

Tes Pap, Tes HPV dan Servikografi sebagai Pemeriksaan Triase untuk Tes IVA Positif: Upaya Tindak Lanjut Deteksi Dini Kanker Serviks pada Fasilitas Kesehatan dengan Sumber Daya Terbatas beserta Analisis Sederhana Efektivitas Biayanya

D. OCVIYANTI

Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Tujuan: Memperoleh informasi tentang efektivitas pemeriksaan dalam bentuk Nilai Prediksi Positif dan Analisis Efektivitas Biaya tes Pap, tes HPV, servikografi dan gabungan dari dua atau tiga pemeriksaan tersebut sebagai pemeriksaan triase untuk tes IVA positif dalam upaya mendeteksi lesi prakanker serviks.

Tempat: Poliklinik Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta.

Rancangan/rumusan data: Selama kurun waktu penelitian yaitu antara bulan Januari 2005 hingga Januari 2006 poliklinik Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menerima 130 orang perempuan dengan hasil tes IVA positif dan 1 orang dengan dugaan kanker serviks yang dirujuk dari 8 Puskesmas dan Klinik Bersalin di Jakarta Pusat dan Jakarta Timur. Empat belas orang bidan dari Puskesmas dan Klinik selama kurun waktu tersebut telah melakukan pemeriksaan terhadap 1250 perempuan sesuai kriteria inklusi yaitu berusia antara 25 hingga 45 tahun. Terhadap seluruh kasus yang dirujuk peneliti melakukan berturut-turut pengambilan sampel tes Pap, sampel tes HPV untuk pemeriksaan dengan metode *Hybrid Capture 2*, pemeriksaan servikografi dan dilanjutkan dengan kolposkopi. Bila didapatkan lesi epitel putih dilakukan biopsi-histopatologi. Data hasil pemeriksaan dianalisis untuk uji diagnostik dengan komputer menggunakan program Stata 7.0. Analisis efektivitas biaya dilakukan dengan menggunakan program *Treeage@*.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan hasil tes IVA positif pada 130 perempuan (10,4%) dari 1250 perempuan usia 25-45 tahun yang diperiksa. Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan hasil positif lesi prakanker pada 67 perempuan (persentasenya sekaligus menggambarkan Nilai Prediksi Positif dari pemeriksaan kolposkopi + biopsi pada kasus dengan tes IVA positif, yaitu: 51,5%). Prevalensi lesi prakanker serviks pada penelitian ini adalah 5,4% dengan prevalensi lesi derajat tinggi 0,2% yaitu sekitar 2% dari seluruh kasus IVA positif yang dirujuk. Satu kasus yang dirujuk dengan kanker serviks ternyata memang positif menderita kanker serviks stadium 3B. Seluruh kasus lesi derajat tinggi (3 kasus) adalah NIS2. Hasil Nilai Prediksi Positif yang sekaligus menggambarkan efektivitas masing-masing pemeriksaan sebagai triase pada tes tes IVA positif: tes Pap 82% (CI 95% 75%; 88%), tes HPV 58% (CI 95% 49%; 66%), servikografi 94% (CI 95% 90%; 98%), tes Pap+HPV 73% (CI 95% 64%; 79%), tes Pap+servikografi 86% (CI 95% 81%; 90%), tes HPV+servikografi 78% (CI 95% 72%; 84%), tes Pap+HPV+servikografi 77% (CI 95% 72%; 82%). Pemeriksaan triase yang lebih efektif biaya dibandingkan rujukan langsung tes IVA positif untuk kolposkopi apabila diasumsikan bahwa pasien dari dalam kota adalah servikografi, tes Pap dan gabungan tes Pap+servikografi, sedangkan bila diasumsikan pasien dari luar kota maka seluruh pemeriksaan triase yang diteliti terbukti lebih efektif biaya.

Kesimpulan: Pemeriksaan triase dengan tes Pap, tes HPV dan servikografi maupun gabungannya dapat meningkatkan efektivitas pemeriksaan dan efektivitas biaya tes IVA dalam mendeteksi lesi prakanker serviks.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2007; 31-4: 201-11]

Kata kunci: tes IVA, tes Pap, tes HPV, servikografi, pemeriksaan triase, analisis efektivitas biaya

Objective: The aim of this study was to gather information on the effectiveness of examinations in the form of positive predictive value and cost effectiveness analysis of Pap test, HPV test, cervicography, and a combination of two or three of the above-mentioned examinations as a triage examination in positive VIA test in the effort to detect cervical precancerous lesions.

Setting: Obstetrics and Gynecology clinic of Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta.

Material and methods: During the period of January 2005 to January 2006, Obstetrics and Gynecology clinic of Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital admitted 130 females with positive VIA test, and one female with suspected cervical cancer referred from eight Community Health Centers (Puskesmas) and Maternity Clinics in Central Jakarta and East Jakarta. During that period, 14 midwives of those Community Health Centers and Maternity Clinics performed examinations in 1,250 women in accordance with inclusion criteria, i.e., ages between 25 and 45 years. In all cases that were referred, the author consecutively performed the taking of Pap test samples, HPV test samples for examinations with *Hybride Capture 2* method, cervicographic examination, which was followed by colposcopy. Biopsy and histopathology examination was performed when white epithelial lesions were found. Data of the examination results were analyzed using a computer-based diagnostic test with Stata 7.0. Analysis of cost effectiveness analysis was performed using *Treeage@* software.

Results: In this study, positive VIA test results were found in 130 women (10.4%) of 1,250 women undergoing examinations with ages ranging from 25 to 45 years. The results of histopathological examinations showed the positive results of precancerous lesion in 67 women (its percentage also described Positive Prediction Value of colposcopy+biopsy examinations in the cases with positive VIA tests, i.e., 51.5%). Prevalence rate of cervical precancerous lesions in the present study was 5.4%, with a 0.2% high grade lesion prevalence of approximately 2% of the overall positive IVA cases that were referred. One case referred with cervical cancer proved to have a positive cervical cancer of 3B stage. All cases of high grade lesions (3 cases) were CIN 2. The results of Positive Predictive Value which also described effectiveness of each examination as a triage in positive VIA tests were: Pap test 82% (CI 95% 75%; 88%), HPV test 58% (CI 95% 49%; 66%), cervicography 94% (CI 95% 90%; 98%), Pap+HPV test 73% (CI 95% 64%; 79%), Pap+cervicography test 86% (CI 95% 81%; 90%), HPV+cervicography 78% (CI 95% 72%; 84%), Pap+HPV+cervicography test 77% (CI 95% 72%; 82%). Triage examination was more cost-effective than direct referral of positive IVA test for colposcopy, if it was assumed that patients from within the town were cervicography, Pap test and combined Pap+cervicography test. On the other hand, if it was assumed that patients were from outside the town, then all triage examinations under study proved to be more cost-effective.

Conclusion: Either triage examination with Pap test, HPV test and cervicography or a combination of any of them could enhance the effectiveness and cost effectiveness of VIA test in detecting cervical precancerous lesions.

