبت یا منفی کاذب می تواند در هر یک از مراحل نمونه برداری، آماده سازی و یا تفسیر سلولی رخ دهد. گاهی ضایعه آنقدر کوچک است که سلولهای آن ریزش نمی کند و گاهی نیز وسایل مورد استفاده نمی توانند سلول را برداشته و به لام شیشه ای منتقل کنند (۸). جهت حصول این هدف باید وسایل نمونه برداری و دیگر وسایل آزمایشگاه و تشخیصی تا حد امکان کامل و بدون نقص باشد، لذا هر روز وسایل جدیدتری برای نیل به این هدف در دسترس قرار میگیرد (۵). وسایل مورد استفاده شامل سواب پنبه ای، اسپچولای چوبی، سروکس برآش و سیتو برآش و انواع وسایل جدید دیگر است (۹ و ۱۰).

در طی ۱۲ سال گذشته بیشترین وسیله مورد استفاده اسپچولا بوده است (۶) که اگر توسط کاربر ورزیده و با تجربه به کار رود ابزار خوبی برای بررسی پاپ اسمیر خواهد بود و بیش از ۸۵ درصد اسمیرهای حاوی سلول های اندوسرویکس خواهد بود (۶). در سالهای اخیر سروکس برآش برای نمونه پاپ اسمیر در دسترس قرار گرفته است که به نظر میرسد کفایت لازم برای تهیه نمونه مناسب از سرویکس را دارا است. ولی در مورد ارجحیت آن بر دیگر وسایل اختلاف نظر وجود دارد. در برخی از تحقیقات مشاهده شده است که سروکس برآش همانند اسپچولا عمل می کند ولی در برخی موارد نتایج بهتری را به دنبال داشته است. با توجه به وجود مسایل مختلف نمونه برداری، شاید انتخاب وسیله مناسب برای پاپ اسمیر، کمی مشکل باشد. هر چند اسپچولای چوبی وسیله ای قدیمی و مناسب است ولی نحوه نمونه برداری با سروکس برآش راحت تر است. این وسیله از سال ۱۹۸۷ برای نمونه گیری پاپ اسمیر مرسوم شد (۱۱). موهای پلاستیکی تمام سطح وسیله را پوشانده و همزمان سطح آگزوسرویکس برداشت می شود و در همان زمان موهای بلندتر مرکزی از داخل کانال اندوسرویکس و T zone نمونه گیری می کند. به علت قابلیت خم شدن این موها سطح مخاطی بدون هیچ گونه آسیبی به طور کامل برداشت شده و اسمیرهای بی

یافته ها

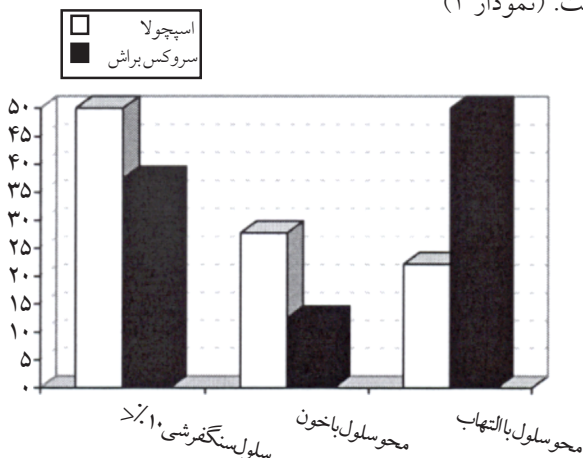
تحقیق بر روی ۲۰۰ زن یائسه در دو گروه مساوی انجام گرفت. سن بیماران بررسی شده در گروه سروکس برآش $52 \pm 8/6$ سال و در گروه اسپچولا $58 \pm 9/7$ سال بود. توزیع سنی بیماران در هر دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P=0/21$).

