

Efektivitas Tes Pap pada Tes IVA Positif sebagai Usaha Penapisan Dua Tahap dalam Skrining Kanker Serviks

N.L. AGUSDIN
D. OCVIYANTI
E.M. MOEGNI
F. KUSUMA

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

Tujuan: Mengetahui efektivitas (sensitivitas dan spesifisitas) tes pap pada tes IVA positif sebagai usaha penapisan dua tahap dalam skrining kanker serviks.

Bahan dan cara kerja: Uji diagnostik dengan baku emas histopatologi. Merupakan studi deskriptif, desain penelitian potong lintang. Populasi penelitian adalah wanita seksual aktif berusia 25 - 45 tahun, dengan kriteria eksklusi: (1) penampakan serviks mencurigai suatu keganasan atau memperlihatkan infeksi; (2) pada pemeriksaan tidak dapat dikenali daerah SSK; (3) dan sudah menjalani pengobatan atau tindakan pada serviks atau rahim. Dalam kurun waktu bulan Oktober 2004 hingga Maret 2005 dilakukan tes IVA di puskesmas/balikesmas oleh bidan yang telah mendapatkan pelatihan IVA. Wanita dengan tes IVA positif dilakukan pemeriksaan lebih lanjut di poliklinik kolposkopi Departemen Obstetri Ginekologi FKUI-RSCM yakni tes pap dan kolposkopi, serta biopsi bila ditemukan lesi. Pengolahan dan pembacaan sediaan pap dan biopsi dilakukan di laboratorium Sitologi dan Patologi Obstetri dan Ginekologi FKUI RSCM.

Hasil: Telah dilakukan pemeriksaan IVA terhadap 1156 wanita, 1 orang tidak dimasukkan ke dalam sampel penelitian karena secara makroskopik didiagnosis sebagai kanker serviks stadium IIA. Dari 1155 didapatkan IVA negatif 1057 sampel dan IVA positif 98 sampel. Angka positif palsu tes IVA yang dilakukan Bidan sebesar 50%. Sensitivitas pemeriksaan serial dua tahap IVA-Pap berdasarkan histopatologi yang dikelompokkan atas ada/tidaknya lesi intraepitel skuamosa (LIS) adalah 22,45% dan 8,16%, dan spesifisitasnya adalah 93,88% dan 100%. Sedangkan bila hasil histopatologi dikelompokkan atas ada/tidaknya lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi (LISDT) maka sensitivitasnya adalah 50% dan 25% dan spesifisitasnya adalah 87,23% dan 96,81%. Faktor-faktor risiko yang mempunyai hubungan bermakna dengan temuan lesi prakanker serviks (histopatologi LISDR/LISDT) pada penelitian ini adalah adalah usia saat hubungan seks pertama kali di bawah 20 tahun, menikah lebih dari 1 kali, pengguna kontrasepsi pil, keputihan, merokok, dan wanita PSK.

Kesimpulan: Efektivitas pemeriksaan serial dua tahap IVA-Pap lebih baik daripada pemeriksaan satu tahap, dalam hal spesifisitas dan menurunnya angka positif palsu. Rendahnya sensitivitas tes pap pada kasus IVA positif perlu penelitian lebih lanjut, salah satu kemungkinan adalah karena semua lesi pada penelitian ini adalah lesi-lesi kecil (< 10% area SSK), yang mengakibatkan tingginya angka negatif palsu tes pap. Spesifisitas pemeriksaan dua tahap IVA-Pap sangat baik, sehingga bila sensitivitas pemeriksaan serial ini diperbaiki maka dapat digunakan sebagai alternatif penyaring kasus-kasus lesi prakanker yang akan dikirim/dirujuk untuk tindak lanjut.

[Maj Obstet Ginekol Indone 2006; 30-3: 164-74]

Kata kunci: tes IVA (Inspeksi Visual dengan Asam Asetat), tes pap, histopatologi, efektivitas, sensitivitas, spesifisitas.

Objective: The purpose of this study to investigate the effectiveness (sensitivity and spesivicity) of Papanicolaou Test (Pap Test) on Visual Inspection with Acetic acid Test (VIA Test) positive women as an effort of double phase serial cervical cancer screening.

Material and methods: Histopathological diagnostic test as a gold standar were used in this study. It is designed as a cross sectional descriptive study. In which sexually active women, 25 - 45 years old in age, were taken as population sample. Those who had: (1) morphological features suggestive malignancy or infection in cervix; (2) Squamocolumnar junction can't be identified; (3) had previously undergone a cervix or uterine medication on treatment, were excluded from sample. A number of VIA test have been conducted in primary health care base by skill-trained midwives, in term of October 2004 through March 2005. Women that show positive result on VIA test were assigned to have advanced examination; Pap test and colposcopy and biopsy (if a lesion is found) were performed at the Colposcopy Clinic, Department of Obstetrics and Gynecology Cipto Mangunkusumo National Referral Hospital-Faculty of Medicine University of Indonesia. While the smears and description of Pap test and biopsy slides were done at Cytopatology laboratory on the same hospital.

Results: Approximately 1156 IVA test were performed, with 1 woman excluded for previously diagnosed as stage IIA cervical cancer. A total of 1057 sample shown negative results, while 98 rest were positive. The false positive rate done by midwives were 50%. Sensitivity rate for double phase serial test (VIA - Pap test) classified whether Squamous Intraepithelial Lesions (SIL) is identified 22,45% and 8,16%, while spesivicity show 93,88% and 100% in number. But then if High Grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) is used a classification, the sensitivity rate increase to 50% and 25%, while 87,23% and 96,81% in spesivicity. Risk factors which are significantly related with the findings of pre-cancerous lesions in this study are (1) being under 20 years old in age when first time having sexual intercourse; (2) not being single in marriage; (3) being a user of contraceptive pills; (4) smoking; (5) having leukorhea; (6) having sexual intercourse commercial workers as a job.

Conclusions: Effectiveness of double-phase serial (pap test on VIA positive test result) examination is found to be better than one serial, in matter of spesivicity and lower false positive rate. The low rate of sensitivity on Pap test on VIA positive test result need to be further investigated. One of possible reason is because all these lesions on this study is a small one (smaller than 10% SSK area), which results in high rate false-negative Pap test. In the other hand spesivicity of double-phase serial exams is excellent, so that if the sensitivity of this exam can be increase, then it can be used as an alternative screening for pre-cancerous lesions which need to be referred or treated further.

[Indones J Obstet Gynecol 2006; 30-3: 164-74]

Keywords: visual Inspection with Acetic acid test (VIA test), Pap test, histopathology, effectivity, sensitivity, spesivicity.

