

616-994

wiy

1 et

**INSPEKSI VISUAL ASAM ASETAT ( IVA )  
UNTUK DETEKSI DINI LESI PRAKANKER SERVIKS  
( VISUAL INSPECTION WITH ACETIC ACID ( VIA )  
FOR EARLY DETECTION OF CERVICAL PRECANCER LESION )**



Tesis

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai derajat sarjana S-2

**Magister Ilmu Biomedik**

Sapto Wiyono

G4A002019

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
DESEMBER  
2004**

TESIS

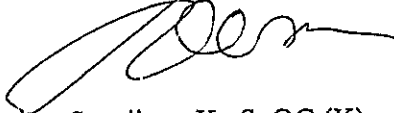
**INSPEKSI VISUAL ASAM ASETAT (IVA)  
UNTUK DETEKSI DINI KEGANASAN SERVIKS**

disusun oleh  
Sapto Wiyono  
G4A002019

telah dipertahankan didepan Tim Penguji  
pada tanggal 23 Desember 2004  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat diterima

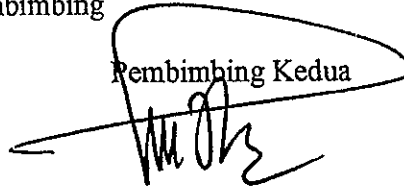
menyetujui,  
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama



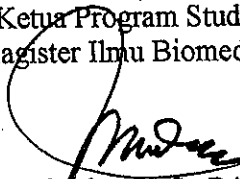
Dr. Suprijono K., SpOG (K)  
NIP. 140.090.806

Pembimbing Kedua

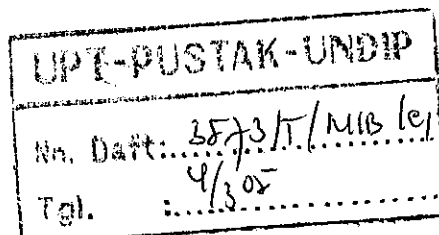


Dr. T Mirza Iskandar, SpOG  
NIP.140.205.837

Mengetahui,  
Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik



Prof. Dr. H. Soebowo, Sp.PA (K)  
NIP.130.352.549



## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 23 Desember 2004

Sapto Wiyono

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP SINGKAT

### A. Identitas

Nama : Sapto Wiyono  
Tempat / Tgl Lahir : Purwodadi, 15 April 1969  
Alamat : Jl. Tengger Timur 17 A Semarang  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : laki-laki  
Status Kepegawaian : Pegawai Negeri Sipil  
NIP : 140.353.970

### B. Riwayat Pendidikan

1. SD N I Candisari Purwodadi : Lulus tahun 1982
2. SMPN I Purwodadi : Lulus tahun 1985
3. SMAN I Purwodadi : Lulus tahun 1988
4. FK Undip Semarang : Lulus tahun 1995
5. Mulai Pendidikan Obsgin : Januari 2000
6. Mendapat Judul Tesis : Nopember 2002

### C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 1995 - 1996 : Dokter Lepas Pantai BPPKA Pertamina - Jakarta
2. Tahun 1996 - 1999 : Kepala Puskesmas Hialu – Asera Kab. Kendari - Sulawesi Tenggara
3. Tahun 1996 - 1999 : Dokter Unit Pemukiman Transmigrasi (UPT) Dinas Transmigrasi Kab. Kendari. Sulawesi Tenggara

### D. Riwayat Keluarga

1. Nama Istri : R. Dwi Indriana , SSi
2. Nama Anak : 1. Kautsar Rahmareza  
2. Liora Ziva

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menyelesaikan penelitian tesis dengan judul “*Inspeksi Visual Asam Asetat Untuk Deteksi Dini Keganasan Serviks* “. Penelitian tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Untuk itu atas segala bantuan dan bimbingan selama mengikuti pendidikan ini , dengan segenap kerendahan hati kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. dr. Soebowo, Sp PA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas diponegoro yang telah memberikan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.
2. Dr. Suharsono, SpOG (K) dan Dr. Hartono Hadaisaputro, SpOG (K) selaku Ketua Bagian / SMF dan KPS PPDS I Obstetri Ginekologi FK UNDIP.
3. Dr. Suprijono K, SpOG (K) dan Dr. T Mirza Iskandar , SpOG atas kesabarannya membimbing tesis ini .
4. Para Guru Besar dan staff di Bagian Obstetri Ginekologi dan Magister Ilmu Biomedik , Bagian Patologi Anatomi, Ilmu Kesehatan anak, Ilmu Bedah, Anestesiologi serta Radiologi atas bimbinganya selama pendidikan saya.

5. Ibu Ketua Yayasan Kanker Indonesia -- Jawa Tengah beserta seluruh staff yang telah memberikan kesempatan saya untuk melakukan penelitian di YKI .
6. Bapak Dr. Hardian yang telah membantu menganalisa data penelitian ini.
7. Seluruh keluarga yang tiada hentinya telah dengan sabar membantu dan memberi semangat selama pendidikan.
8. Sejawat Residen, Bidan, Paramedis, Karyawan, dan Karyawati RSU. Dr. Kariadi Semarang atas kerjasamanya selama ini.
9. Kepada para pasien penelitian saya yang telah memberikan kerjasamanya yang baik selama penelitian

Saya menyadari tesis ini masih belum sempurna , untuk itu segala kritik dan saran yang disampaikan untuk tulisan ini sangat kami harapkan.

Akhirnya dengan segala kerendahan hati saya mohon maaf yang sebesar-besarnya bila selama dalam pendidikan ada tutur kata maupun sikap yang kurang berkenan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmatNya untuk kita semua.

Semarang , September 2004

**Sapto Wiyono**

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK.....	xiii
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar belakang .....	1
1.2. Permasalahan .....	5
1.3. Keaslian penelitian .....	5
1.4. Tujuan penelitian .....	5
1.5. Manfaat penelitian .....	6
2. TINJAUAN PUSTAKA... ..	7
2.1. Gambaran Serviks Normal .....	7
2.1.1. Struktur dan anatomi serviks.....	7
2.1.2. Histologi serviks .....	8
2.1.3. Perubahan fisiologik epitel serviks .....	10
2.2. Perubahan Neoplastik Epitel Serviks .....	12
2.2.1. Etiologi .....	13
2.2.2. Patogenesis .....	14
2.2.3. Terminologi .....	18
2.2.4. Gambaran sitologi NIS .....	20

2.3. Beberapa Metode Deteksi Dini Keganasan Serviks .....	22
2.3.1. Tes Pap .....	23
2.3.2. Metode Deteksi Dini Dengan IVA .....	25
2.3.2.1. Patofisiologi timbulnya <i>acetowhite</i> .....	26
2.3.2.2. Teknik pemeriksaan IVA .....	28
2.3.2.3. Interpretasi hasil pemeriksaan IVA .....	29
2.3.2.4. Kelebihan metode IVA.....	31
2.3.2.5. Beberapa hasil penelitian mengenai IVA .....	32
2.4. Pemeriksaan Histopatologi .....	33
2.5. Pengelolaan NIS .....	35
2.6. Kerangka Teori .....	36
2.7. Kerangka Konsep.....	37
3 HIPOTESIS .....	38
IV BAB 4 CARA PENELITIAN .....	39
4.1. Rancangan penelitian .....	39
4.2. Tempat penelitian .....	39
4.3. Waktu penelitian .....	39
4.4. Subyek penelitian .....	39
4.5. Syarat penerimaan sampel .....	39
4.6. Syarat penolakan sampel .....	40
4.7. Besar sampel .....	40
4.8. Cara pemilihan sampel .....	41
4.9. Proses penelitian .....	41

4.10. Pengolahan data .....	42
4.11. Batasan operasional .....	43
4.12. Etika penelitian .....	44
4.13. Alur penelitian .....	45
5. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	46
5.1. Hasil penelitian.....	46
5.1.1. Karakteristik peserta.....	47
5.1.2. Hasil pemeriksaan tes Pap.....	49
5.1.3. Hasil pemeriksaan IVA.....	52
5.1.4. Tabulasi silang hasil tes Pap dan pemeriksaan IVA.....	54
5.1.5. Tes Paralel.....	55
5.1.6. Sebaran usia peserta dengan hasil pemeriksaan positif.....	56
5.1.7. Sebaran usia koitus pertama dengan hasil pemeriksaan positif.....	56
5.1.8. Sebaran paritas dengan hasil pemeriksaan positif.....	57
5.1.9. Sebaran alat kontrasepsi dengan hasil pemeriksaan positif.....	58
5.1.10. Sebaran jenis pekerjaan dengan hasil pemeriksaan positif.....	59
5.1.11. Sebaran keluhan dengan hasil pemeriksaan positif.....	59
5.2. Pembahasan.....	60
5.2.1. Karakteristik peserta.....	60
5.2.2. Hubungan hasil pemeriksaan IVA, Tes Pap, dan Histopatologi .....	62
5.2.3. Kelemahan penelitian.....	64

6. SIMPULAN.....	66
7. SARAN.....	67
DAFTAR PUSTAKA .....	68

**DAFTAR TABEL**

Nomor		Halaman
1	Perjalanan lesi prakanker serviks	17
2	perbandingan sistem klasifikasi sitologi	25
3	perbandingan hasil pemeriksaan sitologi dengan pemeriksaan IVA	30
4	Hal yang harus diperhatikan pada pemeriksaan histologi prakanker	35
5	Karakteristik demografi peserta penelitian	48
6	Karakteristik medik peserta penelitian	49
7	Sensitifitas, spesifisitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif dari hasil pemeriksaan tes Pap	50
8	Sensitifitas, spesifisitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif dari hasil pemeriksaan IVA	52
9	Kesesuaian hasil tes Pap dan pemeriksaan IVA	54
10	Sensitifitas, spesifisitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif dari hasil uji diagnostik paralel tes	55
11	Tabel silang usia peserta dengan hasil pemeriksaan positif	57
12	Tabel silang usia koitus pertama dengan hasil pemeriksaan positif	57
13	Tabel silang paritas dengan hasil pemeriksaan positif	58
14	Tabel silang alat kontrasepsi dengan hasil pemeriksaan positif	58
15	Tabel silang pekerjaan dengan hasil pemeriksaan positif	59
16	Tabel silang keluhan dengan hasil pemeriksaan positif	59

**DAFTAR GAMBAR**

Nomor	halaman
1 sel reserve pada zone transformasi melanjut dengan sel-sel basal dan menjadi sel skuamos dan kolumner yang berdiferensiasi ( metaplasia )	10
2 Gambaran serviks normal, CIN I, CIN II, CIN III	22

**DAFTAR LAMPIRAN**

Nomor		halaman
1	Surat persetujuan penelitian ( informed consent )	73
2	Status penelitian	74
3	Langkah-langkah pemeriksaan tes Pap	75
4	Langkah-langkah pemeriksaan IVA	76
5	langkah-langkah pemeriksaan biopsi	77
6	Gambar hasil pemeriksaan IVA dan biopsi	78
7	Usulan alur skrining	80

## INSPEKSI VISUAL ASAM ASETAT (IVA) UNTUK DETEKSI DINI KEGANASAN SERVIKS

**Latar belakang dan tujuan.** Tahun 1985 WHO merekomendasikan suatu pendekatan alternatif bagi negara yang sedang berkembang dengan konsep *down staging* terhadap kanker serviks dengan pemeriksaan IVA. Epitel serviks yang mengalami displasia akan memberikan gambaran *acethowhite* dengan pemeriksaan IVA. Untuk itu perlu diketahui seberapa besar sensitivitas dan spesifisitas dari pemeriksaan IVA dalam mendeteksi dini lesi prakanker serviks.

**Bahan dan cara.** Seratus dua puluh peserta penelitian, 45 berasal dari poliklinik ginekologi dan FER RSDK dan 75 berasal dari YKI cabang Semarang yang memenuhi kriteria penerimaan sampel dilakukan pemeriksaan tes Pap, IVA dan biopsi empat kuadran. Dari hasil pemeriksaan ini dilakukan perhitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif maupun nilai duga negatif.

**Hasil.** Berdasarkan hasil pemeriksaan biopsi didapatkan 32 (26,7%) dengan hasil normal, 31 (25,8%) servitis kronis, 50 (41,6%) servitis kronis dengan displasia ringan, 3 (2,5%) servitis kronis dengan displasia sedang, 2 (1,7%) radang tidak spesifik dengan displasia ringan, 2 (1,7%) radang tidak spesifik dan 1 (0,8%) dengan keganasan serviks. Sensitivitas untuk tes Pap 55%, spesifisitas 90%, nilai duga positif 84%, nilai duga negatif 69%, sedang sensitivitas pemeriksaan IVA 84%, spesifisitas 89%, nilai duga positif 87% dan nilai duga negatif 86%.

### **Simpulan**

Pemeriksaan IVA mempunyai sensitivitas yang tinggi untuk deteksi dini lesi prakanker serviks.

**Kata kunci :** IVA, acetowhite, deteksi dini, lesi prakanker serviks

## VISUAL INSPECTION WITH ACETIC ACID (VIA) FOR EARLY DETECTION OF CERVICAL PRECANCER LESION

**Background and objective:** In 1985 WHO had recommended an alternative approach for developing countries with down staging concept of cervical malignancy with visual inspection with acetic acid (VIA). Displastic cervical epithelial cells will make an acetowhite appearance with VIA. It is important to know the sensitivity and spesificity of VIA for early detection of cervical precancer lesion.

**Methods:** a hundred and twenty subjects who fullfilled inclusion criteria had Pap test, VIA and four quadrant biopsi. Fortyfive subjects came from Gynecology and fertility clinic at Dr. Kariadi hospital and seventyfive subjects came from Indonesian Cancer Foundation Semarang. From all of these examination the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated with 2x2 tabel. Biopsi result was considered as gold standart.

**Result:** Based on biopsy result there were 32 cases ( 26,7%) normal , 31 cases (25,81%) of chronic cervicitis, 50 cases ( 41,6%) of chronic cervicitis with mild dysplasia, 3 cases ( 2,5%) of chronic cervicitis with moderate dysplasia, 2 cases ( 1,7%) of non spesific inflamation, 2 cases ( 1,7%) of chronic cervicitis with mild dysplasia, 1 cases ( 0,8%) of malignancy. The sencitivity of Pap test was 55%, specificity 90%, PPV 84% and NPV 69% whether VIA had sensitivity 84%, specificity 89% , PPV 87% and NPV 86%.

**Conclusion:** Visual inspection with acetic acid has high sensitivity for early detection of cervical precancer lesion.

**Keyword:** VIA, acetowhite, early detection, cervical precancer lesion

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar belakang

Kanker serviks sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan wanita di seluruh dunia baik di negara maju maupun berkembang termasuk di Indonesia. Di negara maju kanker serviks menduduki urutan ke-10 dari semua keganasan, sedang di negara berkembang masih menduduki urutan pertama dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker <sup>1,2</sup>.

Setiap tahunnya terdapat 400.000 kasus baru, dimana 80% terjadi di negara berkembang. Diperkirakan 200.000 - 300.000 wanita meninggal setiap tahunnya karena penyakit tersebut terutama di negara-negara miskin <sup>3</sup>. Departemen Kesehatan memeperkirakan di Indonesia insidennya adalah 90 - 100 per 100.000 penduduk pertahun. Data dari 13 laboratorium patologi anatomi di Indonesia menunjukkan, frekwensi kanker serviks tertinggi diantara kanker yang ada di Indonesia dan jika dilihat penyebarannya 92,44% terakumulasi di Jawa - Bali. Di RSCM Jakarta dari kanker genetalia wanita terbanyak adalah kanker serviks sebanyak 73%, di RS Sardjito Yogyakarta 68,1% sedang di RSUP Dr.Kariadi Semarang 78,2% <sup>1,2,4,5</sup>.

Permasalahan kanker serviks di Indonesia sangat khas yaitu banyak dan >70% kasus ditemukan pada stadium lanjut pada saat datang di rumah sakit, kondisi ini terjadi pula di beberapa negara berkembang <sup>1,2,4,5</sup>. Sebagaimana kanker

pada umumnya maka kanker serviks juga menimbulkan permasalahan berupa kesakitan penderitaan, kematian dan ekonomi. Dengan demikian penanggulangan kanker ini harus dilakukan secara menyeluruh dan terintegrasi.

Untuk memperoleh hasil pengobatan kanker serviks yang baik, salah satu faktor utama adalah penemuan stadium yang dini. Pengobatan kanker serviks pada stadium dini memberikan hasil yang lebih baik dengan rata-rata penyembuhan 66,3-95,1%. Pengobatan pada stadium lanjut (IIb-IVb) memberikan hasil yang tidak memuaskan dengan harapan hidup 5 tahun yang rendah 9,4 - 63,5%. Biaya pengobatan juga makin tinggi dengan makin lanjutnya stadium penyakit<sup>2-4</sup>.

