

613.8435
HID
8
6 9



**GAMBARAN SITOLOGI SERVIKS UTERI
PADA AKSEPTOR AKDR CuT 380A**

JUNDAN HIDAYAT

TESIS

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2004**

**GAMBARAN SITOLOGI SERVIKS UTERI
PADA AKSEPTOR AKDR CuT 380A**

**Diajukan kepada Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai syarat untuk memperoleh
Gelar Dokter Spesialis dalam bidang Obstetri dan Ginekologi**

Oleh :

JUNDAN HIDAYAT

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2004**

HALAMAN PENGESAHAN TESIS

Judul penelitian : **GAMBARAN SITOLOGI SERVIKS UTERI
PADA AKSEPTOR AKDR CuT 380A**
Ruang lingkup : Obstetri Ginekologi
Pelaksana penelitian :
N a m a : dr. Jundan Hidayat
N I P : -
Pangkat/Golongan : -
Pembimbing : 1. dr. Suprijono K, SpOG(K)
2. dr. Herman Kristanto, MS. SpOG(K)
Tesis ini merupakan milik : Bagian / SMF Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakir Dr. Kariadi Semarang

Oktober, 2004

Pembimbing I

dr. Suprijono K, SpOG (K)
NIP. 140 090 806

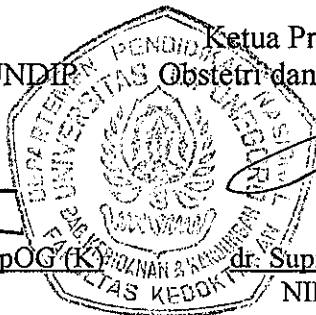
Pembimbing II

dr. Herman Kristanto, MS. SpOG (K)
NIP. 131 844 805

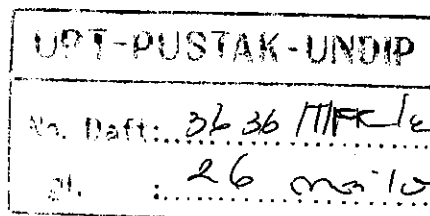
Ketua Bagian / SMF
Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP

Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc. SpOG (K)
NIP. 130 345 800

Ketua Program Studi PPDS I
Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP



dr. Suprijono K, SpOG (K)
NIP. 140 090 806



KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah Yang Maha Kuasa karena rahmat dan hidayah-Nya, tesis dengan judul “ Gambaran sitologi serviks uteri pada akseptor AKDR CuT 380A “ dapat saya selesaikan. Penelitian tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini dengan ketulusan hati dan rasa hormat saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan dan bimbingan selama penyelesaian penelitian ini, khususnya kepada :

1. Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG(K) selaku Ketua Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi FK Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. dr. Suprijono K, SpOG(K) selaku KPS PPDS I Obstetri dan Ginekologi FK Undip dan pembimbing yang telah membimbing dan mengarahkan saya dalam penulisan tesis ini.
3. dr. Herman Kristanto, MS, SpOG(K) selaku pembimbing yang telah membimbing dan mengarahkan saya dalam penulisan tesis ini.
4. Para Guru Besar dan staf pengajar di Bagian Obstetri dan Ginekologi yang telah mendidik, membimbing dan memberikan bekal keilmuan dan keterampilan kepada saya.
5. dr. Kasno SpPA, dr. Amarwati Y SpPA dan staf Bagian Patologi Anatomi yang telah membantu dalam pemeriksaan tes Pap.
6. dr. Dharminto, SKM, yang telah membantu dalam pengolahan data.
7. Seluruh keluarga yang telah dengan sabar menunggu dan memberikan dorongan semangat selama pendidikan dan penyusunan tesis ini.
8. Sejawat residen, bidan, paramedis, karyawan dan karyawan RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerjasamanya selama ini.
9. Para penguji pada seminar hasil penelitian tesis.

Kritik dan saran yang disampaikan untuk tulisan ini sangat saya harapkan, karena tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan saya. Dengan senang hati saya akan menggunakan kritik dan saran tersebut untuk perbaikan, sehingga tesis ini dapat bermanfaat untuk pengembangan pelayanan Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang, Amin.

Semarang, Oktober 2004

Jundan Hidayat

ABSTRAK

Latar belakang : Alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) CuT 380A termasuk metode kontrasepsi jangka panjang tidak permanen yang sangat efektif dengan tingkat kegagalan rendah. AKDR dapat menimbulkan trauma pada serviks uteri sebagai akibatnya dapat timbul infeksi dan respons tubuh berusaha mempertebal epitel serviks uteri dengan cara metaplasia.

Tujuan : Mengetahui gambaran sitologi serviks uteri (khususnya kejadian displasia dan infeksi) pada akseptor AKDR CuT 380A.

Rancangan penelitian : Studi potong lintang (Cross sectional) terhadap kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan kelompok kontrol di klinik FER dan klinik Ginekologi RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi syarat penelitian dari bulan Januari- Mei 2004.

Hasil : Dari 30 subyek kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan 30 subyek kelompok kontrol dalam hal umur, umur menikah, lama menikah, paritas, pendidikan dan pekerjaan terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Keluhan keputihan, perdarahan bercak, keputihan disertai perdarahan bercak dan nyeri pada kedua kelompok terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Pada pemeriksaan inspekulo fluor albus, erosi, fluor albus disertai erosi pada kedua kelompok terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Pada akseptor AKDR CuT 380A kejadian radang 76,7%, infeksi 6,7% dan displasia 13,3% sedangkan pada kelompok kontrol radang 60,0%, infeksi 3,3% dan displasia 13,3%. Dari hasil tes Pap pada kedua kelompok terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Pada akseptor AKDR CuT 380A rasio prevalens kejadian radang 2.190 (IK 95% : 0,716-3,852), infeksi 2,071 (IK 95% : 0,178-24.148) dan displasia 1,000 (IK 95% : 0,226- 4,431).

Simpulan : Tidak terdapat peningkatan kejadian displasia dan infeksi pada akseptor AKDR CuT 380A tetapi akseptor AKDR CuT 380A mempunyai kecenderungan untuk mendapatkan displasia dan infeksi.

Kata kunci : AKDR CuT 380A, Tes Pap.

DAFTAR ISI

| | |
|--|----|
| Halaman judul | i |
| Halaman pengesahan | ii |
| Kata pengantar | iv |
| Abstrak | v |
| Daftar isi | vi |
| Daftar tabel..... | ix |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar belakang..... | 1 |
| 1.2 Permasalahan penelitian..... | 2 |
| 1.3 Keaslian penelitian | 3 |
| 1.4 Tujuan penelitian | 4 |
| 1.5 Manfaat penelitian | 4 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1 Tes Pap..... | 5 |
| 2.1.1 Kegunaan tes Pap | 5 |
| 2.1.2 Interpretasi tes Pap | 5 |
| a. Proses peradangan..... | 6 |
| b. Sitologi kanker | 8 |
| 2.2 Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (AKDR) CuT 380A | 12 |
| 2.2.1 Kontraindikasi AKDR CuT 380A | 13 |
| 2.2.2 Efek samping dan komplikasi AKDR | 13 |

| | |
|--|----|
| 2.3 Pengaruh AKDR terhadap endometrium dan serviks uteri | 14 |
| 2.4 Perubahan perubahan sel akibat pemakaian AKDR | 18 |
| 2.5 Kerangka teori | 20 |
| 2.6 Kerangka konsep | 21 |
| BAB 3. HIPOTESIS..... | 22 |
| BAB 4. METODE PENELITIAN..... | 23 |
| 4.1 Rancangan penelitian | 23 |
| 4.2 Tempat penelitian..... | 23 |
| 4.3 Waktu penelitian | 23 |
| 4.4 Subyek penelitian | 23 |
| 4.4.1 Syarat penerimaan sampel..... | 23 |
| 4.4.2 Syarat penolakan sampel | 24 |
| 4.5 Besar sampel | 24 |
| 4.6 Variabel penelitian | 25 |
| 4.7 Analisis data | 25 |
| 4.8 Bahan dan teknik pengambilan tes Pap | 25 |
| 4.9 Batasan operasional | 27 |
| 4.10 Etika penelitian..... | 28 |
| 4.11 Alur penelitian | 28 |
| BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | 29 |
| 5.1 Hasil penelitian | 29 |
| 5.1.1 Karakteristik subyek..... | 29 |
| 5.1.2 Keluhan | 32 |

| | |
|--|----|
| 5.1.3 Pemeriksaan inspekulo | 33 |
| 5.1.4 Hasil Tes Pap..... | 34 |
| 5.1.5 Lama pemakaian AKDR CuT 380A | 35 |
| 5.2 Pembahasan | 36 |
| BAB 6. SIMPULAN | 41 |
| Daftar pustaka | 42 |
| Lampiran | 45 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1. Perbandingan terminologi sitologi | 12 |
| Tabel 2. Karakteristik subyek | 32 |
| Tabel 3. Keluhan | 33 |
| Tabel 4. Pemeriksaan inspekulo | 33 |
| Tabel 5. Hasil Tes Pap | 35 |
| Tabel 6. Lama pemakaian AKDR CuT 380A | 35 |

BAB 1.

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (AKDR) merupakan alat kontrasepsi yang makin populer dan telah digunakan selama lebih dari tiga puluh tahun. Wanita di hampir seluruh belahan bumi menganggap alat ini efektif, dan mudah pemakaiannya ¹.

AKDR adalah merupakan suatu cara kontrasepsi yang mempunyai komplikasi sangat rendah, praktis, ekonomis, efektif dan tidak memerlukan banyak pengawasan dengan kelangsungan pemakaian relatif tinggi. Karena itu AKDR dianggap merupakan salah satu alat kontrasepsi terpilih ²⁻⁴.

Diperkirakan lebih dari 100 juta wanita yang memakai AKDR. Hampir 40% terdapat di Cina, selebihnya hanya 6% di negara maju dan 0,5% di negara-negara Sub-Sahara Afrika. Di Indonesia akseptor AKDR 22,6% dari semua wanita yang memakai kontrasepsi ⁵.