توزیع نمونه ها بر حسب کفایت و به تفکیک روشها در جدول ۱ ارائه گردید که نشان می دهد در روش اسپچولا ۵۷ درصد موارد و در روش سروکس برآش ۷۱ درصد لام ها کفایت داشته اند و بقیه موارد را کفایت محدود یا ناکافی به خود اختصاص داده است. آزمون آمار مجذور کای نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار است و اگر اسمیر به روش اسپچولا تهیه شود شانس ناکافی بودن نمونه تقریباً $1/5$ برابر افزایش پیدا می کند. خطر عدم کفایت نمونه گیری اسمیر با اسپچولا تقریباً ۱۴ درصد است ($AR=14\%$).

جدول ۱- توزیع نمونه ها بر حسب کفایت اسمیر به تفکیک روش نمونه گیری است.

روش	کفایت	کفایت محدود	عدم کفایت	جمع
اسپچولا	۵۷	۲۵	۱۸	۱۰۰
سروکس برآش	۷۱	۱۳	۱۶	۱۰۰

علل عدم کفایت نمونه ها بر حسب روشها در نمودار ۱ آورده شده است و نشان می دهد که علت عدم کفایت شامل سلول سنگفرشی و محو سلولهای سنگفرشی توسط خون و التهاب همیشه در گروه اسپچولا بیشتر از روش سروکس برآش بوده است. (نمودار ۱)



نمودار ۱ - توزیع ۲۰۰ زن یائسه بر حسب عدم کفایت اسمیر به

تفکیک روش نمونه برداری

نوع وسیله نمونه گیری انتخاب و پس از آن به ترتیب یکی در میان از هر یک وسایل جهت نمونه گیری استفاده شد. به این ترتیب که از ۱۰۰ خانم نمونه پاپ اسمیر توسط وسیله سروکس برآش و از ۱۰۰ خانم دیگر توسط اسپچولا تهیه شد. به منظور حذف عوامل مخدوش کننده ای چون تأثیر فرد نمونه گیرنده، تمامی نمونه گیری ها توسط مجری طرح انجام گردید. در روش اسپچولا طبق روال معمول از سرویکس نمونه برداشته شده و روی لام کشیده و سپس توسط فیکساتور ثابت شد. در روش سروکس برآش در ابتدا وسیله در مجاورت سرویکس قرار داده میشود و سپس ۳۶۰ درجه در اطراف سرویکس چرخانده و بر روی یک لام کشیده میشود و سپس روی دیگر وسیله نیز در همان مسیر بر روی همان نمونه کشیده می شود. نمونه ها تماماً شماره گذاری می شد و فقط مسئول گرفتن نمونه از نوع وسیله به کار رفته در هر یک از لام ها آگاه بود. لام های مورد نظر پس از آماده سازی توسط یک سیتوپاتولوژیست که اطلاعی از نحوه نمونه گیری نداشت مورد بررسی قرار گرفت و بر اساس سیستم Bethesda گزارش گردید (۹).

چنانچه نمونه حاوی اطلاعات بالینی و نام بیمار، تعداد سلولهای سنگفرشی بیش از ۱۰ درصد سطح لام و حداقل ۲ دسته ۵ سلولی از سلولهای اندوسرویکس بود در گروه کفایت نمونه قرار می گرفت. عدم اطلاعات کافی از بیمار، محو شدن نسبی نمونه با خون، التهاب و ضخامت بیش از حد نمونه و یا خشک کردن نامناسب و عدم وجود سلولهای اندوسرویکس لام را در گروه کفایت محدود قرار می داد. عدم وجود اطلاعاتی از بیمار، شکسته بودن لام و سلولهای سنگفرشی معدود (کمتر از ۱۰٪)، محو شدن کامل نمونه با خون و التهاب موجب می شد که به عنوان نمونه ناکافی طبقه بندی شود (۹).

در پایان داده های فرم اطلاعاتی طبقه بندی و استخراج گردید و میزان عدم کفایت روشهای مختلف اسمیر در نمونه ها تعیین شد و داده ها در برنامه آماری SPSS وارد گردید و توسط این نرم افزار مورد آنالیز آماری قرار گرفت و از آزمون مجذور کای یا آزمون دقیق فیشر برای توصیف و تحلیل اطلاعات استفاده گردید. خط نسبی نمونه گیری به روش اسپچولا و نیز خط منتسب نمونه گیری به روش اسپچولا نسبت به سروکس برآش

تعیین گردید.

