

Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA) untuk Deteksi Dini Lesi Prakanker Serviks

Sapto Wiyono *, T. Mirza Iskandar *, Suprijono *

ABSTRACT

Visual acetic acid inspection (IVA) for early cervix pre cancer lesion detection

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

Methods: A hundred and twenty subjects who fulfilled inclusion criteria had Pap test, VIA and four quadrant biopsy. Fortyfive subjects came from Gynecology and fertility clinic at Dr. Kariadi hospital and seventy five subjects came from Indonesian Cancer Foundation Semarang. From all of these examination the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated by 2x2 tabel. Biopsy result was considered as gold standard.

Results: Based on biopsy result there were 32 cases (26.7%) with normal finding, 31 cases (25.81%) with chronic cervicitis, 50 cases (41.6%) with chronic cervicitis with mild dysplasia, 3 cases (2.5%) with chronic cervicitis and moderate dysplasia, 2 cases (1.7%) with non specific inflammation, 2 cases (1.7%) with chronic cervicitis and mild dysplasia, 1 cases (0.8%) with malignancy. The sensitivity of Pap test was 55%, specificity 90%, PPV 84% and NPV 69% whether VIA had sensitivity 84%, specificity 89%, PPV 87% and NPV 86%.

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

Keywords: VIA, acetowhite, early detection, cervical precancer lesion.

ABSTRAK

Latar belakang: 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 acetowhite dengan pemeriksaan IVA. Untuk itu perlu diketahui seberapa besar sensitivitas dan spesifisitas dari pemeriksaan VIA dalam mendeteksi dini lesi prakanker serviks.

Metode: Seratus dua puluh peserta penelitian, 45 berasal dari poliklinik ginekologi dan FER RSUP Dr. Kariadi dan 75 berasal dari YKI Cabang Semarang yang memenuhi kriteria penerimaan sampel dilakukan pemeriksaan tes Pap, IVA dan biopsi empat kuadran. Terhadap hasil pemeriksaan ini dilakukan perhitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif maupun nilai duga negatif.

Hasil: Berdasarkan hasil pemeriksaan biopsi didapatkan 32 subyek (26,7%) dengan hasil normal, 31 (25,8%) dengan servisititis kronis, 50 (41,6%) dengan servisititis kronis dengan displasia ringan, 3 (2,5%) servisititis kronis dengan displasia sedang, 2 (1,7%) dengan radang tidak spesifik dengan displasia ringan, 2 (1,7%) dengan 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.

* Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, Jl. Dr. Sutomo No. 18 Semarang

PENDAHULUAN

Sampai saat ini pemeriksaan sitologi dengan tes Pap masih merupakan pemeriksaan standar deteksi dini lesi prakanker serviks. 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.¹⁻³

Tahun 1985 WHO merekomendasikan suatu pendekatan alternatif bagi negara yang sedang berkembang dengan konsep *down staging* terhadap kanker serviks, salah satunya adalah dengan cara Inspeksi Visual dengan Asam Asetat (IVA).³⁻⁵ 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.⁶⁻⁹

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ketepatan dari IVA dalam mendeteksi secara dini lesi prakanker serviks. 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 sebagian metode skrining alternatif.

METODE

Penelitian ini merupakan uji diagnostik untuk mengetahui ketepatan metode IVA dan tes Pap untuk deteksi dini lesi prakanker serviks, dengan pemeriksaan biopsi empat kuadran sebagai baku emasnya. Penelitian ini menggunakan pendekatan potong lintang. Penelitian dilakukan di Poliklinik Ginekologi/GER RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI) Semarang. Penelitian dilaksanakan mulai Januari-Juli 2004. Syarat penerimaan sampel adalah pasien bersedia mengikuti prosedur penelitian, sudah menikah, pasien dengan salah satu faktor risiko sebagai berikut: umur saat menikah <20 tahun, penderita umur >30 tahun, riwayat/akseptor kontrasepsi hormonal, mempunyai keluhan keputihan/perdarahan kontak, multiparitas, pekerja seks komersial, perokok. Sampel ditolak bila: pasien sudah didiagnosis keganasan serviks secara histopatologi, pasien terdiagnosis hamil, riwayat pemakaian obat intravagina dalam 1 minggu terakhir, menstruasi atau terjadi perdarahan pada saat pemeriksaan, tidak tampak sambungan skuamokolumnar daerah transformasi. Untuk menerima atau menolak hipotesis dalam membandingkan persentase sensitivitas tes Pap dan IVA agar mempunyai peluang 80% ($power=1-\beta$) dalam mende-

