

## پتالوژی عنق رحم

نویسنده گان: پوهنوال داکتر زهرا فروغ  
و پوهنیار داکتر هارون فیروز

### چکیده

سرطان عنق رحم دومین علت مرگ و میر در بین زنان می باشد. از هنگامی که روش پاپ اسمیر Papanicolaou Smear (PAP) معمولی برای تشخیص مقدم سرطان عنق رحم مورد استفاده قرار گرفته، میزان بروز سرطان مهاجم عنق رحم و مرگ و میر ناشی از آن ۷۰٪ کاهش یافته است. این تحقیق مطالعه توصیفی و تحلیلی است که در طی سال ۱۳۹۱ با اجرای معاینه پاپ اسمیر بر روی ۷۰۷ نفر از زنان متأهل مراجعه کننده به شفاخانه نسایی و کلینیکهای شهر هرات با لزوم دید داکتر معالج صورت گرفته است. هدف تحقیق معرفی اهمیت پاپ اسمیر دریافت فیصدی حجات ماقبل سرطانی، سرطانی و واقعات التهابی است. نتایج دریافت شده آن قرار زیر می باشد:

سرویسیت مزمن همراه با تغییرات میتاپلاستیک 10%، سرویسیت مزمن همراه با دیسپلازیادرجه پایین (lowgradedysplasia) (۲.۵٪)، سرویسیت مزمن همراه با دیسپلازی با درجه بالا (dysplasia highgrade) 2.1%، سرویسیت مزمن همراه با سرطان حشرات خشت فرشی (SCC) 0.56%، سرویسیت مزمن با تریکوموناز 1.4%، سرویسیت حاد همراه با لکتوباسیل 2.1%، سرویسیت مزمن همراه با انتان کلامیدیا ۱۳٪، سرویسیت مزمن همراه با انتان فنگسی کاندیدا الیکانس ۹٪، سرویسیت مزمن همراه با انتان گاردنیا 26.4%، سرویسیت حاد همراه با فنگس نوع اکتینو مایکوز ۸٪ و سرویسیت مزمن همراه با انتان گونوکوک 25.4% است که با توجه به نتایج، به نظر میرسد که اجرای تست پاپ اسمیر علاوه بر تشخیص به موقع و جلوگیری از بروز سرطان عنق رحم میتواند در تشخیص التهابات نیز مفید واقع گردد.

**عبارتهای کلیدی: سرطان عنق رحم، تست پاپ اسمیر، سرویسیت مزمن، تغییرات دیسپلاستیک.**

#### مقدمه

سرطان سرویکس، دومین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان کشورهایی در حال توسعه میباشد. (۴) سالانه حدود 500 هزار مورد جدید سرطان سرویکس گزارش میشود که نزدیک به 280000 مورد آنها منجر به مرگ میشود. (۵) 80٪ موارد مرگ مربوط به کشورهای در حال توسعه است. تخمین زده میشود این میزان در سال 2020 به 90 درصد برسد (۶). (همچنان 54٪ موارد جدید مربوط به کشورهای آسیایی میباشد.

از هنگامی که روش پاپ اسمیر (Papanicolaou Smear (PAP معمولی برای تشخیص مقدم سرطان عنق رحم مورد استفاده قرار گرفته است میزان بروز سرطان مهاجم عنق رحم و مرگ و میر ناشی از آن ۷۰٪ کاهش یافته است. علیرغم آن که به دلیل تشخیص و تداوی ضایعات مرحله ماقبل سرطانی شیوع این مرض در امریکای شمالی کاهش یافته است؛ اما هنوز 25٪ زنان امریکایی به طور منظم از تستهای غربالگری (screaning) این

سرطان استفاده نکرده اند(5)؛ چنان که در ایالات متحده امریکا به طور متوسط سالانه ۱۶۰۰۰ مورد جدید سرطان مهاجم دهانه رحم تشخیص داده میشود که منجر به مرگ بیش از 4800 زن در هر سال میگردد و نیز در بین زنهای ۲۵-۳۵ که جهت غربالگری با پاپ اسمیر مراجعه میکنند ۴٪ CIN 1 و ۵٪ CIN 2,3 مشاهده گردیده است (9)؛ زیرا پاپ اسمیر نامنظم خطر پیدایی سرطان سرویکس را 2 تا 6 برابر افزایش میدهد و مهاجم ترین موارد سرطان سرویکس در زنانی که پاپ اسمیرهای نامنظم داشته اند، گزارش میشود.(5)