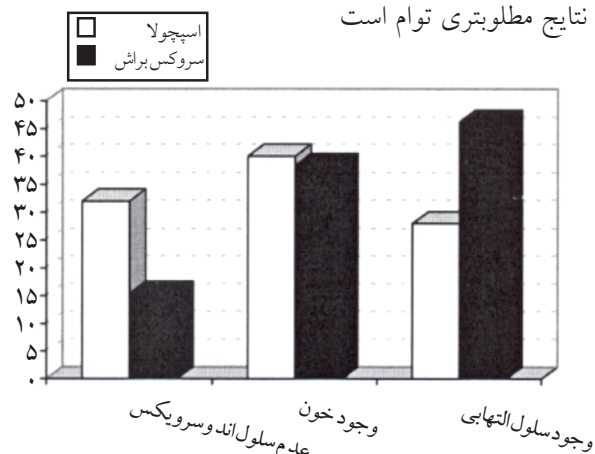
سروکس براش (۸۳/۳٪) با جمع آوری سلول اندوسرویکس بیشتر بر اسپچولای Ayre (۷۰/۸٪) ارجح است (۲۴)

به نظر میرسد وسایلی که به داخل اندوسرویکس وارد می شود مثل سیتوبراش و سروکس براش تعداد بیشتری سلول را جمع آوری نماید. اسمیرهای تهیه شده با سیتوبراش در ۹۰/۱ درصد موارد توام با سلول اندوسرویکس، در حالی که این میزان با اسپچولای معمولی ۶۴/۸ درصد است ($P < 0/0001$) (۷).

این میزان در بررسی دیگر ۶۱/۳ درصد در مقابل ۲۰/۲ درصد بوده است (۲۵). علیرغم نتایج متناقض در این زمینه (۱۳)، مطالعه حاضر نیز دلالت بر تفاوت معنی دار بین تعداد نمونه های مناسب و کافی در قیاس با موارد عدم کفایت وجود دارد و این مسأله به خصوص در مورد وجود سلول های اندوسرویکس که یکی از پارامترهای مهم در ارزیابی پاتولوژیک به شمار می رود در سیتوبراش بیشتر است (۲۵، ۲۶). این معضل به خصوص در مواردی که تنگی سرویکس وجود دارد نمود پیدا می کند و در زنان یائسه نیز صادق است (۷۲/۷٪ در مقابل ۲۸/۶٪ و $P < 0/05$) (۹). در این بررسی ها به تأیید رسید که استفاده از سیتوبراش تأثیر مثبتی بر کشف موارد دیسپلازی سرویکس خصوصاً در زنان یائسه و تنگی سرویکس خواهد گذاشت (۲۷).

تنها نکته خاص این است که در سروکس براش احتمال جمع آوری سلولهای اندوسرویکس و متاپلاستیک و کشف موارد HISH بیشتر است (۲۸ و ۲۹). کشف هرچه بیشتر سلولهای غیر طبیعی به خصوص در مواردی که ۵ دور کامل در جهت عقربه ساعت وسیله چرخانده شود صادق خواهد بود. البته این کار موجب خونی شدن نمونه می شود. به هر حال، یکی از مزایای سروکس براش برداشت از هر دو گونه سلول اندوسرویکس و اکتوسرویکس در یک زمان است که احتمال خشک شدن لام در فاصله بین دو نمونه گیری در اسپچولا را به حداقل میرساند (۳۰ و ۳۱). بررسی وسیع بر روی ۱۲۶/۶۰۸ نشان داد، بیشترین خطای منفی مربوط به اسپچولا و کمترین نتایج منفی مربوط به سروکس براش بوده است (۳۲). نکته قابل ذکر کارآرایی نمونه برداری با سروکس براش در زنانی است که سابقه لیزر در روی سرویکس داشته اند. بررسی مقایسه ای نشان داده است که هرچند سروکس براش نیز موثر است (۳۳) ولی سیتوبراش توأم با Ayre-spatula در این افراد نتایج بهتری را به دنبال دارد (۳۴). می توان اذعان داشت که اسپچولای Ayre هیچگاه به تنهایی برای پاپ اسمیر مفید نیست و می توان از سروکس براش یا سیتوبراش / اسپچولا استفاده کرد (۱۱ و ۳۵).