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan salah satu kanker ter- sering yang dialami wanita di dunia.¹ Diperkirakan terdapat 440.000 kasus baru setiap tahunnya dan sekitar 80% terjadi di negara berkembang.^{2,3} Negara- negara di Asia Tenggara, Asia Selatan, sub-Sahara Afrika, dan Amerika Latin, tercatat sebagai negara dengan prevalensi kanker serviks yang tinggi.^{4,5,6} Contohnya di India, kasus baru kanker serviks setiap tahunnya adalah 90.000,⁷ sementara di Zim- babwe antara tahun 1990-1992 insidens kanker serviks mencapai 47.6 per 100.000.⁵ Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta pada tahun 1998 dilaporkan 39,5% penderita kanker adalah kanker serviks.⁸ Di negara industri maju kanker serviks relatif lebih jarang, dibandingkan dengan kejadian kanker payudara, paru-paru, kolon, rek- tum, dan prostat.³

Perbedaan yang sangat jelas antara negara ber- kembang dengan negara maju ini adalah karena adanya skrining kanker serviks yang telah dilak- sanakan secara luas di negara maju tersebut.^{9,5} Sekitar 50% wanita di negara maju telah menjalani tes pap paling sedikit 1 kali dalam periode 5 tahun, namun di negara berkembang hanya 5% wanita. Di beberapa negara seperti Amerika, Kanada, dan hampir seluruh negara di Eropa, 85% wanitanya telah menjalani Tes pap paling sedikit satu kali.^{2,3} Skrining kanker serviks telah menurunkan insidens kanker serviks yang invasif.^{3,9,10} Penurunan insi- dens ini sangat berkaitan dengan jumlah populasi yang menjalani skrining dan jangka waktu antara dua skrining (skrining interval).⁴ Pada populasi dengan cakupan skrining yang luas, insidens kanker serviks turun sampai 70 - 90%, sementara pada populasi yang tidak menjalani skrining, insidens kanker serviks terus berada pada kondisi awal se- perti saat skrining belum diberlakukan di negara maju.^{3,9}

Indonesia yang merupakan negara berkembang, telah diterapkan tes pap sebagai skrining kanker serviks namun seperti yang juga dialami oleh negara berkembang lainnya penerapan tes pap sebagai skrining kanker serviks masih mendapat berbagai kendala, antara lain luasnya wilayah, dan juga masih kurangnya tenaga ahli sitologi.⁷

Alternatif yang lebih sederhana serta mampu lak- sana dengan cakupan yang luas sehingga diharap- kan temuan lesi prakanker serviks lebih banyak adalah dengan tes IVA (Inspeksi Visualisasi Asam asetat).^{5,7} Pemeriksaan ini adalah pemeriksaan yang sensitif, namun spesifisitasnya rendah.^{7,11} Spesifisi- tas yang rendah berarti bahwa positif palsu tes IVA

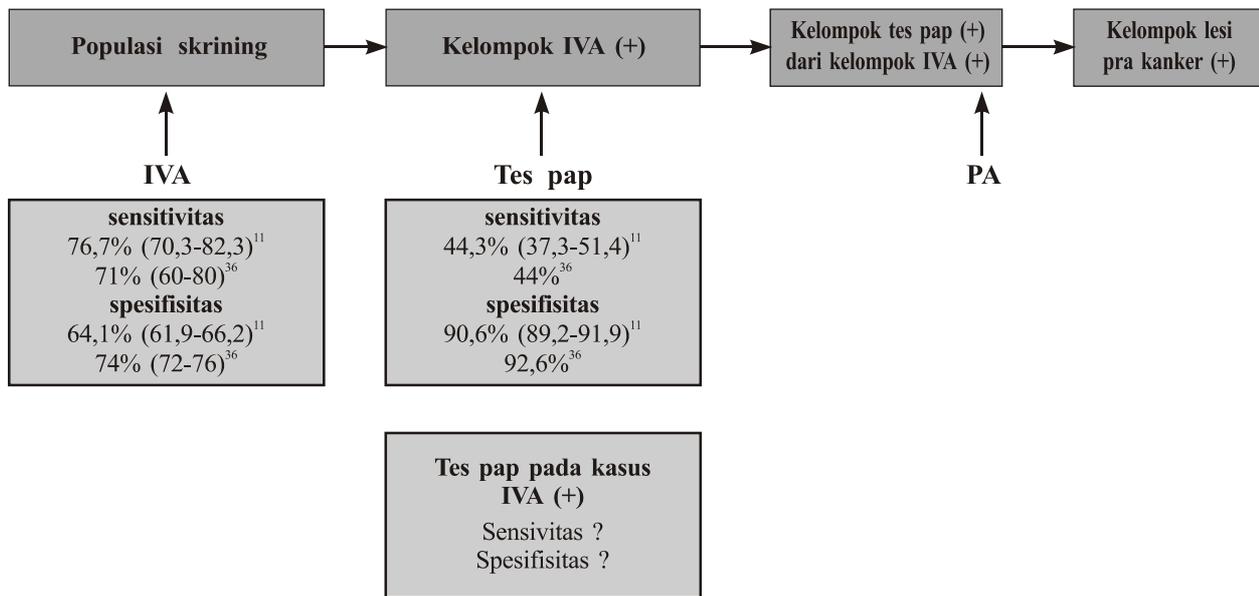
masih tinggi. Sebuah penelitian mendapati bahwa 40% pasien yang dirujuk untuk kolposkopi karena hasil IVA positif, ternyata hasil kolposkopinya nor- mal.¹² Ini berarti masih banyak pasien dengan hasil IVA positif yang kemudian harus menjalani peme- riksaan lebih lanjut di mana sebenarnya pasien ter- sebut tidak perlu menjalani pemeriksaan tersebut atau tidak perlu mengeluarkan biaya lebih apabila spesifisitas tes IVA ditingkatkan.

Upaya untuk meningkatkan spesifisitas IVA da- lam skrining lesi prakanker adalah dengan melak- ukan penapisan dua tahap. Penapisan tahap kedua setelah didapatkan hasil IVA yang positif, dapat menggunakan berbagai cara, seperti dengan tes pap, dengan Servikografi, maupun dengan tes DNA HPV.^{5,13} Dengan penapisan dua tahap ini, diharap- kan spesifisitas IVA dapat lebih baik.

Seperti yang sudah disinggung di atas bahwa Tes pap dapat dijadikan pemeriksaan tahap kedua da- lam upaya meningkatkan spesifisitas tes IVA dalam skrining lesi prakanker serviks. Saat ini telah di- kembangkan metode tes pap yang baru yang di- kenal dengan *Thin prep pap test*.^{14,15} Latar bela- kang dikembangkannya metode ini adalah karena tes pap konvensional memiliki negatif palsu ber- kisar antara 6 - 55% dan meningkat jika pembuatan *slide* atau sediaan tidak baik.^{16,17,18} Dengan meng- gunakan *Thin Prep* kualitas spesimen yang dihasil- kan lebih baik jika dibandingkan dengan preparat tes pap konvensional.^{19,20,21,22} *Thin Prep* mening- katkan kualitas spesimen dengan cara mengurangi darah, mukus, inflamasi, dan artifak lainnya yang dapat mengganggu pembacaan sediaan. Karena kua- litas spesimen yang dihasilkan lebih baik, maka *Thin Prep* lebih efektif juga dalam mendeteksi lesi intraepitelial skuamosa derajat rendah dan juga lesi-lesi yang lebih berat pada berbagai populasi pasien dibandingkan dengan Tes pap konvensio- nal.^{16,20,22} *Thin prep pap test* meningkatkan deteksi lesi prakanker 65% pada populasi skrining dan 6% pada populasi risiko tinggi jika dibandingkan de- ngan Tes pap konvensional.¹⁶

Tes IVA dengan kelebihanannya yang mudah untuk dilakukan, murah, dan mempunyai sensitivitas yang tinggi, namun memiliki positif palsu yang tinggi, apabila dikombinasikan dengan tes pap di mana sensitivitas dan spesifisitasnya cukup baik maka di- harapkan sistem skrining dua tahap ini dapat diber- lakukan sebagai sistem skrining kanker serviks di Indonesia.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas tes pap pada tes IVA positif sebagai usaha penapisan dua tahap dalam skrining kanker serviks.