Sampai saat ini pemeriksaan sitologi dengan tes Pap masih merupakan pemeriksaan standar untuk deteksi dini keganasan serviks. Pemeriksaan ini telah diakui cukup efektif karena mampu menurunkan kematian akibat kanker serviks di beberapa negara, namun hasil penelitian menunjukkan sensitivitas tes Pap untuk deteksi dini keganasan serviks sangat bervariasi antara 50-98%. Spesifisitas tes Pap 93%, dengan nilai prediksi positif 80,2%, nilai prediksi negatif 91,3%, negative palsu antara 8-30% untuk lesi skuamosa dan 40% untuk lesi adenomatosa. Pada lesi serviks invasif harus berhati-hati karena nilai negatif palsu mencapai 50%. Fakta ini menunjukkan bahwa pada lesi invasif kemampuan pemeriksa melihat serviks secara makroskopik sangat diperlukan<sup>5-7</sup>. Disamping itu meskipun tes Pap merupakan metode yang cukup sederhana namun dibutuhkan tahapan-tahapan untuk mendapatkan hasil yang baik, dimana bila salah satu tahapan tidak dilakukan secara benar maka hasil pemeriksaan akan memberikan hasil yang salah.

Dalam laporan WHO tahun 1986 di negara-negara yang maju diperkirakan 40-50% wanita berkesempatan untuk melakukan skrining dengan tes Pap, sementara di negara berkembang diperkirakan hanya 5% yang berkesempatan menjalani skrining. Hal ini disebabkan oleh karena pemeriksaan tes Pap belum bisa dilaksanakan sebagai skrining massal, akibat keterbatasan dana, sarana maupun sumber daya manusia, khususnya tenaga ahli patologi anatomi. Data dari sekretariat Ikatan Ahli Patologi Indonesia ( IAPI) menunjukkan di Indonesia tahun 1999 baru terdapat 178 orang yang tersebar baru di 13 propinsi di Indonesia dan jumlah skriners masih kurang dari 100 orang <sup>3,4,6,7</sup>.

Maka dengan mengkaji masalah yang ada di Indonesia, kiranya masih belum dapat diperkirakan perlu berapa dekade lagi untuk dapat mewujudkan skrining massal kanker serviks dengan tes Pap di Indonesia ?

Tahun 1985 WHO merekomendasikan suatu pendekatan alternatif bagi negara yang sedang berkembang dengan konsep *down staging* terhadap kanker serviks. Konsep ini dimaksudkan sebagai deteksi penyakit pada stadium dini yaitu pada tahap yang masih bisa disembuhkan, salah satunya adalah dengan cara Inspeksi Visual dengan Asam Asetat ( IVA) <sup>3,6,7</sup>.

Pengolesan asam asetat 3-5% pada serviks pada epitel abnormal akan memberikan gambaran bercak putih yang disebut *acetowhite*. Gambaran ini muncul oleh karena tingginya tingkat kepadatan inti dan konsentrasi protein. Hal ini memungkinkan pengenalan bercak putih pada serviks dengan mata telanjang (tanpa pembesaran) yang dikenal sebagai pemeriksaan IVA <sup>6,8,9</sup>.

Penelitian WHO di India tahun 1988 dan 1991 untuk evaluasi IVA sebagai salah satu teknik *down staging* menunjukkan bahwa IVA dapat mengidentifikasi keganasan serviks pada stadium dini. Laporan penelitian di Thailand tahun 1998 menyatakan sensitivitas dan spesifisitas IVA dan sitologi dalam deteksi kanker serviks hampir sama. Laporan penelitian JHPIEGO dan Universitas Zimbabwe dalam *The Lancet* bulan Maret 1999 menyatakan sensitivitas dan spesifisitas IVA adalah 77 % dan 64 %, sebanding dengan tes Pap <sup>3,6,7</sup>.

Pemeriksaan IVA ini memiliki beberapa kelebihan diantaranya mudah, praktis, murah, sederhana, tidak invasif dan dapat dilakukan pada tingkat pelayanan kesehatan dengan sarana yang terbatas, sehingga organisasi kesehatan dunia seperti WHO dan JHPIEGO tertarik untuk menggunakan sebagai salah satu pilihan yang dapat digunakan dinegara berkembang <sup>3,4,8</sup>. Pemeriksaan ini di Indonesia masih dalam tahap penelitian, sebelum diberikan rekomendasi oleh Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia (HOGI) sehingga belum dijadikan sebagai program nasional <sup>4</sup>.

Pemeriksaan ini bisa dilakukan oleh semua tenaga kesehatan terutama bidan. Bidan adalah tenaga kesehatan yang dekat dengan masalah kesehatan wanita sehingga potensinya perlu dioptimalkan, khususnya untuk program deteksi dini lesi prakanker serviks. Oleh karena itu perlu adanya pemeriksaan sederhana yang bisa dilakukan oleh bidan. Dengan pemeriksaan IVA yang sederhana ini diharapkan cakupan pemeriksaan bisa lebih luas, penemuan dini lesi prakanker serviks lebih banyak, sehingga angka kematian akibat kanker serviks dapat ditekan.

## 1.2. Permasalahan

Berdasarkan uraian diatas permasalahannya adalah seberapa besarkah ketepatan dari pemeriksaan IVA dalam mendeteksi secara dini lesi prakanker serviks ?

## 1.3. Keaslian penelitian

Penelitian mengenai IVA sebagai metode alternatif untuk deteksi dini lesi prakanker serviks sudah banyak dilakukan oleh beberapa peneliti, baik dari dalam maupun luar negeri. Hasil dari penelitian-penelitian tersebut masih beragam<sup>3</sup>.

Sampai saat ini penelitian mengenai IVA sebagai metode deteksi dini lesi prakanker serviks belum pernah dilakukan di RSUP Dr.Kariadi khususnya dan di Semarang pada umumnya.

## 1.4. Tujuan penelitian

### a. Tujuan umum

Secara umum penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ketepatan dari IVA dalam mendeteksi secara dini lesi prakanker serviks.

### b. Tujuan khusus

Secara khusus penelitian ini bertujuan :

1. Mengetahui sensitivitas IVA
2. Mengetahui spesifisitas IVA
3. Mengetahui nilai duga positif IVA
4. Mengetahui nilai duga negatif IVA

### **1.5. Manfaat penelitian**

Dengan penelitian ini diharapkan dapat mengetahui ketepatan dari IVA , sehingga bila metode ini memiliki ketepatan yang tinggi dalam deteksi dini lesi prakanker serviks maka dapat dijadikan sebagai metode skrining alternatif yang lebih mudah, praktis dan mampu laksana.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Gambaran Serviks Normal**

##### **2.1.1. Struktur dan anatomi serviks**

Serviks adalah bagian uterus yang terendah yang terdiri dari sedikit massa otot dan sebagian besar jaringan ikat yang berbentuk silinder (silinder fibromuskuler), dibatasi pada bagian atasnya dengan ostium uteri internum. Bagian dari serviks yang menonjol ke dalam vagina yang dinamakan portio dan sebagian lagi tetap berada supravaginal. Didalam serviks terdapat suatu saluran yang dinamakan kanalis servikalis yang menghubungkan kavum uteri dengan liang vagina<sup>9,10</sup>.

Besar serviks berbeda-beda tergantung umur dan paritas, dengan panjang rata-rata 2,5 – 3 cm dan garis tengah kurang lebih 2,5 cm berbentuk bulat. Pada saat lahir ukuran serviks sama dengan corpus uteri, pada wanita dewasa ukuran corpus menjadi 2-3 kali lebih besar. Serviks mempunyai empat lapisan yaitu epitel, submukosa, muskularis dan serosa. Bagian dari serviks yang terlihat disebut sebagai ekstoserviks dan bagian serviks yang tidak terlihat disebut endoserviks. Pembuluh darah serviks berada pada bagian kanan dan kiri berasal dari cabang servikovaginalis arteri uterina dan arteri vaginalis. Serviks mendapat inervasi oleh susunan saraf otonom baik simpatis maupun parasimpatis. Susunan saraf simpatis berasal dari daerah T5-L2, sedang saraf parasimpatik berasal dari

S2-S4. Struktur otot lebih banyak pada daerah osteum uteri internum, maka inervasi pada daerah tersebut lebih banyak dibanding osteum uteri eksternum<sup>10-13</sup>

### 2.1.2 Histologi serviks

Secara histologis lapisan epitel yang melapisi ektoserviks adalah epitel skuamosa berlapis dan epitel yang melapisi endoserviks adalah epitel kolumnar selapis. Pertemuan kedua epitel ini disebut sambungan skuamokolumnar (SSK). Epitel tersebut mengalami perubahan secara siklik oleh pengaruh hormon steroid ovarium sehingga terjadi penambahan, pematangan dan pelepasan sel epitel. Sambungan skuamokolumnar pada saat bayi sampai prepubertas menetap letaknya dalam endoserviks, kemudian karena pengaruh hormonal dan aktifitas seks SSK terlihat di ektoserviks. Selanjutnya pada masa menopause SSK akan berada lebih kranial dari osteum uteri eksternum<sup>9-11</sup>.

Epitel skuamosa serviks yang matang terdiri dari beberapa lapisan sel dan dipisahkan dari stroma dibawahnya oleh lapisan mukopolisakarida yang disebut membran basalis. Lapisan tersebut meliputi<sup>9,11,13</sup>:

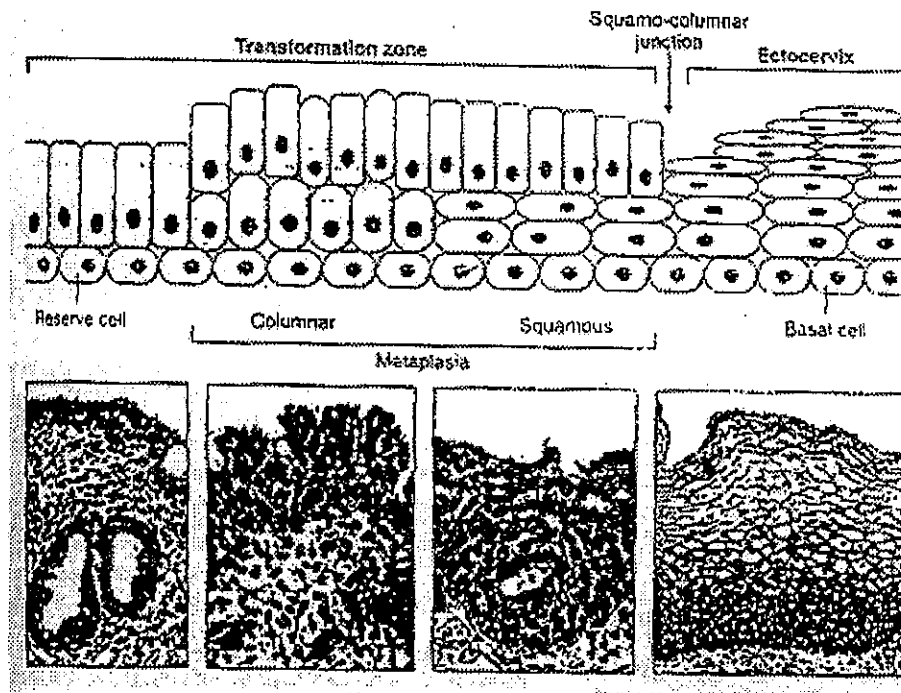
1. Lapisan basal atau germinal adalah lapisan yang berbatasan dengan stroma dan disusun oleh satu lapis sel imatur. Sel-sel tersebut mengandung sedikit sitoplasma dengan inti yang besar.
2. Lapisan parabasal yang berada tepat diatas lapisan basal, ditempati oleh 2-4 lapis sel-sel parabasal yang berfungsi untuk pertumbuhan sel. Lapisan ini terlihat banyak gambaran mitosis.
3. Lapisan intermedia terdapat di atas 4-6 lapisan sel-sel dengan sitoplasma

yang banyak dalam bentuk polihedral dipisahkan oleh ruang interseluler, banyak mengandung glikogen dan inti sel tetap.

4. Lapisan superfisial terdapat paling luar, terdiri dari 5-8 sel-sel yang paling matang dengan inti piknotik, sitoplasma banyak mengandung glikogen dan sel-sel yang lepas dari permukaan.

Sel epitel kolumnar endoserviks mempunyai inti bulat, berukuran antara  $25-45 \mu\text{m}^2$ , berukuran antara  $150-300 \mu\text{m}^2$ . gambaran kromatin halus, kadang terdapat satu atau dua nukleoli. Sitoplasma sel epitel kolumnar tampak dengan pewarnaan *light green*. Kadang-kadang silia dapat ditampakkan dengan pewarnaan eosin. Silia sel epitel kolumnar lebih sering ditemukan pada pasca menapous, ukuran sel dan inti biasanya lebih kecil dari usia reproduktif. Sitoplasma terdapat vakuola halus atau kasar. Mukus berasal dari sel endoserviks penghasil mukus ( sel goblet ) yang berwarna biru ( hematoxylin ). Tergantung pada aktivitas hormonal dapat berwarna transparan atau tebal berbaris. Sel epitel endoserviks berbentuk bulat dan khas jika eksfoliasi spontan, membentuk formasi palisade terutama jika diambil dengan cara metoda abrasif. Inti sel mungkin mempunyai ukuran yang bervariasi (anisokariosis). Sel endoserviks yang terletak dekat dengan ostium internum berbentuk kolumnar rendah sampai kuboidal yang menyerupai epitel endometrium <sup>15</sup>.

*Sel reserve subkolumnar* mempunyai gambaran morfologi yang sama dari eksfoliasi seperti epitel skuamosa. Inti subkolumnar sel reserve agak sedikit bundar. Sel ini terdapat pada wanita dengan seksual matur, sering ditemukan pada keadaan setelah trauma, hiperplasia sel reserve atau ovulasi <sup>15</sup>.



Gambar 1. Sel reserve pada zone transformasi melanjut dengan sel-sel basal dan menjadi sel skuamos dan kolumner yang berdiferensiasi ( metaplasia )<sup>10</sup>

### 2.1.3. Perubahan fisiologik epitel serviks

Pada masa kehidupan seorang wanita akan terjadi perubahan pada epitel serviks, dimana epitel kolumner diganti oleh epitel skuamosa. Perubahan sel epitel dari epitel kolumner menjadi epitel skuamosa disebut *metaplasia*. Proses ini terjadi oleh karena sel *reserve* yang terdapat dibawah sel epitel kolumner yang akan berfungsi bila sel kolumner pada endoserviks mengalami jejas dan rusak. Sel

reserve dapat regenerasi menjadi sel kolumner normal namun bila jejas keras dan kerusakan luas maka terjadilah proses metaplastik<sup>9,11,12</sup>.

Metaplasia terjadi sebagai akibat reaksi perubahan pH, hormonal dan peradangan. Proses ini merupakan proses dinamik maturasi skuamosa. Terdapat 3 tahap dalam proses metaplasia<sup>11-13</sup>:

1. Tahap 1: sel cadangan menjadi beberapa lapis, belum berdiferensiasi dan biasanya dimulai pada puncak villi.
2. Tahap 2 : pembentukan beberapa lapis sel yang belum berdiferensiasi meluas ke bawah dan samping villi sehingga villi menjadi satu.
3. Tahap 3 : penyatuan beberapa villi menjadi lengkap sehingga didapatkan daerah yang licin permukaannya.

Dengan bertambahnya waktu terjadilah pematangan dan stroma villi yang terdahulu menjadi menghilang.

Akibat proses metaplasia ini secara morfogenetik terdapat dua SSK. Sambungan skuamosa kolumner yang pertama ( SSK asli ) adalah epitel skuamosa yang asli menutupi porsi vaginalis bertemu dengan epitel kolumner endoserviks, sedang SSK kedua ( SSK fungsional ) merupakan pertemuan epitel skuamosa metaplastik dengan epitel kolumner. Daerah diantara kedua SSK tersebut disebut daerah *transformasi*. Daerah ini rentan terhadap perubahan akibat adanya mutagen yang dapat merubah sifat menuju proses neoplasia. Asal dari lesi prakanker secara anatomi berasal dari daerah ini, walaupun pendapat ini tidak sepenuhnya benar oleh karena proses perubahan ke arah neoplastik pada saat ini disebabkan oleh virus HPV yang tidak hanya mengenai epitel skuamosa<sup>9,12,,13</sup>.