روش پاپ اسمیر عبارت از مطالعه یکنعداد حجرات غیر نارمل، تغییرات حجروی در حالات التهابی، حجرات پیشقدم سرطانی و تشوشات هورمونی است، که در محلهای خاص خود پدیدار گردیده است و معرف خوبی برای تشخیص واقعات سرطانی قبل از ظهور اعراض یعنی، در مرحله یی که قابل تداوی هستند و تشخیص انواع مختلف التهابات حاد و مزمن میباشد. معاینه سایتولوژی یکی از روشهای بسیار ساده و اقتصادی است که در هر شرایط امکان پذیر میباشد، و تحلیل آن نیز سهل است و هر داکتر نسایی و ولادی میتواند از عهده تحلیل آن برآید.

تحقیقات و بررسیها نشان داده، که توصیه داکتر به انجام پاپ اسمیر از عوامل مؤثر در انجام تست عنوان شده است. نتایج تحقیق طباطبایی نشان داد که مهم ترین منبع کسب اطلاعات افراد در مورد پاپ اسمیر، برنامه های آموزشی ۴۷.۷٪ و پس از آن داکتر معالج و کارکنان صحتی (40 %) میباشد(2)؛ درحالی که نتایج مطالعه اصغرنیا و همکاران نشان داد: 25 % زنان توصیه داکتر را علت انجام پاپ اسمیر میدانستند. (3) بنابراین، اگر داکتران به طور سیستماتیک انجام این تست را به مراجعین توصیه نمایند، روش مؤثری برای آگاهی زنها میباشد.

خطر ابتلا به سرطان سرویکس در طول عمر بدون استفاده از تست تشخیصی پاپ اسمیر نزدیک به ۳.۷٪ میباشد. (5) در اغلب دستورالعملهای ارائه شده در امریکا، توصیه شده که پاپ اسمیر طی 3 سال از آغاز فعالیت جنسی یا از سن 21 ساله گی انجام شود. در

دوران حامله گی نیز اگر چه شواهدی دال بر افزایش خطر سرطان سرویکس وجود ندارد؛ اما آنومالیهای سرویکس در حامله گی واضحتر و تشخیص آن راحت تر است. لذا برخی مطالعات، مراقبتهای دوران حمل را فرصتی ارزشمند جهت افزایش پوشش پاپ اسمیر در زنان میدانند؛ زیرا بسیاری از زنان تنها در دوران بارداری به فکر مراقبتهای صحی هستند. (7) در این رابطه مراقبت دوران حمل را بهترین موقعیت جهت افزایش شیوع انجام پاپ اسمیر دانسته اند که با این کار می توان مورتالیتی ناشی از سرطان سرویکس را تا 20 % کاهش داد (10). امروزه با آموزش و بالا رفتن آگاهی حداقل یک سوم سرطانها قابل پیشگیری هستند و این آموزش باید متوجه گروههای پرخطر باشد و هدف از آن علاقمند کردن مردم به تشخیص و درمان زودرس بیماری است.

از سوی دیگر باید دانست سرطان دهانه رحم شایعترین سرطان تشخیص داده شده طی حامله گی است و ۳٪ موارد تازه تشخیص داده شده در دوران حامله گی اتفاق می افتد؛ به همین دلیل سرطان دهانه رحم یکی از محدود سرطانهایی است که غربالگری آن جزئی از مراقبتهای روتین قبل از ولادت محسوب شده است (۴).

از آن جایی که تا کنون مطالعه در زمینه بررسی وضعیت آگاهی زنان در زمینه سرطان دهانه رحم انجام نشده است ممکن است این مطالعه سبب آگاهی بیشتر در زمینه گردد. در بعضی ممالک، جهت مروج ساختن این تست نخست معاینه رایه گان صورت میگیرد تا در زمینه سبب تشویق خانمها گردد؛ ولی تحقیقات نشان داده است که معاینه رایه گان به تنهایی مؤثر نیست؛ بلکه ارائه معلومات مناسب در مورد نیز ضروری میباشد (8).