AKDR CuT 380A termasuk salah satu metode kontrasepsi jangka panjang tidak permanen yang sangat efektif, karena mempunyai tingkat kegagalan satu atau kurang per 100 wanita dibanding AKDR ber kandungan tembaga yang lainnya ¹.

Walaupun AKDR telah dipakai secara luas dalam program Keluarga Berencana, tetapi mekanisme kerja AKDR ini belum diketahui dengan pasti. Pendapat yang paling banyak diterima saat ini adalah reaksi peradangan atau reaksi benda asing di dalam rahim, sehingga AKDR mempunyai potensi sebagai salah satu penyebab infeksi ^{3,6,7}.

Dalam hubungannya dengan harapan bahwa para akseptor AKDR ini bisa “LESTARI”, maka perlu diketahui perubahan yang mungkin terjadi akibat pemakaian AKDR dalam jangka lama. Hal-hal yang dapat menurunkan jumlah akseptor AKDR diantaranya karena meningkatnya perdarahan pada masa haid, keputihan, kehamilan dan infeksi¹.

Pada wanita yang memakai AKDR, benang AKDR dapat menimbulkan trauma pada serviks uteri. Sebagai akibatnya timbul infeksi dan respons tubuh yang berusaha mempertebal epitel serviks dengan cara mengadakan proses metaplasia agar lebih tahan terhadap trauma. Munculnya sel yang berpotensi ganas dapat terjadi, jika pada saat metaplasia terdapat bahan mutagen di serviks uteri^{6,7}.

Dari beberapa penelitian di luar negeri, didapatkan adanya infeksi dan perubahan sitologi pada akseptor AKDR⁶. Meskipun sampai sekarang belum terbukti bahwa AKDR sebagai penyebab kanker leher rahim, pemeriksaan tes Pap pada akseptor AKDR sangat penting, untuk mendapatkan informasi dini tentang perubahan pada serviks uteri yang mungkin terjadi dilihat dari gambaran sitologinya.

1.2 Permasalahan penelitian

AKDR CuT 380A termasuk alat kontrasepsi tidak permanen yang efektif dengan angka kegagalan yang rendah dan dapat dipakai dalam jangka panjang. Oleh karena itu perlu diketahui kemungkinan efek yang bisa terjadi dengan lamanya pemakaian tersebut.

AKDR diduga dapat menimbulkan iritasi kronis pada serviks uteri sehingga mempermudah terjadinya reaksi peradangan dan infeksi. Radang yang terus-menerus diduga dapat mengubah sel-sel serviks uteri ke arah keganasan.

Dari beberapa penelitian tentang sitologi serviks uteri pada akseptor AKDR didapatkan hasil yang bervariasi, sehingga masih diperlukan informasi tentang efek AKDR terhadap perubahan sitologi serviks uteri.

Berdasarkan latar belakang seperti tersebut di atas maka permasalahan dalam penelitian ini adalah bagaimanakah gambaran sitologi serviks uteri pada akseptor AKDR CuT 380A ?

1.3 Keaslian penelitian

Penelitian mengenai sitologi serviks pada akseptor AKDR pernah dilakukan beberapa peneliti di dalam dan luar negeri.

Di Semarang pada tahun 1984 dilakukan penelitian secara retrospektif tentang gambaran sitologi hapus vagina pada wanita memakai kontrasepsi didapatkan hasil displasia ditemukan lebih banyak pada wanita yang memakai kontrasepsi hormonal dan AKDR ⁸.

Penelitian di Jepang pada tahun 1970 penelitian tentang sitologi serviks uteri pada akseptor AKDR didapatkan hasil 6,4% akseptor dengan epitel serviks yang mencurigakan, sedangkan penelitian yang sama di Jakarta mendapatkan hasil displasia sebesar 7,89% pada akseptor AKDR ⁹.

Di Ujungpandang tahun 1991 penelitian tentang perbandingan sitologi apusan serviks pada akseptor AKDR Lippes loop dan non Lippes loop, didapatkan

persentase peradangan pada tipe non Lippes loop lebih banyak ditemukan dari pada tipe Lippes loop¹⁰.

Di RSUP Pirngadi Medan pada tahun 2000 penelitian tentang hubungan sitologi serviks uteri dengan pemakaian AKDR jangka panjang didapatkan displasia 5,51%⁶.

1.4 Tujuan penelitian

Mengetahui gambaran sitologi serviks uteri (khususnya kejadian displasia dan infeksi) pada akseptor AKDR CuT 380A.

1.5 Manfaat penelitian

- Menambah pengetahuan tentang pengaruh pemakaian AKDR CuT 380A terhadap serviks uteri.
- Membantu pengamatan lanjut akseptor AKDR CuT 380A.
- Membantu deteksi dini kelainan serviks uteri berdasarkan pemeriksaan sitologi pada akseptor AKDR CuT 380A.

BAB 2.

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tes Pap

Sitologi ginekologi merupakan ilmu yang mempelajari sel sel yang lepas atau deskuamasi dari sistem alat kandungan wanita, meliputi sel sel yang lepas dari vagina serviks dan uterus. Tes Pap adalah pemeriksaan sitologi untuk mengetahui perubahan-perubahan sel epitel serviks uteri ^{11,12}.

Dengan melakukan pemeriksaan tes Pap berarti telah melakukan usaha pencegahan dan deteksi dini keganasan serviks uteri, oleh karena tes Pap merupakan sarana pencegahan dan deteksi dini. Pemeriksaan hendaknya dilakukan minimal satu tahun sekali, dan sebaiknya dilakukan oleh wanita yang telah menikah, wanita yang telah melakukan hubungan seksual yang aktif ^{11,13}.

2.1.1 Kegunaan Tes Pap

1. Evaluasi sitohormonal
2. Mendiagnosis peradangan
3. Mendiagnosis kelainan prakanker (displasia) serviks dan kanker serviks dini atau lanjut (karsinoma insitu/invasif)
4. Memantau hasil terapi ¹¹.

2.1.2 Interpretasi Tes Pap

Hasil pemeriksaan tes Pap biasanya menunjukkan dua hal, yaitu proses peradangan dan sitologi kanker ^{11,14}.

a. Proses peradangan

Vagina dan serviks uteri pada wanita yang telah menikah, sering mengalami inflamasi dan infeksi. Gejala klinik dari inflamasi yang paling sering dijumpai adalah keputihan atau leukore. Penyebab inflamasi yang paling sering ditemukan adalah penyakit infeksi. Sebagian proses infeksi dapat sembuh sendiri, banyak juga infeksi yang tanpa keluhan (asimtomatik) dan kadang-kadang ada hubungannya dengan keganasan serviks uteri ¹¹.

Inflamasi dari vagina dan serviks uteri dapat disebabkan oleh berbagai keadaan, antara lain :

1. Infeksi : protozoa, kuman , jamur dan virus.
2. Mekanik : AKDR, tampon, diafragma, benda asing, pesarium dan trauma selama senggama.
3. Perubahan hormonal : pemakaian pil KB oral, vaginitis atropik dan menyusui.
4. Anatomi : polip.
5. Bahan kimia : cairan pencuci vagina, bahan spermatisid dan bahan pelicin vagina.
6. Keganasan : kanker serviks uteri dan vagina.

Kebanyakan dari wanita yang mengalami infeksi sudah mempunyai gejala dan keluhan sebelumnya tetapi kurang diperhatikan oleh penderita. Sebaliknya banyak dari penderita dengan kelainan prakanker tetap tidak menimbulkan gejala atau keluhan sampai kelainan berkembang menjadi kanker yang sebenarnya dan sudah lanjut. Oleh karena itu kepada semua wanita yang telah menikah atau wanita

dengan kegiatan seksual aktif dianjurkan, untuk melaksanakan pemeriksaan tes Pap minimal satu tahun sekali. Hal ini penting untuk dilaksanakan dalam rangka mendeteksi lesi prakanker dan kanker serviks sedini mungkin karena sering kali gejala kanker serviks hanya berupa keputihan yang menyerupai gejala infeksi serviks biasa ¹¹.

Proses peradangan dapat ringan, sedang atau berat. Penyebabnya kadang dapat tidak ditemukan, sedangkan penyebab tersering adalah *Trikomonas vaginalis*, *Kandida albicans*, *Haemophilus vaginalis*, Herpes simpleks ataupun campuran dari beberapa penyebab ^{11,14}.

Perubahan perubahan akibat radang tidak spesifik, berhubungan dengan banyak macam etiologi. Perubahan akibat radang ini dapat diketahui secara kolposkopi atau secara sitologi (tes Pap). Secara sitologi tanda tanda nyata akibat radang adalah banyaknya sel radang, terutama sel radang PMN (polimorfo nuklear) yang menutupi sel sel epitel atau sebagai latar belakang sediaan (pada proses akut) dan atau sel histiosit, sel limfosit dan sel plasma (pada proses kronis) ¹¹.

Tanda tanda radang yang terjadi pada sel epitelnya sendiri yaitu perubahan degenerasi pada sel, berupa pembengkakan inti sel, halo perinuklear yang kecil, hilangnya ketajaman pola kromatin inti karena proses kariopiknotik, karioreksis dan kariolisis. Sitoplasma bervakuolisasi, sitolisis, debris atau kondensasi eosinofilik. Kadang kadang ditemukan sel sel regeneratif dan perubahan sel reaktif

Pada radang kronis atau iritasi kronis, khususnya di daerah endoserviks, mungkin didapatkan servisitis kronis, yang pada sediaan tes Pap ditemukan

banyak sel sel limfosit, kadang-kadang gambaran sel sel limfosit yang sangat reaktif dari sentrum germinativum dapat menyerupai sel sel karsinoma sel skuamosa insitu. Dalam hal ini sediaan tes Pap perlu diperiksa dengan seksama agar tidak terjadi kesalahan interpretasi.