## 2.2. Perubahan neoplastik epitel serviks

Proses terjadinya perubahan neoplastik berjalan melalui 2 tahap transformasi sel yaitu tahap inisiasi dan tahap promosi. Pada tahap inisiasi epitel serviks normal berubah menjadi sel yang mempunyai potensi menjadi sel neoplastik. Perubahan terjadi pada DNA akibat adanya karsinogen, sehingga DNA mengalami hambatan perbaikan kerusakan. Perubahan ini bersifat menetap. Untuk terjadi tahap inisiasi yang ireversibel perubahan sel oleh karsinogen harus terjadi paling sedikit dalam satu siklus pembelahan sel. Sel-sel yang mengalami inisiasi tidak tumbuh secara otonom<sup>11,14,15</sup>.

Pada tahap promosi perubahan sel bersifat reversibel dan tidak merusak DNA. Promotor bekerja dengan merubah ekspresi informasi genetik dari sel. Promotor merangsang proliferasi klonal pada sel yang telah diinisiasi dan merubah cara diferensiasi dan maturasi sel. Efek promotor timbul sebagai akibat lanjut dari kelainan genetik yang bekerja sama dengan pengaruh inisiator. Perubahan menetap tercapai jika telah terjadi proliferasi klonal dari sel neoplasma yang selanjutnya tidak memerlukan lagi inisiator maupun promotor dan sel neoplasma memperlihatkan pertumbuhan otonom. Namun demikian inisiasi yang berulang dapat juga menimbulkan pertumbuhan neoplastik meski tanpa adanya suatu promotor<sup>13-,15</sup>.

Dari berbagai penelitian diketahui bahwa pertumbuhan neoplastik selain terjadi melalui beberapa tahap juga memerlukan waktu yang panjang. Hal ini sangat membantu dalam penemuan lesi prakanker ( stadium dini ) pada keganasan serviks<sup>14</sup>.

### 2.2.1. Etiologi

Penyebab langsung dari perubahan neoplastik epitel serviks ( NIS ) belum diketahui dengan pasti, namun dari kepustakaan diketahui multifaktorial. Insiden lebih tinggi pada mereka yang kawin dari pada yang tidak kawin, terutama pada gadis yang koitus pertama pada usia amat muda yaitu dibawah 20 tahun oleh karena daerah transformasi masih immatur, insidens juga meningkat dengan tingginya paritas, terlebih lagi jika jarak persalinan sangat dekat, sosial ekonomi yang rendah, sering berganti-ganti pasangan, kebiasaan merokok, disfungsi imunitas, defisiensi vitamin C, asam folat , penggunaan kontrasepsi hormonal serta akibat infeksi virus *Human Papilloma Virus* (HPV) <sup>11-16</sup>.

Dalam dua dekade terakhir penelitian dan informasi mengenai etiologi kanker serviks dan lesi prakanker sangat gencar. Dapat dibuktikan bahwa penyebab lesi prakanker karsinoma sel skuamosa serviks dan adenokarsinoma serviks adalah HPV tipe spesifik yang menginfeksi anogenital. Dengan teknik biomolekuler dilaporkan bahwa HPV tipe onkogenik risiko tinggi ( tipe 16,18,45,46 ) didapatkan pada 90 - 95% kanker serviks yang invasif <sup>13,14,17</sup>.

Keterlibatan HPV dalam kejadian kanker serviks dilandasi oleh beberapa faktor yaitu :

1. Timbulnya keganasan pada binatang yang diinduksi dengan virus papilloma
- 2.. Dalam pengamatan terlihat perkembangan menjadi keganasan pada condiloma akuminata.
3. Pada penelitian epidemiologik infeksi HPV ditemukan angka kejadian kanker serviks yang meningkat.

#### 4. DNA HPV sering ditemukan pada lesi intraepitelial serviks

HPV menginfeksi epitel melalui sel basal, sel cadangan dan *basal like cell* dari epitel skuamosa imatur pada zona transformasi. Lesi intraepitelial skuamosa derajat rendah disebabkan oleh HPV berisiko rendah seperti HPV 6,11,42,43,44, sedang LIS derajat tinggi disebabkan oleh HPV berisiko tinggi yaitu HPV 16,18,31,33,35<sup>14,16,17</sup>.

Penelitian sitogenetika dan biomolekuler menemukan bahwa genome HPV mempunyai 9 *open reading frame* (ORF) yaitu segmen DNA yang dapat mengkode protein tertentu dengan kode E1 sampai E7 sebagai *early protein* dan L1 dan L2 sebagai *late protein*. *Early protein* berperan pada replikasi dan transkripsi virus, sedang *late protein* dibutuhkan untuk merakit bagian virus. Antara L1 dan E6 terdapat daerah tak berkode dan disebut *non coding region* (NCR), *long control region* (LCR) atau *upstream regulatory region* (URR) yang tidak mempunyai kode protein tetapi terdapat *transcriptional enhancer* dan *promoter DNA* yang mengatur replikasi dan transkripsi virus dan gen seluler<sup>16-19</sup>.

Walaupun terdapat hubungan yang erat antara HPV dan kanker serviks, tapi belum ada bukti yang mendukung bahwa HPV adalah penyebab tunggal. Perubahan epitel normal menjadi suatu keganasan membutuhkan faktor lain termasuk faktor imunologi<sup>14,16</sup>.

#### 2.2.2. Patogenesis

Serviks yang normal secara alami mengalami proses metaplasia, namun dengan masuknya karsinogen atau bahan yang dapat mengadakan perubahan genetik sel

pada saat proses aktif metaplasia dapat menyebabkan sel berpotensi menjadi ganas. Akibatnya sel akan mengalami mutasi dan berkembang menjadi sel yang displastik, sehingga terjadi perubahan epitel yang disebut displasia<sup>13,18,20</sup>. Perubahan ini berlangsung secara *multistep*. Proses metaplasia skuamosa yang semula bersifat fisiologis dapat berubah menjadi patologis (displastik-kariotik). Jika proses ini terjadi pada daerah peralihan maka proses neoplasia intraepitelial telah dimulai, karena sekitar 95% NIS terjadi pada daerah peralihan<sup>12,16,19</sup>.

Pada sel normal pertumbuhan, pembelahan (proliferasi) dan diferensiasi sel diatur oleh gen yang disebut *proto-onkogen*. *Proto-onkogen* terdiri atas daerah regulator dan daerah struktur. Apabila terjadi perubahan pada proto-onkogen yang disebabkan oleh berbagai faktor penyebab maka daerah regulator maupun struktur akan berubah dan terjadi aktivasi onkogen. Mutasi pada bagian struktur mengakibatkan sintesa protein dengan struktur dan fungsinya menyimpang, sedang perubahan bagian regulator mengakibatkan produksi protein perangsang pertumbuhan jumlahnya berlebihan<sup>16-18</sup>.

Sesuai dengan teori genetika tentang karsinogenesis yang mengatakan bahwa terbentuknya neoplasia sebagai akibat terjadinya penyimpangan genetik ( defek genetik ) yang disebabkan oleh aktivasi onkogen dan hilangnya fungsi gen supresor tumor. Perubahan materi genetik ini mengakibatkan pembelahan sel ( *replikasi* ) yang berlebihan dan tidak terkendali<sup>18,20,21</sup>.

Neoplasia intraepitel serviks diduga berhubungan erat dengan faktor karsinogenik yang ditularkan melalui hubungan seksual. Faktor karsinogenik yang telah diteliti diantaranya adalah sperma, semen dan penyakit menular seksual

(PMS) yang termasuk kelompok ini adalah trikomonas, klamidia, virus herpes simpleks dan *human papiloma virus* (HPV). HPV diketahui berperan penting dalam perkembangan NIS<sup>17,19,22,23</sup>. Adanya hubungan yang bermakna secara klinik, patologik, epidemiologik dan serologi antara HPV dengan NIS adalah dugaan kuat bahwa virus tersebut merupakan pemicu untuk terjadinya kanker serviks<sup>16,19,23,24</sup>.

Neoplasia intraepitelial skuamosa berawal dari suatu fokus tunggal di *zona transformasi*. Bibir anterior serviks dua kali lebih sering mengalami NIS dibandingkan bibir posterior dan jarang sekali NIS berawal dari sudut lateral. Sekali NIS terjadi dapat menyebar horizontal melibatkan seluruh zona transformasi tetapi biasanya tidak menggantikan epitel skuamosa yang asli. Perkembangan ini menghasilkan NIS dengan batas tegas<sup>16,19,20</sup>.

Pada NIS derajat rendah bila HPV menginfeksi sel basal, terjadi regulasi yang baik antara sel basal dan DNA HPV. Pada tahap mitosis dari sel basal, ekspresi gen HPV dihambat sehingga sel basal tetap normal morfologinya. Ekspresi DNA HPV akan muncul pada tingkat keratinosit dimana sel tidak membelah lagi. Onkoprotein E6 dan E7 dari ORF DNA HPV akan mengaktifkan sintesis DNA, sehingga inti akan membesar dan hiperkromatik, yang memberikan gambaran atipik, sedang E4 dari ORF akan mengikat *fellagrin*, suatu protein sitokeratin pada keratinosit dengan akibat hilangnya matriks sitokeratin dan terbentuk kavitas dalam sitoplasma yang disebut *koilositosis*<sup>16,17,19,23,24</sup>.

Pada lesi intraepitelial skuamosa derajat tinggi yang berperan dalam patogenesis adalah onkoprotein E6 dan E7 dari HPV 16,18. E6 mengikat protein

tumor supresor p53 sehingga aktivitas dari p53 menurun dan E7 akan berikatan dengan protein tumor supresor pRB (retinoblastoma) dimana afinitas integrasi kedua onkoprotein pada HPV 16,18 lebih besar dibandingkan dengan HPV berisiko rendah. Hilangnya ekspresi onkogen p53 yang mengatur apoptosis dan RB menyebabkan hilangnya regulasi siklus sel dan terjadi proliferasi yang tidak terkontrol. Hiperproliferasi sel basal akan memberikan gambaran displasia sedang dan berat yang selanjutnya dapat berkembang menjadi fenotip ganas bila terjadi kegagalan DNA *repair* <sup>16,17,19,23,24</sup>.

Selain mekanisme integrasi, dapat pula terjadi mutasi pada E2 dari *early gene expression*. E2 berperan dalam mengatur onkogen E6 dan E7. Bila terjadi kehilangan kontrol pada onkogen tersebut maka ekspresi onkogen dari populasi sel akan menghilang atau berkurang sehingga sel akan tetap membelah. Dengan demikian infeksi HPV merupakan faktor inisiasi untuk terjadinya proliferasi dan perubahan morfologi <sup>16,17,19,23</sup>.

Tidak semua displasia akan berkembang menjadi karsinoma karena displasia dapat berkurang tingkatannya, menetap atau bertambah berat, namun semua karsinoma *insitu* akan berkembang menjadi invasif. Usia rata-rata penderita karsinoma insitu 10-15 tahun lebih muda dari penderita karsinoma invasif <sup>16,29,25</sup>.

Tabel 1. Perjalanan lesi prakanker serviks <sup>18</sup>

	Regresi	Persisten	Progres ke NIS III	Progres ke Karsinoma
LSIL (NIS I)	57%	32%	11%	1%
HGSIL (NIS II)	43%	35%	22%	5%
HGSIL (NIS III)	32%	56%	-	>12%

### 2.2.3. Terminologi

Berbagai istilah digunakan untuk kelainan pada perubahan epitel serviks. Istilah lesi prakanker untuk menyatakan keadaan belum terjadinya kanker. WHO dalam *Histological typing of female genital tract tumors* menggunakan istilah lesi terkait dengan tumor ( *tumor related lesion* )<sup>11,13</sup>.

Istilah displasia serviks pertama kali dinyatakan tahun 1949, kemudian tahun 1953 displasia didefinisikan sebagai hiperplasia atipik dari epitel serviks . WHO mendefinisikan displasia sebagai gangguan maturasi dengan abnormalitas inti seperti hilangnya polaritas, pleimorfisme, kromatin inti kasar dan bentuk atipik pada berbagai tingkat ketebalan epitel. Tahun 1961 Komite Internasional Terminologi Histologi mendefinisikan displasia sebagai semua kelainan (bukan karsinoma insitu) dimana terjadi gangguan diferensiasi dari sel-el permukaan epitel gepeng atau epitel kelenjar serviks. Diagnosis displasia semata-mata didasarkan pada kelainan histologi tanpa memperhatikan gejala klinis<sup>16,17</sup>.

Displasia dibagi dalam bentuk ringan, sedang dan berat. Pembagian tingkatan displasia ini berdasarkan tebal epitel yang mengalami kelainan serta berat ringannya kelainan sel. Displasia ringan bila kelainan epitel terbatas pada lapisan basal, displasia sedang lebih dari 1/2 lapisan epitel mengalami kelainan dan displasia berat bila seluruh lapisan epitel mengalami kelainan. Karena displasia berat sulit dibedakan dengan karsinoma in situ maka tahun 1966 diusulkan pemakaian istilah Neoplasia Intraepitel Serviks ( NIS )<sup>15,16,27</sup>.

Konsep NIS pertama kali diperkenalkan tahun 1968 dan didefinisikan sebagai gangguan diferensiasi sel pada lapisan epitel skuamosa serviks dan

mempunyai potensi menjadi invasif. Istilah NIS setara dengan displasia yang berarti maturasi abnormal, sehingga metaplasia proliferasif tanpa aktivitas mitosis tidak disebut displasia<sup>15,16,27</sup>.

Gambaran NIS I merupakan cerminan displasia ringan akan terlihat sel imatur mengisi 1/3 bawah ketebalan epitel atau adanya gambaran koilositosis pada lapisan superfisial, karena terbanyak NIS derajat ringan berhubungan dengan kondiloma datar. Pada NIS II tampak sel imatur / basaloid mengisi 2/3 ketebalan epitel, sedang NIS III tampak sel imatur mengisi seluruh ketebalan epitel. Termasuk dalam NIS III adalah displasia berat dan karsinoma in situ<sup>15,16,27</sup>.

Terminologi Lesi Intraepitelial Skuamosa ( LIS ) diperkenalkan tahun 1960, dimana berbagai variabel diagnosis histologi antara karsinoma insitu dan displasia berat tidak dapat dibedakan secara bermakna, demikian juga gambaran sitologinya. Tahun 1991 dibuat modifikasi NIS I menjadi LIS derajat rendah, dengan gambaran morfologinya merupakan manifestasi dari infeksi *Human Papiloma Virus* ( HPV), sedang LIS derajat tinggi dengan gambaran histologi dan sitologi sesuai NIS II dan III. Perkembangan terminologi lesi prakanker mengikuti perkembangan biomolekuler HPV, sedangkan displasia tetap merupakan konsep dasar kelainan histopatologi<sup>11,13,15,16,27</sup>.

Konsep lesi pre-invasif pertama kali diperkenalkan pada tahun 1947, pada saat itu diketahui ada perubahan pada epitel yang menyerupai kanker invasif tetapi terbatas pada epitel. Penelitian-penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa bila lesi tersebut tidak diterapi dapat berubah menjadi kanker serviks<sup>16,27</sup>.

#### 2.2.4. Gambaran sitologi NIS

Lesi prakanker serviks uteri terdiri atas neoplasia intraepitelial serviks (NIS) dari epitel skuamosa serviks dan sel epitel kelenjar serviks, sebagian besar lesi ini terjadi pada zona transformasi. Berdasarkan derajat perubahan sel-sel epitel NIS dibagi menjadi NIS I, II dan III. Pada NIS I ( displasia derajat ringan ) gambaran sitologinya 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<sup>16,17,27</sup>.

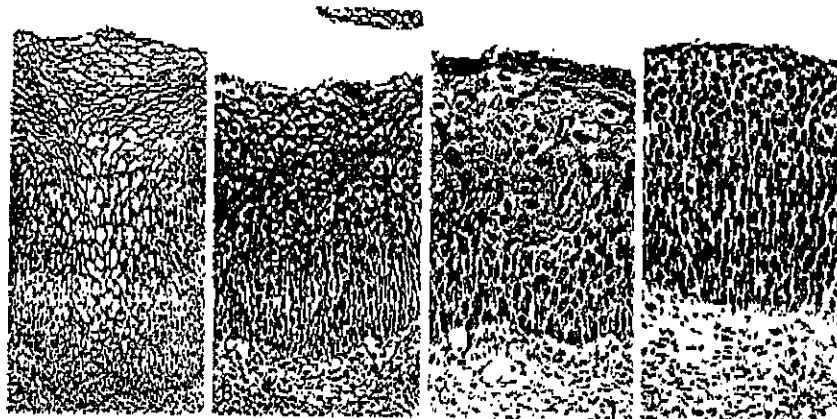
Pada NIS II ( displasia derajat sedang ) sel-sel lebih kecil, ukuran kurang lebih sebesar sel intermedier kecil atau sel parabasal. Rasio inti sitoplasma akan lebih besar, sel menunjukkan pembesaran inti yang nyata, sedikit hiperkromatik dan membran inti teratur. Sitoplasma basofilik kadang-kadang bervakuolisasi menyerupai sel yang berasal dari endoserviks atau metaplastik. Deskuamasi sel lebih sering tunggal tetapi kadang berkelompok atau lempengan kecil, tidak dijumpai nukleoli. Ukuran dan bentuk sel lebih bervariasi, ukuran dan bentuk inti juga bervariasi<sup>16,17,27</sup>.