همچنین توزیع نمونه ها بر حسب علت کفایت محدود اسامیر به تفکیک در نمودار شماره ۲ ارائه گردیده است و نشان می دهد که میزان موارد با کفایت در دروش سرویکس براش کمتر از دروش اسپچولا است و به نظر می رسد که دروش سروکس براش با نتایج مطلوبتری توام است.



نمودار ۲ - توزیع ۲۰۰ زن یائسه بر حسب علت کفایت محدود اسامیر به تفکیک دروش نمونه برداری

بحث

تحقیق حاضر نشان داد که عدم کفایت در دروش اسپچولا بیش از سروکس براش بود. آزمایش سیتولوژی دهانه رحم (پاپ اسمیر) در حال حاضر موثرترین شیوه بیمار یابی سرطان سرویکس در مراحل اولیه به شمار می رود. برای انجام تست از وسایل مختلفی استفاده می شود ولی شواهد نشان می دهد که بهترین وسیله استفاده توأم از سیتوبراش و اسپچولا (۱۴ و ۱۵). نمونه گیری با وسائل دارای نوک بلندتر مثل سروکس براش بهتر از Ayre-spatula است (۱۶). این امر به خصوص در خانه های بهداشت و درمانگاه های روستایی که از بهیاران و ماماها کمک گرفته می شود معنی پیدا می کند (۱۷). اگر چه مطالعات مختلف نتایج مختلفی را نشان داده اند ولی به نظر میرسد که کیفیت لام های اسمیر در سروکس براش بهتر بوده و قویاً توصیه به استفاده از آن شده است (۱۸). ولی بررسی های دیگر تفاوتی را بین دو روش مشاهده نکردند (۱۹). به عنوان مثال؛ در یک بررسی آینده نگر احتمال عدم کفایت نمونه در سروکس براش فقط ۵/۴ درصد و قابل قیاس با اسپچولا ۵/۵ درصد بوده است (۲۰ و ۲۱) و اختلاف معنی داری بین دو روش فوق از نظر به دست آوردن سلولهای اندوسرویکس در زنان یائسه وجود نداشته است (۲۲ و ۲۳). لذا با در نظر گرفتن تغییرات دوران بارداری، در حاملگی نیز استفاده از سیتوبراش (۷/۹۰٪) یا

و تشخیص باعث پیشرفت بیماری و عوارض و مرگ و میر بالا می شود. لذا با در نظر گرفتن هزینه نسبتاً ارزان سروکس برآش، استفاده از این وسیله در آزمایش های بیمار یابی معمول زنان مسن و یائسه در طب پیشگیری و در واحد مراقبت های بهداشتی اولیه، برای کاهش هزینه های درمانی و عوارض مربوطه توصیه می گردد. پیشنهاد می شود مطالعات گسترده تری در این زمینه انجام شود یا اینکه نتایج حاصل از مطالعه پاپ اسمیر، جهت تعیین موارد مثبت کاذب و منفی کاذب با آزمون استاندارد، مثلاً کولپوسکوپی و بیوپسی مقایسه شود (۳۶)

تقدیر و تشکر

از زحمات بی دریغ آقای مهندس ناصر ولایی که با پیشنهادهای خود ما را در تدوین مقاله و آمار راهنمایی نمودند، نهایت تشکر را داریم. همچنین از شرکت پرفوران، نماینده شرکت Rovers که در تهیه سروکس برآش در اجرای این تحقیق ما را یاری کردند و از تمامی همکاران بخش پاتولوژی و زنان بیمارستان امام حسین که در اجرای این تحقیق همکاری داشتند قدردانی می شود.