[Indones J Obstet Gynecol 2007; 31-4: 201-11]

Keywords: VIA test, Pap test, HPV test, cervicography, triage, cost effectiveness analysis

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan kanker nomor dua ter sering diderita oleh perempuan di seluruh dunia dan penyebab kematian akibat kanker yang paling utama, khususnya bagi perempuan di negara-negara berkembang.¹ Data histopatologik kanker tahun 1997 di Indonesia dan data penderita kanker di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta tahun 1999, juga menunjukkan bahwa kanker serviks merupakan jenis kanker terbanyak diderita oleh perempuan.^{2,3} Pada tahun 2000 diperkirakan 370.000 kasus dari sekitar 470.600 kasus baru kanker serviks dari seluruh dunia diderita oleh perempuan di negara-negara berkembang. Dari jumlah tersebut lebih dari separuh berasal dari negara-negara Asia, termasuk Indonesia. Kanker serviks juga menjadi penyebab kematian 233.400 perempuan di dunia setiap tahunnya, yang 80 persennya berasal dari negara-negara berkembang.^{1,4}

Penyebab utama tingginya angka kejadian kanker serviks di negara-negara berkembang adalah karena tidak adanya program skrining yang efektif yang ditujukan untuk mendeteksi dan menata laksana secara dini kanker serviks, yaitu pada fase lesi prakanker.⁴⁻⁶ Jika dibandingkan dengan wanita di negara-negara maju, amat sedikit jumlah perempuan di negara berkembang yang mempunyai akses pada pelayanan deteksi dini kanker serviks. Diperkirakan hanya lima persen perempuan di negara-negara berkembang termasuk Indonesia, yang pernah menjalani pemeriksaan untuk deteksi dini kanker serviks selama lima tahun terakhir.⁷⁻¹³ Di negara-negara maju yang deteksi dini kanker serviks dengan tes Pap sudah terorganisasi dengan baik dan setiap perempuan diperiksa secara teratur, insiden kanker serviks dapat diturunkan secara dramatis.¹⁴⁻¹⁷ Di Finlandia dan Islandia, suatu program skrining nasional untuk deteksi dini kanker serviks telah dilaksanakan sejak tahun 1960 dan meliputi hampir seluruh perempuan di negara tersebut.⁶ Program ini dapat menurunkan angka kematian sebagai akibat kanker serviks sebanyak 80 persen setelah periode 20 tahun. Di Amerika Serikat yang cakupannya masih kurang menyeluruh, angka kematian sebagai akibat kanker serviks dapat menurun sebanyak hampir 70 persen dalam waktu 50 tahun semenjak program tersebut dimulai.¹⁸

Upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah kematian akibat kanker serviks sebetulnya amat sederhana dan efektif. Jika saja lesi prakanker serviks dapat diidentifikasi (lesi ini pada umumnya tetap merupakan lesi prakanker selama bertahun-tahun sebelum berubah menjadi kanker serviks) dan ditata

laksana dengan tepat, lesi ini tidak akan berkembang menjadi kanker serviks.^{19,20} Angka harapan hidup lima tahun perempuan dengan lesi prakanker mendekati seratus persen bila ditata laksana dengan tepat.²⁰

Hingga saat ini upaya pencegahan kanker serviks di seluruh dunia masih berfokus pada upaya skrining terhadap perempuan yang berisiko dengan menggunakan tes Pap dan dilanjutkan dengan melakukan penatalaksanaan terhadap lesi prakanker.²¹⁻²³ Meskipun program skrining dengan tes Pap sudah diperkenalkan pada hampir seluruh negara yang sedang berkembang, keberhasilannya di negara-negara ini masih amat terbatas.²⁴ Masalah yang muncul meliputi terbatasnya jumlah perempuan yang dapat menjalani program skrining, terbatasnya pusat kesehatan yang dapat melayani pemeriksaan tes Pap, kesulitan untuk mendapatkan penatalaksanaan selanjutnya karena belum adanya sistem rujukan yang terpadu termasuk masih kurangnya tenaga ahli yang kompeten dalam melakukan penatalaksanaan lesi prakanker, serta masih amat kurangnya pengetahuan para wanita di negara berkembang akan pentingnya upaya pencegahan terhadap kanker serviks.²⁵

Dengan mengingat sulitnya melakukan upaya skrining menggunakan tes Pap di negara yang sedang berkembang, beberapa peneliti berupaya mengembangkan upaya skrining alternatif untuk mendeteksi lesi prakanker serviks.²⁶⁻³¹ Dari berbagai upaya skrining yang telah diteliti, tampaknya inspeksi visual serviks merupakan teknik yang paling memungkinkan untuk dilaksanakan, khususnya di daerah-daerah di mana fasilitas kesehatannya mempunyai sumber daya yang amat terbatas. Teknik ini kemudian dikenal sebagai tes IVA (Inspeksi Visual dengan Aplikasi Asam Asetat) yang didefinisikan sebagai teknik pengamatan langsung (inspeksi visual) terhadap serviks setelah serviks dibasahi dengan asam asetat tanpa penggunaan alat pembesar apa pun. Meskipun protokol pelaksanaan pemeriksaan ini bervariasi, hasil penelitian yang dilaporkan dari beberapa negara yang sedang berkembang menunjukkan bahwa tes IVA mempunyai sensitivitas yang sebanding dengan tes Pap dalam mendeteksi lesi prakanker derajat tinggi meskipun spesifisitasnya lebih rendah tes Pap. Setelah banyak negara mulai melakukan evaluasi dalam skala besar untuk menilai lebih lanjut efektivitas dari tes IVA, tampak bahwa angka hasil tes IVA positif amat tinggi (10-35%) dengan nilai prediksi positif untuk hasil tes positif yang rendah (10-30%) karena tingginya angka positif palsu.^{1,32} Hal ini dapat dimengerti karena subyektivitas teknik pemeriksaan ini amat

tinggi. Angka positif palsu dari suatu pemeriksaan juga dipengaruhi oleh prevalensi kasus. Pada daerah dengan prevalensi kasus yang rendah, angka kejadian positif palsu dari pemeriksaan akan lebih tinggi jika dibandingkan dengan daerah yang mempunyai prevalensi kasus lebih tinggi.³³⁻³⁶

Banyaknya kasus dengan positif palsu akan meningkatkan beban rujukan yang tidak perlu ke pusat layanan kesehatan yang mempunyai fasilitas diagnostik lebih lanjut.^{1,32} Hingga saat ini upaya diagnostik lebih lanjut untuk kasus-kasus dengan hasil tes IVA positif sebagaimana juga kasus-kasus dengan tes Pap positif adalah pemeriksaan kolposkopi untuk mengidentifikasi lesi prakanker secara lebih terarah. Jika ada lesi yang teridentifikasi, dilakukan biopsi jaringan untuk pemeriksaan histopatologi sebagai upaya diagnostik pasti yang dapat dijadikan landasan untuk pemilihan terapi yang sesuai. Di negara berkembang seperti Indonesia, pusat pelayanan kesehatan yang memiliki alat kolposkopi serta tenaga ahli yang dapat melakukan pemeriksaan kolposkopi amatlah terbatas. Dengan demikian, dapat dibayangkan bahwa seorang pasien dengan hasil tes IVA positif mungkin harus datang ke pusat rujukan yang cukup jauh dari tempat tinggalnya sehingga betapa besar daya dan upaya yang terbuang jika hasil tes IVA tersebut ternyata hanya positif palsu.