Pada NIS III ( displasia derajat berat dan karsinoma insitu ) terdiri atas sel-sel berukuran kecil dan seringkali bentuknya memanjang. Sel menunjukkan pembesaran inti yang nyata, sehingga rasio inti sitoplasma meningkat, hiperkromatik dan kromatin menggumpal serta padat. Deskuamasi sel lebih sering dalam lempengan sel yang berwarna orangeofilik. Pada karsinoma insitu tipe sel

basal kecil menunjukkan penggantian yang lengkap atau menyeluruh dari lapisan epitel serviks oleh sel-sel abnormal. Pembesaran inti nyata dan hanya lingkaran kecil sitoplasma yang terlihat. Khromatin inti granuler atau menggumpal secara merata, inti hiperkromatik dan membran inti ireguler. Kelompok sel tersusun dalam lempengan dengan batas sitoplasma tidak jelas. Nukleoli sangat jarang ditemui <sup>16,17,27</sup>.

Aktifitas mitosis bisa didapatkan pada epitel skuamosa normal, tetapi jarang dan bisa ditemukan hanya pada lapisan parabasal. Pada NIS aktifitas mitosis meningkat dan dapat pula ditemukan pada beberapa lapisan. Semakin imatur dan kurang diferensiasi epitel tersebut semakin tinggi derajat gambaran mitosis <sup>17,19</sup>.

Kriteria diagnosa NIS mempunyai ciri-ciri utama yaitu imaturitas seluler, disorganisasi seluler, abnormalitas inti sel dan peningkatan aktivitas mitosis. Luasnya aktivitas mitosis, proliferasi sel imatur dan derajat atipik inti sel menentukan derajat neoplasia. Apabila proliferasi sel-sel yang abnormal mengenai kurang dari sepertiga bagian bawah lapisan epitel serviks disebut NIS I. Jika proliferasi mengenai sepertiga sampai dua pertiga disebut sebagai NIS II dan NIS III bila mengenai lebih dari duapertiga lapisan epitel, sedang apabila sel-sel abnormal mengenai seluruh lapisan epitel serviks disertai hilangnya polaritas sel-sel yang normal, inti menjadi pleiomorfik, hiperkromatik dan mitosis yang meningkat disebut sebagai kaarsinoma *insitu* <sup>11,16,17</sup>.



Gambar 2. Gambaran dari serviks normal CIN I, CIN II, CIN III <sup>10</sup>

### 2.3. Beberapa metode deteksi dini keganasan serviks

Hampir sebagian besar NIS tidak disertai gejala / tanda yang spesifik , sehingga kunci keberhasilan penanggulangan kanker serviks adalah pada upaya penemuan pada stadium dini. Metode deteksi dini yang baik harus memenuhi kualitas dalam efektifitas, keamanan, praktis, kemudahan dan penerimaan serta murah . Prinsip dari suatu uji deteksi dini adalah <sup>3</sup>

1. Penyakit tersebut merupakan masalah kesehatan masyarakat
2. Ada pengobatan yang bisa diterima dari penyakit tersebut
3. Terdapat fasilitas untuk diagnosis / terapi yang terjangkau
4. Diketahui riwayat penyakit dan dapat diketahui pada tahap awal
5. Ada kesepakatan untuk pengobatan
6. Ada keseimbangan secara ekonomi antara penemuan kasus dan biaya perawatan

Ada beberapa metode penemuan dini kanker serviks diantaranya adalah tes Pap. IVA, thinprep, pap net, kolposkopi, spekuloskopi, servikografi dan tes molekuler DNA HPV<sup>4,20,27,28</sup>.

### 2.3.1. Tes Pap

Penggunaan materi seluler dari serviks dan vagina untuk diagnosis karsinoma serviks pertama kali diperkenalkan oleh seorang sarjana kedokteran kelahiran Yunani (1928). Selanjutnya teknik ini diperbaiki lagi oleh seorang ginekolog yang memperkenalkan alat spatula dari kayu untuk mengerok serviks dan mengumpulkan sel-sel langsung dari *zona transformasi* dimana karsinoma serviks mulai berkembang. Spatula ini dikenal sebagai spatula Ayre<sup>20,22</sup>.

Salah satu tujuan pemeriksaan tes Pap adalah untuk skrining / penapisan sel-sel serviks (sitodiagnosis) dari wanita yang tampak sehat dan atau tanpa gejala. Bila terdapat kelainan yang mengarah ke prakanker maupun kanker maka perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut dengan cara biopsi jaringan yang diperlukan untuk konfirmasi<sup>20,21,27</sup>.

Sitodiagnosis yang tepat tergantung pada sediaan yang dibuat, fiksasi dan pewarnaan yang baik serta pemeriksaan mikroskopik yang tepat. Supaya didapatkan pengertian yang baik antara pembuat tes Pap dan laboratorium penting adanya informasi klinik yang lengkap. Tahapan - tahapan tersebut harus dilalui dengan benar agar program skrining tidak mengalami kegagalan. Selain itu hasil tes Pap tidak dapat segera diketahui sehingga seringkali tindak lanjut pasien dengan hasil abnormal tidak dapat dilakukan<sup>20,21</sup>. Tes pap mempunyai angka

kesalahan yang disebut negatif palsu antara 5 - 50 %, dimana 62% akibat kesalahan pengambilan sampel.

Tujuan utama tes Pap adalah untuk menemukan sel-sel kanker serviks dalam stadium dini. Secara umum pemeriksaan tes Pap adalah untuk mengetahui sel-sel serviks :

- Normal atau tidak
- Jenis kelainannya radang, prakanker atau kanker
- Derajat kelainan
- Evaluasi sitohormonal

Selain melihat gambaran sel-selnya, pemeriksaan sitologi juga sekaligus dapat memberikan informasi mengenai organisme penyebab peradangan serta memantau hasil terapi.

Dalam usaha penegakkan diagnosis NIS dikenal istilah trias pemeriksaan yaitu tes Pap ( sitologi ) – kolposkopi - histologi . Tes Pap merupakan alat penapis (skriner), kolposkopi menentukan letak lesi yang dimaksud ( spotter ) dan histologi dari biopsi merupakan penentu diagnosis (checker) <sup>20,27</sup>. Hasil tes Pap hanya sebagai petunjuk, dasar terapi untuk lesi di serviks harus berdasarkan hasil histopatologi (biopsi) untuk menghindari tindakan berlebih (*over treatment*) <sup>29</sup>.

Ada beberapa cara pelaporan hasil tes Pap, pada beberapa forum ilmiah internasional klasifikasi sistem Bethesda lebih sering digunakan. Berbeda dengan di Indonesia , klasifikasi sitologi yang sering digunakan yaitu sistem Papanicolau dan sistem displasia.

Tabel 2. Perbandingan sistem klasifikasi sitologi<sup>9</sup>

Bethesda system (1988)	Dysplasia/CIN	Papanicolaou
Whithin normal limits	normal	I
Infection (organism should be specified)	inflammatory atypia (organism)	II
Reactive and reparative changes		
Squamous cell abnormalities		
Atypical squamous cells Of undetermined significance (ASCUS)	squamous atypia	II R
Low grade squamous Intraepithelial lesion (LSIL)	HPV atypia	
High grade squamous Intraepithelial lesion (HSIL)	mild dysplasia moderate dysplasia severe dysplasia	CIN 1 CIN 2 CIN 3
		III
Squamous cell carcinoma	Carcinoma in situ squamous cell carcinoma	IV V

### 2.3.2 Metode deteksi dini dengan IVA

Inspeksi visual dengan asam asetat adalah pemeriksaan serviks secara langsung tanpa menggunakan alat pembesaran ( mata telanjang ) setelah pengusapan seviks dengan asam asetat 3-5% . Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi secara dini adanya lesi prakanker atau kanker melalui perubahan warna epitel serviks menjadi putih yang disebut *acetowhite* <sup>4,8,30,31</sup> .

Penggunaan asam asetat pada awalnya adalah untuk mendapatkan preparat mukolitik. Larutan asam asetat dalam air diketahui sangat efektif untuk membersihkan lendir serviks (mukolitik). Selain itu larutan asam asetat dapat menimbulkan perubahan-perubahan pada permukaan epitel, khususnya memperjelas perubahan pada epitel yang atipik. Metode ini pada awalnya dipakai untuk mengidentifikasi area biopsi yang tepat untuk diagnosa kanker serviks <sup>15,22</sup> .

Penelitian dinegara berkembang diantaranya Afrika, India serta beberapa laporan pendahuluan dari berbagai senter di Indonesia mendapatkan hasil bahwa IVA merupakan metode yang efektif, praktis dan mudah dilaksanakan.

### **2.3.2.1 Patofisiologi timbulnya *acetowhite*.**

Membran sel terdiri dari lapisan lipid bilayer dengan protein yang tersisip didalamnya atau terikat pada permukaan sitoplasma. Protein integral membran tertanam kuat dalam lapisan lipid. Sebagian protein ini sepenuhnya menimbulkan rentangan pada lapisan ganda dan disebut protein transmembran dan sebagian lain tertanam dalam lapisan luar atau dalam lapisan ganda lipid protein perifer terikat secara longgar pada permukaan internal membran. Pada sel yang mengalami proses onkogenesis, protein yang tadinya normal akan berubah menjadi onkoprotein. Protein normal pada sel lebih tahan terhadap asam , tetapi pada onkoprotein oleh karena terjadi perubahan protein dengan susunan asam amino yang berubah menyebabkan sel- sel mudah mengalami destruksi oleh asam sehingga terjadi koagulasi <sup>32,33</sup>.

Adanya metaplasia skuamosa atipik pada serviks akibat stimulus onkogen dalam perkembangan sel yang mengalami metaplasia akan menampakkan daerah peralihan yang atipik. Hal ini ditandai dengan adanya peningkatan nisbah inti : sitoplasma. Peningkatan ini berakibat berkurangnya kemampuan sinar untuk menembus epitel. Epitel akan tampak putih yang segera kelihatan setelah pengusapan asam asetat 3-5% <sup>31,34</sup>.

Efek pemberian asam asetat akan menyebabkan dehidrasi sel akibat peningkatan osmolaritas cairan ekstraseluler. Cairan ekstraseluler yang bersifat hipertonik ini akan menarik cairan intraseluler sehingga membran sel akan kolaps dan jarak antar sel semakin dekat. Epitel kolumnar menjadi *plumper* (gemuk) setelah pemberian asam asetat sehingga sel-sel akan lebih mudah terlihat. Akibatnya bila permukaan sel mendapat sinar, maka sinar tidak akan diteruskan ke dalam stroma namun akan dipantulkan keluar permukaan sel<sup>9,11,35,36</sup>.

Asam asetat juga mempunyai efek koagulasi protein dalam sitoplasma dan inti sehingga tampak *opaque* dan putih. Epitel abnormal memiliki inti dengan kepadatan yang tinggi, sehingga akan menghambat cahaya untuk menembus epitel. Hal ini menyebabkan sel akan terlihat berwarna putih (*acetowhite*) oleh karena warna kemerahan pada pembuluh darah dibawah sel epitel tidak terlihat<sup>31,37</sup>. Pada keadaan normal epitel tidak berwarna dan tembus cahaya. Warna kemerahan yang terlihat merupakan warna pembuluh darah yang terlihat dibawah epitel<sup>9,12</sup>. Sel yang mengalami displasia paling terpengaruh terhadap pemberian asam asetat karena memiliki inti yang besar dan kromatin dengan kandungan protein tinggi. Sel-sel yang mengalami perubahan displasia terjadi perubahan struktur asam amino, sel mudah mengalami destruksi oleh asam asetat sehingga terjadi koagulasi protein, hal ini akan memberikan gambaran lesi putih pada sel<sup>9,31,33</sup>.

Derajat putihnya epitel tersebut menunjukkan daerah dengan peningkatan densitas inti yang mencerminkan bertambahnya jumlah, ukuran dan konsentrasi DNA sel yang abnormal. Semakin tinggi konsentrasi protein, epitel akan semakin

putih. Kondisi ini akan berhubungan langsung dengan keparahan displasia. Efek asam asetat mencapai puncak sekitar 1-2 menit sesudah aplikasi dan akan menghilang dalam waktu 5 menit. Tindakan ini dapat dilakukan beberapa kali selama pemeriksaan<sup>9,31,36,37</sup>.

Daerah metaplasia yang merupakan daerah peralihan akan mempunyai inti relatif menonjol, pada daerah yang imatur dimana inti relatif lebih besar dari normal akan terlihat berwarna putih setelah pengusapan asam asetat tetapi dengan intensitas yang kurang dan cepat menghilang karena epitel metaplasia sangat tipis. Hal ini membedakannya dengan proses prakanker dimana epitel putih lebih tajam dan lebih lama menghilangnya<sup>10,11</sup>

#### **2.3.2.2. Teknik pemeriksaan IVA**

Untuk pemeriksaan IVA dibutuhkan tempat dan alat sebagai berikut<sup>3,4,6</sup> :

- Ruang tertutup karena pasien diperiksa dengan posisi litotomi
- Tempat tidur periksa yang memungkinkan pasien berada dalam posisi litotomi
- Terdapat sumber cahaya untuk melihat serviks
- Spekulum vagina
- Asam asetat 3 – 5 %
- Swab – lidi berkapas
- Sarung tangan

Dengan spekulum cocor bebek yang kering tanpa pelumas dilihat serviks dengan jelas, dengan sumber cahaya yang terang dari belakang berupa lampu sorot. Kemudian serviks dipulas dengan asam asetat 3–5 % , tunggu selama 1-2

menit, selanjutnya dengan mata telanjang dilihat perubahan yang terjadi pada serviks. Pada lesi prakanker akan menampilkan warna bercak putih yang disebut *acetowhite* pada daerah transformasi ( IVA positif ), sebagai tindak lanjut dapat dilakukan biopsi. Jika tidak terdapat bercak putih pada daerah transformasi disebut IVA negatif . Secara makroskopis pemeriksaan ini tidak terpengaruh akibat tindakan tes Pap sebelumnya, karena diperkirakan pengambilan sediaan tes Pap tidak akan merubah keadaan sel serviks. Penelitian mengenai hal tersebut belum pernah dilakukan.

#### **2.3.2.1. Interpretasi hasil pemeriksaan IVA.**

Kategori yang dipergunakan untuk interpretasi hasil pemeriksaan IVA yaitu <sup>4,7,8</sup> :

1. IVA negatif : serviks normal, permukaan epitel licin, kemerahan tak ada reaksi warna putih
  2. IVA radang : serviks dengan peradangan (servicitis), kelainan jinak lainnya (polip)
  3. IVA positif : dengan ditemukannya bercak putih (*acetowhite*). Semakin putih, tebal dan ukuran yang besar dengan tepi yang tumpul, maka makin berat kelainan. Kelompok ini yang menjadi sasaran temuan skrining kanker serviks dengan metode IVA karena temuan ini mengarah pada diagnosis prakanker serviks ( displasia ringan, sedang, berat atau karsinoma in situ ).
- 3.IVA – Kanker serviks : gambaran berupa pertumbuhan seperti kembang kol, nekrotik, rapuh dan mudah berdarah, dengan gambaran putih yang

keras. Pada tahap ini pun untuk upaya penurunan temuan stadium kanker serviks masih akan bermanfaat untuk upaya penurunan kematian akibat kanker serviks bila ditemukan masih pada stadium invasif dini (stadium IB-IIA).

Bila hasil pemeriksaan IVA dinyatakan positif, pada pusat pelayanan primer dilakukan rujukan untuk dilakukan kolposkopi biopsi, sedang pada pusat pelayanan yang sudah mempunyai fasilitas kolposkopi dapat langsung dilakukan biopsi untuk kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi.

Untuk kepentingan penelitian maka dilakukan penyetaraan hasil pemeriksaan IVA dengan hasil pemeriksaan sitologi.