هدف از تحقیق حاضر معرفی اهمیت و مؤثریت مطالعه تست پاپ اسمیر در زمینه های مختلف است که توسط آن تشخیص واقعات ماقبل سرطانی و یک تعداد از امراض التهابی در وجود خانمها به سهولت صورت گرفته؛ بدین ترتیب وقوعات کانسر عنق رحم کم گردیده است و قبل از تهاجم تشخیص و تداوی میگردد.

### مواد و روش مطالعه

این تحقیق به روش توصیفی -تحلیلی انجام گرفته، یافته ها به سیستم Bethesda راپور داده شده و ثبت گردیده است.

### وسایل و مواد

قبل از تهیه سمیر لوازم و مواد زیر که برای گرفتن سمیر لازم بود تهیه و در جای مناسب و راحت و در دسترس شخصی که سمیر را میگیرد قرار داده میشود:

- ۱- سامان جهت گرفتن سمیر (ابسلانگ، سواب، اسپری)؛
- ۲- سلاید میکروسکوپی با اوصاف خوب و ضخامت ۲۶-۱۰۶ mm؛
- ۳- فورم لابراتوار؛
- ۴- کاغذ برای جداساختن سلایدها؛
- ۵- ماده تثبیت کننده؛

سمیر با فورم لابراتوار ضمیمه میگردد و در فورم تاریخچهٔ مریض و مشخصات زیر درج میشود:

تاریخی که مواد گرفته شده، نام و آدرس داکتر، نام مریض، عمر، سکونت، محل گرفتن سمیر، تاریخ عادت ماهوار قبلی، تشخیص احتمالی، تشخیص کلینیکی، خلاصهٔ اعراض مهم، سوابق دواي ضد حامله گی و حامله گیهای قبلی؛ به طور کلی سملها از نواحی مهبل، عنق رحم، فورنکس خلفی، اندوسرویکس و اندومترיום به طریقه های تخریش و اسپایریشن توسط ابسلانگ، پیپت و سواب کتانی که قابل جذب نبوده، توسط ژنیکولوژیست مجرب نمونه گیری اجرا شده و توسط Endocervix brush و یا اسپاچولای چوبی بالای سلاید هموار و بعد از تثبیت نمودن به لابراتوار فرستاده شد.

ارزش معاینات سایتولوژیک در کشف ابنورمالیتهای اپیتل طرق تناسلی مؤنث شدیداً وابسته به نوعیت نمونه فرستاده شده در لابراتوار میباشد. مواد حاصله کم و تثبیت نا کافی حجرات مشکلات در تشخیص را بار میآورد. سمیر باید فوراً تثبیت شود که این نکته برای تشخیص درست بسیار مهم است. ما در تحقیق خود از دو نوع تثبیت استفاده نمودیم: یکی

تثبیت توسط مایعات و دیگر تثبیت توسط Spray. (۱۲)

**تثبیت توسط مایعات:** مایع تثبیت کننده مخلوط مساوی از ایتایل الکحول و ایتر می باشد. این مخلوط یک تثبیت کننده مناسب سمیر پذیرفته شده است؛ در حالتی که ایجاب میکند، زیاد تر از یک سلاید در بین ماده تثبیت کننده قرار داده شده هر کدام توسط نمبر مخصوص و گیرا مشخص میگردید تا تشخیص یک مریض به دیگری اشتباه نشود.

**تثبیت با اسپری (Spray Fixation):** یک فلم غیر قابل دید را بالای سلاید تشکیل میدهد. سعی میگردد تا از خشک شدن سلاید در هوای آزاد قبل از اسپری جلوگیری شود. موفقیت تشخیص سایتولوژیک به پیمانه وسیع متعلق به Fixation صحیح سمیر است. چنانکه در صورت تثبیت درست، تشخیص حجرات موفقیت آمیز و رضایت بخش می باشد. (۱۲)

سمیرها به طریقه Papanicolaou تلوین گردید. ابتدا سلاید به پاور ضعیف معاینه شد؛ خصوصیات زمین سلاید و اوصاف عمومی بررسی گردید؛ سپس به پاور بزرگتر خصوصیات حجروی دقیقاً مطالعه گردید.