Sudah banyak penelitian dilakukan oleh para ahli di seluruh dunia untuk menilai manfaat beberapa teknik pemeriksaan dalam upaya meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas tes Pap.³⁷⁻⁴⁵ Jika tambahan penggunaan suatu teknik pemeriksaan dimaksudkan untuk menurunkan angka positif palsu atau meningkatkan nilai prediksi positif dari suatu pemeriksaan, upaya ini dikenal dengan istilah triase.^{33,34}

Triase adalah upaya meningkatkan efektivitas suatu pemeriksaan dengan melakukan pemeriksaan tambahan jika hasil pemeriksaan pertama menunjukkan hasil positif (dilakukan pemeriksaan dua tahap, yaitu pemeriksaan gabungan dengan cara serial).³³⁻³⁶ Untuk pemeriksaan skrining dengan tes Pap, teknik pemeriksaan triase yang sudah diteliti, antara lain, adalah tes HPV dan servikografi. Hasil pemeriksaan triase pada tes Pap abnormal menunjukkan adanya peningkatan spesifisitas dalam mendeteksi lesi prakanker serviks.³⁷⁻⁵² Dengan demikian, penggunaan pemeriksaan triase seperti tes HPV, tes Pap, serta servikografi yang diketahui mempunyai spesifisitas lebih baik dari tes IVA diharapkan akan dapat menurunkan angka kejadian positif palsu dari tes IVA sebelum dilakukan rujukan untuk pemeriksaan kolposkopi.

Tes HPV adalah pemeriksaan terhadap DNA

HPV untuk dapat membuktikan adanya infeksi virus ini. Infeksi HPV yang menetap pada sekitar 10-20% kasus akan berpotensi menjadi prekursor kanker serviks. Adanya infeksi HPV dapat diduga melalui adanya perubahan sel pada tes Pap atau biopsi. Penelitian prospektif menunjukkan 15-28% kasus dengan DNA HPV positif akan menderita lesi prakanker serviks dalam waktu 2 tahun dibandingkan dengan 1-3% kasus dengan DNA HPV negatif. Deteksi DNA HPV dapat dilakukan dengan metode hibridisasi atau dengan cara amplifikasi seperti PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Pemeriksaan dengan PCR biayanya mahal sedangkan pemeriksaan dengan hibridisasi lebih murah. Tes DNA HPV menggunakan teknologi *Hybrid Capture 2* (tes DNA HPV hc2) adalah pemeriksaan hibridisasi asam nukleat menggunakan florosensi kimia. Dengan teknik ini pengambilan dan pengiriman sampel cukup sederhana yaitu hanya dengan mengusapkan suatu sikat kecil pada serviks dan memasukkannya pada satu tabung kecil berisi cairan khusus sebelum dikirim ke laboratorium.⁵³⁻⁷²

Servikografi adalah pemeriksaan kelainan di serviks dengan membuat foto pembesaran serviks menggunakan kamera khusus setelah dipulas dengan asam asetat. Hasil pemotretan merupakan foto slaid yang dapat dikirimkan pada ahlinya untuk dinilai.

Keuntungan dari pemeriksaan triase jika dibandingkan dengan rujukan langsung untuk pemeriksaan kolposkopi, adalah bahwa pada tahap awal bila didapatkan hasil tes IVA positif, tidak perlu pasien yang dirujuk tetapi cukup sediaan atau foto hasil pemeriksaan saja yang dikirim ke pusat rujukan untuk dilakukan evaluasi diagnostik lebih lanjut. Untuk negara berkembang dengan sumber daya terbatas seperti Indonesia harus diupayakan agar rujukan pasien hanya dilakukan pada kasus-kasus yang berisiko tinggi, apalagi kondisi geografis, sarana transportasi, serta kondisi ekonomi pada umumnya menjadi masalah saat harus melakukan rujukan pasien. Oleh karena itu, semua upaya pelayanan kesehatan termasuk deteksi dini kanker serviks, harus dianalisis secara cermat baik dari segi efektivitas pemeriksaan maupun dari efektivitas biayanya agar dapat diaplikasikan dan diterima secara luas di masyarakat.

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan utama penelitian ini adalah memperoleh informasi tentang efektivitas pemeriksaan dalam bentuk nilai prediksi positif serta analisis efektivitas

biaya dalam bentuk analisis biaya pemeriksaan dan rasio efektivitas biaya (rasio CE) dari pemeriksaan tes Pap, tes HPV, servikografi, dan gabungan dari dua atau tiga pemeriksaan tersebut sebagai pemeriksaan triase untuk tes IVA positif.

HIPOTESIS

Tes Pap, tes HPV, servikografi dan gabungan dari dua atau tiga pemeriksaan tersebut sebagai triase pada tes IVA positif akan meningkatkan efektivitas pemeriksaan dan efektivitas biaya pada penatalaksanaan kasus dengan tes IVA positif.

METODE DAN CARA PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah studi observasional berupa suatu uji diagnostik.³³⁻³⁶ Pada penelitian ini akan dihitung efektivitas masing-masing pemeriksaan: tes Pap, tes HPV, servikografi, dan gabungan dari dua atau tiga pemeriksaan sebagai pemeriksaan triase pada subjek penelitian, yaitu kasus yang dirujuk dengan tes IVA positif. Karena konsep pemeriksaan triase adalah pemeriksaan dua tahap (pemeriksaan serial), yang akan dibandingkan adalah nilai prediksi positif dari masing-masing tes Pap, tes HPV, servikografi, dan gabungan dari dua atau tiga tes tersebut terhadap prevalensi lesi prakanker dan kanker serviks pada subjek penelitian. Yang dimaksud dengan prevalensi di sini adalah prevalensi penyakit (*disease prevalence*), yaitu prevalensi kasus dengan hasil kolposkopi-biopsi positif yang sekaligus merupakan probabilitas penyakit sebelum dilakukan pemeriksaan (*pretest probability/prior probability*).³³⁻³⁶

Baku emas penelitian ini adalah hasil pemeriksaan kolposkopi-biopsi sebagai suatu kesatuan karena hasil positif pada pemeriksaan kolposkopi-biopsi adalah jika didapatkan lesi prakanker atau kanker serviks pada pemeriksaan histopatologi hasil biopsi lesi yang didapatkan dari pemeriksaan kolposkopi. Hasil negatif dari pemeriksaan kolposkopi-biopsi adalah jika tidak didapatkan lesi prakanker atau kanker serviks pada pemeriksaan histopatologi biopsi lesi atau jika hasil pemeriksaan kolposkopi tidak menemukan adanya lesi (tidak dilakukan biopsi jika pemeriksaan kolposkopi tidak menemukan adanya lesi yang mencurigakan suatu lesi prakanker atau kanker serviks).