Vaginitis dan servisititis sebanyak 50-60% disebabkan oleh bakteri non spesifik. Bakteri nonspesifik yang paling sering menyebabkan infeksi adalah Gardnerella vaginalis sebanyak 40-60% dan sisanya disebabkan oleh bakteri Neisseria gonorrhoe, Staphilococcus, Streptococcus dan Clamydia Trachomatis. Mikro-organisme lain yang sering menyebabkan vaginitis dan servisititis adalah Trikhomonas, Candida, Leptotrix, Herpes Genitalis, Human Papilloma Virus dan kadang-kadang Actinomyces dan Amuba ^{11,14}.

b. Sitologi kanker

Lesi prakanker serviks uteri terdiri atas Neoplasia Intraepitelial Serviks (NIS) atau Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) dari sel epitel skuamosa serviks dan sel epitel kelenjar serviks.

Lesi lesi yang dinyatakan dengan Neoplasia Intraepithelial Serviks/NIS secara tradisional disebut sebagai displasia dan karsinoma insitu (KIS). Terminologi ini masih tetap dipakai di beberapa lembaga pendidikan di berbagai negara. Lesi yang dinyatakan sebagai karsinoma insitu dianggap sebagai prekursor dari karsinoma invasif serviks ¹¹.

Untuk dapat menilai kelainan atau abnormalitas dari sel pada lesi displasia, maka terlebih dahulu perlu dipahami gambaran sitologi sel sel normal dari epitel

skuamosa dan epitel endoserviks sebagai pembanding, untuk dapat menyatakan bahwa suatu sel adalah abnormal atau diskariotik.

Displasia secara sitologi dibagi menjadi displasia ringan, sedang dan berat, berdasarkan derajat perubahan sel sel epitel serviks. Pada displasia ringan, sel menunjukkan inti diskariotik ringan, pada displasia sedang dan pada displasia berat sel menunjukkan inti diskariotik berat ¹¹.

Sel diskariotik ringan (displasia ringan) adalah sel sel besar poligonal berukuran kurang lebih sebesar sel intermedier normal dan sitoplasma basofilik atau orangeofilik. Inti sedikit membesar, dengan kromatin granuler halus, biasanya bereksfoliasi sebagai sel sel tunggal atau tersendiri.

Sel diskariotik sedang (displasia sedang) adalah sel sel yang lebih kecil, ukuran kurang lebih sebesar sel intermedier kecil atau sel parabasal. Sel menunjukkan pembesaran inti yang nyata, kadang-kadang sedikit hiperkromatik dan membran inti teratur. Sitoplasma sering basofilik, kadang-kadang bervakuolisasi menyerupai sel yang berasal dari endiserviks atau sel metaplastik.

Sel diskariotik berat (displasia berat) terdiri atas sel sel berukuran kecil dan sering kali bentuknya memanjang. Sel menunjukkan pembesaran inti yang nyata, sehingga rasio inti sitoplasma meningkat, hiperkromatik dan kromatin menggumpal serta padat.

Sel karsinoma insitu (KIS) tipe sel basal kecil menunjukkan penggantian yang lengkap atau menyeluruh dari lapisan epitel serviks oleh sel sel abnormal ini. Pembesaran inti nyata dan hanya lingkaran kecil sitoplasma yang terlihat jelas. Kromatin inti granuler atau menggumpal secara merata, inti sering kali

hiperkromatik dan membran inti ireguler. Kelompok sel ditemukan tersusun dalam lempengan dengan batas sitoplasma yang tidak jelas. Nukleoli sangat jarang dijumpai ¹¹.

Dalam melakukan interpretasi terhadap hasil tes Pap terdapat beberapa terminologi yang telah mengalami perubahan sesuai dengan perkembangan pengetahuan mengenai patogenesis kanker serviks uteri. Adapun terminologi yang dipakai haruslah dimengerti oleh pemakainya sehingga penanganan tes Pap abnormal sesuai dengan tujuan untuk menurunkan kejadian kanker serviks uteri pada wanita ¹¹.

Adapun terminologi tersebut adalah :

a. Berdasar klasifikasi Papanicolaou, dibedakan menjadi 5 kelas, yaitu ^{11,14-16} :

Kelas I : Tidak ada sel atipik atau sel abnormal.

Kelas II : Gambaran sitologi atipik, tapi tidak ada bukti keganasan.

Kelas III : Gambaran sitologi mengesankan, tapi tidak konklusif ganas.

Kelas IV : Gambaran sitologi yang mencurigakan keganasan.

Kelas V : Gambaran sitologi yang menunjukkan keganasan.

b. Berdasarkan klasifikasi WHO displasia/NIS, sitologi tersebut dibedakan menjadi ^{11,14-16} :

1. Normal.

2. Infeksi, Atipik.

3. Displasia, terdiri dari :

- Displasia ringan/NIS 1.

- Displasia sedang/NIS 2

- Displasia berat/NIS 3

4. Karsinoma insitu/KIS.
5. Karsinoma sel skuamosa invasif.
6. Adenokarsinoma.

c. Berdasarkan sistem Bethesda, dibedakan menjadi ^{16,17} :

1. Dalam batas normal.
2. Infeksi, reaktif atau reparasi.
3. Sel epitel skuamosa abnormal, *ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance)*
4. Lesi intraepitel skuamosa derajat rendah (*Low grade squamous intraepithelial lesions/LSIL*)
5. Lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi (*High grade squamous intraepithelial lesions/HSIL*)
6. Karsinoma sel skuamosa
7. Adenokarsinoma

Tabel 1. Perbandingan terminologi sitologi^{15,16}.

| Bethesda System | | | | | |
|------------------------|-------------------------|-------|------|------|-----------|
| WNL | Benign cellular changes | ASCUS | LSIL | HSIL | Carcinoma |

| Dysplasia/CIN System | | | | | | |
|-----------------------------|--------|---|-----------------------------|------------------|-----|--------|
| Normal | Inflam | Mild dysplasia CIN 1 Koilocytosis | Moderate dysplasia CIN 2 | Severe dysplasia | CIS | Cancer |
| | Atypia | | | CIN 3 | | |

| Old Pap System | | | | | |
|-----------------------|----------|-----------|-----------|----------|---------|
| Class I | Class II | Class IIR | Class III | Class IV | Class V |

2.2 Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (AKDR) Cu T380A

Perkembangan AKDR terus berlanjut, penambahan lebih banyak tembaga (Cu) dilakukan oleh peneliti dari Population Council menghasilkan AKDR Cu T380A dengan tembaga melilit batangnya ditambah selubung tembaga pada masing-masing lengan horizontal. Tembaga yang padat dan bentuk tubuler ini meningkatkan efektivitas dan memperpanjang lama pemakaian AKDR¹⁸.

AKDR Cu T380A terbuat dari bahan polietilen berbentuk huruf T, pada bagian tubuhnya mengandung barium sulfat. Pada bagian tubuh yang tegak dibalut dengan tembaga sebanyak 176 mg dan pada bagian lengannya masing-masing mengandung 66,5 mg tembaga, dengan luas permukaan 380 mm². Ukuran bagian tegak 36 mm dan bagian melintang 32 mm, dengan diameter 3mm. Pada bagian ujung bawah dikaitkan benang monofilamen polietilen sebagai kontrol dan

untuk mengeluarkan AKDR. Bola pada bagian bawah dari batang berfungsi mengurangi risiko perforasi serviks¹⁸.

Ada dua faktor penyebab lebih efektifnya AKDR CuT 380A, yaitu mempunyai permukaan lapisan tembaga yang luas (380 mm²) dan lapisan tembaga pada masing masing lengan huruf T menjamin pelepasan tembaga sampai ke fundus uteri¹.

2.2.1 Kontraindikasi AKDR CuT 380A

Adapun kontra-indikasi pemakaian AKDR CuT 380A adalah : kehamilan atau kecurigaan kehamilan, kelainan uterus yang mengakibatkan perubahan kavum uteri, penyakit radang panggul akut, endometritis, keganasan atau curiga keganasan uterus dan serviks uteri, termasuk hasil tes Pap abnormal, perdarahan pervaginam yang tidak diketahui penyebabnya, vaginitis atau servisitis akut, alergi tembaga (*copper*), wanita dengan pasangan seksual lebih dari satu (*multiple sex partners*), kondisi yang berhubungan dengan peningkatan kemungkinan terpapar infeksi mikroorganisme, aktinomikosis genitalis, riwayat pemasangan AKDR yang belum dilepas^{19,20}.

2.2.2 Efek samping dan komplikasi AKDR

Beberapa efek samping yang ringan adalah sebagai berikut : nyeri pada waktu pemasangan, kejang rahim, nyeri pelvik, perdarahan di luar haid, darah haid lebih banyak, sekret vagina lebih banyak²¹.

Di samping itu, dapat pula terjadi komplikasi, berupa : perforasi uterus, infeksi pelvik, endometritis²¹.

2.3 Pengaruh AKDR terhadap endometrium dan serviks uteri

Adanya AKDR dalam kavum uteri menyebabkan trauma lokal pada endometrium dan serviks uteri yang berakibat adanya suatu respons benda asing dan gangguan hemostasis. Perubahan tersebut terutama pada daerah endometrium yang kontak langsung dengan AKDR dan serviks yang kontak dengan benang AKDR, sehingga dapat menyebabkan terjadinya erosi superfisial yang menyebabkan perdarahan mikrovaskuler yang masuk ke dalam kavum uteri dan meningkatkan permeabilitas vaskuler sehingga terjadi perdarahan interstitial. Mekanisme keseluruhan dari reaksi ini masih sedikit diketahui.

Pada pengguna AKDR didapatkan perubahan beberapa faktor seperti : tingginya kadar aktivator plasminogen, meningkatnya aktifitas fibrinolitik, meningkatnya makrofag, *mast cells*, beberapa prostaglandin (PG)²²⁻²⁶.

Aktivitas fibrinolitik : Pada waktu menstruasi aktivitas fibrinolitik meningkat pada fase proliferasi, mencapai maksimal pada pertengahan siklus, menurun pada fase sekresi, meningkat lagi sebelum menstruasi. Aktivitas fibrinolitik ditentukan oleh keseimbangan antara aktivator dan inhibitor plasminogen. Aktivator plasminogen berada di dalam darah dan cairan darah, diproduksi oleh sel endotel²².