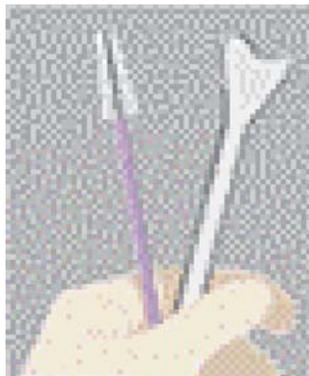


BAHAN DAN CARA KERJA

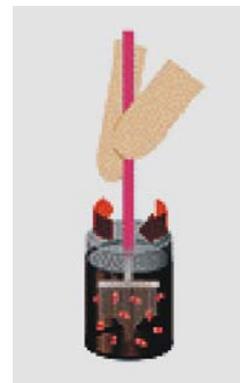
Penelitian ini merupakan suatu uji diagnostik dengan studi deskriptif menggunakan desain penelitian potong lintang (*cross sectional*) untuk meneliti efektivitas IVA dan Tes pap (konvensional dan metode *Thin Prep*) sebagai penapisan dua tahap.

Populasi penelitian adalah wanita yang sudah pernah melakukan hubungan seksual, dengan kriteria Inklusi: berusia 25 - 45 tahun, bersedia ikut serta dalam penelitian dengan *menandatangani informed consent*. Sedangkan kriteria eksklusi adalah sebagai berikut: penampakan serviks mencurigai suatu keganasan atau memperlihatkan infeksi, pada pemeriksaan tidak dapat dikenali daerah SSK, sudah menjalani pengobatan atau tindakan pada serviks.

Dalam kurun waktu bulan Oktober 2004 hingga Maret 2005 dilakukan tes IVA di puskesmas/balkesmas oleh bidan yang telah mendapatkan pelatihan IVA. Wanita dengan tes IVA positif dilakukan pemeriksaan lebih lanjut di poliklinik kolposkopi Departemen Obstetri Ginekologi FKUI-RSCM yakni tes pap dan kolposkopi, serta biopsi bila ditemukan lesi. Pengolahan dan pembacaan sediaan pap dan biopsi dilakukan di laboratorium Sitologi dan Patologi Obstetri dan Ginekologi FKUI RSCM. Tes pap, kolposkopi, dan biopsi dilakukan oleh seorang ahli obstetri dan ginekologi sesuai dengan prosedur standar yang telah ditetapkan pada penelitian ini. Alat baru yang digunakan adalah *Thin prep pap test*. Prosedur pengambilan bahan dan pemrosesan sehingga menjadi sebuah sediaan yang dapat dibaca adalah sesuai langkah-langkah sebagai berikut:



1. Pengambilan sampel ginekologik dengan menggunakan *broom type* atau *cytobrush/spatula* pada daerah serviks.



2. Sampel yang telah diambil dicelupkan ke dalam *Thin Prep vial* yang berisi transpor media *Pre-servCyt*.



3. Sampel ditutup, diberi label, dan dikirim ke laboratorium untuk pembuatan *slide*.



4. Di laboratorium vial tersebut diletakkan ke dalam prosesor *Thin Prep 2000*. Pertama-tama, sebuah dispersi yang lembut membuang darah, mukus, dan debris non diagnostik. Suatu pulsasi tekanan negatif yang berasal dari kotak cairan yang disebut *Filter TransCyt* menghasilkan materi selular diagnostik yang sangat tipis. Prosesor *Thin Prep 2000* secara konstan memonitor kecepatan aliran pada *Filter TransCyt* selama proses pengumpulan, hal ini untuk mencegah penampakan selular nantinya menjadi terlalu jarang ataupun terlalu tebal. Setelah proses ini materi selular tersebut dipindahkan ke kaca *slide* dan difiksasi.
5. *Slide-slide* hasil *Thin Prep* diwarnai dan dievaluasi oleh ahli laboratorium sitologi menggunakan kriteria yang sama dengan tes pap konvensional.

Data diolah dengan menggunakan komputer program SPSS 12. Dihitung sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, rasio kemungkinan positif, serta rasio kemungkinan negatif.

HASIL

Telah dilakukan tes IVA terhadap 1156 wanita. Satu orang tidak dimasukkan ke dalam sampel penelitian karena secara makroskopik didiagnosis sebagai kanker serviks stadium IIA (hasil biopsi menunjukkan: karsinoma sel skuamosa). Dari 1155 didapatkan IVA negatif 1057 sampel dan IVA positif 98. Secara *systematic random sampling* diperoleh 22 sampel dari 1155 sampel dikirim ke poliklinik kolposkopi Departemen Obstetri dan Ginekologi RSCM untuk dilakukan tes pap dan kolposkopi. Seluruh sampel yang tes IVA-nya negatif (22), ternyata tes pap juga negatif dan pemeriksaan kolposkopinya normal. Semua sampel dengan IVA positif (98) dikirim ke poliklinik kolposkopi Departemen Obstetri Ginekologi FKUI-RSCM untuk dilakukan tes pap dan pemeriksaan kolposkopi, bila ditemukan lesi, dilakukan biopsi.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	Kelompok	N	%
Umur	25 - 30 tahun	237	20,5
	31 - 35 tahun	222	19,2
	36 - 40 tahun	282	24,4
	41 - 45 tahun	413	35,8
Pendidikan	Tidak sekolah	14	1,2
	SD	42	3,6
	SMP	148	12,8
	SMA	739	64,0
	Perguruan Tinggi	212	18,4
Pekerjaan	Ibu rumah tangga	909	78,7
	Pegawai Negeri	74	6,4
	Swasta	145	12,6
	Pekerja seksual	27	2,3
	Usia saat hubungan seks pertama	< 20 tahun	168
Usia menikah	< 20 tahun	165	14,3
	≥ 20 tahun	990	85,7
Usia/lamanya telah berhubungan seks	< 5 tahun	98	8,5
	5 - 10 tahun	261	22,6
	11 - 15 tahun	262	22,7
	16 - 20 tahun	286	24,8
	21 - 25 tahun	195	16,9
Jumlah kawin	25 - 30 tahun	53	4,6
	1	1127	97,6
	2	24	2,1
	3	4	,3
Paritas	Nulipara	68	5,9
	Primipara	219	19,0
	Multipara	868	75,2
KB	Tidak	394	34,1
	Pil	123	10,6
	Suntik/susuk	217	18,8
	IUD	329	28,5
	Sterilisasi	86	7,4
	Kondom	6	,5
	Keputihan	Ya	200
Rokok	Tidak	955	82,7
	Ya	46	4,0
	Tidak	1109	96,0
Total		1155	100,0

Karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Terlihat pada tabel rentang usia populasi terbanyak yang datang ke tempat pemeriksaan adalah wanita yang berusia 41 - 45 tahun, Ibu rumah tangga, dan pendidikan pada umumnya setingkat SMA. Sampel yang menikah pada usia di bawah 20 tahun relatif sedikit (14,5%), begitu pula dengan yang mempunyai kebiasaan merokok hanya 4% dari total sampel.

Sampel yang dilakukan tes pap, juga dilakukan kolposkopi untuk mendeteksi apakah terdapat lesi pada serviks. Biopsi dilakukan pada kasus-kasus yang mencurigakan. Tabel 2 menggambarkan hubungan faktor-faktor yang ada pada sampel penelitian dengan hasil histopatologi.