یک تست پاپ سمیر منفی به این معنی است که منظره نارمل بوده و انتان قابل مشاهده نبوده است. بعضاً که در راپور عدم رضایت بخش "unsatisfactory" ذکر میگردد، بدین معنی است که تعداد حجرات برای ارزیابی کافی نبوده است. (11)

### اصول کلی

برای این که به یک تشخیص بهتر دست یابیم دو اصل زیر را مراعات نمودیم:

الف- اخذ مواد توسط شخص مجرب و پروسه صحیح؛

ب- محافظت مواد حاصل شده و به موقع رسانیدن آن برای معاینات؛

این مواد نیمه مایع بوده، بروی سلاید هموار، تثبیت، تلوین و برای معاینه سایتولوژیک آماده گردیده.

یکی از پرنسپهای عمده این بود که به مریضان تفهیم گردید تا قبل از تهیه سمیر برای بیست و چهار ساعت دوش نگیرند. همچنان مریضان در جریان عادت ماهوار جهت اخذ سمیر

مراجعه نکنند؛ زیرا حجرات با خون، هستیوسایتها و دیگر افرازات رحم ملوث شده نتایج قناعت بخش نمیدهد. (11)

### یافته ها

درین تحقیق 707 واقعه مطالعه شد که نتایج حاصله چنین بررسی میگردد:

| سن            | تعداد | فیصدی |
|---------------|-------|-------|
| $\geq 20$     | ۵     | ۰.۷۴  |
| از ۲۱ الی ۳۰  | ۲۸۱   | ۳۹.۷۴ |
| از ۳۱ الی ۴۰  | ۲۷۵   | ۳۸.۸۹ |
| از ۴۱ الی ۵۰  | ۱۳۸   | ۱۹.۵  |
| بالا تر از ۵۰ | ۸     | ۱.۱۳  |
| مجموع         | ۷۰۷   | %۱۰۰  |

جدول شماره (۱): تعداد واقعات از نظر سن

جدول شماره (۱) سن مریضان را نشان میدهد. تقریباً اکثر مراجعین این تحقیق

را افرادی تشکیل میدهد که بین سنین (۲۱-۴۰) سال قرار داشته اند؛ یعنی، در مرحله

Reproductive بودند.

| واقعات باکتریایی                      | تعداد | فیصدی |
|---------------------------------------|-------|-------|
| سرویسیت مزمن همراه با گونوکوک         | ۱۸۰   | ٪۲۵.۴ |
| سرویسیت مزمن همراه با گاردنیرا        | ۱۸۶   | ٪۲۶.۴ |
| سرویسیت مزمن همراه با کلامیدیا        | ۹۰    | ٪۱۳.۰ |
| سرویسیت مزمن با تریکوموناز            | ۱۰    | ٪۱.۴  |
| سرویسیت حاد همراه با لکتوباسیل        | ۱۵    | ٪۲.۱  |
| مجموعه                                | ۴۸۱   | ٪۶۸.۳ |
| واقعات فنگسی                          |       |       |
| سرویسیت مزمن همراه با کاندیدا الیکانس | ۶۳    | ٪۹    |
| سرویسیت حاد همراه با اکتینو مایکوز    | ۵۶    | ٪۸    |
| مجموع                                 | ۶۰۰   | ٪۸۵.۳ |

جدول شماره (۲): تعداد واقعات از نظر نوع التهاب

جدول شماره (۲) تعداد واقعات التهابی را نشان میدهد. درین کته گوری، بیشترین

واقعات؛ یعنی، ۶۰۰ واقعه و یا ۸۵.۳٪ را در بر گرفته جزئیات آن در جدول ارائه شده است.

باید

| سن    | فیصدی | واقعات | نوع Dysplasia       |
|-------|-------|--------|---------------------|
| ۵۰-۲۱ | ٪۵.۷  | ۴۱     | Metaplasia          |
| ۵۰-۴۵ | ٪۱    | ۷      | Low-grade dysplasia |
| ۶۰-۴۰ | ٪۱.۷  | ۱۲     | (ASC-US)            |
| 20-33 | ٪۰.۷  | 5      | HPV                 |
| ۵۰-۲۳ | ٪۲.۴  | ۱۷     | تغییرات اتروفیک     |
|       | ٪۲.۳  | ۱۶     | تعداد ناکافی حجرات  |
|       | ۱۱.۵  | ۸۲     | مجموع               |

متذکر شد که بعضاً التهاب باکتریایی و فنگسی باهم بوده است.