teksi suatu perbedaan sensitivitas sebesar 18% dengan menggunakan kemaknaan (α) 5% (*two tail test*) dibutuhkan besar sampel (n) adalah 120. Subyek penelitian dipilih berdasarkan metode *consecutive sampling*. Data yang diperoleh dihitung dengan tabel 2x2, kemudian dilakukan perhitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pemeriksaan biopsi dari 120 sampel diperoleh 32 (26,7%), dengan hasil normal, servisit kronis 31 (25,8%), servisit kronis dengan displasia ringan 50 (41,6%), servisit kronis 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, pemeriksaan IVA positif 54 dan biopsi empat kuadran sebanyak 56 peserta.

Dari 120 peserta yang memenuhi kriteria penelitian memiliki karakteristik demografik dan karakteristik medik sesuai Tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Karakteristik demografi peserta penelitian

Variabel	Rerata (SD) atau n (%)
Umur (tahun); rerata (SD)	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 (SD)	20,1 (4,0)
Kategori umur menikah; n (%)	
< 20 tahun	62 (51,7)
≥ 20 tahun	58 (48,3)
Jumlah pernikahan; n (%)	
1X	118 (98,3)
> 1X	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 2. 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)

Hasil pemeriksaan tes Pap

Dari 120 peserta yang dilakukan pemeriksaan tes Pap didapatkan 83 kasus dikategorikan negatif dan 37 kasus dikategorikan positif. Perbandingan hasil tes Pap dengan biopsi ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Sensitivitas, 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

Sensitivitas 55% (95% CI : 42 s.d. 68); Spesifisitas 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)

Pada tabel 3 diketahui sensitivitas tes Pap 55% untuk deteksi lesi prakanker dengan spesifisitas 90%, nilai duga positif 84%, nilai duga negatif 69%. Dijumpai 25 subyek (20,8%) dengan hasil negatif semu. Hasil uji diagnostik 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.

Hasil pemeriksaan IVA

Hasil pemeriksaan IVA dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Sensitivitas, 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

Sensitivitas 84% (95% CI : 74 s.d. 94); Spesifisitas 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)

Sensitivitas dari pemeriksaan IVA untuk deteksi dini lesi prakanker serviks adalah 84%, spesifisitas 89%, nilai duga positif 87%, nilai duga negatif 86%. Hasil uji diagnostik 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.

Kesesuaian hasil tes Pap dan pemeriksaan IVA

Tabulasi silang hasil tes Pap dan pemeriksaan IVA ditampilkan pada Tabel 5.

Tabel 5. 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 5 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 endoserviks.

Tes paralel

Tes paralel adalah perhitungan berdasarkan subyek yang benar-benar positif untuk IVA dan tes Pap serta benar-benar negatif berdasarkan IVA dan tes Pap.

Tabel 6. 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. 9); Spesifisitas 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)

Tabel 6 menunjukkan bahwa dengan tes paralel, maka tampak nilai sensitifitas yang tinggi yaitu 81% dan disertai dengan peningkatan nilai spesifisitas 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.

PEMBAHASAN

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, multiparitas juga berkaitan erat dengan usia menikah yang pada umumnya ditemukan pada pernikahan muda.^{10,11} 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.¹¹ 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.^{7,8,10}

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 servicitis kronik akibat iritasi kronik dari benang sehingga akan memudahkan terjadinya infeksi, di samping 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.¹¹

Dari uraian di atas berdasarkan usia menikah, paritas, kontrasepsi, usia pertama kali hubungan seksual tergolong risiko rendah sedang kelompok risiko tinggi karena bekerja sebagai pekerja seksual (10%).