Terdapat hubungan yang bermakna hasil histopatologi positif dengan hubungan seks pertama kali pada usia di bawah 20 tahun dan menikah di bawah usia 20 tahun. Hubungan yang bermakna juga didapatkan pada wanita pekerja seksual, riwayat keputihan, pemakaian kontrasepsi pil, dan kebiasaan merokok.

Berdasarkan data pada kolom rasio prevalens (p OR) tampak faktor-faktor yang secara statistik bermakna tersebut yang mempunyai nilai p OR lebih dari 1 adalah hubungan seks di bawah usia 20 tahun, dan menikah pada usia di bawah 20 tahun. Nilai OR pada kelompok PSK, pada kelompok yang menggunakan KB pil, serta yang mengalami keputihan, dan mempunyai kebiasaan merokok lebih dari satu. Nilai IK 95% seluruh kelompok yang disebutkan di atas tidak ada yang meliputi angka satu, maka dapat disimpulkan bahwa faktor-faktor tersebut merupakan faktor risiko untuk didapatkannya hasil histopatologi positif terdapat lesi prakanker serviks, dengan kata lain faktor-faktor tersebut merupakan faktor risiko untuk terjadinya lesi prakanker serviks.

Hubungan Antara Hasil Tes Pap dengan Histopatologi

Setelah dilakukan tes pap, dilakukan pemeriksaan kolposkopi pada semua sampel tersebut. Sebanyak 44 sampel hasil kolposkopinya normal, sedangkan 54 sampel hasil pemeriksaan kolposkopinya menunjukkan abnormalitas (49 LDR, dan 5 LDT).

Tabel 2. Faktor-faktor yang berhubungan dengan lesi pra-kanker serviks

		Histopatologi				p	OR	IK 95
		positif		negatif				
		n	%	n	%			
Usia	25 - 30 tahun	15	6,3	222	93,7			
	31 - 35 tahun	13	5,9	209	94,1	0,832	0,92	0,43 - 1,98
	36 - 40 tahun	7	2,5	275	97,5	0,036	0,38	0,15 - 0,94
	41 - 45 tahun	9	2,2	404	97,8	0,010	0,33	0,14 - 0,77
Pendidikan	Rendah	8	14,3	48	85,7			
	Menengah	35	3,9	852	96,1	0,001	0,25	0,11 - 0,56
	Tinggi	1	0,5	211	99,5	0,001	0,03	0,00 - 0,23
Pekerjaan	PSK*	7	25,9	20	74,1	<0,001	10,32	4,11 - 25,92
	non PSK	37	3,3	1091	96,7			
Hubungan pertama	< 20 tahun*	20	11,9	148	88,1	<0,001	5,42	2,92 - 10,05
	≥ 20 tahun	24	2,4	963	97,6			
Usia kawin	< 20 tahun*	18	10,9	147	89,1	<0,001	4,54	2,43 - 8,48
	≥ 20 tahun	26	2,6	964	97,4			
Menikah	1	42	3,7	1085	96,3			
	≥ 2	2	7,1	26	92,9	0,360	1,99	0,46 - 8,65
Riwayat seks	< 5 tahun	1	1,0	97	99,0			
	5 - 10 tahun	12	4,6	249	95,4	0,141	4,67	0,60 - 36,42
	11 - 15 tahun	13	5,0	249	95,0	0,120	5,06	0,65 - 39,22
	16 - 20 tahun	11	3,8	275	96,2	0,197	3,88	0,49 - 30,44
	21 - 25 tahun	3	1,5	192	98,5	0,720	1,52	0,16 - 14,76
	26 - 30 tahun	4	7,5	49	92,5	0,067	7,92	0,86 - 72,74
Paritas	Nulipara	2	2,9	66	97,1			
	Primipara	9	4,1	210	95,9	0,663	1,41	0,30 - 6,71
	Multipara	33	3,8	835	96,2	0,720	1,30	0,31 - 5,55
Jenis KB	Non pil	15	2,4	623	97,6			
	Tidak	18	4,6	376	95,4	0,053	1,99	0,99 - 3,99
	Pil*	11	8,9	112	91,1	0,001	4,08	1,83 - 9,11
Keputihan	Ya*	31	15,5	169	84,5	<0,001	13,29	6,82 - 25,92
	Tidak	13	1,4	942	98,6			
Rokok	Ya*	11	23,9	35	76,1	<0,001	10,25	4,79 - 21,92
	Tidak	33	3,0	1076	97,0			

*bermakna

Lima puluh empat sampel tersebut seluruhnya dilakukan biopsi dan pemeriksaan histopatologi. Dari 98 sampel yang dilakukan tes pap, didapatkan 4 hasil LISDT (2 kasus NIS 2, dan 2 kasus NIS 3). Hasil tes pap yang terbanyak adalah negatif (77 kasus; 78,6%). Hasil negatif ini sebagian besar benar negatif (52 kasus; 53,1%) dan 25 kasus (25,5%) dengan gambaran reaksi peradangan.

Tabel 3. Sebaran hasil tes pap konvensional pada sampel IVA positif

Hasil Pap	Frekuensi	Persentase (%)
Negatif	77	78,6
ASCUS	7	7,1
LISDR	10	10,2
LISDT	4	4,0
Total	98	100,0

Tabel 4. Sebaran hasil tes pap *thin prep* pada sampel IVA positif

Hasil Thin prep	Frekuensi	Persentase (%)
Negatif	85	94,44
ASCUS	2	2,22
LISDR	3	3,33
Total	90	100,0

Sebaran hasil histopatologi dapat dilihat pada Tabel 5. Kelompok kasus dengan hasil kolposkopi normal tetap dimasukkan ke dalam tabel ini pada kelompok hasil histopatologi negatif.

Tabel 5. Sebaran hasil histopatologi pada sampel dengan IVA positif

Histopatologi	Frekuensi	Persentase (%)
Negatif	49	50,0
LDR	45	45,9
LDT	4	4,1
Total	98	100,0

Berdasarkan tabel di atas terlihat bahwa hanya 50% (49 kasus) dari populasi IVA positif yang mengalami displasia.

Hubungan antara hasil pemeriksaan sitologi yang dikelompokkan menjadi normal dan adanya LIS dihubungkan dengan hasil histopatologi yang dikelompokkan atas ada/tidaknya LIS dapat dilihat pada Tabel 6 dan 7 berikut ini:

Tabel 6. Hubungan antara tes pap konvensional dengan histopatologi

Tes pap	Histopatologi			Total
	LIS	Normal	Total	
Total	LIS	11	3	14
	Normal	38	46	84
Total		49	49	98

Sensitivitas : 22,45% (IK 95% : 18,98% - 25,92%)
 Spesifisitas : 93,88% (IK 95% : 92,77% - 94,99%)
 Nilai duga positif : 78,57%
 Nilai duga negatif : 54,76%
 Rasio kemungkinan positif : 3,67
 Rasio kemungkinan negatif : 0,83

Tabel 7. Hubungan antara *Thin prep pap test* dengan histopatologi

Tes pap	Histopatologi			Total
	LIS	Normal	Total	
Total	LIS	2	1	3
	Normal	42	45	87
Total		44	46	90

Sensitivitas : 4,55% (IK 95% : 4,01% - 5,93%)
 Spesifisitas : 97,83% (IK 95% : 94,16% - 98,00%)
 Nilai duga positif : 66,67%
 Nilai duga negatif : 51,73%
 Rasio kemungkinan positif : 2,10
 Rasio kemungkinan negatif : 0,98

Tabel 8. Hubungan antara tes pap (LISDT) dengan histopatologi

Tes pap	Histopatologi			Total
	LISDT	Normal-LISDR	Total	
Total	LISDT	4	0	4
	Normal-LISDR	45	49	94
Total		49	49	98

Sensitivitas : 8,16% (IK 95% : 6,72% - 9,60%)
 Spesifisitas : 100% (IK 95% : 100%)
 Nilai duga positif : 100%
 Nilai duga negatif : 52,13%
 Rasio kemungkinan positif : ~
 Rasio kemungkinan negatif : 0,92

Tabel 9 dan Tabel 10 berikut merupakan tabel hubungan hasil tes pap pada kasus IVA positif terhadap histopatologi yang dikelompokkan menjadi ada/tidak adanya LISDT.