Perdarahan pada pengguna AKDR adalah multifaktorial, didapatkan adanya aktivitas fibrinolitik endometrium yang meningkat, perubahan morfologi endometrium, dan defek vaskuler berupa celah antara sel endotel dan pecahnya beberapa sel endotel di dalam endometrium dan serviks uteri. Defek vaskuler ini sering disertai sedikit / tidak ada respons hemostatik, kegagalan respons ini karena

aktivitas fibrinolitik meningkat oleh karena aktivitas aktivator plasminogen yang meningkat pada endometrium dan serviks uteri. Didapatkan aktivitas aktivator plasminogen yang meningkat pada endometrium sekitar AKDR. Kemungkinan meningkatnya aktivitas fibrinolitik tersebut disebabkan oleh reaksi benda asing berupa lekosit dimana granulosit dan makrofag akan memproduksi aktivator plasminogen^{22,27}.

Hemostasis uterus merupakan rangkaian proses dari kontraksi miometrium, vasokonstriksi, regenerasi jaringan pembentukan plug (stop kontak) hemostatik. Arteria intima pada endimetrial/miometrial junction dikelilingi serabut otot panjang yang kontraktil menyebabkan perdarahan berhenti (mengontrol pembuluh darah besar), sedangkan yang mengontrol pembuluh kecil belum jelas. Hemostatik plug adalah paling penting untuk hemostasis, pembuluh darah endometrium, dimana fibrin dan trombin intravaskuler berperan pada awal menstruasi^{22,27}.

Faktor koagulasi (faktor VIII) berhubungan dengan hormon ovarium, aktivitas meningkat pada fase proliferasi dan menurun pada fase sekresi. Johannison (1986) mendapatkan sintesis dari faktor VIII pada sel endotel endometrium manusia meningkat setelah terpapar estradiol sedangkan dengan progesteron tidak ada efek. Sedangkan Zhu dan Gu (1988) mendapatkan aktivitas faktor VIII mempunyai respon terhadap stimulasi hormon ovarium²².

Mast cells endometrium : *Mast cells* ada hubungannya dengan meningkatnya perdarahan endometrium, mast cells berisi histamine, heparin dan faktor kemotaktik eosinofil yang berperan dalam perdarahan. Pada menoragia didapatkan histamin meningkat pada darah menstruasi dibandingkan darah perifer

dan *heparine like activity* pada cairan uterus juga akan meningkat. Sebagian besar sel tersebut didapat dalam miometrium, dan sedikit pada endometrium serta tak jelas fungsinya pada endometrium, sel-sel tersebut sering berdekatan dengan kapiler dan vena kecil, kelihatannya berperan dalam fase sekresi. Kadar histamin yang rendah menstimulasi pelepasan tissue plasminogen activator (tPA) dan faktor VIII pada kultur sel endotel manusia. *Mast cells* melepas histamin oleh karena respons inflamasi akut atau respons benda asing. Perdarahan oleh karena AKDR dapat dikurangi dengan pemberian antihistamin. Heparin dalam *mast cells* berperan pada proses hemostatik dari endometrium dimana pada darah menstruasi banyak didapatkan aktivitas *heparin like* dari pemakai AKDR^{22,27}.

Prostaglandin : adanya hubungan prostaglandin (PG) dan menstruasi, didapatkan jumlah banyak prostaglandin dalam darah menstruasi. Sintesis prostaglandin oleh endometrium akan meningkatkan kontraksi uterus dan dismenore. Hambatan sintesis prostaglandin pada kelinci akan menurunkan proliferasi endometrium. Willman dkk (1976) mendapatkan adanya peningkatan konsentrasi PGF₂ α dan PGE₂ pada endometrium dari penderita menorrhagia, penggunaan sintesis inhibitor prostaglandin akan menurunkan jumlah darah menstruasi^{22,28}.

Radikal bebas, perdarahan dan perlukaan jaringan : Menstruasi terjadi oleh karena induksi jaringan lokal yang iskemi, akibat dari vasokonstriksi berkepanjangan *end arterioles* dari arteri spiralis. Induksi tersebut kemungkinannya oleh prostaglandin spesifik yang disekresi selama paruh kedua dari siklus ovarium. Meningkatnya produksi radikal bebas derivat oksigen pasca

iskemi, akibat dari meningkatnya infiltrasi leukosit, metabolisme abnormal asam arachidonic dan akan mengganggu fungsi mitokondrial. Dapat ditambahkan pelepasan enzim hidrolitik dan oksidatif dapat memulai suatu onset perdarahan endometrium²².

Radikal bebas penting dalam proses biologis normal, yaitu berperan sebagai intermediate di dalam reaksi *enzyme catalyzed*, termasuk didalam *eicosanoid pathways* dari sintesis prostaglandin dan leukotrienes, serta merupakan suatu intermediate penting di dalam respons jaringan pada mikroorganisme. Belum jelas apakah reaksi radikal bebas merupakan salah satu sebab/penyerta dari kerusakan jaringan. Jelas bahwa penyakit atau jaringan yang rusak mengalami reaksi radikal lebih mudah dari pada jaringan normal, sehingga akan memperluas perlukaan primer²².

Radikal bebas derivat oksigen merupakan mekanisme umum dari perlukaan sel dan jaringan di dalam toksisitas oksigen, kerusakan reperfusi pasca iskemia, kelainan inflamasi dan beberapa kelainan lain. Salah satu dari *the major intermediaries* dalam perusakan radikal bebas adalah oksigen^{22,29}.

Adanya trauma gesekan antara benang dengan serviks uteri yang terus menerus, diduga dapat menyebabkan iritasi kronis berupa peradangan. Sebagai akibatnya timbul infeksi dan respon tubuh yang berusaha mempertebal epitel kolumnar yang ada dengan mengadakan metaplasia agar lebih tahan terhadap trauma. Munculnya sel yang berpotensi ganas dapat terjadi, jika pada saat metaplasia tersebut ada bahan mutagen di serviks uteri⁶.

AKDR juga sering menyebabkan gangguan haid berupa menoragi dan metroragi yang dapat menyebabkan perubahan pH sehingga menyebabkan kuman mudah tumbuh termasuk kuman saprofit menjadi patogen^{30,31}.

2.4 Perubahan perubahan sel akibat pemakaian AKDR

Wanita wanita yang menjadi akseptor AKDR pada sel sel serviks, sel sel endometrium maupun flora normal yang ada ditempat tersebut dapat mengalami perubahan-perubahan akibat dari AKDR tersebut. Perubahan sel yang terjadi ini adalah sebagai akibat dari reaksi sel skuamus dari ekstoserviks, sel kolumnar dari endoserviks, kelenjar endometrium dan sel sel stroma, terhadap adanya benang AKDR di serviks uteri dan AKDR pada rahim⁷.

Perubahan yang terjadi adalah peradangan akut, proliferasi pembuluh darah, penumpukan makrofag dan histiosit. Reaksi radang akut dan hiperemis pada mukosa terjadi dalam waktu 48-72 jam setelah pemasangan, bahkan dapat terjadi lebih dari 1 minggu. Dijumpai banyak lekosit polimorfonuklear pada endometrium dan cairan rahim^{7,32}.

Terjadinya displasia serviks uteri yang berhubungan dengan pemakaian yang lama dari AKDR, sudah banyak diteliti oleh para ahli walaupun belum ada kesepakatan. Diduga pemakaian AKDR polietilen menyebabkan transformasi sel epitel normal menjadi displastik, yang reversibel setelah pengangkatan AKDR. Selain perubahan pada epitel skuamus serviks uteri dijumpai pula perubahan epitel kolumnar endoserviks dan atau endometrium^{7,32}.

Pada pemakai AKDR juga ditemukan sel atipia skuamus lebih tinggi dari pada populasi yang tidak memakai AKDR. Hal ini disebabkan pengeluaran sel