Konsep yang dipakai pada pemeriksaan *gabungan* adalah konsep pemeriksaan *paralel*. Karena tujuan pemeriksaan triase pada skrining kanker ser-

viks adalah untuk meningkatkan efektivitas pemeriksaan, tetapi tetap diupayakan meminimalkan jumlah kunjungan pasien, pemeriksaan gabungan sebagai triase dilakukan sekaligus. Pada pemeriksaan paralel hasil pemeriksaan gabungan dinyatakan positif adalah jika salah satu dari hasil pemeriksaan menunjukkan hasil positif; hasil pemeriksaan gabungan dinyatakan negatif hanya jika seluruh pemeriksaan menunjukkan hasil negatif.³³⁻³⁶

Analisis efektivitas biaya dilakukan terhadap masing-masing pemeriksaan dengan pembandingan pemeriksaan kolposkopi-biopsi. Karena pada analisis biaya tidak langsung diperlukan penghitungan biaya transportasi, akomodasi dan biaya kehilangan waktu, maka pada penelitian ini analisis biaya dilakukan dengan dua model. Pada Model Pertama, analisis biaya didasarkan pada kerangka rujukan jika kasus berasal dari lokasi yang sama dengan pusat rujukan (RS dr. Cipto Mangunkusumo), yaitu di dalam kota Jakarta, dan pada Model Kedua, analisis biaya didasarkan pada kerangka rujukan jika kasus berasal dari luar kota Jakarta, yaitu dengan prakiraan jarak sekitar radius 200 km dari kota Jakarta.⁷³

Penelitian dilakukan di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, antara bulan Januari 2005 hingga Januari 2006 dengan bekerja sama dengan 14 bidan yang bekerja di delapan pusat pelayanan kesehatan primer di Jakarta Pusat dan Jakarta Timur yang sudah pernah mendapatkan pelatihan untuk melakukan pemeriksaan tes IVA.

Populasi penelitian adalah semua perempuan usia reproduksi yang sudah pernah melakukan hubungan seksual dan datang ke delapan pusat pelayanan kesehatan primer di Jakarta Pusat dan Jakarta Timur untuk diperiksa oleh 14 bidan yang sudah mendapatkan pelatihan IVA. Untuk menjadi subjek penelitian harus memenuhi kriteria inklusi yaitu berusia antara 25-45 tahun, hasil tes IVA positif dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah hamil, pada penampakan serviks dicurigai adanya infeksi atau keganasan, daerah transformasi tidak dikenali dan pernah mengalami pengangkatan rahim atau tindakan pada serviks.

Tahap 1 Rekrutmen Calon Subjek Penelitian

Seluruh bidan yang bekerja di pusat-pusat pelayanan kesehatan primer di wilayah Jakarta Pusat dan Jakarta Timur dan sudah pernah mendapatkan pelatihan IVA dikumpulkan untuk diberikan penjelasan mengenai rencana penelitian ini beserta hal-hal penting yang perlu diketahui dalam upaya

merekrut calon subjek penelitian. Tugas para bidan adalah:

- 1) melakukan pemeriksaan IVA kepada seluruh perempuan usia reproduksi yang datang berkunjung ke tempat bekerjanya;
- 2) mengirimkan perempuan dengan IVA positif yang memenuhi kriteria sebagai subjek penelitian ke poliklinik Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSCM.

Tahap 2 Pemeriksaan Terhadap Subjek Penelitian

Seluruh calon subjek penelitian yang datang ke poliklinik Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSCM dilakukan pemeriksaan sebagai berikut secara berurutan dalam hari yang sama oleh peneliti:

- 1) memberikan penjelasan tentang penelitian pada perempuan usia reproduksi dengan hasil tes IVA positif yang memenuhi kriteria inklusi serta kriteria eksklusi penelitian. Jika setuju, calon subjek penelitian menandatangani lembar persetujuan;
- 2) wawancara untuk pengisian lembar penelitian;
- 3) pemeriksaan fisik dasar;
- 4) pemeriksaan pandang langsung dengan pasien dalam posisi litotomi akan dipasang spekulum dan diamati serviksnya untuk mengenali adanya infeksi atau tanda kanker serviks;
- 5) dilakukan tes Pap dengan menggunakan sikat serviks dan spatula Ayre;
- 6) dilakukan tes DNA HPV hc2 dengan menggunakan sikat khusus dan dimasukkan dalam tabung berisi cairan khusus yang sudah disediakan;
- 7) dilakukan pemeriksaan servikografi dengan menggunakan servikograf yang diproduksi oleh C Medic Co. Ltd. Korea;
- 8) dilakukan pemeriksaan kolposkopi untuk menilai ada atau tidaknya lesi prakanker serviks dan melakukan biopsi jika ada lesi;
- 9) hasil pemeriksaan dicatat dalam lembar penelitian.

Tahap 3 Pengiriman Bahan-Bahan Pemeriksaan

- 1) Bahan untuk tes DNA HPV hc2 dikirimkan ke laboratorium Sandia, Bandung, oleh kurir.
- 2) Bahan untuk pemeriksaan sitologi dan histopatologi diperiksa di Laboratorium Patologi dan Sitopatologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, FKUI/RSCM;
- 3) *Slide* hasil pemeriksaan servikografi dikirim ke laboratorium foto untuk dilakukan proses dan kemudian hasil servigram dikirimkan kepada dua orang evaluator, yaitu dua orang Spesialis Obs-

etri dan Ginekologi yang sudah mendapatkan sertifikasi kompetensi untuk menjadi evaluator servigram di Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSCM.

Tahap 4 Pengumpulan Data

Seluruh data yang sudah ada dicatat kembali pada formulir penelitian dan dimasukkan ke dalam tabel induk penelitian. Data analisis komponen biaya untuk masing-masing pemeriksaan tes IVA, tes Pap, tes HPV, servikografi, kolposkopi, dan biopsi serta histopatologi diambil dari RSCM dan data untuk transportasi serta waktu diambil berdasarkan biaya minimal yang berlaku.

MANAJEMEN DAN ANALISIS DATA

Data yang sudah dicatat pada tabel induk data penelitian diolah dengan program Stata Versi 7.0. untuk menilai hasil uji diagnostik dalam bentuk sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi dan *likelihood-ratio*-nya. Nilai prediksi positif dari masing-masing pemeriksaan beserta hasil analisis biaya pemeriksaan dimasukkan dalam pohon analisis keputusan dan dianalisis dengan menggunakan program *Cost Effectiveness Analysis* yang dikeluarkan oleh perangkat lunak *Treeage@* untuk menilai analisis efektivitas biayanya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama kurun waktu penelitian yaitu antara bulan Januari 2005 hingga Januari 2006 poliklinik Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menerima 130 orang perempuan dengan hasil tes IVA positif dan 1 orang dengan dugaan kanker serviks yang dirujuk dari 8 Puskesmas dan Klinik Bersalin di Jakarta Pusat dan Jakarta Timur setelah dilakukan pemeriksaan terhadap 1250 perempuan berusia antara 25-45 tahun. Seluruh kasus rujukan tersebut memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk menjadi subjek penelitian.