Tabel 3. Perbandingan hasil pemeriksaan sitologi dengan hasil pemeriksaan IVA

Sistem Bethesda 2001	Displasia	Papanicolaou	IVA
Serviks normal	normal	I	negatif
Infeksi (organismenya disebutkan)	peradangan (organisme)	II	negatif
Temuan non neoplastik lain Sel endometrium ( pada wanita > 40 th )			
Kelainan sel skuamosa			
Sel Skuamosa atipik - ASC-US - ASC-H	skuamosa atipik	IIR	positif
Lesi intraepitel skuamosa derajat ringan	HPV atipik		
lesi intra epitel skuamosa derajat berat	displasia ringan displasia sedang displasia berat	III	
	karcinoma in situ	IV	
Karsinoma sel skuamosa	karsinoma sel skuamosa	V	

#### 2.3.2.4. Kelebihan metode IVA

Alat skrining yang baik harus mempunyai syarat- syarat kualitas seperti efektif, aman, praktis, mampu dan tersedia. Inspeksi visual dengan asam asetat merupakan metode skrining dengan kelebihan-kelebihan sebagai berikut <sup>4,6,8</sup>.

1. Pemeriksaan bersifat tidak invasif, mudah pelaksanaannya serta murah.
2. Dapat dilaksanakan oleh tenaga kesehatan bukan dokter ginekologi, dapat dikerjakan oleh tenaga medis pada semua tingkat pelayanan kesehatan seperti perawat dan bidan.
3. Alat-alat yang dibutuhkan sangat sederhana
4. Hasil didapat dengan segera, tidak perlu menunggu hasil dari laboratorium sebagaimana pada pemeriksaan sitologi, sehingga perawatan dapat diberikan segera bahkan bersamaan dengan pemeriksaan ini resiko hilangnya kasus dalam tindak lanjut kecil.
5. Memiliki sensitivitas yang tinggi.

Beberapa hasil dari penelitian mengenai IVA mendapatkan bahwa pemeriksaan IVA dan pemeriksaan sitologi tes Pap mempunyai kemampuan yang hampir sama dalam mendeteksi secara dini lesi prakanker dan cocok digunakan untuk pusat pelayanan sederhana. .

Namun demikian disamping kelebihan – kelebihan diatas pemeriksaan IVA memiliki beberapa kelemahan / keterbatasan diantaranya nilai positif palsu yang tinggi disamping itu pemeriksaan IVA tidak bisa mengamati kelainan pada endoserviks yang pada 3 dekade terakhir ini terjadi peningkatan proporsi relatif dari lesi glandular serviks<sup>31</sup>.

### 2.3.2.5. Beberapa hasil penelitian mengenai IVA .

Ada beberapa penelitian mengenai IVA diantaranya adalah :

1. Pada tahun 1992 dilaporkan diantara beberapa wanita yang hasil biopsinya tidak normal, IVA mendeteksi adanya kelainan ini dalam 64% kasus , jumlah ini sebanding sebanding dengan yang ditemukan dengan tes Pap sebanyak 68%<sup>34</sup>.
2. Tahun 1996 penelitian di Afrika selatan dimana IVA dan tes Pap dilakukan dalam ambulan menyimpulkan IVA dapat dipertimbangkan sebagai metode penyaringan alternatif pada keadaan dimana pemeriksaan dengan sitologi untuk mendeteksi lesi-lesi prakanker tidak tersedia<sup>6</sup>.
3. Pengalaman di India tahun 1997, dengan penggunaan IVA, cervicocospy dan sitologi . Hasilnya menunjukkan bahwa dibandingkan dengan sitologi, IVA lebih sensitif (85%:70%) dalam mendeteksi lesi, walaupun perbedaannya tidak bermakna secara statistik. Tetapi spesifitas sitologi jauh lebih tinggi daripada IVA (89%: 97%). Penemuan dari penelitian ini menghasilkan informasi yang penting terhadap kualitas dari IVA sebagai metode skrining utama. Dengan kata lain peneliti membuktikan IVA dapat diterima secara efektif dibandingkan dengan tes Pap dalam kondisi lapangan yang sama<sup>35</sup>.
4. Tahun 1999 University of Zimbabwe / JHPIEGO Cervical Cancer Project Melaporkan penelitian yang dilakukan oleh perawat - bidan yang terlatih terhadap hampir 11.000 wanita dengan mendatangi 15 klinik yang terdapat di Zimbabwe. Dalam mengidentifikasi adanya suatu lesi prakanker (HGSIL), IVA mempunyai sensitifitas 76,6 % dan spesifitas 64,1 %. Penelitian ini

Menghasilkan data yang bernilai tentang kemungkinan adanya Pendekatan baru / pemeriksaan alternatif dalam menyaring adanya lesi prakanker di negara – negara berkembang melalui penelitian kembali sensitifitas IVA dibandingkan tes Pap, juga didapatkan spesifisitas IVA yang relatif rendah dibandingkan tes Pap<sup>3</sup>.

5. Penelitian terhadap 1997 wanita di Cleveland Clinic Foundation dan Cancer Institute / Hospital of The Chinese Academy of Medical Sciences yang dilakukan pemeriksaan IVA, kolposkopi dan biopsi empat kwadran pada jam 2, 4, 8 dan 10 didapatkan didapatkan hasil yang sebanding<sup>36</sup>.
6. Tahun 1994 dilaporkan hasil penelitian IVA dengan pembesaran gineskopi oleh spesialis ginekologi. Tahap I di Indonesia adalah sensitivitas 95,8%, spesifisitas 99,7%, nilai prediksi positif 88,5%, nilai prediksi negatif 99,9%<sup>4</sup>.
7. Penelitian di Surabaya 1999 mendapatkan sensitivitas IVA 43 % dan spesifisitas 96%, nilai duga positif 53,84% dan nilai duga negatif 94,6%<sup>37</sup>.

#### **2.4. Pemeriksaan histopatologi**

Pemeriksaan skrining memberikan arahan bagi penegakan diagnosis yang tepat, namun standar baku untuk penegakan diagnosis dan pengelolaan keganasan serviks adalah pemeriksaan histopatologi ( biopsi ). Secara histologi spektrum perubahan epitel yang meliputi neoplasia intra epitel serviks diklasifikasikan secara kuantitatif berdasarkan jumlah sel-sel abnormal yang tidak berdiferensiasi yang menempati seluruh ketebalan epitel serviks.

Pada displasia terdapat proliferasi dari sel-sel basal atipik yang mempunyai ratio inti sitoplasma yang meningkat. Diferensiasi yang abnormal terjadi pada sel-sel diatas lapisan sel basal. Apabila proliferasi sel-sel yang abnormal mengenai kurang dari 1/3 bagian bawah tebalnya lapisan epitel serviks , lesi ini disebut sebagai displasia ringan (CIN 1). Apabila proliferasi sel abnormal mengenai 1/3 sampai 2/3 bagian bawah tebal lapisan sel epitel serviks disebut displasia sedang (CIN 2), dan disebut displasia berat bila mengenai lebih dari 2/3 lapisan bagian bawah tebal sel epitel. Apabila sel-sel abnormal mengenai seluruh tebalnya lapisan epitel serviks disertai hilangnya polaritas sel-sel normal, inti menjadi pleimorfik, hiperkromatik dan mitosis meningkat disebut karsino insitu (KIS) <sup>17,27</sup>. Ada beberapa kemungkinan yang terjadi dari pemeriksaan histopatologi yaitu <sup>16</sup>:

1. Bila hasil konfirmasi histopatologi sesuai hasil pemeriksaan skrining , maka terapi lanjut sesuai hasil biopsi yang berarti sama dengan hasil pemeriksaan skrining.
2. Bila hasil histopatologi lebih rendah dari sitologi dapat menimbulkan masalah apalagi bila hasil pemeriksaan sitologinya karsinoma insitu atau invasif, keadaan ini yang disebut *diskrepansi sitologi-histopatologi*. Setelah dilakukan reevaluasi dan dipastikan keadaan tersebut ada ,maka perlu dilakukan konisasi sebagai tindak lanjut.
3. Bila hasil sitologi lebih rendah dari histopatologi, tindakan didasarkan pada hasil pemeriksaan histopatologi.

Tabel 4 . Hal yang harus diperhatikan pada pemeriksaan histologi lesi prakanker<sup>27</sup>

- 
1. Diferensiasi/maturasi/stratifikasi
    - 1.1.ada atau tidak
    - 1.2. proporsi epitel yang menunjukkan diferensiasi
  2. Abnormalitas inti
    - 2.1. nisbah inti dan sitoplasma
    - 2.2. hiperkromasia
    - 2.3. pleimorfitas inti dan anisokariosis
  3. Aktifitas mitosis
    - 3.1. banyaknya mitosis
    - 3.2. derajat mitosis
    - 3.3. konfigurasi abnormal
- 

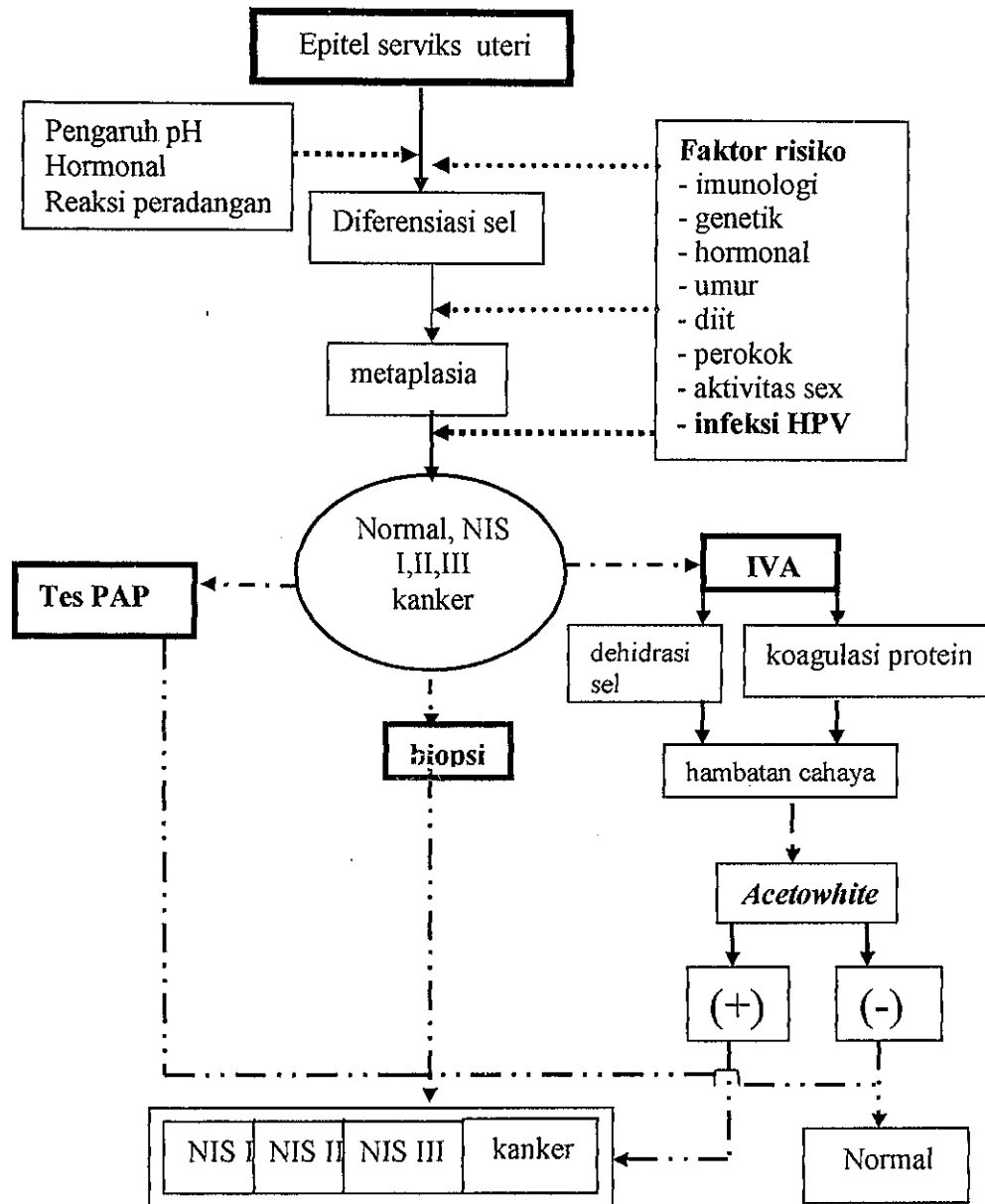
## 2.5.Pengelolaan NIS

Pilihan pengelolaan NIS tergantung pada beberapa faktor antara lain letak dan luas lesi, usia, paritas, keinginan untuk menambah anak, adanya patologi uterus, keadaan sosial ekonomi dan fasilitas yang tersedia. Pilihan pengobatan perlu dipertimbangkan secara hati-hati dengan melihat aspek efektifitas maupun beaya.

Ada dua metode pengobatan NIS<sup>16,29,38,39</sup>.

1. Destruksi lokal : krioterapi, elektrokauter, elektrokoagulasi, dan sinar laser. Penggunaan dari masing - masing metode ini bertujuan untuk memusnahkan daerah-daerah terpilih yang mengandung epitel abnormal, sehingga digantikan oleh epitel yang baru.
2. Pengobatan eksisi : eksisi dengan loop diathermy, konisasi (cold knife), histerektomi total.

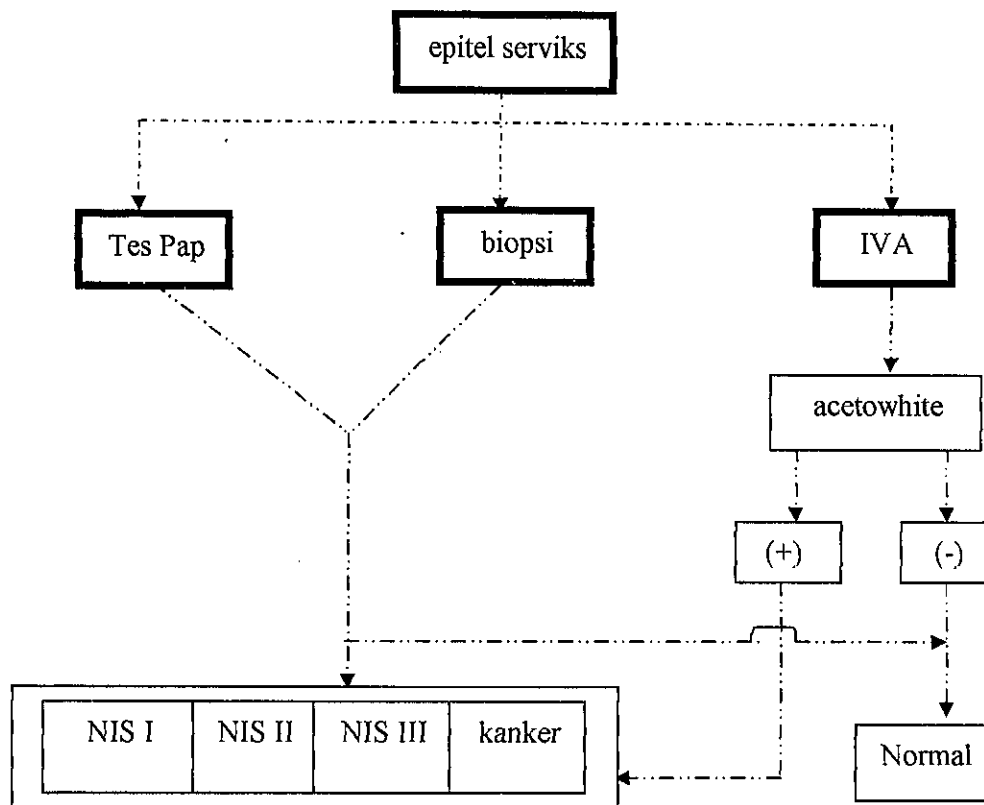
2.6. Kerangka teori



Keterangan :

- > :perubahan
- - - - -> : dilakukan
- .....> : pengaruh
- - - - -> : hasil

## 2.6. Kerangka konsep



keterangan :

-----> : dilakukan pemeriksaan

-----> : hasil pemeriksaan

### BAB 3

## HIPOTESIS

Perubahan epitel serviks normal menjadi displasia dapat diketahui dengan pemeriksaan sitologi maupun histopatologi. Perubahan epitel serviks ini juga dapat diamati dengan pemeriksaan IVA melalui mekanisme penghambatan cahaya yang akan memberikan gambaran berupa lesi keputihan yang disebut *acetowhite* pada sel-sel yang mengalami displasia.

Berdasar kenyataan diatas hipotesis dalam penelitian ini adalah :  
Inspeksi visual asam asetat ( IVA ) mempunyai sensitivitas tinggi ( $\geq 80\%$ ) untuk deteksi dini lesi prakanker serviks..