Tabel 9. Hubungan antara tes pap dengan histopatologi (LISDT)

Tes pap	Histopatologi			Total
	LIS	Normal-LISDR	Total	
Total	LIS	2	12	14
	Normal	2	82	84
Total		4	94	98

Sensitivitas	: 50% (IK 95% : 45,10% - 54,90%)
Spesifisitas	: 87,23% (IK 95% : 84,73% - 89,73%)
Nilai duga positif	: 14,29%
Nilai duga negatif	: 97,62%
Rasio kemungkinan positif	: 3,92
Rasio kemungkinan negatif	: 0,57

Tabel 10. Hubungan antara tes pap (LISDT) dengan histopatologi (LISDT)

Tes pap	LISDT normal-LISDR	Histopatologi		
		LISDT	Normal-LISDR	Total
		1	3	4
		3	91	94
Total		4	94	98

Sensitivitas	: 25% (IK 95% : 21,33% - 28,68%)
Spesifisitas	: 96,81% (IK 95% : 90,51% - 96,87%)
Nilai duga positif	: 25%
Nilai duga negatif	: 96,81%
Rasio kemungkinan positif	: 7,84
Rasio kemungkinan negatif	: 0,77

Sensitivitas tes pap pada kasus IVA positif terhadap histopatologi yang dikelompokkan atas ada/tidaknya LISDT lebih baik bila dibandingkan dengan histopatologi yang dikelompokkan atas ada/tidaknya LIS. Spesifisitas tidak jauh berbeda jika dibandingkan dengan spesifisitas pemeriksaan serial IVA-pap terhadap histopatologi yang dikelompokkan atas ada/tidaknya LIS.

DISKUSI

Karakteristik Sampel Penelitian

Sampel penelitian dikelompokkan atas faktor-faktor yang mungkin berhubungan dengan lesi prakanker serviks. Pada Tabel 4 dapat kita lihat kelompok tersebut dan hubungannya dengan ada/tidaknya lesi prakanker serviks. Dari beberapa faktor tersebut didapatkan bahwa pekerjaan sebagai pekerja seks (PSK), berhubungan seks pertama dan menikah pada usia di bawah 20 tahun, pemakaian KB pil, tidak KB, riwayat keputihan, serta kebiasaan merokok merupakan faktor-faktor yang secara bermakna berhubungan dengan ditemukannya lesi prakanker pada sampel penelitian ini. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil studi yang dilakukan oleh Rotkin, yang menyatakan bahwa menikah pada usia di bawah 20 tahun, berhubungan seks pertamakali pada usia di bawah 20 tahun, dan menikah 2 kali atau lebih, dan cerai atau pisah merupakan faktor yang signifikan mempengaruhi terjadinya kanker serviks.^{3,4} Sementara *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) menyimpulkan ada 11 faktor yang merupakan fak-

tor risiko terjadinya lesi prakanker serviks di antaranya multipatner seksual, wanita dengan infeksi HPV, kondiloma atau keduanya, merokok, dan sosial ekonomi rendah. Pada penelitian ini didapatkan pula kemaknaan hubungan antara timbulnya lesi prakanker serviks dengan kebiasaan merokok, dan pasangan seks multipatner (PSK atau yang menikah > 2 kali).

Sampel penelitian yang paling banyak datang untuk tes IVA adalah populasi pada kelompok usia 41 - 45 tahun (35,8%) selanjutnya kelompok usia 36 - 40 tahun (24,4%). WHO tahun 1992 melaporkan bahwa kanker serviks seringkali terjadi setelah usia 40 tahun dan lesi derajat tinggi pada umumnya dapat dideteksi sepuluh tahun sebelum terjadi kanker, di mana puncak usia terjadinya displasia pada 35 tahun.² Berdasarkan Tabel 2, dapat dilihat bahwa usia 41 - 45 tahun berhubungan bermakna dengan hasil IVA positif ($p = 0,014$) namun prevalens rasio Oddsnya < 1 sehingga tidak dapat disimpulkan bahwa usia 41 - 45 tahun tersebut merupakan faktor risiko IVA positif. Begitu pula halnya bila kita lihat pada Tabel 4, rentang usia 41 - 45 tahun dan rentang usia 36 - 40 tahun dihubungkan dengan hasil histopatologi juga didapatkan kemaknaan, namun prevalens rasio Oddsnya < 1 (0,33 IK 95% 0,14 - 0,77 dan 0,38 IK 95% 0,15 - 0,94), sehingga rentang usia 41 - 45 dan 36 - 40 tahun saja bukanlah faktor risiko ditemukannya lesi prakanker serviks. Kedua data di atas menunjukkan bahwa bila hanya berusia antara 36 - 45 tahun maka belum tentu populasi pada kelompok usia itu akan menderita lesi prakanker, faktor tersebut dipengaruhi oleh banyak faktor lainnya, juga ada faktor-faktor perancu lainnya.

Coppleson pada tulisannya menyebutkan bahwa paritas lebih dari 3 mengakibatkan naiknya frekuensi karsinoma serviks menjadi 3 kali, namun menurut ACOG dan Rotkin paritas lebih dari 3 bukan merupakan faktor risiko kanker serviks. Pada penelitian ini memang kelompok sampel terbanyak adalah multiparitas (75,2%) namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan hasil IVA positif maupun lesi prakanker (lihat Tabel 2 dan 4). Hal ini bersesuaian dengan laporan WHO 1992 dan hasil studi Rotkin.

Kelompok usia > 20 tahun saat menikah merupakan kelompok yang terbanyak pada sampel penelitian (990; 85,7%), sedangkan kelompok yang menikah di bawah usia 20 tahun sebanyak 165 (14,3%). Kelompok yang menikah di bawah usia 20 tahun mempunyai hubungan yang bermakna dengan temuan IVA positif dan mempunyai hubungan yang bermakna pula dengan lesi prakanker serviks.

Prevalens rasio Oddsnya tampak cukup tinggi yakni 2,51 pada temuan IVA positif dan 5,42 pada lesi prakanker. Ini berarti pada sampel penelitian ini menikah di bawah usia 20 tahun adalah faktor risiko, di mana kelompok ini berisiko 2,51 kali IVA positif dibanding kelompok yang menikah di atas 20 tahun dan berisiko 5,42 kali lipat didapatkan lesi prakanker. Temuan penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rotkin, seperti yang telah disinggung sebelumnya di awal pembahasan ini. Sebuah penelitian lainnya yang dilakukan oleh Suwiyoga juga sesuai dengan temuan penelitian, Suwiyoga mendapatkan bahwa 67% penderita kanker serviks menikah sebelum usia 20 tahun.