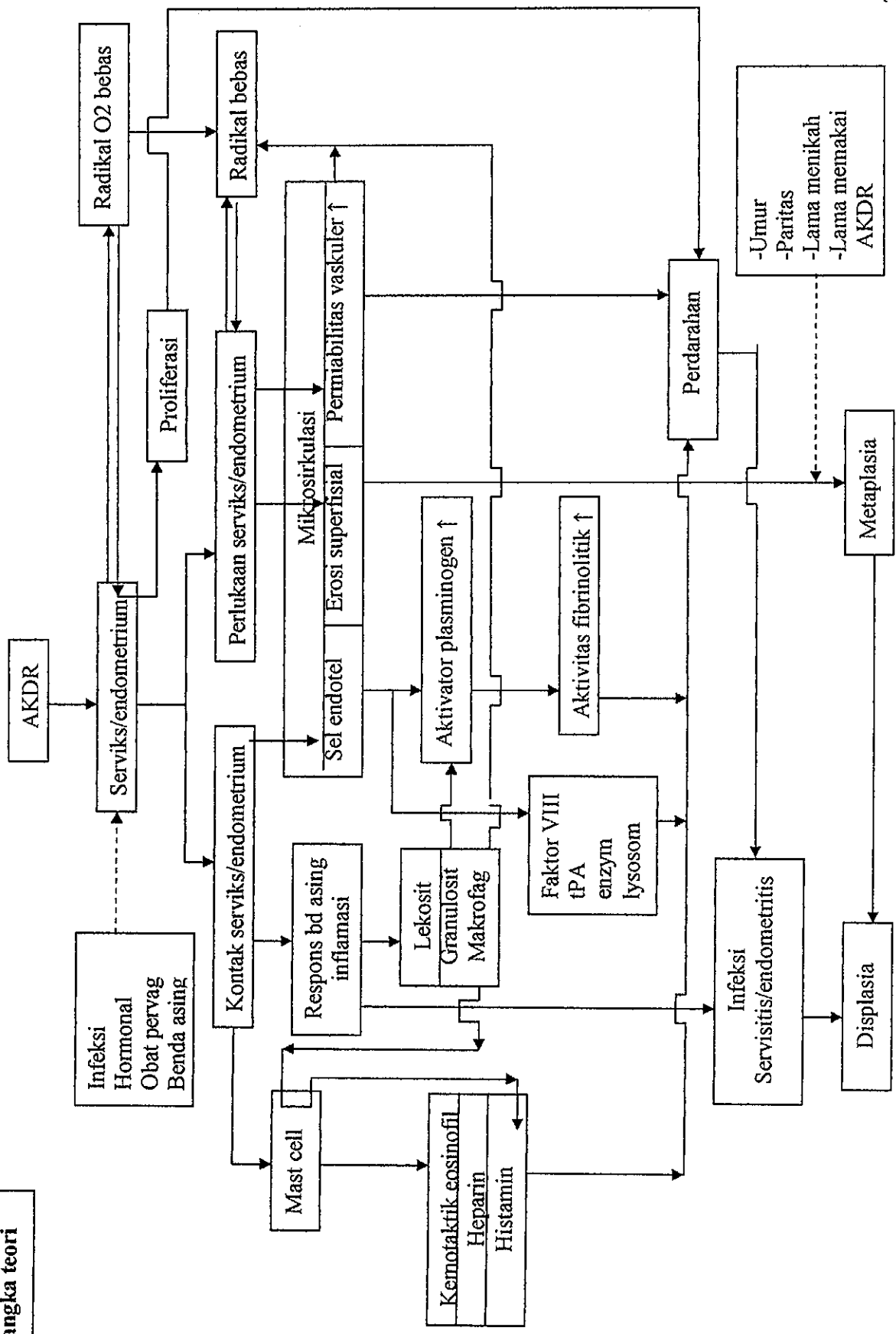
radang oleh uterus akibat adanya AKDR atau akibat benang AKDR yang merupakan iritan mekanik dan sumber infeksi kronis. Atipia kolumnar pada pemakai AKDR sangat khas dengan adanya vakuol sekretorik yang pada beberapa orang keadaan ini sangat luas sehingga menimbulkan gejala peningkatan produksi mukus yang nyata, dan memberi keluhan keputihan. Sitoplasma dengan vakuol besar yang tampak seperti cincin menunjukkan sekresi atipik yang biasanya menyertai peradangan^{7,32}.

Perubahan-perubahan sel sel atipik merupakan akibat suatu proses iritasi, infeksi, ulserasi, penyembuhan, perbaikan yang berulang kali sehingga seperti suatu siklus dan keadaan ini diperberat oleh adanya infeksi jasad renik^{7,32}.

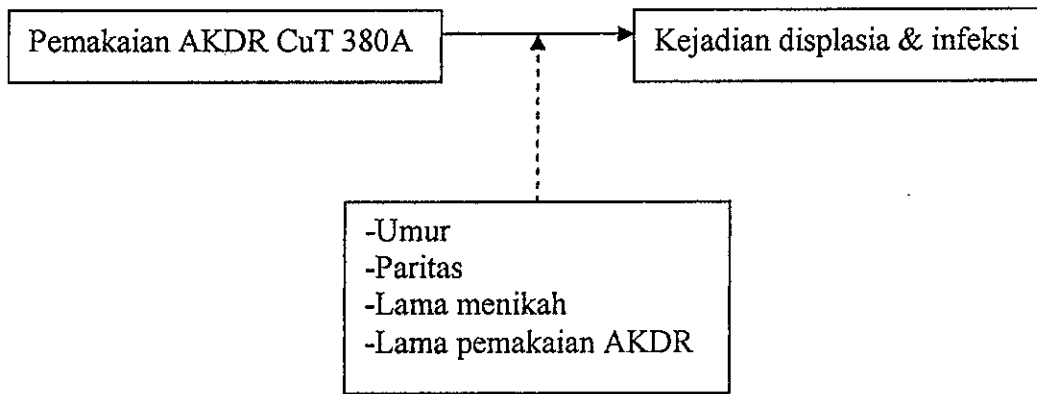
2.5 Kerangka teori

Berdasarkan teori yang telah diuraikan di atas kami susun kerangka teori dengan kerangka pokok dari diagram yang disusun NP Noerpramana (2003) ditambah dari berbagai sumber kepustakaan yang lain. Adapun kerangka teori tersebut sebagai berikut :

2.5 Kerangka teori



2.6 Kerangka Konsep



BAB 3. HIPOTESIS

Kejadian displasia dan infeksi pada akseptor AKDR CuT 380A lebih banyak dibanding wanita tanpa kontrasepsi.

BAB 4.

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah studi potong lintang (*Cross sectional study*)

4.2 Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang (klinik FER dan klinik ginekologi). Sedangkan pemeriksaan tes Pap dilakukan di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

4.3 Waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Januari sampai Mei 2004 .

4.4 Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah wanita usia reproduksi (20 – 40 tahun) yang dibagi menjadi 2 (dua) kelompok :

- Kelompok I adalah akseptor AKDR CuT 380A
- Kelompok II adalah wanita tanpa kontrasepsi

4.4.1 Syarat penerimaan sampel

- Kelompok I adalah : sudah menikah, anak 1 atau lebih, memakai AKDR CuT 380A minimal 1 tahun, tidak senggama (minimal 3 hari), tidak sedang haid, tidak menggunakan obat pervaginam,

tidak sedang dalam pengobatan infeksi atau displasia, tidak pernah memakai AKDR.

- Kelompok II adalah : sama dengan kelompok I, tanpa kontrasepsi.

4.4.2 Syarat penolakan sampel

- Hasil tes Pap yang tidak adekuat, rusak atau tidak dapat dinilai.

4.5 Besar sampel

Untuk menguji hipotesis kejadian displasia dan infeksi lebih banyak pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A, dengan kemaknaan 0,05 dan tingkat kesalahan sebesar 10% serta kejadian displasia pada akseptor AKDR dari kepustakaan sebesar 7,89%⁹. Besar sampel pada penelitian ini dihitung dengan rumus :

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

n = besar sampel

$Z\alpha$ = dengan tingkat kemaknaan α : 5%, konfidensi 95% = 1,96

P = proporsi kejadian displasia 7,89% (0.0789)

Q = (1 - P) = 92,11% (0,9211)

d = tingkat presisi : kesalahan pendugaan yang bisa ditolerir = 10% (0,10)

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,0789 \times 0,9211}{(0,10)^2} = 27,91874 \text{ dibulatkan} = 30$$

Jadi jumlah sampel untuk masing masing kelompok = 30 orang.

4.6 Variabel penelitian

- Variabel bebas : pemakaian AKDR CuT 380A
- Variabel tergantung : kejadian displasia dan infeksi
- Variabel pengganggu : usia, paritas, lama menikah, lama pemakaian AKDR CuT 380A.

4.7 Analisis data

Untuk melihat perbedaan karakteristik dari 2 kelompok digunakan uji statistik bivariat (*Student t-test*) untuk sampel independen. Pada prinsipnya uji tersebut akan membandingkan nilai rerata dari variabel yang berbentuk numerik, menurut 2 kelompok (umur, umur menikah, lama menikah). Untuk menganalisis variabel yang terbagi dalam 3 kelompok digunakan uji *Anova*.

Untuk melihat perbedaan (frekuensi) dari 2 variabel yang berbentuk kategori digunakan X^2 test (*Chi square test*).

4.8 Bahan dan teknik pengambilan tes Pap

4.8.1 Bahan

Alat dan bahan yang digunakan untuk pemeriksaan tes Pap :

- a. Formulir konsultasi sitologi
- b. Meja ginekologi
- c. Spatula Ayre
- d. Cytobrush
- e. Kaca benda/kaca obyektif
- f. Spekulum vagina/cocor bebek/Grave's
- g. Tabung berisi cairan fiksasi (alkohol 96%)

- h. Sarung tangan steril
- i. Cahaya lampu/senter
- j. Plester (untuk identifikasi preparat)

4.8.2 Teknik pengambilan tes Pap

1. Isi formulir dengan lengkap dan sesuaikan dengan nomor urutan pengambilan
2. Pasang spekulum cocor bebek steril tanpa menggunakan bahan pelicin untuk menampilkan serviks uteri
3. Cytobrush dimasukkan kedalam kanalis servikalis, sedalam 1-2 cm kemudian diputar 360° .
4. Spatula Ayre diusapkan 360° searah jarum jam pada permukaan serviks uteri, dengan sedikit tekanan pada serviks uteri tanpa melukainya.
5. Cytobrush diusapkan pada kaca benda berlawanan dengan arah jarum jam, dan spatula Ayre juga digeserkan pada kaca benda yang telah diberi label pada sisi kirinya. Pergeseran meliputi setengah panjang gelas sediaan dan hendaknya digeserkan sekali saja, hal yang sama dilakukan pada spatula.
6. Kaca benda segera dimasukkan dalam larutan fiksasi alkohol 96%. Sediaan difiksasi minimal selama 30 menit.
7. Sediaan kemudian dikeringkan dengan menggunakan pengeringan udara.
8. Sediaan dikirim ke laboratorium sitologi, diwarnai dengan metode pewarnaan Papanicolaou. Kemudian dilakukan pemeriksaan sitopatologi dengan mikroskop binokuler.

4.8.3 Interpretasi

Interpretasi hasil tes Pap yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan klasifikasi sistem WHO displasia.