## **BAB 4**

### **CARA PENELITIAN**

#### **4.1. Rancangan penelitian**

Penelitian ini merupakan uji diagnostik untuk mengetahui ketepatan metode IVA dan tes Pap terhadap biopsi dalam deteksi dini lesi prakanker serviks, dengan pemeriksaan biopsi empat kuadran sebagai baku emasnya. Penelitian ini menggunakan pendekatan potong lintang.

#### **4.2. Tempat penelitian**

Penelitian dilakukan di poliklinik ginekologi / FER RSUP Dr.Kariadi Semarang dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI) - Semarang.

#### **4.3. Waktu penelitian**

Penelitian dilaksanakan mulai Januari – Juli 2004

#### **4.4. Subyek penelitian**

Populasi target penelitian adalah pasien - pasien yang datang di poliklinik ginekologi / FER RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Yayasan Kanker Indonesia – Semarang.

#### **4.5. Syarat penerimaan sampel**

- a. Pasien bersedia mengikuti prosedur penelitian

b. Sudah menikah

c. pasien dengan salah satu faktor resiko sebagai berikut :

- umur saat menikah < 20 th
- penderita umur > 30 th
- riwayat / akseptor kontrasepsi hormonal
- punya keluhan keputihan / perdarahan kontak
- multiparitas
- pekerja sek komersial
- perokok

#### 4.6. Syarat penolakan sampel

- a. Pasien sudah didiagnosis keganasan serviks secara histopatologi
- b. Pasien terdiagnosis hamil
- c. Riwayat pemakaian obat intravagina dalam 1 minggu terakhir
- d. Menstruasi atau terjadi perdarahan pada saat pemeriksaan
- e. Tidak tampak sambungan skuamokolunar / daerah transformasi

#### 4.7. Besar sampel

Untuk menerima atau menolak hipotesis dalam membandingkan persentase sensitivitas pemeriksaan IVA dan tes Pap agar mempunyai peluang 80% ( power =  $1-\beta$  ) dalam mendeteksi suatu perbedaan sensitivitas sebesar 18 % dengan menggunakan kemaknaan (  $\alpha$  ) 5% ( two tail test ) dibutuhkan besar sampel (n) dengan menggunakan rumus :

$$n = \left( \frac{z\alpha\sqrt{2P(Q)} + z\beta\sqrt{P1(Q1) + (P2(Q2))}}{P1 - P2} \right)^2$$

dimana :

$z\alpha = 1,96$  pada  $\alpha = 0,05$

$z\beta = 0,84$  pada  $1 - \beta = 80\%$

$P1 =$  diasumsikan sensitivitas dari Tes Pap  $98\% = 0,98$

$P2 =$  diasumsikan sensitivitas dari metode IVA sebesar  $80\% (0,8)$

$P1 - P2 = 18\%$

$Q = 1 - P$

$Q1 = 1 - P1$

$Q2 = 1 - P2$

$n =$  besar sampel

Besar sampel yang dibutuhkan ( $n$ ) adalah 120

#### 4.8. Cara pemilihan sampel

Subyek penelitian dipilih berdasarkan metode *consecutive sampling* yaitu mulai dari hari pertama penelitian subyek yang memenuhi kriteria penerimaan sampel dipilih untuk mendapat pemeriksaan tes Pap, pemeriksaan IVA dan biopsi hingga mencapai jumlah yang diinginkan .

#### 4.9 Proses penelitian

- a. Peserta penelitian yang memenuhi syarat penerimaan sampel diberikan penjelasan mengenai tujuan penelitian dan pemeriksaan yang akan

- dilakukan, kemudian penderita menandatangani persetujuan bila bersedia.
- b. Data - data mengenai peserta penelitian diambil sesuai dengan variabel yang diperlukan.
  - c. Dilakukan pemeriksaan pemeriksaan tes Pap , sediaan untuk tes Pap dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang untuk dilakukan pemeriksaan oleh ahli patologi anatomi yang telah ditentukan.
  - d. Pemeriksaan IVA dilakukan dua orang dokter yang telah mengikuti pelatihan IVA dan tes Pap dengan materi kuliah, diskusi , studi kasus dengan slide, sedang pembacaan sediaan tes Pap dan biopsi dilakukan oleh dua orang ahli patologi anatomi yang telah ditunjuk tanpa mengetahui hasil IVA maupun tes Pap.
  - e. Hasil uji kesesuaian antara dokter yang memeriksa IV dengan menggunakan pembimbing sebagai baku emas, menunjukkan ada kesesuaian yang baik antara dua pemeriksa dengan nilai Kappa = 0,9
  - f. Data – data mengenai hasil pemeriksaan tes Pap, IVA maupun biopsi dicatat dan dikumpulkan untuk diolah.

#### **4.10. Pengolahan data**

Data yang diperoleh dihitung dengan tabel 2 x 2 kemudian dilakukan perhitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif.

Tes Pap dan IVA	BIOPSI			
		Positif	Negatif	Jumlah
	Positif	a	b	a + b
	Negatif	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d	

$$\text{Sensitivitas} : \frac{a}{a+c}$$

$$\text{Spesifisitas} : \frac{d}{b+d}$$

$$\text{Nilai duga positif} : \frac{a}{a+b}$$

$$\text{Nilai duga negatif} : \frac{d}{c+d}$$

#### 4.11. Batasan operasional

- a. Deteksi dini adalah upaya penemuan penyakit pada stadium yang masih bisa disembuhkan.
- b. Sensitivitas adalah kemampuan suatu tes untuk mengenal / memberi label positif bagi yang menderita penyakit.
- c. Spesifisitas adalah kemampuan suatu tes untuk mengeluarkan atau memberi label negatif bagi yang tidak sakit.
- d. Akurasi adalah kapasitas suatu tes untuk menghadirkan suatu kebenaran.
- e. Nilai duga positif adalah kemungkinan seseorang menderita penyakit bila hasil pemeriksaan positif.
- f. Nilai duga negatif adalah kemungkinan seseorang tidak menderita sakit bila hasil pemeriksaan negatif.
- g. Baku emas (gold standart) adalah tes diagnostik yang dijadikan standar

dalam pelayanan dalam penelitian ini adalah **biopsi empat kuadran**.

- h. **Tes Pap positif** adalah ditemukannya hasil tes Pap dari mulai displasia ringan, sedang, berat atau kanker.
- i. **Tes Pap negatif** adalah bila gambaran sitologi normal atau peradangan tanpa ada gambaran displasia ringan, sedang, berat atau kanker.
- j. **Tes Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA)** adalah cara pemeriksaan serviks dengan mengoleskan asam asetat 5 % pada seluruh permukaan portio, ditunggu 1 - 2 menit, kemudian diamati hasilnya dengan mata telanjang tanpa pembesaran.
- k. **Tes IVA positif** adalah bila ditemukan gambaran *acetowhite* pada serviks setelah dilakukan apusan asam asetat 5% .
- l. **Tes IVA negatif** adalah bila tidak ditemukan gambaran “acetowhite” pada serviks setelah dilakukan apusan asam asetat 5%.
- m. **Biopsi serviks empat kuadran** adalah biopsiserviks yang dilakukan pada jam 2, 4, 8 dan 10.
- o. **Biopsi positif** adalah adanya gambaran histopatologi displasia ringan, sedang berat atau kanker dari sediaan biopsi empat kuadran.
- n. **Biopsi negatif** adalah bila tidak ditemukan gambaran histopatologi berupa displasia ringan, sedang, berat atau kanker.

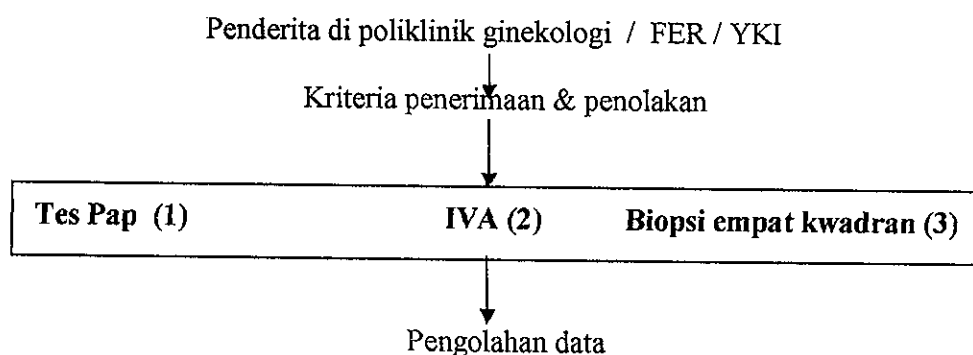
#### 4.12. Etika penelitian

- a. Semua pasien yang dilakukan pemeriksaan diberikan penjelasan mengenai tujuan penelitian. Pemeriksaan dilakukan setelah ada persetujuan pasien

dengan menandatangani surat persetujuan.

- b. Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Kepala Bagian /SMF Obstetri dan Ginekologi RSUP dr. Kariadi - Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Ketua Program Studi Biomedik Universitas Diponegoro – Semarang.
- c. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Direktur RSUP dr. Kariadi Semarang.
- d. Pasien tidak dibebani biaya tambahan untuk pemeriksaan yang berkaitan dengan penelitian.
- e. Setiap pasien berhak atas semua hasil pemeriksaan yang dilakukan.
- f. Setiap komplikasi akibat tindakan dalam penelitian akan ditanggung oleh peneliti
- g. Pengelolaan pasien yang dinyatakan positif akan dilaksanakan sesuai standar pelayanan yang berlaku di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP dr.Kariadi Semarang dan tidak menjadi tanggungan peneliti.

#### 4.13. Alur penelitian



## BAB 5

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 5.1. Hasil penelitian

Telah dilakukan penelitian uji diagnostik terhadap lesi prakanker serviks dengan menggunakan pemeriksaan tes Pap, IVA dan biopsi empat kuadran sebagai baku emas. Penelitian ini dilakukan dipoliklinik ginekologi dan FER RSUP Dr. Kariadi Semarang serta Yayasan Kanker Indonesia ( YKI ) Cabang Semarang. Sesuai perhitungan jumlah sampel dibutuhkan 120 sampel. Setelah dilakukan penelitian selama 7 bulan dari Januari sampai dengan Juli 2004 didapat 45 sampel berasal dari RSUP Dr. Kariadi Semarang dan 75 dari Yayasan Kanker Indonesia Cabang Semarang yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan sampel .

Selama pemeriksaan tidak terjadi komplikasi yang serius pada peserta penelitian. Berdasarkan hasil pemeriksaan biopsi dari 120 sampel diperoleh 32 (26,7%), dengan hasil normal, servistis kronis 31 (25,8%), servistis kronis dengan displasia ringan 50 (41,6%), servistis kronik dengan displasia sedang 3 (2,5%), radang tidak spesifik 2 (1,7%), radang tidak spesifik dengan displasia ringan 2 (1,7%) dan 1 (0,8%) dengan keganasan serviks. Dari hasil pemeriksaan tes Pap, pemeriksaan IVA dan biopsi masing – masing didapatkan hasil positif sebanyak 37 untuk tes Pap , pemeriksaa IVA positif 54 dan biopsi empat kuadran sebanyak 56 peserta.

### 5.1.1. Karakteristik peserta

Setiap peserta dalam penelitian ini mendapat perlakuan yang sama sehingga dalam penelitian ini peserta mempunyai karakteristik yang sama. Dari 120 peserta yang memenuhi kriteria penelitian memiliki rentang usia antara 22 tahun hingga 64 tahun dengan rerata usia 41,1 tahun (SB 9,38). Bila usia dikelompokkan dalam rentang 10 tahun maka sebagian besar peserta berusia antara 40 tahun sampai 49 tahun ( 34,2 % ). Usia menikah paling muda 13 tahun dan paling tua 35 tahun dengan rerata usia menikah 20,1 tahun (SB 4,0). peserta yang menikah kurang dari 20 tahun 62 (51,7 %) seluruh peserta berstatus menikah dan hanya 2 (1,7 %) yang menikah lebih dari satu kali. Berdasarkan tingkat pendidikan didapatkan sebagian besar peserta berpendidikan menengah (57,5 %) sedang yang berpendidikan tinggi 12,5 %. Pekerjaan dari peserta 64,2 % adalah ibu rumah tangga, sebanyak 12,5 % adalah Pegawai Negeri Sipil (PNS), 13,3 % adalah wiraswasta dan 10 % bekerja sebagai pemijat yang merangkap sebagai pekerja seks komersial ( PSK ). Lihat tabel 5.

Rerata paritas adalah 2,9 (SB 1,7) dengan paritas terbanyak 10 dan grandemultipara sebanyak 17 (14,2 %) subyek penelitian. Jenis kontrasepsi yang digunakan di dapat hormonal (suntik, pil, implan ) 48,3 % , non hormonal IUD 14,2 % dan sterilisasi 7,5 % .

Rerata paritas adalah 2,9 (SB 1,7) dengan paritas terbanyak 10 dan grandemultipara sebanyak 17 (14,2 %) subyek penelitian. Jenis kontrasepsi yang digunakan di dapat hormonal (suntik, pil, implan ) 48,3 % , non hormonal IUD 14,2 % dan sterilisasi 7,5 % .lihat tabel 6.

Tabel 5. Karakteristik demografi peserta penelitian

Variabel	Rerata (SB) atau n (%)
Umur (tahun); rerata (SB)	41,1 (9,38)
Kategori umur (tahun); n (%)	
• 20 – 29	14 (11.7)
• 30 – 39	40 (33.3)
• 40 – 49	41 (34.2)
• 50 – 59	23 (19.2)
• 60 -69	2 (1.7)
Umur menikah (tahun); rerata (SB)	20,1 (4,0)
Kategori umur menikah; n(%)	
• < 20 tahun	62 (51,7 )
• ≥ 20 tahun	58 (48,3)
Jumlah pernikahan; n(%)	
• 1 X	118 (98,3)
• > 1 X	2 (1,7)
Tingkat Pendidikan; n(%)	
• SD	36 (30.0)
• SMP	34 (28.3)
• SMA	35 (29.2)
• Perguruan Tinggi	15 (12.5)
Pekerjaan; n (%)	
• Ibu Rumah Tangga	77 (64.2)
• Wiraswasta	16 (13.3)
• Pegawai Negeri Sipil	15 (12.5)
• PSK	12 (10.0)

Tabel 6. Karakteristik medik peserta penelitian

Variabel	Rerata (SB) atau n (%)
Paritas; rerata (SB)	2,9 (1,71)
Kategori paritas; n (%)	
• Nullipara	5 (4,2)
• Primipara	14 (11,7)
• Multipara	84 (70)
• Grandemultipara	17 (14,2)
Jumlah anak; n (%)	
• ≤ 3	82 (68,3)
• > 3	38 (31,7)
Akseptor KB; n (%)	
• Tidak	35 (29,2)
• Ya	85 (70,8)
Metode Kontrasepsi; n (%)	
• Bukan hormonal	27 (22,5)
• Hormonal	58 (48,3)
Jenis kontrasepsi; n (%)	
• Pil	20 (16,7)
• Suntik	34 (28,3)
• Spiral	17 (14,2)
• Susuk	4 (3,3)
• Kondom	1 (0,8)
• MOW/MOP	9 (7,5)
Keluhan	
• Tidak	43 (35,8)
• Ya	77 (64,2)
Jenis keluhan; n (%)	
• Keputihan	59 (49,2)
• Perdarahan pervaginam	4 (3,3)
• Perdarahan kontak	5 (4,2)
• Lain-lain	9 (7,5)

### 5.1.2. Hasil pemeriksaan tes Pap

Dari 120 peserta yang dilakukan pemeriksaan tes Pap didapatkan 83 kasus dikategorikan negatif dan 37 kasus dikategorikan positif yang terdiri atas 33 kasus displasia ringan dengan radang / infeksi atau, 3 kasus dengan displasia

sedang, 1 kasus dengan karsinoma invasif. Perbandingan hasil tes Pap dengan biopsi ditampilkan pada tabel 7.