Faktor melakukan hubungan seks yang pertama pada usia di bawah 20 tahun pada penelitian ini mempunyai hubungan yang bermakna dengan hasil IVA positif dan bermakna pula dengan lesi prakanker serviks. Hubungan di bawah 20 tahun berisiko 2,72 kali mendapatkan hasil IVA positif dan 4,54 kali mendapatkan lesi prakanker jika dibandingkan dengan kelompok yang berhubungan seks pertamakali pada usia di 20 tahun atau lebih. Namun pada penelitian ini jumlah menikah lebih atau sama dengan 2 tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan lesi prakanker serviks, kemungkinan malah pada temuan IVA positif ($p < 0,001$ OR 6,7 IK 95% 3,04 - 14,74). Penjelasan mengenai temuan ini adalah kelompok yang menikah 2 kali atau lebih tersebut saat ini masih berusia muda (< 40 tahun) sehingga meskipun sudah terinfeksi HPV belum bermanifestasi sebagai lesi pada serviks.

Pekerjaan sampel penelitian dikelompokkan atas 4, yakni ibu rumah tangga, PNS, PSK, dan swasta. Keempat pekerjaan ini dikelompokkan lagi berdasarkan PSK dan non PSK. Kelompok terbanyak adalah ibu rumah tangga (909; 78,7%) dari data ini terlihat bahwa ibu rumah tanggalah yang terbanyak datang untuk memeriksakan diri, hal ini bisa karena memang waktu pemeriksaan pada jam kerja sehingga yang memungkinkan untuk datang adalah ibu-ibu rumah tangga, bisa pula karena memang secara umum penduduk wanita dewasa kebanyakan menjadi ibu rumah tangga, atau memang ibu rumah tanggalah yang paling punya kesadaran untuk melakukan pemeriksaan skrining kanker serviks. Sampel penelitian dengan pekerjaan sebagai pekerja seks sebanyak 27 orang, faktor ini bermakna secara signifikan dengan temuan IVA positif dan lesi prakanker serviks. Sedangkan risiko menderita lesi sebesar 10,32 kali jika dibandingkan dengan kelompok non PSK.

Efektivitas Tes Pap pada Kasus dengan Hasil Tes IVA Positif

Berdasarkan Tabel 11 yang menunjukkan hubungan antara tes IVA dengan histopatologi dapat kita simpulkan bahwa bila kita hanya melakukan pemeriksaan satu tahap saja (IVA) pada populasi penelitian ini maka temuan positif palsu tes IVA terhadap histopatologi sebesar 50%. Hal ini berarti bila kita mengirim pasien dengan hanya berdasarkan temuan IVA positif maka ada 50% pasien yang sebenarnya tidak perlu untuk dirujuk/dikirim untuk pemeriksaan lebih lanjut karena ternyata pada pasien tersebut tidak ditemui kelainan histopatologi. Oleh karena itulah timbul ide untuk menambah satu modalitas lagi untuk menekan angka positif palsu tersebut.

Tabel 11. Hubungan antara tes IVA dengan histopatologi

		Histopatologi		
		LIS	Normal	Total
IVA	(+)	49	49	98
	(-)	0	1057	1057
Total		49	1106	1155

Keterangan: Hasil IVA negatif tidak dilakukan pemeriksaan PA karena tidak etis, sehingga hasil PA negatif pada kolom negatif merupakan asumsi, bahwa bila IVA negatif dianggap tidak akan ditemukan lesi pada pemeriksaan PA.

Tabel 12. Hubungan antara tes IVA, tes pap, dan histopatologi

Tes pap	IVA positif (N)	Histopatologi	(N)
Negatif	77	Negatif	46
		LDR	29
		LDT	2
LDR	17	Negatif	3
		LDR	13
		LDT	1
LDT	4	Negatif	0
		LDR	3
		LDT	1
Jumlah	98		98

Bila kita lihat pada tabel di atas yang memperlihatkan hubungan antara hasil tes pap, tes IVA positif, dengan hasil histopatologi, tampak bahwa terdapat 49 dari 98 kasus IVA positif, hasil histopatologinya negatif. Sedangkan bila pada kasus IVA positif tersebut kita lakukan terlebih dahulu tes pap sebelum diputuskan untuk dilakukan kolposkopi, maka angka negatif palsu tersebut dapat ditekan. Dari 98 kasus IVA positif tersebut hanya 21 yang hasil tes papnya positif, sedangkan 77 negatif.

Tingginya angka positif palsu tes IVA yang dilakukan oleh Bidan (77 kasus = 78,57%) dapat

disebabkan oleh beberapa faktor, di antaranya kesalahan interpretasi *acetowhite epithelium*, karena gambaran yang tampak pada SSK dapat saja menyerupai epitel putih bila pasien menderita servitis, atau bila kurang teliti bisa jadi yang dianggap epitel putih adalah proses metaplasia yang memang lazim terjadi di SSK. Mengingat kemungkinan tersebut maka perlu evaluasi terhadap keterampilan bidan-bidan yang melakukan tes IVA. Dipertimbangkan untuk memberikan kembali kursus keterampilan melakukan tes IVA dan pelatihan dengan jumlah sampel yang lebih besar. Faktor penglihatan juga dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya negatif palsu tes IVA ini. Pada penelitian ini usia bidan bervariasi, dan tidak adanya data yang mengkonfirmasi kesehatan mata/penglihatan para bidan tersebut. Faktor penglihatan ini sebaiknya menjadi perhatian apabila akan dilakukan penelitian lainnya yang berkaitan dengan interpretasi tes IVA.

Kemampuan tes pap dalam mendeteksi lesi-lesi derajat tinggi pada kasus IVA positif adalah 50% (2 kasus dari 4 kasus LDT). Sedangkan untuk mendeteksi kasus-kasus lesi derajat rendah adalah 32,6% (16 kasus dari 49 kasus LDR berdasarkan histopatologi).

Tabel 6 dan 8 dapat kita lihat efektivitas tes pap pada kasus IVA positif terhadap histopatologi yang dikelompokkan atas normal/negatif dan adanya lesi intraepitelial (LISDR dan LISDT) ternyata spesifisitas pemeriksaan serial pada sampel ini sangat baik (93,88% dan 100%) namun sensitivitas sangat rendah (22,45% dan 8,16%). Meskipun nilai duga negatifnya moderat yakni 54,76% dan 52,13%. Berarti kemampuan pemeriksaan serial ini cukup baik untuk menyaring individu yang layak dikirim pro kolposkopi. Hal ini juga berarti kemampuan pemeriksaan serial ini cukup baik untuk menghindarkan individu yang tidak menderita lesi prakanker dilakukan prosedur diagnostik lebih lanjut seperti kolposkopi ataupun terapi selanjutnya.