جدول شماره (۳) واقعات مرض نظر به خصوصیات Dysplastic

#### Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) (HPV) Human papilloma virus

جدول شماره (۳)، واقعات Dysplastic را نشان می‌دهد که به چهار گروپ تقسیم

گردیده است، جالب است که تغییرات میتاپلاستیک در سن ۲۱ نیز دیده شده است که ایجاب تحقیقات گسترده تر را مینماید.

عدم کفایت نمونه: بعضاً بنابر دلایل زیر نتیجه پاپ سمیر میتواند رضایت بخش نباشد.

- حجرات در اثر موجودیت التهاب، خون و یا مخاط مغشوش میگردند.

- در سمپل تعداد کافی حجرات جهت ارزیابی دقیق موجود نمیشد.

- سمیر به صورت درست تهیه نگردیده باشد.

در صورتی که مشکلات فوق واقع شده باشد باید در ظرف ۶-۱۲ هفته که یک مدت کافی جهت تجدید حجرات عنق رحم است سمیر دیگر تهیه گردد.

### مناقشه

نتایج این تحقیق که بالای ۷۰۷ سمیر، از نواحی خارجی عنق رحم، فورنکس خلفی و جدار مهلی به طریقه تخریش گرفته شده است، تحت مطالعه قرار گرفت: نکته مهم و حایز اهمیت که از نتایج مطالعه این سمیر حاصل میگردد این است که واقعات نیوپلاستیک کم میباشد. با مرور کته گوریهای دیسپلاستیک، مشکوک و نیوپلاستیک واضح میگردد که در گروپ دیسپلاستیک واقعات دیسلازی شدید ۲۰.۱٪ واقعات را تشکیل میدهد.

در ایالات متحده امریکا در بین خانمهای ۲۵-۳۵ که جهت غربالگری با پاپ سمیر مراجعه میکنند ۴٪ CIN 1 و ۵٪ CIN 2,3 مشاهده گردیده است، (9) که خوشبختانه نتایج ما با وجود این که یک فکتور خطر؛ یعنی، ولادتهای متعدد در جامعه ما زیاده تر مروج میباشد بازهم فیصدی بسیار کمتری را ارائه نموده است: سرویسیت مزمن همراه با دیسپلازیا درجه پایین (dysplasia low grade) (۲.۵٪)، سرویسیت مزمن همراه با دیسپلازی با درجه بالا (high dysplasia grade) 2.1%.

نرگس ایزدی مود و همکاران، در مجله دانشکده پزشکی ایران حجرات خشت فرشی اتیپیک ۱.۸٪ و دیسپلازی با درجه بالا را ۰/۴٪ ارائه نموده است، که شیوع کمتر نظر به دریافتهای ما نشان داده شده است.

تغییرات میتاپلاستیک که در سنین جوانی دیده شده است ایجاب معاینات دقیقتر و تحقیقات بیشتر را مینماید.

تغییرات اتروپیک در سنین ماحول مینو پوز کاملاً طبیعی است؛ ولی در سنین جوانی باید تاریخچه مریض مورد توجه قرار گیرد که آیا مربوط شیردهی، حمل و یا کدام عامل

دیگراست.

متأسفانه فیصدی انتانات گاردنلا 26.4٪، گونوکوک 25.4٪ و کلامیدیا 13، رقم بسیار بالا بوده است؛ از طرفی این انتانات شایعترین انتانات مقاربتی (STI) در ایالات متحده میباشد. اعراض و علائم آنها غیر قابل افتراق است و میتوانند سبب امراض التهابی حوصله و در نتیجه عقامت شوند. (۱۳)

مهمتر از همه انتان کلامیدیا است؛ زیرا در کسانی که از نظر HLA-B27 مثبت هستند، میتواند سبب آرتریت عکس العملی، کانزانکتیویت و ضایعات منتشر جلدی مخاطی شود که در مجموع سندروم رایتر نامیده میشود. (۱۳)

### نظریات و پیشنهادات

در کشور ما چون دانش طبی همپای پیشرفت تکنالوژی معاصر نبوده است. لذا هر تحقیقی که صورت میگیرد وضع نابه سامان اجتماعی و اقتصادی جامعه ما این روند را به کندی مواجه میسازد؛ ولی ناگفته نباید گذاشت که زیربنای قوی جامعه طبی مستلزم اجرای این چنین پژوهشها خواهد بود.