Hubungan hasil pemeriksaan IVA, tes Pap dan histopatologi

Hasil uji diagnostik pemeriksaan IVA menunjukkan bahwa pemeriksaan IVA mempunyai sensitifitas (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 99,8%, sedang laporan dari JHPIEGO dan Universitas Zimbabwe mendapatkan sensitifitas IVA 77% dengan spesifisitas 64%.³⁻⁵

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 sensitifitas disebabkan cukup tingginya nilai negatif semu (20,8%), nilai negatif semu dari tes Pap dilaporkan antara 15%-25%.¹¹ Untuk mendapatkan hasil tes Pap yang baik, setiap tahap dalam pemeriksaan mulai dari pengambilan sediaan, fiksasi, transportasi, pewarnaan dan interpretasi harus dilakukan dengan benar, bila salah satu tahapan di atas 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 di samping faktor-faktor lain seperti di atas yang mungkin terjadi.⁷⁻⁹ 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 sensitifitas dari pemeriksaan tes Pap yang bervariasi antara 50-98% dengan spesifisitas 93%, laporan dari JHPIEGO dan Universitas Zimbabwe mendapatkan hasil sensitifitas tes Pap 44,3% dan spesifisitas 90,6%. Sebuah *systematic review* terhadap 92 penelitian mendapatkan sensitifitas tes Pap yang bervariasi antara 37-87% dengan spesifisitas antara 86-100%.^{11,12} Hasil uji diagnostik paralel antara tes Pap dengan pemeriksaan IVA dapat meningkatkan nilai sensitivitas, spesifisitas dan nilai duga positif pemeriksaan. Berdasarkan hasil di atas, tampak bahwa pemeriksaan IVA yang lebih sederhana dan lebih cepat memberikan hasil sensitivitas yang tinggi sebagai penapis adanya lesi prakanker serviks. 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.

SIMPULAN

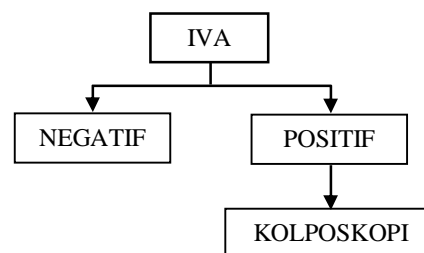
Berdasarkan hasil penelitian inspeksi visual asam asetat (IVA) untuk deteksi dini lesi prakanker serviks dapat disimpulkan bahwa nilai sensitivitas dari pemeriksaan IVA untuk deteksi dini lesi prakanker serviks adalah 84%, spesifisitas 89%, nilai duga positif 87% dan nilai duga negatif 86%. Selain itu 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%. Selanjutnya inspeksi visual asam asetat (IVA) mempunyai sensitivitas tinggi untuk deteksi dini lesi prakanker serviks.

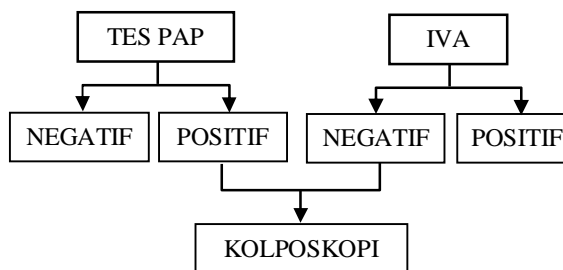
SARAN

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 pemeriksaan IVA dapat digunakan sebagai alternatif untuk deteksi dini lesi prakanker serviks, serta diperlukan penyebarluasan teknik pemeriksaan IVA pada petugas kesehatan terutama bidan, sehingga kelainan serviks pada tahap dini dapat diketahui. Khusus untuk alur penulisan diusulkan untuk pelayanan primer dan sekunder sebagai berikut :

Pada pelayanan primer pola yang digunakan adalah sebagai berikut:



Pada pelayanan sekunder pola yang digunakan adalah sebagai berikut:



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. Alternative for cervical cancer screening and treatment in low-

- resource settings. Baltimore: JHPIEGO Corporation; 1997.
4. Nuranna L. Skrining kanker serviks dengan metode skrining alternative: 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 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 servik secara langsung setelah diolesi asam asetat, sebagai alternatif penapisan dan deteksi dini kanker serviks. Dalam: Era baru penatalaksanaan lesi prakanker serviks. Surabaya; 2001:hal.1-8.
 9. Hatch KD, Hacker NF. Intraepithelial disease of cervix, vagina and vulva. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. *Novak's gynecology*. 12th ed. Baltimore: William & Wilkins, 1996; p.447-86.
 10. 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. *Obstetri ginekologi Indonesia*. 2003; Vol 27(1):59-66.
 11. Remoue F, Jacobs N, Miot V, Boniver J, Delvenne P. High intraepithelial expression zone of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1661-5.
 12. Nanda K, McCorry 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.