Tabel 7. Sensitifitas, spesifisitas, Nilai duga positif, dan nilai duga negatif dari hasil pemeriksaan tes Pap

Tes Pap	Biopsi		Jumlah
	Positif	Negatif	
Positif	31	6	37
Negatif	25	58	83
Jumlah	56	64	120

*Sensitifitas 55 % (95 % CI : 42 s/d 68 ); Spesifitas 90 % (95 % CI: 83 s/d 98); Nilai duga positif 84 % (95 % CI: 71 s/d 96); Nilai duga negatif 69 % (95 % CI: 60 s/d 80)*

Dari tabel diatas diketahui sensitivitas tes Pap 55 % untuk deteksi lesi prakanker, dengan spesifisitas 90 %, nilai duga positif 84 %, nilai duga negatif 69%. Ditemui 25 subyek (20,8 %) dengan hasil negatif semu. Secara umum suatu metode diagnostik dianggap sah apabila memiliki nilai sensitifitas dan atau spesifisitas yang tinggi dimana dalam hal ini adalah lebih atau sama dengan 80 %. Berdasarkan hasil di atas dapat diketahui apabila wanita menderita lesi prakanker atau keganasan hanya 55 % kasus yang dapat dideteksi oleh tes Pap. Nilai 95 % interval kepercayaan juga menunjukkan sensitivitas < 80 % . Berdasarkan nilai spesifisitas dapat diketahui pada wanita sehat, dengan tes Pap 90 % kasus lesi prakanker atau keganasan dapat disingkirkan. Nilai 95% interval kepercayaan spesifisitas juga menunjukkan adanya nilai spesifisitas

yang tinggi ( 80%). Pada tabel 7 juga tampak bahwa nilai duga positif adalah tinggi yaitu 84 % dimana hal ini berarti bahwa apabila tes Pap digunakan pada kelompok dengan lesi prakanker atau keganasan serviks uteri, maka apabila tes Pap positif kemungkinan pasien menderita lesi prakanker atau keganasan adalah 84 %. Sebaliknya nilai duga negatif adalah rendah yaitu 69%, ini berarti bila tes Pap negatif maka kemungkinan pasien tidak menderita lesi prakanker atau keganasan adalah 69%.

Pada tabel 7 juga dapat diketahui bahwa proporsi pasien dengan lesi prakanker atau keganasan serviks uteri adalah 47% ( 56 kasus positif sejati dari total 120 pasien ) dan nilai duga positif mencapai 84%. Hal ini menunjukkan apabila hasil tes Pap positif, maka kemungkinan untuk menderita lesi prakanker atau keganasan akan meningkat sebesar 37 %. Sedang apabila hasilnya negatif maka kemungkinan untuk tidak ada lesi prakanker atau keganasan hanya meningkat dari 53% ( 64 kasus negatif sejati dari total 120 pasien ) menjadi 69 %.

Hasil uji diagnostik diatas menunjukkan bahwa tes Pap tidak cukup sensitif untuk digunakan sebagai metode penapisan lesi prakanker atau keganasan serviks. Nilai diagnostik tes Pap akan meningkat apabila digunakan pada kelompok dengan kemungkinan kejadian keganasan cukup tinggi.

### 5.1.3. Hasil pemeriksaan IVA

Dari 120 peserta penelitian yang dilakukan pemeriksaan IVA 66 negatif, 54 dengan gambaran *acetowhite* ( positif ), jika dibandingkan dengan hasil biopsi didapatkan gambaran seperti pada tabel 8.

Tabel 8. Sensitifitas, spesifisitas, Nilai duga positif, dan nilai duga negatif dari hasil pemeriksaan IVA

IVA	Biopsi		Jumlah
	Positif	Negatif	
Positif	47	7	54
Negatif	9	57	66
Jumlah	56	64	120

*Sensitifitas 84 % (95 % CI: 74 s/d 94); Spesifitas 89 % (95 % CI: 81 s/d 97); Nilai duga positif 87 % ( 95 % CI: 78 s/d 96 ); Nilai duga negatif 86 % ( 95 % CI: 78 s/d 95)*

Sensitifitas dari pemeriksaan IVA untuk deteksi dini kanker serviks adalah 84 %, spesifisitas 89 %, nilai duga positif 87 %, nilai duga negatif 86 %. Nilai sensitifitas pemeriksaan IVA menunjukkan bahwa apabila pemeriksaan IVA digunakan pada kelompok wanita dengan lesi prakanker atau keganasan maka pemeriksaan ini dapat mendeteksi 84 % kasus. Sedangkan nilai spesifisitas menunjukkan bahwa apabila pemeriksaan IVA digunakan pada kelompok wanita sehat maka pemeriksaan IVA dapat menyingkirkan 89 % kasus lesi prakanker atau keganasan dapat disingkirkan. Nilai 95% interval kepercayaan sensitifitas dan

spesifisitas juga menunjukkan pada populasi yang sebenarnya pemeriksaan IVA mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi.

Pada tabel 8 juga tampak bahwa nilai duga positif adalah 87 %, hal ini berarti apabila pemeriksaan IVA dilakukan pada kelompok dengan lesi prakanker atau keganasan serviks uteri, maka apabila pemeriksaan IVA positif kemungkinan pasien menderita lesi prakanker atau keganasan adalah 87%. Nilai duga negatif pemeriksaan IVA juga tinggi yaitu 86%. Hal ini berarti bila pemeriksaan IVA negatif maka kemungkinan pasien tidak menderita lesi prakanker atau keganasan adalah sebesar 86%. Proporsi pasien dengan lesi prakanker atau keganasan adalah 47 % dan nilai duga positif mencapai 87%. Hal ini menunjukkan apabila hasil pemeriksaan IVA positif, maka kemungkinan untuk menderita lesi prakanker atau keganasan akan meningkat sebesar 40 %. Sedangkan apabila hasilnya negatif maka kemungkinan untuk tidak adanya lesi prakanker atau keganasan juga meningkat cukup besar yaitu dari 53% menjadi 86%.

Hasil uji diagnostik diatas menunjukkan bahwa pemeriksaan IVA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk digunakan sebagai metode penapisan lesi prakanker atau keganasan serviks uteri. Nilai diagnostik dari pemeriksaan IVA akan meningkat apabila digunakan pada kelompok dengan kemungkinan

kejadian keganasannya tinggi. Tingginya angka positif semu (13%) menunjukkan hasil pemeriksaan IVA positif membutuhkan pemeriksaan yang lebih lanjut untuk konfirmasi diagnosis.

#### 5.1.4. Kesesuaian hasil tes Pap dan pemeriksaan IVA

Tabulasi silang hasil tes Pap dan pemeriksaan IVA ditampilkan pada tabel 9.

Tabel 9. Kesesuaian hasil tes Pap dengan pemeriksaan IVA

IVA	Tes Pap		Jumlah
	Positif	Negatif	
Positif	31 (25.8%)	23 (19.2%)	54 (45.0%)
Negatif	6 (5.0%)	60 (50.0%)	66 (55.0%)
Jumlah	37 (30.8%)	83 (69.2%)	120 (100%)
$\chi^2 = 35.51$		Df= 1	p<0.001

Data pada tabel 9 menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna pada distribusi frekuensi hasil tes Pap dan pemeriksaan IVA. Uji kesesuaian antara hasil tes Pap dan pemeriksaan IVA menunjukkan kesesuaian derajat sedang (Nilai Kappa=0.5). Berdasarkan hasil uji kesesuaian tersebut tampak bahwa tes Pap dan pemeriksaan IVA tidak dapat saling menggantikan (*not interchangeable*). Pada tabel tampak ada 6 kasus tes Pap positif tetapi hasil tes IVA negatif (5.0%). Hal ini diperkirakan karena pemeriksaan IVA tidak dapat mencapai lingkungan dalam endosrviks .

### 5.1.5. Tes paralel

Tes Pararel adalah perhitungan berdasarkan subyek yang benar-benar positif untuk IVA dan tes Pap serta benar-benar negatif berdasarkan IVA dan tes Pap. Pada penelitian ini yang positif pada pemeriksaan IVA adalah 54 sedang dengan pemeriksaan tes Pap adalah 37. Berdasarkan hasil diatas dilakukan tes paralel atas dasar hasil IVA dan tes Pap positif didapatkan 31. Dengan demikian didapatkan hasil sebagai berikut.

Tabel 10. Sensitifitas, spesifisitas, Nilai duga positif, dan nilai duga negatif dari hasil Uji diagnostik paralel tes.

Pemeriksaan	Biopsi		Jumlah
	Positif	Negatif	
Tes Pap (+) IVA (+)	29	2	31
Tes Pap (-) IVA (-)	7	53	60
Jumlah	36	55	91

*Sensitifitas 81 % (95 % CI: 68 s/d 94); Spesifitas 96 % ( 95 % CI: 91 s/d 100 )  
Nilai duga positif 94 % (95 % CI: 85 s/d 100 ); Nilai duga negatif 88 % ( 95 % CI: 80 s/d 97 )*

Dari tabel 10 tampak bahwa dengan tes paralel maka tampak nilai sensitifitas yang tinggi yaitu 81 % dan disertai dengan peningkatan nilai spesifitas menjadi 96 %. Hal tersebut berarti dengan menggabungkan pemeriksaan IVA dengan tes Pap maka 81% kasus lesi prakanker atau keganasan dapat dideteksi dan dapat menyingkirkan kemungkinan adanya lesi prakanker atau keganasan

sebanyak 96% pada wanita sehat. Nilai duga positif juga meningkat mencapai 94 %, ini berarti apabila hasil kedua tes positif maka kemungkinan pasien menderita lesi prakanker atau keganasan adalah 94%. Nilai duga negatif juga juga tetap tinggi yaitu 88%, yang berarti apabila kedua tes hasilnya negatif maka kemungkinan pasien tidak menderita lesi prakanker atau keganasan serviks uteri adalah 88%. Nilai 95% interval kepercayaan untuk sensitifitas tes paralel menunjukkan batas bawah yang cukup rendah yaitu 68% dengan batas atas yang tinggi yaitu 94%. Hal ini berarti pada populasi yang sebenarnya masih ada kemungkinan kombinasi kedua tes tersebut kurang sensitif ( < 80% ). Akan tetapi apabila melihat nilai 95% interval kepercayaan spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif yang menunjukkan baik batas bawah maupun batas atas tinggi dapat disimpulkan bahwa penggunaan kedua tes secara paralel dapat meningkatkan kemungkinan untuk mendeteksi adanya lesi prakanker atau keganasan dengan akurasi yang tinggi.

#### **5.1.6. Sebaran usia peserta dengan hasil pemeriksaan positif**

Tabel silang antara kelompok usia dengan hasil tes Pap, pemeriksaan IVA dan biopsi yang positif ditampilkan pada tabel 11.

Pada tabel 11 tampak bahwa pada tes Pap memberikan jumlah positif yang hampir sama pada semua kelompok umur. Sedangkan pemeriksaan IVA dan biopsi terbanyak memberikan hasil positif pada kelompok usia 30 – 39 tahun.

Tabel 11. Tabel silang usia peserta dengan hasil pemeriksaan positif

Kategori usia (tahun)	Tes Pap (+) n (%)	IVA (+) n (%)	Biopsi (+) n (%)
20 – 29	8 (6.7)	7 (5.8)	6 (5.0)
30 – 39	8 (6.7)	22 (18.3)	22 (18.3)
40 – 49	11 (9.2)	14 (11.7)	15 (12.5)
50 – 59	10 (8.3)	11 (9.2)	13 (10.8)
60 -69	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

#### 5.1.7. Sebaran usia koitus pertama dengan hasil pemeriksaan positif

Tabel silang antara usia koitus pertama dengan hasil tes Pap, pemeriksaan IVA dan biopsi yang positif ditampilkan pada tabel 12. Pada tabel 12 tampak bahwa baik pada tes Pap, IVA maupun biopsi sebaran nilai positif terbanyak adalah pada kelompok dengan usia koitus pertama kali usia < 20 tahun.

Tabel 12. tabel silang koitus pertama dengan hasil pemeriksaan positif

Usia koitus I X (tahun)	Tes Pap (+) n (%)	IVA (+) n (%)	Biopsi (+) n (%)
< 20	29 (24.2)	37 (30.8)	39 (32.5)
≥20	8 (6.7)	17 (14.2)	17 (14.2)

#### 5.1.8. Sebaran paritas dengan hasil pemeriksaan positif

Tabel silang antara paritas dengan hasil tes Pap, pemeriksaan IVA dan biopsi positif ditampilkan pada tabel 13. Pada tabel tampak bahwa pada ketiga

pemeriksaan tampak bahwa hasil positif terbanyak dijumpai pada kelompok multipara.

Tabel 13. Tabel silang paritas dengan hasil pemeriksaan positif

Paritas	Tes Pap (+) n (%)	IVA (+) n (%)	Biopsi (+) n (%)
Nullipara	4 (3.3)	4 (3.3)	5 (4.2)
Primipara	5 (4.2)	9 (7.5)	9 (7.5)
Multipara	21 (17.5)	33 (27.5)	34 (28.3)
Grandemultipara	7 (5.8)	8 (6.7)	8 (6.7)

#### 5.1.9. Sebaran kontrasepsi yang digunakan dengan hasil pemeriksaan positif

Tabel silang antara jenis alat kontrasepsi yang digunakan dengan hasil tes Pap, pemeriksaan IVA dan biopsi positif ditampilkan pada tabel 14.

Tabel 14. Tabel silang alat kontrasepsi yang digunakan dengan hasil pemeriksaan positif

Jenis KB	Tes Pap (+) n (%)	IVA (+) n (%)	Biopsi (+) n (%)
Bukan hormonal	10 (11.8)	9 (10.6)	9 (10.6)
Hormonal	23 (27.1)	33 (38.8)	32 (37.6)

Data pada tabel 14 menunjukkan bahwa hasil tes Pap, pemeriksaan IVA dan biopsi yang positif terbanyak adalah pada akseptor KB yang menggunakan kontrasepsi hormonal.

### 5.1.10. Sebaran jenis pekerjaan dengan hasil pemeriksaan positif

Tabel silang antara jenis pekerjaan dengan hasil tes Pap, pemeriksaan IVA dan biopsi positif ditampilkan pada tabel 15.

Tabel 15. Tabel silang jenis pekerjaan dengan hasil pemeriksaan positif

Jenis pekerjaan	Tes Pap (+) n (%)	IVA (+) n (%)	Biopsi (+) N (%)
Risiko rendah	27 (25.0)	44 (40.7)	47 (43.5)
Risiko tinggi	10 (83.3)	10 (83.3)	9 (75)

Tampak pada tabel diatas bahwa hasil tes Pap, pemeriksaan IVA ataupun biopsi memberikan hasil positif terbanyak pada kelompok dengan jenis pekerjaan yang berisiko tinggi yaitu PSK.

### 5.1.11. Sebaran keluhan dengan hasil pemeriksaan positif

Tabel silang antara adanya keluhan dengan hasil tes Pap, pemeriksaan IVA dan biopsi positif ditampilkan pada tabel 16.

Tabel 16. Tabel silang adanya keluhan dengan hasil pemeriksaan positif

Keluhan	Tes Pap (+) n (%)	IVA (+) n (%)	Biopsi (+) N (%)
Tidak ada keluhan	11 (9.2)	16 (13.3)	19 (15.8)
Ada keluhan	26 (21.7)	38 (31.7)	37 (30.8)

Data pada tabel 16 menunjukkan bahwa hasil tes Pap, pemeriksaan IVA dan biopsi yang positif terbanyak adalah pada penderita yang mempunyai keluhan *vaginal discharge*.

## **5.2. Pembahasan**

### **5.2.1. Karakteristik peserta**

Banyak faktor yang berpengaruh untuk terjadinya keganasan serviks. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pernikahan muda (< 20 tahun), hubungan seksual pertama < 20 tahun, pasangan seksual lebih dari satu, kontrasepsi hormonal (pil KB), multi paritas, kebiasaan merokok, infeksi HPV dan sosial ekonomi rendah serta status imunologi merupakan faktor risiko terjadinya kanker serviks<sup>9,11,13</sup>.

Rerata usia peserta pada penelitian ini adalah 41,1 tahun, dengan usia terbanyak 34,2 % pada kelompok usia 40 sampai 49 tahun. Berdasarkan laporan WHO tahun 1992, kanker serviks ditemukan paling banyak pada usia setelah 40 tahun dan lesi derajat tinggi pada umumnya dapat dideteksi sepuluh tahun sebelum terjadi kanker dengan puncak terjadinya displasia pada usia 35 tahun. Rerata paritas pada penelitian ini 2,9 dan 31,7 % memiliki anak lebih dari 3. Penelitian di Bali tahun 2000 menunjukkan 32 % penderita kanker serviks paritas lebih dari empat. Peneliti lain juga menyatakan paritas lebih dari tiga mengakibatkan naiknya frekuensi kanker serviks menjadi 3 kali, multi paritas juga berkaitan erat dengan usia menikah yang pada umumnya ditemukan pada pernikahan muda<sup>13,39</sup>.