Selanjutnya kita mengamati hasil yang ditunjukkan pada Tabel 9 dan 10. Berdasarkan tabel tersebut tampak sensitivitas tes pap pada kasus IVA positif terhadap histopatologi yang dikelompokkan atas ada/tidaknya LISDT lebih baik bila dibandingkan dengan histopatologi yang dikelompokkan atas ada/tidaknya LIS. Spesifisitas tidak jauh berbeda jika dibandingkan dengan spesifisitas pemeriksaan serial IVA-pap terhadap histopatologi yang dikelompokkan atas ada/tidaknya LIS. Mengingat sensitivitas IVA - tes pap terhadap histopatologi LISDT cukup baik, maka pada daerah yang mempunyai jangkauan atau dana terbatas untuk dilakukan pemeriksaan lanjut seperti kolposkopi, pemeriksaan

serial dua tahap ini dapat dimanfaatkan, sehingga kasus dengan hasil tes pap LISDT saja yang dikirim untuk pemeriksaan kolposkopi tersebut, sedangkan bila hasil tes pap LISDR dapat diulangi tes pap saja secara berkala.

Namun bila kita mencermati Tabel 12, tampak bahwa dari 77 kasus yang hasil tes papnya negatif ternyata ada 29 kasus LISDR dan 2 kasus LISDT. Dua puluh sembilan kasus LISDR yang luput pada tes pap dapat diantisipasi dengan pemeriksaan tes pap secara berkala, namun luputnya temuan 2 kasus LISDT dari pemeriksaan tes pap menjadi tanda tanya dalam penelitian ini.

Pada literatur yang ada disebutkan bahwa penyebab rendahnya sensitivitas tes pap karena sediaan diambil dari kasus-kasus dengan lesi yang kecil, yakni kurang dari 10% area zona transformasi serviks.⁵³ Barton *et al* menuliskan bahwa ukuran lesi sangat berhubungan dengan risiko terjadinya hasil tes pap negatif palsu. Lesi yang besar pada gambaran kolposkopi lebih jarang menghasilkan pap negatif palsu bila dibandingkan dengan lesi yang kecil, kemungkinan untuk didapatkan hasil tes pap negatif palsu meningkat sampai 50% pada kasus dengan lesi kecil. Pada studinya ini, Barton mendapatkan $\frac{1}{3}$ kasus dengan hasil tes pap negatif palsu lesinya kurang dari 10% area zona transformasi serviks. Pada studi lainnya dengan desain kasus kontrol yang dilakukan oleh Mitchell dan Medley yang membandingkan gambaran sitologi pap negatif palsu dengan positif benar, didapatkan perbedaan bermakna pada jumlah sel abnormal. Sediaan tes pap dengan sel abnormal kurang dari 50 secara signifikan (24x) didiagnosa sebagai negatif (negatif palsu) dibandingkan dengan sediaan tes pap yang memiliki lebih dari 250 sel abnormal. Mitchell dan Medley menyimpulkan bahwa perbedaan antara positif benar dengan negatif palsu terletak pada jumlah sel abnormal.^{53,54}

Penelitian yang dilakukan oleh Barton dapat dijadikan penjelasan mengapa pada studi ini nilai negatif palsu tes pap cukup tinggi, karena pada studi ini seluruh sampel yang dilakukan tes pap mempunyai lesi yang kecil, yakni kurang dari 10% area zona transformasi. Sedangkan bila kita merujuk pada penelitian yang dilakukan oleh Mitchell, kemungkinan tersebut sangat kecil karena seluruh sampel yang dibuat sediaan, semua adekuasi sediaan masuk dalam kelompok memuaskan untuk adekuasi, meskipun ada beberapa sediaan dengan gangguan karena latar belakang darah dan sel radang, dan sebagian kecil tidak didapatkan sel endoserviks pada sediaan, namun secara umum 100% sediaan yang diperiksa, layak/memuaskan untuk dievaluasi.

Rendahnya sensitivitas tes pap pada kasus IVA positif pada penelitian ini dikarenakan semua lesi yang ada adalah lesi-lesi kecil, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut hal apa saja serta cara apa yang dapat dilakukan untuk menekan angka negatif palsu dan meningkatkan sensitivitas tes pap pada kasus-kasus dengan lesi yang kecil.

Faktor-faktor risiko yang ada pada setiap wanita yang dilakukan pemeriksaan serial tes pap pada kasus IVA positif juga harus diperhatikan mengingat 4 kasus LISDT pada penelitian ini memiliki karakteristik yang memang merupakan faktor risiko lesi prakanker serviks, seperti PSK, kebiasaan merokok, dan menikah lebih dari 1 kali.

KESIMPULAN

Efektivitas pemeriksaan serial dua tahap IVA-Pap lebih baik daripada pemeriksaan satu tahap, dalam hal spesifisitas dan menurunnya angka positif palsu. Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan serial dua tahap IVA-Pap berdasarkan histopatologi yang dikelompokkan atas ada/tidaknya lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi (LISDT) lebih baik bila dibandingkan dengan bila hasil histopatologi dikelompokkan atas ada/tidaknya lesi intraepitel skuamosa (LIS) saja. Rendahnya sensitivitas pemeriksaan dua tahap IVA-Pap pada penelitian ini kemungkinan karena semua lesi pada penelitian ini adalah lesi-lesi kecil. Perlu penelitian lebih lanjut untuk meningkatkan sensitivitas tes pap pada lesi-lesi kecil. Faktor-faktor risiko yang mempunyai hubungan bermakna dengan temuan lesi prakanker serviks (histopatologi LISDR/LISDT) pada penelitian ini adalah usia saat hubungan seks pertama kali di bawah 20 tahun, menikah lebih dari 1 kali, pengguna kontrasepsi pil, keputihan, merokok, dan wanita PSK.

SARAN

Mengingat didapatkannya spesifisitas yang sangat baik, namun sensitivitas sangat rendah pada pemeriksaan dua tahap ini, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memperbaiki sensitivitas IVA - Pap, terutama pada kasus dengan lesi yang kecil. Faktor-faktor risiko lesi prakanker yang ada pada seorang wanita/pasien tetap harus menjadi perhatian, di samping pemeriksaan itu sendiri.

RUJUKAN

1. Zanotti KM, Kennedy AW. Screening for Gynecologic Cancer. *Med Clin North Am.* 1999; 83: 1467-87
2. Schiffman MH, Brinton LA. The Epidemiology of Cervical Carcinogenesis. *Cancer* 1995; 76: 1888-901
3. Richart RM. Screening, The Next Century. *Cancer* 1995; 76: 1919-27
4. A WHO Meeting. Control of Cancer of Cervix Uteri. *Bulletin of The World Health Organization.* 1986; 64: 607-18
5. Womack SD, Chirenje ZM, Blumenyhal PD, Gaffikin L, McGrath JA, Chipato, et al. Evaluation of human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe. *Br Jour Obstet Gynaecol* 2000; 107: 33-8
6. Wilson S, Woodman C. Assessing Effectiveness of Cervical Screening. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 577-84
7. Singh V, Sehgal A, Luthra UK. Screening for Cervical Cancer by Direct Inspection. *Br Jour Med* 1992; 304: 534-5
8. Tim Penanggulangan Kanker Terpadu RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Kanker di RSUPNCM tahun 1998. Jakarta, 1999
9. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the Uterine Cervix. *The New Eng Jour Med* 1996; 334: 1030-7
10. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman KH. Interim Guidelines for Management of Abnormal Cervical Cytology. *JAMA*, 271: 1866-9
11. Gaffikin L, Blumenthal PD, Grath J, et al. Visual Inspection with Acetic acid for Cervical-Cancer Screening: test qualities in primary-care setting. *The Lancet.* 1999; 353: 869-73
12. Linda LV, Broekhuizen FF, Steele RJ, et al. Acetic acid Visualization of the Cervix to Detect Cervical Dysplasia. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 293-5
13. Cox JT, Schiffman MH, Winzelberg AJ, Patterson JM. An Evaluation of Human Papillomavirus Testing as Part of Referral to Colposcopy Clinics. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 389-95
14. Linder J. Liquid-based Cytology: Comparison of Thin Prep 2000 with Conventionally Prepared Pap Smears. In: Franco, Monsonogo ed. *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention.* Blackwell Science Ltd, 1997, 284-93
15. Cohn DE, Herzog TJ. New Innovations in Cervical Cancer Screening. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 538-48
16. Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of Conventional Papanicolaou Smears and a Fluid-Based, Thin Layer System for Cervical Cancer Screening. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 278-84
17. Koss LG. The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection. A Triumph and a Tragedy. *JAMA* 1989; 261: 737-43
18. Spitzer M, Krumholz BA, Chernys AE, Seltzer V, Lightman AR. Comparative Utility of Repeat Papanicolaou Smears, Cervicography, and Colposcopy in Evaluation of Atypical Papanicolaou Smears. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 731-5
19. Agarwal P, Hutchinson ML, Denault T, Berger B, Cibas ES. A New Look at Cervical Cytology: Thin Prep Multi-center Trial Results. *Acta Cytologica* 1992; 36: 499-504
20. Hutchinson ML, Cassin CM, Ball HG. The Efficacy of an Automated Preparation Device for Cervical Cytology. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 300-5