Pada seluruh subjek penelitian dilakukan pemeriksaan tes Pap, tes HPV, servikografi dan kolposkopi. Pada evaluasi didapatkan 33 subjek dengan hasil tes Pap positif (sebaran hasil tes Pap lihat Tabel 1), 19 subjek dengan tes HPV positif, 36 subjek dengan hasil servigram positif, 74 subjek dengan lesi pada pemeriksaan kolposkopi dan dilakukan biopsi pada lesi. Hasil biopsi menunjukkan adanya lesi prakanker pada 67 subjek dan 7 subjek menunjukkan gambaran normal (Tabel 2).

Tabel 1. Sebaran Hasil Tes Pap

Hasil Tes Pap	n	(%)	Persen kumulatif
ASCUS	14	10,8	10,8
HPV	1	0,8	11,6
NIS1	14	10,8	22,4
NIS2	4	3,0	25,4
Negatif	97	74,6	100,0
Total	130	100,0	

Pada penelitian ini 22,4% hasil tes Pap menunjukkan gambaran lesi intraepitel skuamosa derajat rendah (LISDR) yang terdiri dari infeksi HPV dan NIS1 serta ASCUS (*atypical squamous cell of undetermined significance*). Hanya didapatkan 4 (3%) subjek dengan NIS2 yang merupakan lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi (LISDT). Hasil pemeriksaan kolposkopi dan biopsi dari keempat kasus dengan LISDT ini menunjukkan hasil lesi derajat rendah yaitu infeksi HPV dan/atau NIS1. Sedangkan hasil tes HPV pada keempat kasus tersebut hanya satu saja yang menunjukkan hasil positif. Secara keseluruhan persentase jumlah tes Pap yang menunjukkan hasil abnormal adalah 25,4%.

Tabel 2. Sebaran Hasil Histopatologi Biopsi Serviks pada Lesi

Hasil Histopatologi Biopsi	n	(%)	Persen kumulatif
HPV	34	26,2	26,2
NIS1	30	23,1	49,2
NIS2	3	2,3	51,5
Normal	7	5,4	56,9
Lesi negatif pada kolposkopi	56	43,1	100,0
Total	130	100,0	

MATRIKS 1. Perbandingan Beberapa Hasil Penelitian IVA

Nama Peneliti	Jumlah Subjek	Hasil Tes IVA Positif (%) Prevalensi Lesi Prakanker (%)	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Nilai Prediksi Positif (%)	Baku Emas
Sankaranarayanan, dkk. ⁷⁴ (India, 1998)	3000	9,9 1,7 (LDT)	90	92	17	Kolp-biopsi
University of Zimbabwe/ JHPIEGO ⁷⁵ (Afrika, 1999)	8731 2203	20 39,3 22,8 (LDR+LDT) 9,3 (LDT)	- 76,7	- 64,1	25,9 18,6	Tes Pap Kolp-biopsi
Denny L, dkk. ⁵² (Afrika, 2000)	1266	20,4 7,8 (LDR+LDT) 2,7 (LDT)	75	81	11,6	Kolp-biopsi
Hanafi, dkk. ⁷⁶ (Indonesia, 2002)	1000	1,2 1,3 (LDR+LDT) 0,5 (LDT)	90,9 -	99,8 -	83,3 16,7	Tes Pap Kolp-biopsi
Nuranna L. ⁷⁷ (Indonesia, 2005)	1260	1,98 0,92 (LISDR+DT) 0,2 (LISDT)	92,3	98,8	48	Tes Pap
Ocviyanti D. (Indonesia, 2006)	1250	10,4 5,4 (LDR+LDT) 0,2 (LDT)	-	-	51,5	Kolp-biopsi

Hasil histopatologi pada spesimen biopsi dari lesi yang didapatkan dengan kolposkopi menunjukkan adanya lesi derajat tinggi (LDT) yaitu NIS2 pada 3 (2,3%) subjek, sedangkan 64 (49,2%) dengan lesi derajat rendah (LDR). Keseluruhan hasil biopsi yang menunjukkan adanya lesi prakanker serviks adalah 51,5%. Meskipun secara histopatologi 2 dari 3 kasus dengan LDT menampilkan juga tanda-tanda infeksi HPV, namun hasil pemeriksaan HPV risiko tinggi hanya didapatkan positif pada satu kasus dari tiga kasus tersebut.

Prevalensi Lesi Prakanker pada Kasus Rujukan dengan Hasil Tes IVA Positif

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kolposkopi terhadap seluruh kasus yang dirujuk dengan hasil tes IVA positif. Dari 130 kasus, 74 kasus dilakukan biopsi karena ditemukan lesi pada pemeriksaan kolposkopi. Dari 74 kasus yang dibiopsi ternyata 67 kasus dinilai positif menderita lesi prakanker serviks (lihat Tabel 2) dan 7 kasus hasil biopsi normal. Dengan demikian prevalensi lesi prakanker pada kasus yang dirujuk dengan IVA positif pada penelitian ini adalah $67/130 \times 100\% = 51,5\%$. Diketahui bahwa rujukan IVA positif ini berasal dari 1250 perempuan yang diperiksa, sehingga secara tidak langsung dapat dihitung prevalensi lesi prakanker serviks pada populasi perempuan usia 25-45 tahun yang datang ke 8 pusat pelayanan kesehatan primer di Jakarta Pusat dan Jakarta Timur tersebut yaitu $67/1250 \times 100\% = 5,4\%$ yang terdiri dari 3 (0,2%) NIS2 (lesi derajat tinggi/LDT) dan 64 (5,1%) HPV dan NIS1 (lesi derajat rendah/LDR).

Dari data beberapa penelitian tentang IVA (Matriks 1) tampak bahwa prevalensi lesi prakanker pada populasi penelitian di Afrika adalah 7,8% dan 22,8% (tidak didapatkan data prevalensi lesi prakanker secara keseluruhan untuk penelitian di India).^{52,74,75} Penelitian di Indonesia yang juga didasarkan pada baku emas kolposkopi dan biopsi menunjukkan prevalensi yang lebih rendah yaitu 1,3%⁷⁶ dan satu penelitian lain dengan baku emas tes Pap menunjukkan prevalensi 0,92%.⁷⁷

Dari di atas tampak bahwa prevalensi lesi prakanker pada populasi penelitian di India dan Afrika lebih tinggi hingga hampir empat kali lipat dibandingkan dengan hasil pada penelitian ini. Apalagi, jika dibandingkan prevalensi lesi derajat tinggi antara penelitian ini dengan penelitian di India dan Afrika tampak bahwa prevalensi lesi derajat tinggi pada populasi penelitian di India dan Afrika adalah 1,7% hingga 9,3%, yang berarti hampir 8 hingga 45 kali lebih tinggi.^{74,75}

Prevalensi lesi derajat tinggi pada dua penelitian lain di Indonesia tidak berbeda dengan penelitian ini yaitu berkisar antara 0,2% hingga 0,5%. Lesi prakanker derajat tinggi merupakan target utama temuan pada deteksi dini kanker serviks karena penatalaksanaan dan terapi pada lesi ini dinilai paling efektif baik dari segi efektivitas terapi maupun efektivitas biaya dalam upaya mencegah kanker serviks.¹

Efektivitas Pemeriksaan Triase

Telitian ini menunjukkan bahwa semua jenis pemeriksaan triase dapat meningkatkan efektivitas dari tes IVA (lihat Matriks 2) karena tampak bahwa pemeriksaan triase dapat meningkatkan nilai prediksi positif.