یافته های این تحقیق هم حکایت از برتری سروکس برآش در تهیه اسمیر زنان یائسه دارد و موارد ناشناخته بیماری و تکرار مجدد نمونه برداری را کاهش می دهد. یکی از محدودیت های این تحقیق، سن و مدت زمان متفاوت بیماران هر یک از گروهها بود که آنهم به علت مشکلات موجود و عدم تصویب شورای پژوهشی با احتمال تأثیر نمونه گیری فاز اول بر روی نمونه گیری دوم بوده است. از طرف دیگر، تعداد نمونه کافی، تصادفی و بی خیر بودن آن و انجام تمامی آزمایش ها توسط یک متخصص زنان، نامشخص بودن خصوصیات فردی بیماران و روش پاپ اسمیر برای پاتولوژیست از جنبه های مثبت این بررسی بوده است. همچنین در این بررسی علل ایجاد محدودیت در کفایت و عدم کفایت هر یک از روشها به تفکیک ارایه گردیده که در مطالعات قبلی اشاره ای به آن نشده است. بنابراین در یک جمع بندی کلی به نظر می رسد که سروکس برآش حداقل در زنان یائسه که ممکن است تنگی سرویکس داشته باشند بهتر است و اگر این کار انجام شود با توجه به اینکه شانس عدم کفایت ۱/۵ برابر است و عدم مراجعه

REFERENCES

1. Berek G. Novaks Gynecology. 13th ed. Lippincott-Williams & Wilkins. 2002; PP:477-480
2. Vincent T, Oevita. IR, Roseberg SA. Cancer principles and practice of oncology. Lippincott- Williams & Wilkins, 2001. 10th ed. PP: 543-634-704.
3. Barbara. F, Atkinso. J. Silverman. Atlas of difficult diagnosis in cytopathology. W.B Saunders. 1998. 1-100.
4. Hoskins WJ. Gynecology oncology. Lippincott. Raven. 2nd ed. 1997; PP:705-706
5. George S, Abrahams Y, Karim SZ, Kothari A. Improving the quality of cervical screening. BJOG. 2004 Sep; 111(9):960-6.
6. Vooijs GP, Elias A, Graf van dery, Relig S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalisation the composition of cervical smears. Acta Cytol 1985; 29:323-28
7. Noel ML. Papanicolaou smear adequacy: the cervical cytobrush and Ayre spatula compared with the extended-tip spatula. J Am Board Fam Pract. 1989 Jul-Sep; 2(3):156-60.
8. Kohlberger PD, Stani J, Gitsch G, Kieback DG, Breitenecker G. Comparative evaluation of seven cell collection devices for cervical smears. Acta Cytol. 1999 Nov-Dec; 43(6):1023-6.
9. Edmond S, Barbara S, Ductman MO. Diagnostic principles and clinical correlates. WB Saunders company. 1996; PP: 1-70.
10. Altermatt HJ, Wyler K, Fravi R, Liu X, Kraft R, Dreher E. Cervix cytology: Cervex Brush versus conventional cotton swab. Schweiz Rundsch Med Prax. 1997 Jun 11; 86(24):1029-33.
11. Fokke HE, Salvatore CM, Schipper ME, Bleker OP. A randomized trial of three methods of obtaining Papanicolau smears. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993. 48(2); 103-6