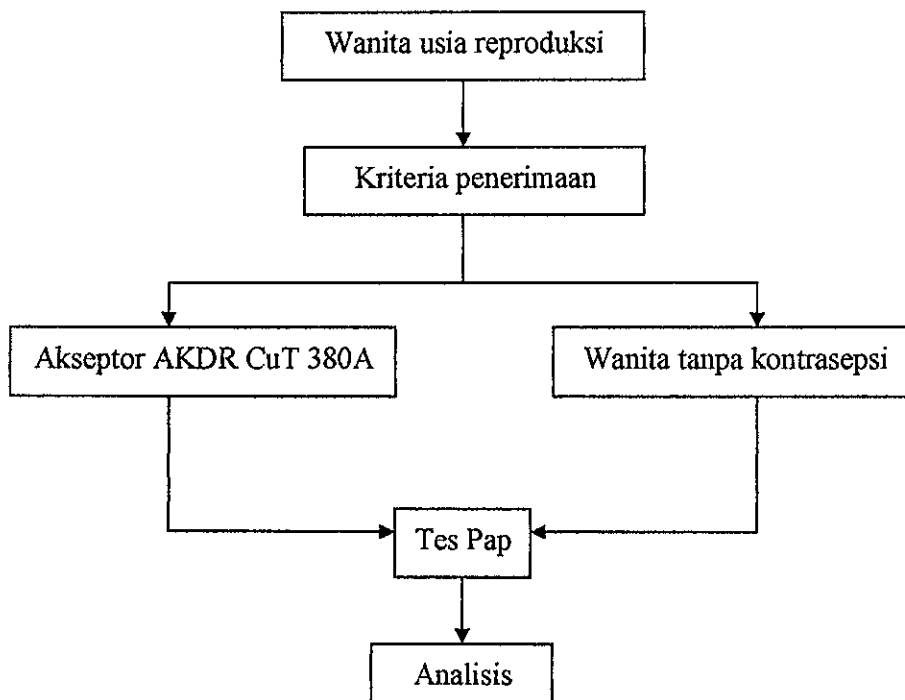
4.9 Batasan operasional

- Umur : angka yang menunjukkan jumlah penderita berulang tahun, dihitung dalam tahun penuh dengan pembulatan ke bawah.
- Paritas : angka yang menunjukkan berapa kali seorang wanita melahirkan.
- Lama menikah : angka yang menunjukkan waktu mulai menikah, dihitung dalam tahun dibulatkan ke bawah.
- AKDR CuT 380A : AKDR ber Kandungan tembaga yang diproduksi PT. Kimia Farma (berdasarkan catatan medis).
- Lama pemakaian AKDR CuT 380A : angka yang menunjukkan waktu sejak memakai AKDR CuT 380A, dihitung dalam bulan dibulatkan ke bawah.
- Displasia serviks uteri : kelainan dimana terjadi gangguan diferensiasi dari sel-sel permukaan epitel gepeng atau epitel kelenjar serviks uteri, tetapi belum memenuhi persyaratan keganasan.
- Radang : ditemukannya sel-sel leukosit PMN, histiosit, limfosit, sel plasma pada sediaan tes Pap.
- Infeksi : ditemukannya protozoa, kuman, jamur, virus pada pemeriksaan tes Pap.
- Keputihan : keluarnya cairan yang berlebihan dari vagina selain darah.

4.10 Etika penelitian

Peserta penelitian diberikan penjelasan mengenai tujuan , manfaat dan cara penelitian. Penelitian dilaksanakan setelah peserta menyatakan persetujuan secara tertulis dengan menanda tangani formulir persetujuan mengikuti penelitian dengan sukarela. Peserta berhak mengetahui hasil pemeriksaan. Biaya pemeriksaan tes Pap dibebankan kepada peneliti.

4.11 Alur penelitian



BAB 5.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1 HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di klinik Fertilisasi Endokrinologi Reproduksi Manusia (FER), klinik Ginekologi dan Bagian Patologi Anatomi FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian dilakukan mulai bulan Januari sampai Mei 2004 (sampai jumlah sampel terpenuhi), yaitu 30 subyek kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan 30 subyek kelompok kontrol.

Subyek penelitian adalah wanita usia reproduksi (20 – 40 tahun) yang dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok akseptor AKDR CuT 380A yang telah memakai AKDR CuT 380A minimal 1 tahun (12 bulan), dan kelompok kontrol adalah wanita usia reproduksi tanpa kontrasepsi. Kedua kelompok diambil setelah memenuhi syarat penerimaan sampel.

Sedangkan pembacaan hasil tes Pap dilakukan di Bagian Patologi Anatomi FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

5.1.1 Karakteristik subyek penelitian

a. Umur

Pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A, umur termuda adalah 25 tahun dan tertua 40 tahun dengan rerata (SB= Simpang Baku) 35,47 (4,13) tahun, sedangkan pada kelompok kontrol umur termuda 26 tahun dan tertua 40 tahun dengan rerata (SB=Simpang Baku) 35,07(4,44) tahun.

Secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) yang menunjukkan bahwa rerata umur kedua kelompok adalah sama.

b. Umur menikah

Pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A, umur menikah termuda 14 tahun dan tertua 28 tahun dengan rerata (SB= simpang baku) 22,23 (3,14) tahun, sedangkan pada kelompok kontrol umur menikah termuda 14 tahun dan tertua 28 tahun dengan rerata (SB=simpang baku) 22,03 (3,05) tahun.

Secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$), yang menunjukkan rerata umur menikah kedua kelompok adalah sama.

c. Lama menikah

Pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A, lama menikah paling sedikit 6 tahun dan terlama 26 tahun dengan rerata (SB= simpang baku) 13,23 (5,04) tahun, sedangkan pada kelompok kontrol lama menikah paling sedikit 3 tahun dan terlama 23 tahun dengan rerata (SB= simpang baku) 13,03 (5,23) tahun. Secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) yang menunjukkan rerata lama menikah kedua kelompok adalah sama.

d. Lama pemakaian AKDR

Akseptor AKDR CuT 380A paling sedikit telah memakai AKDR selama 24 bulan dan terlama 105 bulan, dengan rerata (SB=simpang baku) 56,40 (24,15) bulan.

e. Pendidikan

Pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A, pendidikan terendah Sekolah Dasar (30,0%) dan tertinggi Sarjana (30,0%), sedang pada kelompok kontrol pendidikan terendah Sekolah Dasar (20,0%) dan tertinggi Sarjana (50,8%). Secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) yang menunjukkan bahwa pendidikan pada kedua kelompok adalah sama.

f. Pekerjaan

Pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A 53,3% tidak bekerja, 23,3% pegawai negeri sipil dan 23,3% pegawai swasta, sedangkan pada kelompok kontrol 43,3% tidak bekerja, 36,7% pegawai negeri sipil dan 20,0% pegawai swasta. Secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) yang menunjukkan bahwa pekerjaan pada kedua kelompok adalah sama.

g. Paritas

Sebanyak 3 (10,0%) subyek kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan 7 (23,3%) subyek kelompok kontrol adalah primipara. Sedangkan 27 (90,0%) subyek pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan 23 (76,7%) subyek kelompok kontrol adalah multipara. Pengelompokan paritas berdasarkan primipara dan multipara pada kedua kelompok secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) yang menunjukkan bahwa paritas pada kedua kelompok adalah sama.

Tabel 2. Karakteristik subyek

| Karakteristik | AKDR (n=30) | Kontrol (n=30) | Kemaknaan (p) |
|--|----------------|-------------------|------------------|
| Umur (th); Rerata (SB) | 35,47 (4,13) | 35,07 (4,44) | 0,719* |
| Umur menikah (th); Rerata (SB) | 22,23 (3,14) | 22,03 (3,05) | 0,803* |
| Lama menikah (th); Rerata (SB) | 13,23 (5,04) | 13,03 (5,23) | 0,881* |
| Lama pemakaian AKDR (bln); Rerata (SB) | 56,40 (24,15) | - | - |
| Pendidikan : | | | |
| - Dasar (SD, SLTP); n(%) | 9 (30,0 %) | 6 (20,0 %) | 0,282† |
| - Menengah (SLTA); n(%) | 12 (40,0 %) | 9 (30,0 %) | |
| - Tinggi (Sarjana); n(%) | 9 (30,0 %) | 15 (50,0 %) | |
| Pekerjaan : | | | |
| - Tidak bekerja; n(%) | 16 (53,3 %) | 13 (43,3 %) | 0,528† |
| - PNS; n(%) | 7 (23,3 %) | 11 (36,7 %) | |
| - Swasta; n(%) | 7 (23,3 %) | 6 (20,0 %) | |
| Paritas : | | | |
| - Primipara; n(%) | 3 (10,0 %) | 7 (23,3 %) | 0,299† |
| - Multipara; n(%) | 27 (90,0 %) | 23 (76,7 %) | |

Keterangan :

Data berskala numerik dinyatakan dalam rerata (SB= simpang baku)

Data berskala nominal dinyatakan dalam frekwensi (%)

* = Uji t independen

† = Uji χ^2 (Chi kuadrat)

5.1.2 KELUHAN

Pada table 3 kelompok akseptor AKDR CuT 380A lebih banyak mengeluh keputihan, keputihan disertai perdarahan bercak dan nyeri. Sedangkan keluhan perdarahan bercak saja dijumpai sama pada kedua kelompok. Walaupun demikian perhitungan secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Sehingga dalam hal keluhan pada akseptor AKDR CuT 380A adalah sama dibanding kelompok kontrol.

Tabel 3. Keluhan

| Keluhan | AKDR (n=30) | Kontrol (n=30) | Kemaknaan (p) |
|-------------------------------|----------------|-------------------|------------------|
| | n (%) | n(%) | |
| Tidak ada keluhan | 12 (40,0 %) | 22 (73,3 %) | 0,019 † |
| Keputihan | 11 (36,7 %) | 6 (20,0 %) | 0,252 † |
| Perdarahan bercak | 1 (3,3 %) | 1 (3,3 %) | 1,000 † |
| Keputihan + perdarahan bercak | 2 (6,7 %) | 1 (3,3 %) | 1,000 † |
| Nyeri | 4 (13,3 %) | 0 (0,0 %) | 0,121 † |

Keterangan :

Data berskala nominal dinyatakan dalam frekwensi (%)

† - Uji χ^2 (Chi kuadrat)

5.1.3 PEMERIKSAAN INSPEKULO

Pada table 4 kelompok akseptor AKDR CuT 380A kelainan yang ditemukan lebih banyak berupa fluor albus dan fluor albus disertai erosi. Sedangkan kelainan erosi saja lebih banyak pada kelompok kontrol. Secara statistik kelainan yang ditemukan terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$), yang menunjukkan dalam hal kelainan yang ditemukan pada pemeriksaan inspekulo pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A adalah sama dibanding kelompok kontrol.