Hasil analisis efektivitas biaya yang dapat dilihat pada Matriks 3 untuk model kasus dalam kota menunjukkan bahwa triase dengan servikografi merupakan pemeriksaan yang paling efektif sekaligus dari segi efektivitas pemeriksaan maupun efektivitas biaya. Hal ini dapat dilihat dari nilai prediksi positif (PPV) yang paling tinggi (94%) dan rasio biaya/efektivitasnya (CE) yang paling rendah (3778 Rp/%PPV). Meskipun bila dilihat dari analisis biaya pemeriksaan tampak tes Pap mempunyai biaya yang paling rendah (Rp. 313.513,00). Pemeriksaan triase lain yang masih lebih efektif biaya dibandingkan rujukan langsung untuk kolposkopi (nilai prediksi positif 51%, rasio CE 6843 Rp/%PPV) adalah tes Pap, yang mempunyai nilai prediksi positif 82% dan rasio biaya/efektivitas (rasio CE) 7453 Rp/%PPV dan gabungan tes Pap+servikografi (nilai prediksi positif 86%, rasio CE 5169 Rp/%PPV).

Pemeriksaan lain yang kurang efektif biaya jika dibandingkan dengan kedua pemeriksaan tersebut yang secara otomatis pada tabel tertulis didominasi (*dominated*).

Untuk model kasus dari luar kota tampak bahwa penggunaan triase dengan servikografi juga menunjukkan efektivitas biaya yang paling baik (rasio CE 6702 Rp/%PPV). Meskipun dari segi analisis biaya tampak bahwa biaya tes Pap (Rp.611.113,00) lebih murah dari servikografi (Rp.630.002,00), namun dari segi efektivitas biaya rasio CE dari tes Pap lebih tinggi (7453Rp/%PPV). Begitu juga bila dilihat tampaknya biaya melakukan triase dengan tes lain selain tes Pap dan servikografi lebih tinggi dari biaya rujukan langsung untuk kolposkopi, namun ternyata dari segi efektivitas biaya, rasio CE untuk seluruh pemeriksaan triase masih lebih kecil dibandingkan rasio CE untuk rujukan langsung kolposkopi. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa melakukan pemeriksaan triase dengan semua jenis teknik yang diteliti akan lebih efektif biaya dibandingkan langsung merujuk tes IVA positif untuk pemeriksaan kolposkopi pada kondisi kasus berasal dari luar kota. Bila dilihat dari efektivitas pemeriksaan kasus yang langsung dirujuk dibandingkan kasus yang dilakukan pemeriksaan triase terlebih dahulu, di mana diketahui bahwa semua jenis pemeriksaan triase akan meningkatkan efektivitas dari tes IVA, maka secara sederhana dapat disimpulkan bahwa peningkatan efektivitas pemeriksaan triase pada kondisi di mana pasien berada jauh dari tempat rujukan akan memberikan manfaat yang lebih dari segi efektivitas biaya dibandingkan peningkatan biaya secara langsung dari pemeriksaan tersebut.

Upaya melakukan analisis efektivitas biaya pada penelitian ini meskipun hanya secara sederhana yaitu dengan sudut pandang dari biaya yang akan dikeluarkan oleh pasien, akan dapat bermanfaat dalam memberikan informasi sekaligus pilihan pada pasien untuk meningkatkan penerimaan pasien pada upaya yang disarankan oleh tenaga medis. Pada masa kini, diperlukan berbagai upaya meningkatkan komunikasi dengan pasien dengan tujuan membantu pasien menentukan pilihan. Pemberian informasi mengenai masalah biaya, merupakan salah satu hal penting bagi pasien di samping penjelasan mengenai kondisi atau penyakit yang dideritanya. Pada akhirnya diharapkan pasien akan dapat menganalisis semua informasi yang diberikan dan memutuskan pilihan yang terbaik sesuai kondisi yang sedang dialami/diderita dengan mempertimbangkan kondisi sosial dan ekonominya.

MATRIKS 2. Perbandingan efektivitas berbagai jenis Pemeriksaan Triase setelah Tes IVA dengan Baku Emas Pemeriksaan Kolposkopi-biopsi

Jenis Pemeriksaan (n = 130)	Hasil Positif n(%)	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Nilai Prediksi Positif (%)
Tes IVA	67 (51,5)	-	-	51,5
Tes Pap setelah tes IVA	33 (25,4)	40	90	82
Tes HPV setelah tes IVA	19 (14,6)	16	87	58
Servikografi setelah tes IVA*	36 (29,3)	56	97	94
Gabungan tes Pap dan tes HPV setelah tes IVA	45 (34,6)	49	81	73
Gabungan tes Pap dan servikografi setelah tes IVA*	57 (46,3)	80	87	86
Gabungan tes HPV dan servikografi setelah tes IVA*	46 (37,4)	59	84	78
Gabungan tes Pap, tes HPV dan servikografi setelah tes IVA*	64 (52)	80	76	77

* Untuk perhitungan pada pemeriksaan ini jumlah kasus (n) = 123 karena didapatkan 7 pemeriksaan servikografi yang tidak dapat dinilai (technically defective) sehingga dikeluarkan dari perhitungan.

MATRIKS 3. Analisis Efektivitas Biaya untuk Model Pasien Dalam Kota

STRATEGI	Biaya	Efektivitas	Rasio Biaya/Efektivitas (C/E)
KOLPOSKOPI	Rp. 349.000	51 %PPV	6,843 Rp/%PPV
TES HPV	Rp. 567.893	58 %PPV	9,791 Rp/%PPV
TES PAP+HPV	Rp. 661.450	73 %PPV	9,061 Rp/%PPV
PAP+HPV+SERV	Rp. 794.040	77 %PPV	10,312 Rp/%PPV
TES HPV+SERV	Rp. 702.366	78 %PPV	9,005 Rp/%PPV
TES PAP	Rp. 313.513	82 %PPV	3,823 Rp/%PPV
TES PAP+SERV	Rp. 444.502	86 %PPV	5,169 Rp/%PPV
SERVIKOGRAFI	Rp. 355.154	94 %PPV	3,778 Rp/%PPV

MATRIKS 4. Analisis Efektivitas Biaya untuk Model Pasien Luar Kota

STRATEGI	Biaya	Efektivitas	Rasio Biaya/Efektivitas (C/E)
KOLPOSKOPI	Rp. 829.000	51 % PPV	16,255 Rp/% PPV
TES HPV	Rp. 886.303	58 % PPV	15,281 Rp/% PPV
TES PAP+HPV	Rp. 1.014.250	73 % PPV	13,894 Rp/% PPV
PAP+HPV+SERVIKOGRAFI	Rp. 1.179.720	77 % PPV	15,321 Rp/% PPV
TES HPV+SERV	Rp. 1.036.734	78 % PPV	13,291.5 Rp/% PPV
TES PAP	Rp. 611.113	82 % PPV	7,453 Rp/% PPV
TES PAP+SERV	Rp. 1.177.120	86 % PPV	13,687 Rp/% PPV
SERVIKOGRAFI	Rp. 630.002	94 % PPV	6,702 Rp/% PPV