Usia menikah dari peserta penelitian ini mempunyai rentang antara 13 tahun sampai 35 tahun dengan rerata 20,1 tahun dan 51,7 % menikah pada usia kurang dari 20 tahun. Faktor risiko usia menikah yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks adalah semakin dini seorang perempuan melakukan hubungan seksual semakin tinggi risiko terjadinya kanker serviks sehingga semakin besar pula kemungkinan ditemukannya lesi prakanker. Hal ini disebabkan pada usia tersebut terjadi perubahan lokasi sambungan skuamokolumnar sehingga relatif lebih peka terhadap stimulasi onkogen<sup>40</sup>.

Pekerjaan dari peserta penelitian ini dikelompokkan menjadi empat yaitu ibu rumah tangga, pegawai negeri sipil, pekerja swasta dan pemijat yang merangkap sebagai PSK. Kelompok pemijat juga bekerja sebagai pekerja seksual, sehingga merupakan kelompok risiko tinggi. Pekerja seksual merupakan kelompok risiko tinggi oleh karena tingginya kemungkinan infeksi HPV. Studi epidemiologik menunjukkan 90 - 95% kanker serviks berkaitan dengan infeksi HPV yang ditularkan melalui hubungan seksual<sup>13,14,17</sup>.

Dahulu kontrasepsi hormonal merupakan faktor predisposisi kanker serviks, namun saat ini masih merupakan kontroversi. ACOG tidak lagi memasukkan sebagai faktor predisposisi kanker serviks, namun peneliti lain tetap memasukan pil KB kombinasi sebagai faktor predisposisi terjadinya kanker serviks. Sedang depoprovera dan susuk merupakan kontrasepsi hormonal (progesteron) yang bersifat protektif terhadap pengaruh estrogen. Penggunaan IUD berpotensi terjadinya servisitis kronik akibat iritasi kronik dari benang sehingga akan memudahkan terjadinya infeksi, disamping itu iritasi kronik dapat

menyebabkan transformasi sel epitel normal menjadi epitel displastik, yang reversibel setelah pengangkatan IUD. Perubahan-perubahan ini merupakan akibat suatu proses iritasi, infeksi, ulserasi, penyembuhan dan perbaikan yang berulang kali<sup>39,40</sup>.

Dari uraian diatas berdasarkan usia menikah, paritas, kontrasepsi, usia pertama kali hubungan seksual tergolong risiko rendah sedang kelompok risiko tinggi karena bekerja sebagai pekerja seksual (10%). Berganti-ganti pasangan seksual merupakan merupakan salah satu risiko tinggi terjadinya kanker serviks. Hasil penelitian di Bandung tahun 2001 yang mendapatkan 10 % wanita yang bekerja dipanti pijat terselubung menderita infeksi HPV, sedang pada kelompok yang sama di Jakarta didapatkan angka kejadian lesi prakanker 1,8 %. Angka kejadian lesi prakanker pada kelompok risiko tinggi ini lebih tinggi dari angka kejadian lesi prakanker serviks di bagian Kebidanan RSCM Jakarta tahun 1999 sebesar 1,2 %<sup>39</sup>.

### **5.2.2. Hubungan hasil pemeriksaan IVA , tes Pap dan histopatologi**

Hasil uji diagnostik pemeriksaan IVA menunjukkan bahwa pemeriksaan IVA mempunyai sensitivitas (84% ) , spesifisitas (89%) dan nilai duga positif (87%), serta nilai duga negatif (88%) yang tinggi. Walaupun demikian tampak nilai spesifitas, dan nilai duga positif tidak jauh berbeda dengan tes Pap. Temuan ini sebanding dari penelitian – penelitian sebelumnya seperti di Jakarta didapatkan sensitifitas IVA 90,9%, spesifisitas 99,9%, nilai duga positif 83,3 % dan nilai

duga negatif 99,9%, sedang laporan dari JHPIEGO dan Universitas Zimbabwe mendapatkan sensitivitas IVA 77 % dengan spesifisitas 64 %<sup>3,6,7,39</sup>.

Dari hasil uji diagnostik tes Pap tampak tidak cukup sensitif (55%) tetapi memiliki spesifitas yang tinggi (90%), nilai duga positif (84%) dan nilai duga negatif (69%). Cukup rendahnya hasil sensitivitas disebabkan cukup tingginya nilai negatif semu (20,8%), nilai negatif semu dari tes Pap dilaporkan antara 15 % - 25 %<sup>41</sup>. Untuk mendapatkan hasil tes Pap yang baik, setiap tahap dalam pemeriksaan mulai dari pengambilan sediaan, fiksasi, transpotasi, pewarnaan dan interpretasi harus dilakukan dengan benar, bila salah satu tahapan diatas tidak dilakukan dengan benar maka akan mempengaruhi hasil pemeriksaan. Tingginya negatif semu pada penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain karena minimalnya lesi sehingga belum memberikan hasil positif pada tes Pap, adanya eksudat inflamasi dan debris nekrotik yang dapat mengganggu kualitas sediaan disamping faktor-faktor lain seperti diatas yang mungkin terjadi<sup>12,41</sup>. Walaupun demikian tingginya nilai spesifisitas dan nilai prediksi positif dapat memberikan gambaran bahwa hasil positif pada tes Pap adalah cukup dapat diandalkan sebagai pemeriksaan penapis. Hasil ini sesuai dengan kepustakaan yang mengatakan sensitivitas dari pemeriksaan tes Pap yang bervariasi antara 50 – 98 % dengan spesifisitas 93 %, laporan dari JHPIEGO dan Universitas Zimbabwe mendapatkan hasil sensitivitas tes Pap 44,3% dan spesifisitas 90,6%. Sebuah Systematic review terhadap 92 penelitian mendapatkan sensitivitas tes Pap yang bervariasi antara 37 – 87 % dengan spesifisitas antara 86 – 100 %<sup>5-7,42</sup>.

Hasil uji diagnostik paralel antara tes Pap dengan pemeriksaan IVA dapat meningkatkan nilai sensitivitas, spesifisitas dan nilai duga positif pemeriksaan.

Berdasarkan hasil diatas, tampak bahwa pemeriksaan IVA yang lebih sederhana dan lebih cepat memberikan hasil sensitivitas yang tinggi sebagai penapis untuk diagnostik adanya lesi prakanker serviks. Tes Pap memberikan spesifisitas dan nilai duga positif yang lebih tinggi, tetapi membutuhkan ketrampilan, peralatan yang lebih banyak dibanding pemeriksaan IVA, selain itu untuk mengetahui hasil juga diperlukan waktu yang lebih lama. Berdasarkan hasil uji diagnostik paralel, dianjurkan untuk melakukan paralel tes khususnya pada kelompok yang berisiko tinggi. Apabila hasil tes paralel positif dapat dilanjutkan dengan biopsi atau pemeriksaan lain yang spesifik.

Temuan lain pada penelitian ini, adalah dijumpainya 38 kasus (66,7%) yang menunjukkan hasil positif dalam pemeriksaan biopsi didapatkan gambaran *koilosis* yang merupakan gambaran khas adanya infeksi HPV. Sebagaimana penelitian – penelitian sebelumnya infeksi HPV diduga berkaitan erat dengan kejadian kanker serviks<sup>15,16</sup>.

### **5.3. Kelemahan penelitian**

Beberapa kelemahan dalam penelitian ini adalah :

1. Hasil uji diagnosis ideal adalah yang memiliki sensitivitas maupun spesifisitas yang tinggi. Pada kenyataannya sangat sulit mendapatkan hasil uji diagnosis yang ideal. Pada penelitian ini yang dijadikan baku emas adalah pemeriksaan biopsi empat kwadran, pada kenyataannya ada kemungkinan ditemukan adanya negatif semu maupun positif semu.

2. Kemungkinan tindakan tes Pap dapat merubah struktur histologi serviks yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan IVA masih perlu dibuktikan dari penelitian lain.

## **BAB 6**

### **SIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian inspeksi visual asam asetat (IVA) untuk deteksi dini lesi prakanker serviks dapat disimpulkan :

1. Nilai sensitivitas dari pemeriksaan IVA untuk deteksi dini lesi prakanker serviks adalah 84%, spesifisitas 89%, nilai duga positif 87% dan nilai duga negatif 86 %.
2. Uji diagnostik paralel tes Pap dan IVA menunjukkan nilai sensitifitas adalah 81 % dan disertai dengan peningkatan nilai spesifitas menjadi 96 % dan peningkatan nilai duga positif mencapai 94% serta nilai duga negatif 88 %.
3. Inspeksi visual asam asetat (IVA) mempunyai sensitivitas tinggi untuk deteksi dini lesi prakanker serviks.

## **BAB 7**

### **SARAN**

Berdasarkan simpulan bahwa inspeksi visual asam asetat (IVA) mempunyai sensitivitas yang tinggi untuk deteksi dini lesi prakanker serviks dan mengingat faktor kemudahan, biaya dan efektifitas maka :

1. Pemeriksaan IVA dapat digunakan sebagai alternatif untuk deteksi dini lesi prakanker serviks .
2. Perlu penyebar luasan teknik pemeriksaan IVA pada petugas kesehatan terutama bidan, sehingga kelainan serviks pada tahap dini dapat diketahui.
3. Perlu penelitian yang lebih luas yang berskala nasional.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Azis MF. Masalah kanker serviks di Indonesia. Dalam : Pelatihan tes pap dan IVA. Pra PIT XII POGI. Palembang 2001.
2. Kampono N. Permasalahan penanggulangan kanker serviks di Indonesia Dalam : Lokakarya kanker serviks : Metoda alternatif skrining / Semarang 1999.
3. Gaffikin L, Blumenthal PD, Brechin SJG, editors. Alternatives for cervical cancer screening and treatment in low - resource settings. Baltimore : JHPIEGO corporation; 1997.
4. Nuranna L. Skrining kanker serviks dengan metode skrining alternatif : IVA. Cermin dunia kedokteran 2001; 133: 5 - 8.
5. Sjamsuddin S. Pencegahan dan deteksi dini kanker serviks. Cermin dunia kedokteran 2001; 133 : 9 - 14.
6. University of Zimbabwe / JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical - cancer screening : Test qualities in a primary care setting . Lancet 1999 ; 353 : 856 - 7.
7. Sherris J, Herdman C. Preventing cervical cancer in low - resource setting. Outlook 2000 ; 18 : 1 - 8.
8. Hartono P. VIA ( Visual Inspection with Acetic Acid ) pengamatan serviks secara langsung setelah diolesi asam asetat, sebagai alternatif penapisan dan deteksi dini kanker serviks . Dalam : Era baru penatalaksanaan lesi prakanker serviks. Surabaya. 2001 : 1 - 8.

UPT-PUSTAK-UNPD

9. Hatch KD, Hacker NF. Intraepithelial disease of cervix, vagina and vulva . In : Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. Novak's gynecology . 12<sup>th</sup> ed . Baltimore : William & Willkins ; 1996. 447-86.
10. Crum CP. The female genital tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and cotran pathologic basis of disease. 7<sup>th</sup> ed. Pennsylvania: Elsevier saunders; 2004. 1059-114.
11. Crum CP, Taylor PT. Intrepithelial squamous lesions of cervix. In : Knapp RC, Berkowitz RS, editors. Gynecology oncology. Singapore : McGraw-hill ; 1993. 179-92.
12. Reid R. Preinvasive disease. In : Berek JS, Hacker NF, editors. Practical gynecologic oncology. Baltimore : William & Wilkins, 1994. 201 –34.
13. Disaia P J, Creasman W . Clinical gynecologic oncology. 4 th ed. St Louis : Mosby-year book ; 1997 . 1-50.
14. Hickman ES, Davies RC, Vousden K. Human Papillomaviruses and cancer of the cervix. In : Yarnold JR, Stratton MR, McMillan TJ editors. Molecular biology for oncologist. 2<sup>nd</sup> ed. Chapman & hall. London. 1996. 83-92.
15. Syamsuddin S, Indarti J. Kolposkopi dan neoplasia intraepitel serviks. Perhimpunan patologi serviks dan kolposkopi indonesia. Edisi 2. 2001.
16. Sulastrri H. Patologi neoplasia intraepitelial skuamusa (NIS). Dalam : Kursus kolposkopi. Pra PIT XII POGI. Palembang. 2001.
17. Hoesin F. Epidemiologi dan gambaran histopatologi kanker mulut rahim. Dalam : Era baru penatalaksanaan lesi prakanker serviks. Surabaya. 2001.
18. Andrijono. Sinopsis kanker ginekologi. Bagian obstetri ginekologi FKUI.

Jakarta . 2003 . 14-28

19. Azis MF. Natural history dari infeksi HPV dan NIS. Dalam : Syamsudin S Indarti J, Editor. Kolposkopi dan neoplasia intraepitelial serviks. Perhimpunan patologi serviks dan kolposkopi indonesia. Palembang 2001.
20. Purbadi S. Deteksi dini kanker leher rahim. Dalam : The 2<sup>nd</sup> meeting of course designer. Bogor. 2001.
21. Blumenthal PD, Gaffikin L, Majer N, Riseborough. Cervical cancer seeking alternatives to cytology. Cervical cancer Workshop proceedings 1994 March 2-4. Baltimore: JHPIEGO corporation 1994.
22. Zanotti K, Kennedy A W. Screening for gynecologic cancer. Medical clinic of north America 1999 ; 82 : 231-8.
23. Chua KL, Hjerpe A. Persistence of human papillomavirus ( HPV ) infection preceding cervical carcinoma. American cancer society. 1996 ; 77 : 121-7.
24. Hatch KD. Handbook of colposcopy diagnosis and treatment of lower genital tract neoplasia and HPV infections . Boston Little. Brown and CO, 1998 . 7-14.
25. Namkoong SE. Clinical application of HPV typing in cervical cancer. Int J Obstet Gynecol 1995 ; 49 : 59-67.
26. McIntosh N et al. Cervical cancer prevention a new approach. Baltimore : JHPIEGO corporation 2000:1-21.
27. Lestadi J. Penuntun diagnostik praktis sitologi ginekologik apusan pap. Widya medika. Jakarta. 1997. 1-76.
28. Montz FJ. Advances in cervical cancer screening : focus on speculoscopy

- [http : // www. obgmanagement. com / images / pdfs / newtech. pdf](http://www.obgmanagement.com/images/pdfs/newtech.pdf).
29. Suhatno. Penatalaksanaan lesi pra kanker serviks. Dalam : Era baru penatalaksanaan lesi prakanker serviks. Surabaya.2001.
  30. Megevand E, Denny L, Dehaeck K, Soeters R, Bloch B. Acetic acid visualization of the cervix : an alternative to cytologic screening. *ObstetGynecol* 1996; 88 : 383 - 6.
  31. Purwanto G. Inspeksi visual langsung dengan aplikasi asam asetat (IVA) sebagai metode skrining alternatif kanker serviks. Dalam : Training of trainers dalam bidang kanker tingkat nasional. Jakarta. Yayasan kanker Indonesia – Perhimpunan onkologi Indonesia 2002.
  32. Murray RK, Granner DK, Mayers PA, Redwell VW. *Harper's biochemistry*. 25<sup>th</sup> ed. New york ; Mc graw hill : 2003 . 480-507.
  33. Sankanarayan R et all. Visual inspection of uterine servix after application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and precursors. *Cancer*. 1998; 83: 2150-6.
  34. Slawson DC, Bennet JH, Herman JM. Are Papanicolaou smears enough ? Ace acid washes of the cervix as adjunctive therapy. a HARNET study. Harrisburg area research network. *J Fam Pract*. 1992; 35 : 271-4.
  35. Franco E, Monsonogo. New developments in cervical cancer screening and prevention. Blackwell science Ltd. Oxford. 1997. 23-48.
  36. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Qiao Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet & gynecol*. 2001; 98: 441-4.

37. Suhartini, Hartono HP. Inspeksi visual dengan hapusan asam asetat (IVA) dibandingkan dengan pap smear sebagai salah satu cara penapisan kanker serviks dini. Kumpulan makalah lengkap bagian Obsgin FK Unair. PIT XII Palembang . Juli 2001.
38. Abdullah N, Hartono P. Loop electrosurgical excisional procedure & large loop excisional of the transformation zone. Dalam : management precancer lesion of cervix. Pra KOGI XII. Jogjakarta. 2003.
39. Hanafi I, Octavianti D, Indarti J, Moegni EM, Prihartono J. Efektivitas pemeriksaan inspeksi visual dengan asam asetat oleh bidan sebagai upaya mendeteksi lesi prakanker serviks. Majalah obstetri ginekologi Indonesia. 2003. vol 27( 1):59-66.
40. Remoue F, Jacobs N, Miot V, Boniver J, Delvenne P. High intraepithelial expressio zone of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189 :1661-5.
41. Kotaska AJ, Maticic JP. Cervical cleaning improves pap smear quality. JAMC. 2003; 169:666-9.
42. Nanda K, McCory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann intern Med. 2000; 132:810-9.