موضوعات تحقیقی - علمی که مستلزم کار عملی مساعد میباشد؛ طوری که درین اوضاع و احوال به همه گان معلوم است توأم با اشکال است. نبودن محل مناسب برای کار تحقیقی، عدم موجودیت لابراتوارهای مجهز، کمیاب بودن مواد میتودیک، عدم موجودیت وسایل و تکنالوژی معاصر، عدم هماهنگی پرسونل شفاخانه ها، عدم موجودیت کادرهای مسلکی ورزیده که در امور و وسایل پیشرفته مهارت لازمه داشته باشند همه و همه مشکلاتی اند که در

عرصه تحقیق محسوس اند؛ پس جهت پیشبرد امور تحقیقی در کشور لازم است تا در رفع آن اقدام جدی شود تا در آینده دوکطوران و پرسونل طبی ما و مهمتر از همه استادانی که باید کار تحقیقی داشته باشند با این مشکلات دست و پنجه نرم نکنند.

برای اجرای درست کارهای تحقیقاتی به وجود تکنیسنهای مجرب نیاز است؛ پس لازم است که چنین تکنیسنهایی در داخل کشور یا در صورت ضرورت در خارج کشور تربیه گردند.

### مآخذ

- ۱- یزدی مود، نرگس و همکاران. (اسفند ۱۳۸۷). **کفایت نمونه و فراوانی سلول سنگفرشی آتیپیک در اسمیرهای سرویکو واژینال**: روش معمولی در مقایسه با سیتولوژی در محیط مایع. تهران. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی، دوره ۶۶، شماره ۲.
- ۲- کاوه طباطبایی، مریم السادات. (۱۳۷۸). **بررسی آگاهی، نگرش و عملکرد کارکنان مراکز بهداشتی درمانی گناباد پیرامون پاپ اسمیر و سرطان دهانه رحم**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی گناباد، سال پنجم، شماره ۱۲، پاییز و زمستان ۱۳۷۸.
- ۳- اصغرnia مریم، میرملوک فریبا و همکاران. (۱۳۸۸). **فراوانی انجام پاپ اسمیر و نگرش پیرامون آن در زنان بعد از زایمان** (مراجعه کننده به

بیمارستان الزهراء). مجله علمی پژوهشی سلامت و بهداشت اردبیل، دوره اول، شماره اول.

4-Castrucci BC, et al. Cervical cancer screening among women who gave birth in the US-Mexico border region, 2005: the Brownsville-Matamoros Sister City Project for Women's Health. Prev Chronic Dis. 2008 Oct;5(4):A116.

5- Danforth D, Scott J. Danforth's obstetrics & Gynecology. 10 thed. McGraw-Hill; 2003:517-30

6- Felix J, Liquid-based, Thin-layer cytology. In: Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M, editors. Colposcopy, principles and practice: an integrated textbook and atlas. Philadelphia: W.B.Saunders Company 2002; p. 56-72.

7- Fernandes TA. Knowledge, attitudes, and practices related to Pap test by women, Northeastern Brazil. Rev Saude Publica. 2009 Oct; 43(5):851-8

8- Fox KV, Shah CA, Swisher EM, Garcia RL, Mandel LS, Gray HJ, Swensen RE, Goff BA. An evaluation of cervical cancer in women age sixty and over. Gynecol Oncol. 2008 Apr;109(1):53-8

9- Gamarra CJ, Paz EP, Griep RH: Knowledge, attitudes

and practice related to Papanicolaou smear test among Argentina's women. *Rev Saude Publica*. 2005 Apr;39(2):270-6

10- Leyva M, Byrd T, Tarwater P. Attitudes Towards Cervical Cancer Screening: A Study of Beliefs. Among Women In Mexico. *California Journal of health promotion* 2006; 4(2):13-24.

11- McGoogen E. New technologies in cervical screening. In: Gray N, McKee G, editors. *Diagnostic Cytopathology*. 3rd ed. UK: Churchill Livingstone; 2003. p. 755-6.

12- Nuovo J, Melnikow J, Howell LP. New tests for cervical cancer screening. *Am Fam Physician* 2001; 64: 780-6.

13- Cotran Kumar, Vinay., Abbas, Abul K., Fausto, Nelson., Copyright © 2004, *Pathologic Basis of Disease* (7th ed), Elsevier Saunders