MATRIKS 5. Persiapan Fasilitas Kesehatan Dan Sumber Daya Manusianya Untuk Program Pencegahan Kanker Serviks Di Indonesia

	Pelayanan primer (pemeriksaan skrining)	Rujukan Tahap Pertama (pemeriksaan triase)	Rujukan Tahap Kedua (diagnostik dan terapi)
Tenaga medis	Perawat, Bidan, dan Dokter umum terlatih	Perawat, Bidan, dan Dokter umum terlatih	*Dokter spesialis Obstetri dan Ginekologi **Dokter spesialis Patologi Anatomi
Fasilitas kesehatan	Posyandu, Bidan Praktik Swasta, Rumah Bersalin, Puskesmas, Klinik, Dokter Praktik Swasta	Dokter praktik swasta, Klinik, Puskesmas, Rumah Sakit (swasta atau pemerintah)	Rumah Sakit (swasta atau pemerintah) Klinik Spesialis
Sarana dan prasarana	Meja ginekologi Set pemeriksaan ginekologi Kit tes IVA dan/atau Kit tes Pap	Kamar periksa ginekologi lengkap dengan: Kit tes Pap atau Kit tes HPV atau serviskop	*Kamar periksa ginekologi lengkap dengan: Kit tes Pap Kit tes HPV Kolposkop dan kit biopsi Kit Diatermi/Konisasi/Bedah Krio **Laboratorium untuk memproses: tes Pap, tes HPV dan histopatologi
Kompetensi yang harus dimiliki	Melakukan tes IVA atau Melakukan tes Pap	Melakukan tes Pap Melakukan tes HPV Melakukan servikografi	*Membaca servigram *Melakukan kolposkopi-biopsi *Melakukan terapi lesi prakanker **Pembacaan hasil tes HPV, sitologi dan patologi

KESIMPULAN

- 1) Pemeriksaan triase dengan tes Pap, tes HPV, dan servikografi serta gabungan pemeriksaan tersebut ternyata dapat meningkatkan efektivitas pemeriksaan tes IVA sebagai teknik untuk deteksi lesi prakanker serviks karena dapat meningkatkan nilai prediksi positif dari pemeriksaan tes IVA.
- 2) Servikografi merupakan pemeriksaan yang paling efektif sebagai pemeriksaan triase pada tes IVA positif karena dapat meningkatkan nilai prediksi positif paling tinggi.
- 3) Servikografi merupakan pemeriksaan triase pada tes IVA positif yang paling efektif biaya karena mempunyai rasio biaya/efektivitas yang paling kecil.
- 4) Melakukan pemeriksaan triase pada tes IVA positif dengan servikografi, tes Pap dan gabungan tes Pap+servikografi lebih efektif biaya dibandingkan langsung merujuk kasus dengan tes IVA positif untuk pemeriksaan kolposkopi.

SARAN

Telitian ini dapat digunakan sebagai salah satu dasar penyusunan Program Deteksi Dini Kanker Serviks Terpadu di Indonesia dengan uraian sebagai berikut.

- 1) Hasil analisis efektivitas biaya dapat digunakan untuk merancang sistem rujukan menggunakan teknik skrining kanker serviks yang paling sesuai dengan kondisi berbagai daerah di Indonesia sesuai ketersediaan sarana dan prasarana yang ada.
- 2) Untuk setiap daerah perlu dibuat analisis efektivitas biaya untuk program skrining kanker serviks yang disesuaikan dengan sarana yang ada setelah dilakukan analisis biaya sesuai kondisi daerah tersebut.
- 3) Perlu disusun bersama secara nasional sistem pelatihan untuk menyiapkan tenaga medis di semua tahapan mulai dari pelayanan primer, rujukan tahap pertama, serta rujukan tahap kedua seperti pada Matriks 5.
- 4) Sebagai daerah dengan prevalensi lesi prakanker yang relatif rendah dibandingkan negara berkembang lainnya, dalam menyusun program pencegahan kanker serviks dengan tes IVA pemeriksaan triase akan bermanfaat untuk menurunkan angka kejadian positif palsu dari tes IVA.
- 5) Penggunaan tes IVA sebagai pemeriksaan dasar untuk deteksi dini kanker serviks memungkinkan untuk dirancang suatu program skrining massal yang diorganisir berkala secara nasional, mengingat faktor keengganan seseorang untuk me-

meriksakan dirinya sendiri secara berkala merupakan salah satu faktor yang menghambat program pencegahan kanker serviks. Pemeriksaan triase dapat sekaligus dilakukan pada saat skrining massal, sehingga kemungkinan lepasnya kasus dari pengamatan lanjutan dapat dicegah.

RUJUKAN

1. World Health Organization. Cervical cancer screening in developing countries: Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO, 2002: 3-59
2. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI. Kanker di Indonesia tahun 1997: Data Histopatologi. Jakarta, 1997
3. Tim Penanggulangan Kanker Terpadu RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo/Kelompok Kerja Kanker FKUI bidang Registrasi Kanker. Jakarta, 1999
4. Franco EL, Franco ED, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164(7): 1017-25
5. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American cancer society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(1): 41-52
6. Herdman C, Sherris J, Bishop A. Planning appropriate cervical cancer prevention programs. 2nd Ed. USA: PATH, 2000; 1-89
7. The Centers for Disease Control and Prevention. Implementing recommendations for the early detection of breast and cervical cancer among low-income women. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2000; 49 (RR-2)
8. Sherrish J, Herdman C. Preventing cervical cancer in low-resource settings. *Outlook* 2000; 16(1): 1-8
9. Cain JM, Howett MK. Preventing cervical cancer. *Cancer* 2000; 288(5472): 1753-5
10. Wright Jr TC, Goldie SJ, Cain JM, Howett MK. Screening for cervical cancer. *Science Magazine* 2000; 290: 1651a
11. Clark J. Cervical cancer screening. *BMJ* 2003; 326: 770
12. Kitchener HC, Symonds P. Detection of cervical intraepithelial neoplasia in developing countries. *The Lancet* 1999; 353 (9156)
13. Coffey P, Arrossi S, Bradley J. Cervical cancer prevention: Issues in depth #4. Improving screening coverage rates of cervical cancer prevention programs: A focus on communities. ACCP. Seattle, December 2004
14. Gaffikin L, Blumenthal PD, Davis C, Brechin SJG. Workshop proceedings: Alternatives for cervical cancer screening and treatment in low-resource settings. *JHPIEGO Corporation*. 1997; 1-125
15. Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ* 1999; 318: 1244-5
16. Taylor RJ, Morrell SL, Mamoon HA, Wain GV. Effect of screening on cervical cancer incidence and mortality in New South Wales implied by influences of period of diagnosis and birth cohort. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 782-8

17. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E on Behalf of United Kingdom Association of Cancer Registries. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 1-5
18. Macgregor JE, Campbello MK, Mann EMF, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in North East Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994; 308: 1407-11
19. PAHO. Early detection: Trends in cervical cancer mortality in the Americas. *Bulletin of the Pan American Health Organization* 1996; 30(4)
20. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: Overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (4): 1099-104
21. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62
22. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 252-8
23. Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Current approaches to cervical-cancer screening. *N J Engl Med* 2001; 344(21): 1603-7
24. Nanda K, McCorry DC, Myers ER. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 132(10): 810-9
25. Barrat A. Making the most of Pap tests. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 774-5
26. ACCP. Cervical cancer prevention: Fact sheet. Pap smears: an important but imperfect screening method. *Path* 2002
27. Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening (review). *The Cochrane Library* 2004; Issue 4: 1-51
28. University of Zimbabwe and JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *The Lancet*. 1999; 353(9156)
29. Wright Jr TC. Cervical cancer screening using visualization techniques. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 66-71
30. Parashari A, Singh V, Sehgal A, Satyanarayana L, Sodhani P, Gupta MM. Low-cost technology for screening uterine cervical cancer. *Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78(8): 964-7
31. Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanathan T. Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. *Cancer* 1998; 83(10): 2150-6
32. ACCP. Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: A manual for managers. Seattle, 2004; 1-245
33. Fletcher RW, Fletcher SW. *Clinical Epidemiology-The Essentials*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 35-56
34. Gordis L. *Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004; 71-94
35. Browner SW, Newman TB, Cummings SR, Hulley SB. Designing a New Study: III. Diagnostic Tests. In: Hulley SB, Cummings SR. *Designing Clinical Research*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1988: 87-97
36. Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Boring JR. Diagnostic Testing. In: *Medical Epidemiology* 3rd ed. USA, Lange Medical Books/McGraw Hill, 2001: 77-90
37. Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME. A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic test as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2003; 12: 815-23
38. ACCP. Cervical cancer prevention: Fact sheet. Visual screening approaches: Promising alternative screening strategies. *PATH* 2002
39. Sankaranarayanan R, Gaffikin T, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2005; 89: S4-S12
40. Rebello G, Hallam N, Smart G, Farquharson D, McCafferty J. Human papillomavirus testing and the management of women with mildly abnormal cervical smears: an observational study. *BMJ*. 2001; 322: 893-4
41. Affiliation of The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human Papillomavirus Testing for Triage of Women With Cytologic Evidence of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions: Baseline Data From a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 397-402
42. Bergeron C, Jeannel D, Poveda JD, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *American College of Obstetricians and Gynecologist. Obstet Gynecol*. 2000; 95: 821-7
43. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M. Triage of women with atypical or low-grade cytological abnormalities of the cervix by HPV testing: Systematic review and metaanalysis*. *Cochrane Gynecological Cancer Collaborative Review Group*
44. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P. Cross sectional study of conventional cervical smear; monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003; 326: 733-7
45. Solomon D. Role of triage testing in cervical cancer screening. *J Natl Inst Monogr* 2003; 31: 97-101
46. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281: 1605-10
47. Lin HP, Huang YY, Wu HY, Kao JT. Method for testing for human papillomavirus infection in patients with cervical intraepithelial disease. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1): 366-8
48. Nuovo J, Melnikow J, Howell LP. New test for cervical cancer screening. *Am Fam Physician* 2001; 64(5): 780-6
49. Cronjé HS, Parham GP, Cooreman BF, de Beer A, Divall P, Bam RH. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia in a developing country. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 395-400
50. Ferris DG, Schiffman M, Litaker MS. Cervicography for triage of women with mildly abnormal cervical cytology results. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4)

51. Autier P, Coibion M, De Sutter P, Wayemberg M. Cytology alone versus cytology and cervicography for cervical cancer screening: A randomized study. *Obstet Gynecol* 1999; 93(3): 353-8
52. Denny L, Kuhn L, Risi L. Two-stage cervical cancer screening : An alternative for resource-poor settings. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(2): 383-8.
53. Elfgrén K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of Cervical Human Papillomavirus Infections. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 561-7
54. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J med.* 1999; 341: 1633-8
55. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: A 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 46-52
56. Schlecht NF, Platt RW, Negassa A. Modeling the time dependence of the association between human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 878-86
57. Schiller CL, Nickolov AG, Kaul KL. High-risk human papillomavirus detection. *Am J Clin Pathol* 2004; 121(4): 537-45
58. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286(24): 3106-14
59. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Institute* 2003; 95(17): 1336-43
60. Franco EL. Primary Screening of cervical cancer with Human Papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monographs.* 2003; 31: 89-96
61. Rebello G, Hallam N, Smart G, Farquharson D, McCafferty J. Human papillomavirus testing and the management of women with mildly abnormal cervical smears: an observational study. *BMJ.* 2001; 322: 893-4
62. Paraskeva E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *American College of Obstetricians and Gynecologist. Obstet Gynecol* 2001; 98: 833-6
63. Malloy C, Sherris J, Herdman C. HPV DNA testing: Technical and programmatic issues for cervical cancer prevention in low-resource settings
64. Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(4)
65. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human Papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 818-25
66. Koss LG, Schiffman M, Herrero R, Bratti C. Letters: Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. *JAMA* 2000; 283(19): 2525-6
67. Kjellberg L, Wiklund F, Sjöberg I. A population-based study of Human Papillomavirus deoxyribonucleic acid testing for predicting cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(6): 1497-502
68. Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Paraskeva E, Arbyn M. HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of uterine cervix (Protocol). *The Cochrane Database of systematic reviews* 2003; Issue 4: 1-9
69. Hart KW, Williams OM, Thelwell N. Novel method for detection, typing, and quantification of human papillomavirus in clinical samples. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (9): 3204-12
70. Poljak M, Brencic A, Seme K, Vince A, Marin AJ. Comparative evaluation of first- and second-generation digene hybrid capture assays for detection of Human Papillomavirus associated with high or intermediate risk for cervical cancer. *J Clin Microbiol.* 1999; 37(3): 796-7
71. ACCP. Path 2000; 1-27 Lin HP, Huang YY, Wu HY, Kao JT. Method for testing for human papillomavirus infection in patients with cervical intraepithelial disease. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1): 366-8
72. Liaw KL, Glass AG, Manos MM. Detection of Human Papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 954-60
73. Petiti DB. Advanced Cost-Effectiveness Analysis. In: *Meta-analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine. Monographs in Epidemiology and Biostatistics*; 24. Petiti DB. Oxford, Oxford University Press 1994; 69-175
74. Sankaranarayanan R. Performance of visual inspection after acetic acid application (VIA) in the detection of cervical cancer precursors. *Cancer* 1998, 83: 2150-6
75. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual Inspection with Acetic Acid for Cervical Cancer Screening: Test Qualities in a Primary-Care Setting. *Lancet* 1999, 353: 869-73
76. Hanafi I. Efektivitas Pemeriksaan Inspeksi Visual dengan Asam Asetat oleh Bidan sebagai Upaya Mendeteksi Lesi Prakanker Serviks. Tesis. Jakarta, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2002
77. Nuranna L. Penanggulangan Kanker Serviks yang Sahih dan Andal dengan Model Proaktif-VO (Proaktif, Koordinatif dengan skrining IVA dan terapi Krio). Disertasi. Jakarta, Universitas Indonesia 2005