Tabel 4. Pemeriksaan inspekulo

| Inspekulo | AKDR (n=30) | Kontrol (n=30) | Kemaknaan (p) |
|---------------------|----------------|-------------------|------------------|
| | n(%) | n(%) | |
| Tak ada kelainan | 11 (36,7%) | 13 (43,3%) | 0,792 † |
| Fluor albus | 7 (23,3%) | 6 (20,0%) | 1,000 † |
| Erosi | 3 (10,0%) | 4 (13,3%) | 1,000 † |
| Fluor albus + erosi | 9 (30,0%) | 7 (23,3%) | 0,770 † |

Keterangan :

Data berskala nominal dinyatakan dalam frekwensi (%)

† - Uji χ^2 (Chi kuadrat)

5.1.4 HASIL TES PAP

Pada tabel 5 sebagian besar hasil pemeriksaan tes Pap pada kelompok AKDR CuT 380A maupun kelompok kontrol adalah proses radang 76,6% dan 60,0%, infeksi dijumpai 6,7% pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan 3,3% pada kelompok kontrol, sedangkan kejadian displasia dijumpai sama pada kedua kelompok 13,3%.

Radang yang terjadi pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan kelompok kontrol secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$), rasio prevalens terjadinya radang pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A 2,190 kali dibanding kelompok kontrol (Interval kepercayaan 95% = 0,716 – 6,698).

Kejadian infeksi pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan kelompok kontrol secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$), rasio prevalens terjadinya infeksi pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A 2,071 kali dibanding kelompok kontrol (Interval kepercayaan 95% = 0,178 – 24,148).

Kejadian displasia yang terjadi pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan kelompok kontrol secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$), rasio prevalens terjadinya displasia pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A 1,000 kali dibanding kelompok kontrol (Interval kepercayaan 95% = 0,226 – 4,431)

Tabel 5. Hasil tes Pap

| Hasil Tes Pap | AKDR (n=30) | Kontrol (n=30) | Kemaknaan (p) | RP | IK 95% |
|---------------|----------------|-------------------|------------------|-------|----------------|
| | n(%) | n(%) | | | |
| Normal | 1 (3,3 %) | 7 (23,3 %) | 0,058 † | - | - |
| Radang | 23 (76,7 %) | 18 (60,0 %) | 0,267 † | 2,190 | 0,716 – 3,852 |
| Infeksi | 2 (6,7 %) | 1 (3,3 %) | 1,000 † | 2,071 | 0,178 – 24,148 |
| Displasia | 4 (13,3 %) | 4 (13,3 %) | 1,000 † | 1,000 | 0,226 – 4,431 |

Keterangan :
 Data berskala nominal dinyatakan dalam frekwensi (%)
 † = Uji χ^2 (Chi kuadrat)
 RP = Rasio prevalens
 IK 95% = Interval kepercayaan 95%

5.1.5 Lama pemakaian AKDR CuT 380A

Pada tabel 6 tampak lama pemakaian AKDR CuT 380A terhadap kejadian radang, infeksi dan displasia secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Sehingga lama pemakaian AKDR CuT 380A tidak berpengaruh terhadap kejadian radang, infeksi atau displasia.

Tabel 6. Lama pemakaian AKDR CuT 380A

| Hasil Tes Pap | Lama pemakaian AKDR CuT 380A | | Kemaknaan (p) |
|---------------|------------------------------|---------------|------------------|
| | n (30) | R (SB) | |
| Normal | 1 | 61,00 (00,00) | 0,992 • |
| Radang | 23 | 56,65 (25,50) | |
| Infeksi | 2 | 52,00 (14,14) | |
| Displasia | 4 | 56,00 (27,92) | |

Keterangan :
 R = rerata
 SB = simpang baku
 • = Uji Anova

5.2 PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 60 subyek yang memenuhi syarat penerimaan sampel. Subyek penelitian dibagi menjadi 2 (dua) kelompok, yaitu kelompok akseptor AKDR CuT 380A sebanyak 30 subyek dan kelompok wanita tanpa kontrasepsi (kontrol) sebanyak 30 subyek.

Dari hasil penelitian seperti terlihat pada tabel 2, karakteristik antara kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan kelompok kontrol dalam hal umur, umur menikah, lama menikah, paritas, pendidikan dan pekerjaan pada kedua kelompok adalah sama.

Dalam hal keluhan yang ditemukan pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A dan kelompok kontrol adalah sama, yaitu mengeluh keputihan, keputihan disertai perdarahan bercak, sedangkan nyeri hanya pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A. Hal yang sama ditemukan pada penelitian di Medan di mana pada akseptor AKDR CuT 380A lebih banyak mengeluh keputihan, perdarahan dan nyeri ⁶. Sedangkan penelitian di Ujungpandang juga ditemukan akseptor AKDR lebih banyak mengeluh keputihan ¹⁰.

Keluhan keputihan pada akseptor AKDR hal ini disebabkan karena AKDR di dalam uterus dan benang AKDR di kanalis servikalis akan menyebabkan terjadinya perubahan sel sel endometrium maupun sel sel serviks uteri. Perubahan seluler yang terjadi merupakan suatu proses reaksi sel skuamosa dari ekto serviks, sel sel kolumner endoserviks, kelenjar endometrium dan sel sel stroma. Adanya proses tersebut akan menimbulkan peningkatan produksi lendir yang nyata sehingga menimbulkan keluhan keputihan lebih banyak. Sedangkan keluhan

keputihan pada kelompok kontrol disebabkan oleh karena adanya erosi porsio yang mungkin disertai dengan infeksi mikroorganisme. Pada masa reproduksi wanita, umumnya epitel kolumnar endoserviks lebih keluar ke arah porsio. Bila daerah ini terkelupas akan memudahkan terjadinya infeksi penyerta oleh infeksi bakteri, jamur, parasit atau virus. Oleh karena dengan pemeriksaan tes Pap kadang tidak dapat terdeteksi adanya mikroorganisme penyebab infeksi sehingga perlu dilakukan pemeriksaan bakteriologi dari sekret vagina untuk memastikan penyebab keputihan.

Keluhan perdarahan yang dijumpai pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A pada penelitian ini berupa perdarahan bercak. Hal ini dapat disebabkan oleh erosi porsio yang mungkin disebabkan karena iritasi benang AKDR pada serviks uteri. Sedangkan perdarahan bercak pada kelompok kontrol dapat disebabkan oleh erosi porsio yang mungkin disertai dengan proses infeksi mikroorganisme.

Keluhan keputihan disertai perdarahan bercak pada akseptor AKDR CuT 380A kemungkinan oleh karena adanya erosi porsio dan displasia pada serviks uteri, sedangkan pada kelompok kontrol karena erosi porsio.

AKDR dapat menimbulkan beberapa efek samping diantaranya nyeri pelvik, perdarahan di luar haid (metroragi), haid menjadi lebih lama dan banyak (menoragi) serta sekret vagina lebih banyak^{3,5,18-21}.

Pada pemeriksaan inspekulo kelompok akseptor AKDR CuT 380A maupun kelompok kontrol didapatkan flour albus, erosi dan fluor albus disertai erosi. Hasil yang sama didapatkan pada penelitian di Medan dan Ujungpandang^{6,10}. Fluor albus pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A disebabkan karena adanya

peningkatan produksi mukus sebagai akibat reaksi radang oleh karena AKDR di dalam uterus dan iritasi benang AKDR pada serviks uteri. Adanya erosi porsio pada akseptor AKDR CuT 380A akan menambah peningkatan produksi mukus. Erosi merupakan suatu kondisi pada serviks uteri yang terlihat merah dan menonjol keluar (ekstropion), serta mengelilingi serviks uteri, disebabkan oleh pembuluh darah kapiler yang berada di bawah epitel kolumnar atau di daerah peralihan (*T zone*) menjorok keluar. Pada serviks uteri yang mengalami erosi, didapatkan sel-sel penutup serviks uteri sebagian hilang, tinggal satu lapis epitel basal saja. Erosi serviks uteri pada akseptor AKDR, diduga oleh karena benang AKDR pada serviks uteri. Adanya benang AKDR dapat menyebabkan trauma pada serviks, trauma yang terus menerus diduga dapat menyebabkan iritasi kronis berupa peradangan dan erosi yang berakibat sekret vagina menjadi lebih banyak⁶. Oleh karena itu untuk mengurangi trauma pada serviks uteri pada akseptor AKDR dapat dipertimbangkan untuk memotong benang sependek mungkin atau benang dimasukkan ke dalam kanalis servikalis.

Lama pemakaian AKDR CuT 380A tidak berpengaruh terhadap kejadian radang, infeksi dan displasia, sehingga AKDR CuT 380A dapat dipakai sebagai kontrasepsi jangka panjang. Walaupun demikian pada akseptor AKDR CuT 380A perlu pengawasan dengan melakukan pemeriksaan tes Pap setiap satu tahun selama pemakaian.

Pada penelitian ini proses radang merupakan hasil tes Pap paling banyak pada kedua kelompok, sebanyak 76,7% pada akseptor AKDR CuT 380A dan 60,0% pada kelompok kontrol. Kemudian displasia ditemukan sama pada kedua

kelompok 13,3%, kemudian infeksi sebanyak 6,7% pada kelompok AKDR CuT 380A dan 3,3% pada kelompok kontrol. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian di Medan dan Ujungpandang di mana pada akseptor AKDR paling banyak terjadi radang kemudian displasia dan infeksi^{6,10}. Persentase kejadian displasia pada penelitian ini lebih tinggi dibanding hasil penelitian di Medan (5,51%), hal ini disebabkan mungkin jumlah sampel pada penelitian ini lebih sedikit.

Pada penelitian ini, ditemukan paling banyak radang pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A maupun kelompok kontrol. Pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A hal ini dapat terjadi mungkin disebabkan oleh karena AKDR dianggap sebagai benda asing yang dapat menimbulkan reaksi peradangan setempat. Sedangkan pada kelompok kontrol mungkin disebabkan karena erosi serviks yang disertai dengan infeksi mikroorganisme.