21. Agarwal P, Denault TK, Collins GW, Hurley A, Douglass. New Cervical Cytology Preparation Device Shows Clearer Presentation and Improved Sensitivity to Abnormal Findings over Conventional Papanicolaou Smears. *Acta Cytologica* 1991; 35: 653-4
22. Azlin T, Smith S, Lambird PA. A Comparison Study of Gynecologic Specimens Using the Roche Cyto-Rich Monolayer Papanicolaou Smear and the Conventional Papanicolaou Smear Method. *Acta Cytologica* 1994; 38: 805
23. Thompson JD, Shingleton HM. Histopathology of Cervical Cancer. In: Rock JA, Thompson JD. *Te Linde's Operative Gynecology* 8th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: 1415-20
24. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Viral Carcinogenesis. In: Robbins. *Pathologic Basis of Disease*. WB Saunders Co. Philadelphia, 1999: 311-27
25. Berrubi GI. Carcinoma of the Cervix. In: Stovall TG, Summit RL, Beckmann CR, Ling FW. Eds. *Clinical Manual of Gynecology* 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1992: 486-501
26. Wilkinson EJ. Pap Smears and Screening for Cervical Neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 817-25
27. Park TW, Fujiwara H, Wright C. Molecular Biology of Cervical Cancer and Its Precursor. *Cancer* 1995; 76: 1902-13
28. Tabbara S, Saleh AM, Andersen WA, Barber SR, Taylor PT, Crum CP. The Bethesda Classification for Squamous Intraepithelial Lesions: Histologic, Cytologic, and Viral Correlates. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 338-46
29. Cole HM. Diagnostic and Therapeutic Technology Assessment (DATTA). *JAMA* 1993; 270: 2975-81
30. Schneider A, Zahm DM, Kirmayr R, Schneider VL. Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: Validity of cytology study, cervicography, and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1534-41
31. Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz PE, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM, et al. Risk Factors for rapid-onset Cervical Cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 571-7
32. Munoz N, Bosch FX, Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Snijders PJ, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Eng J Med* 2003; 384: 518-27
33. Cho NH, An HJ, Jeong JK, Kang S, Kim JW, Kim YT, et al. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean Women: Comparison with Cytologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 56-62
34. Carlson JW, Twiggs LB. Clinical Applications of Molecular Biologic Screening for Human Papillomavirus: Diagnostic Techniques. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 13-21
35. Jones DE, Creasman WT, Domroski RA, Lentz SS, Waeltz JL. Evaluation of the Atypical Pap Smear. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 544-9
36. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, et al. Cervical Cancer Screening by Simple Visual Inspection After Acetic Acid. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 441-4
37. Hanafi I. Efektivitas tes IVA oleh bidan sebagai upaya mendeteksi lesi prakanker serviks. Tesis. Jakarta: Bagian Obstetri-Ginekologi FKUI, 2002
38. Kish J, Vallera D, Ruby S, Ramkissoon R, Shelk D, Yarlalagadda L, et al. Thin Prep Gynecologic Study: A Review of 488 Cases. *Acta Cytologica* 1994; 38: 806
39. Hislop TG, Band PR, Deschamps M, Clarke HF, Smith JM, Ng Vincent TY. Cervical Cancer Screening in Canadian Native Women: Adequacy of the Papanicolaou Smear. *Acta Cytologica* 1994; 38: 29-36
40. Lin WM, Ashfaq R, Michalopoulos EA, Maitra A, Gazdar AF, Muller CY. Molecular Papanicolaou tests in the twenty-first century: Molecular analysis with fluid-based Papanicolaou technology. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 39-45
41. National Cancer Institute Workshop. The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnoses. *JAMA* 1988; 262: 931-4
42. Herbst AL. The Bethesda System for Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 22-7
43. Jones HW. Impact of the Bethesda System. *Cancer* 1995; 76: 1914-8
44. Broder S. Report of the 1991 Bethesda Workshop: The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnoses. *JAMA* 1992; 267: 1892
45. Hatch KD, Schneider A, Abdel MW. An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate and high-risk types as triage before colposcopy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1150-7
46. Indarti J. Kolposkopi serviks abnormal. Dalam: Sjamsuddin S, Indarti J, penyunting. *Kolposkopi dan neoplasia intraepitel serviks*. Edisi pertama. Jakarta: Perhimpunan Patologi Serviks dan Kolposkopi Indonesia, 2000: 32-6
47. Michell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Kortum RR. Colposcopy for Diagnosis of Squamous Intraepithelial Lesions: A Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 91: 626-31
48. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Ngai JS, Kurman RJ et al. Identifying Women With Cervical Neoplasia Using HPV DNA Testing for Equivocal Papanicolaou Results. *JAMA* 1999; 281: 1605-10
49. Carlson JW, Twiggs LB. Clinical Applications of Molecular Biologic Screening for Human Papillomavirus: Diagnostic Techniques. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 13-21
50. Obbarius CK, Langosch KM, Loning T, Stegner HE. Polymerase Chain Reaction-Assisted Evaluation of Low and High Grade Squamous Intraepithelial Lesion Cytology and Reappraisal of the Bethesda System. *Acta Cytologica* 1994; 36: 681-6
51. Szarewski A, Cuzick J, Edwards R, Butler B, Singer A. The Use of Cervicography in a Primary Screening Service. *Br Jour Obstet Gynaecol* 1991; 98: 313-7
52. Tawa K, Forsythe A, Cove JK, Saltz A, Peters HW, Watring WG. A Comparison of the Papanicolaou Smear and Servigram: Sensitivity, Specificity, and Cost Analysis. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 229-35
53. DeMay RM. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1-9
54. Parham GP. Comparison of cell collection and direct visualization cervical cancer screening adjuncts. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1-9
55. Denny L, Kuhn L, Risi L, Richart RM, Pollack A, Lorinez A, et al. Two-stage cervical cancer screening: an alternative for resource-poor settings. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 383-8.
56. Llewellyn H. Rational Histological Grading of Cervical Squamous Dysplasia. <http://www.Cytospace2000.com>