12. Jarvi K. Cervex brush versus vaginal-cervical-endocervical (VCE) triple smear techniques in cervical sampling. *Cytopathology*. 1997 Aug;8(4):282-8.
13. Pretorius RG, Sadeghi M, Fotheringham N, Semrad N, Watring WG. A randomized trial of three methods of obtaining Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*. 1991 Nov;78(5 Pt 1):831-6.
14. Neinstein LS, Church J, Akiyoshi T. Comparison of cytobrush with Cervex-Brush for endocervical cytologic sampling. *J Adolesc Health*. 1992 Sep;13(6):520-3.
15. Valenzuela P, Martinez P, Santana A, Garrido N, Cano A, Arnanz F. Comparison of cervical smears secured with different instruments. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Mar;80(3):262-6.
16. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database Syst Rev*. 000;(3) :CD001036.
17. Rao L, Kamath VK, Boon ME, Valiathan M, Rao AC. Pap smear quality parameters of 3 sampling devices used by auxiliary nurse midwives on symptomatic rural Indian women. *Acta Cytol*. 2005 May-Jun;49(3):249-56
18. Vooijs G. Cytologic diagnosis of cervix. *Acta Cytol*. 1993 30:251-257.
19. Cannon JM, Blythe JG. Comparison of the cytobrush plus plastic spatula with the cervexbrush for obtaining endocervical cells. *Obstet Gynecol* 1993 Oct;82:569-72.
20. Paok Dey, Adequacy of cervical cytology sampling with the cervix brush and the Ayresbury spatula. 1996.
21. Dey P, Collins S, Desai M, Woodman C. Adequacy of cervical cytology sampling with the Cervex brush and the Aylesbury spatula: a population based randomised controlled trial. *BMJ*. 1996 Sep 21;313:721-3.
22. Boon ME, Suurmeijer AJH. The pap smear. Leiden coulomb press 1991:5.
23. Hutchinson M, Fertitta L, Goldbaum B, Hamza M, Vanerian S, Isenstein L. Cervex-Brush and Cytobrush. Comparison of their ability to sample abnormal cells for cervical smears. *J Reprod Med*. 1991 Aug;36(8):581-6.
24. Paraiso MF, Brady K, Helmchen R, Roat TW. Evaluation of the endocervical cytobrush and Cervex-Brush in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 1994 Oct;84(4):539-43.
25. Longatto F.A, Oeda MY, Santos DR, De Andrea FA, Cavaliera MJ, Skin LW. Comparison of the methods of cytobrush and Ayre-spatula in the concentration of endocervical cells, *Rev Paul Med*. 1991.
26. Koonings PP, Dickinson K, d'Ablaing G, Schlaerth JB. A randomized clinical trial comparing the cytobrush and cotton swab for papanicolao smears. *Obstet Gynecol*. 1992 Aug;80(2):241-5.
27. Davey-Sullivan B, Gearhart J, Evers CG, Cason Z, Replogle WH. The Cytobrush effect on Pap smear adequacy. *Fam Pract Res J*. 1991 Mar;11(1):57-64.
28. Tyou L, Hernandez E, Anderson L, Hellen P, Edmonds P. The cell- sweep. A new cervical cytology sampling device. *J Reprod Med*. 1994.39(11):899-902
29. Palo G, Stefamen B, Alasia L, Pilotti S. Exact touch: a new device for cervical cytologic. Comparison with Ayrespatula plus cytobrush. *Cytopathology* 2000.11(5)322-5.
30. Dighe S, Ajit D. Collection devices for cervicovaginal cytology: a comparison. *Acta Cytol*. 2005 Jul-Aug;49(4):416-20.
31. Sparrow MJ, Fauk R, Guta RK. A trial of two methods of taking cervical smears. A Ayresbury spatula plus cytology brush compred to cervix brush. *Gyn & Obstet*. 1995.34:323-326
32. Williamson SL, Hair T, Wadehra V. The effects of different sampling techniques on smear quality and the

- diagnosis of cytological abnormalities in cervical screening. *Cytopathology*. 1997 Jun;8(3):188-95.
33. Risberg B, Andersson A, Zetterberg C, Nordin B. Cervex-Brush vs. spatula and Cytobrush. A cytohistologic evaluation. *J Reprod Med*. 1997 Jul;42(7):405-8
34. Szarewski A, Cuzick J, Singer A. Cervical smears following laser treatment. Comparison of Cervex brush versus Cytobrush-Ayre spatula sampling. *Acta Cytol*. 1991 Jan-Feb;35(1):76-8.
35. Kavak ZN, Eren F, Pekin S, Kullu S. A randomized comparison of the three Papanicolaou smear collection methods. *Aust NZ J Obstet Gynecol*. 1995 Nov. 35(4):446-9
36. Awadhi RA, Coleman DV. Survey of smear taking practice in the former North Thames region. *Cytopathology*. 2000 Dec;11(6):488-95.