Kejadian infeksi pada penelitian ini dari hasil tes Pap (6,7%), ditemukan kuman bentuk batang dan kokus serta diplokokus. Penelitian di Medan ditemukan infeksi bakteri pada akseptor AKDR sebanyak 5,63%. Kejadian infeksi pada akseptor AKDR kemungkinan hal ini dapat disebabkan oleh karena AKDR akan menimbulkan reaksi peradangan atau reaksi benda asing, sehingga akseptor AKDR mempunyai potensi sebagai salah satu penyebab infeksi^{3,6,8}. Di samping itu AKDR juga sering menyebabkan gangguan haid berupa menoragi dan metroragi yang dapat menyebabkan perubahan pH, sehingga menyebabkan kuman-kuman lebih mudah tumbuh termasuk kuman saprofit akan menjadi kuman patogen^{30,31}.

Kejadian displasia pada penelitian ini sama pada kedua kelompok. Kejadian displasia pada kelompok akseptor AKDR CuT 380A mungkin disebabkan oleh karena adanya trauma gesekan antara benang AKDR dengan serviks uteri yang terus-menerus, yang diduga dapat menyebabkan iritasi kronis berupa peradangan. Sebagai akibat timbul respon tubuh yang berusaha mempertebal epitel skuamosa dan kolumnar yang ada dengan mengadakan metaplasia agar lebih tahan terhadap trauma. Munculnya sel yang berpotensi ganas dapat terjadi jika pada saat metaplasia tersebut ada bahan mutagen di serviks uteri⁶.

Pada penelitian ini kejadian radang, infeksi dan displasia belum tentu disebabkan oleh karena pemakaian AKDR CuT 380A, tetapi pada akseptor AKDR CuT 380A cenderung mempunyai risiko untuk mendapatkan radang, infeksi dan displasia dibanding kelompok kontrol.

Kelemahan penelitian ini adalah dilakukan secara potong lintang sehingga hasilnya belum dapat memastikan apakah pemakaian AKDR CuT 380A dapat menyebabkan peningkatan terjadinya infeksi dan displasia. Kejadian displasia pada penelitian ini kemungkinan juga dapat terjadi sebelum dilakukan pemasangan AKDR CuT 380A oleh karena pada saat akan dilakukan pemasangan AKDR CuT 380A tidak dilakukan pemeriksaan tes Pap terlebih dahulu. Di samping itu dalam penelitian ini ada beberapa variabel yang mungkin dapat menjadi faktor risiko untuk terjadinya infeksi atau displasia pada subyek penelitian belum disertakan, misalnya pekerjaan suami, higiene suami, jumlah isteri, riwayat pemeriksaan tes pap.

BAB 6.

SIMPULAN

1. Tidak terdapat peningkatan kejadian displasia dan infeksi pada akseptor AKDR CuT 380A tetapi akseptor AKDR CuT 380A cenderung mempunyai risiko untuk mendapatkan infeksi dan displasia
2. Lama pemakaian AKDR CuT 380A tidak berpengaruh terhadap kejadian displasia dan infeksi, sehingga AKDR CuT 380A dapat dipakai sebagai alat kontrasepsi jangka panjang, tetapi perlu dilakukan pengawasan terhadap akseptor AKDR CuT 380A dengan melakukan pemeriksaan tes Pap sebelum dan setiap satu tahun selama pemakaian AKDR CuT 380A.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara studi kohort prospektif pada akseptor AKDR CuT 380A, dengan melibatkan variable lain yang kemungkinan menjadi faktor risiko terjadinya infeksi dan displasia, misalnya pekerjaan suami, higiene suami, jumlah isteri.

DAFTAR PUSTAKA

1. POGI, JHPIEGO, BKKBN. Pelatihan penyegaran IUD, Implant, Pedoman pencegahan infeksi. Jakarta. 1993.
2. Burkman RT, Grewall M. Contraception & family planning. Dalam : DeCherney AH, Nathan L eds. Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment. 9th ed. New York : Mc GrawHill; 2003.p.631-50.
3. Albar E. Kontrasepsi. Dalam : Wiknjastro H, Saefuddin AB, Rachimhadi T, eds. Ilmu kandungan. Edisi kedua. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 1999.p.535-75.
4. Daniel RT, Mishell Jr MD. Overview of contraception. Dalam : Wallach EE, Zacur HA eds.Reproductive medicine and surgery. Mosby; 1995.p.289-316.
5. Saifuddin AB, Djajadilaga, Afandi B, Bimo. Buku acuan nasional pelayanan KB. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 1996.p.9.1-54.
6. Bimantara DC. Hubungan sitologi mulut rahim dengan pemakaian AKDR CuT-380A jangka panjang. [Tesis] Medan : Bagian Obstetri dan Ginekologi FK USU/RSUP H. Adam Malik/RSUP Dr. Pirngadi Medan. 2000.
7. Daulay D. Perbandingan perubahan sitologi serviks pada akseptor AKDR MLCu-375 dan CuT-380A. [Tesis] Medan : Bagian Obstetri dan Ginekologi FK USU/RSUP H. Adam Malik-RSUP Pirngadi Medan. 2001.
8. Julianto A. Gambaran sitologi hapus vagina pada wanita pemakai kontrasepsi. Semarang : Laboratorium Patologi Anatomi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang. 1985.
9. Soepardiman HM. Terminologi sitologi. Kolposkopi dan neoplasia intraepitel serviks. Edisi pertama. Perkumpulan Patologi Serviks dan Kolposkopi Indonesia.2000.
10. Tjoanto AM, Suryati L, Bandaso R. Perbandingan sitologik apusan serviks menurut sistem Bethesda pada akseptor AKDR Lippes loop dan non Lippes loop. Dalam : Kumpulan makalah lengkap Konas XI IAPI Cabang Ujungpandang. Yogyakarta. 1993.
11. Lestadi Y. Penuntun diagnostik praktis sitologik ginekologik apusan Pap. Jakarta : Widya Medika; 1996.

12. Maulani H. Teknik tes Pap dan interpretasi. Dalam : Pelatihan tes Paps dan IVA. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Palembang. 2001.
13. Di Saia JP, Creasman WT. Clinical gynecology oncology. 5th ed. St Louis : Mosby; 1997.p.1.14.
14. Nurana L. Tes Pap abnormal, penatalaksanaan lanjut. Pertemuan Ilmiah Tahunan XI POGI. Semarang. POGI. 1999.
15. Champion M. Preinvasive disease. Dalam : Berek JS, Hacker NF eds. Practical gynecology oncology. 3th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p.271-344.
16. Hatch KD, Berek JS. Intraepithelial disease of the cervix, vagina, and vulva. Dalam : Berek JS ed. Novak's gynecology. 13th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2002.p.471-505.
17. Andrijono. Kanker serviks. Dalam : Sinopsis kanker ginekologi. Jakarta : FKUI; 2004.p.35-70.
18. Fathalla MF, Rosenfield A, Indriso C, eds. Intrauterine contraception. Dalam : The FIGO manual of human reproduction, vol.2 : Family planning. New Jersey : The Parthenon publishing group; 1990.p.85-108.
19. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The Intrauterine device. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p.975-96.
20. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams obstetrics, 21th ed. New York : McGraw-Hill, 2001.p.1517-42.
21. Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadi T, eds. Keluarga Berencana. Dalam : Ilmu kebidanan. Edisi ketiga. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 1999.p.889-933.
22. Noerpramana NP. Perdarahan karena pemakaian IUD : Hubungan dengan perubahan mikrosirkulasi. MMI 2003; 38 : 115-20.
23. Odland V, Fraser IS. Contraception and menstrual bleeding disturbances : a clinical overview. Dalam : D'Arcangues C, Fraser IS, Newton JR, Odland V eds. Contraception and mechanism of endometrial bleeding. 1 st ed. New York : Syndicate Press; 1990.p.5-32.
24. Sutrisno E. Reaksi sel terhadap jejas. Dalam : Pringgoutomo S, Himawan S, Tjarta A eds. Patologi I (Umum). Edisi ke 1. Jakarta : Sagung Seto; 2002 .p.1-37.

25. Mangunkusumo R. Radang dan pemulihan jaringan. Dalam : Pringgoutomo S, Himawan S, Tjarta A eds. Patologi I (Umum). Edisi ke 1. Jakarta : Sagung Seto; 2002.p.81-104.
26. Roitt I, Brostoff J, Male D. Cell migration and inflammation. Dalam : Immunology. 5th. London : Mosby; 1998.p.61-9.
27. Hourihan HM, Sheppard, Sheppard BL, Brosens IA. Endometrial hemostasis. Dalam : D'Arcangues C, Fraser IS Newton, JR Odland V eds. Contraception and mechanisms of endometrial bleeding. 1st ed. New York : Syndicate Press; 1990.p.95-116.
28. Ress MCP. Factors controlling menstrual blood volume. Dalam : D'Arcangues C, Fraser IS Newton, JR Odland V editors. Contraception and mechanisms of endometrial bleeding. 1st ed. New York : Syndicate Press; 1990.p.117-39.
29. Evans CR. Cooke B. Oxygen radicals, bleeding and tissue injury. Dalam : D'Arcangues C, Fraser IS Newton, JR Odland V eds. Contraception and mechanisms of endometrial bleeding. 1st ed. New York : Syndicate Press; 1990.p.411-30.
30. Siswosuharjo S. Infeksi yang menyertai AKDR. [Tesis] Semarang : Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang. 1993.
31. Fathalla MF, Rosenfield A, Indriso C, eds. Oral hormonal contraception. Dalam : The FIGO manual of human reproduction , vol 2 : Family planning. New Jersey : The Parthenon Publishing Group; 1990.p.33-65.
32. Hutabarat LMP. Skrining Pap's smear pada akseptor AKDR dengan keluhan keputihan di RS Dr. Pirmgadi Medan. [Skripsi] Medan : Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran USU Medan. 1988.