

KORELASI KLINIKO-SITOPATOLOGI PADA APUSAN SERVIKS DENGAN GAMBARAN *EPITHELIAL CELL ABNORMALITIES*

Fairuz, Hasna Dewi

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi, Jl. Raya Jambi- ma.bulian Km. 15 Kota Jambi 36361

Tel. (0741) 60246 Email: Fairuz.quzwain@yahoo.com

ABSTRACT

Cervical cancer is one of the most cancer experienced by women in the world. Periodic examination of cervical smears can reduce cancer mortality by 40%, especially in women aged over 50 years. In populations with extensive screening coverage, the incidence of cervical cancer drops to 70-90%, while in non-screening populations, the incidence of cervical cancer continues to be in preliminary conditions as when screening has not yet been implemented in developed countries. This study aims to assess the correlation between clinical features and cytopathology of cervical smears that have epithelial cell abnormalities in accordance with the Bethesda classification. This research is an analytical research with cross sectional technique to know the correlation of clinical characteristic with cytopathology picture on cervical smear. The study was conducted in May-October 2017 at Anatomical Pathology Laboratory of Medical and Health Sciences, and examination of cervical smear in pubic health centre of Tembesi. Cytopathologic variables were epithelial cell abnormality according to Bethesda criteria of NILM, ASCUS, LSIL, HSIL, squamous cell carcinoma and glandular cell abnormalities. There were 80 people who met the inclusion criteria. In this study, the most age group was found in 30-45 years as many as 48 or 60.0%, multiparity as much as 67 or 83.8%, the most widely used type of contraception is IUD as much as 33 or 41.3%. Of all the variables only significant correlation of clinical characteristic was found on contraceptive pill using pill / ASCUS (100%) and SIL (100%), and implant with HSIL (100%).

Keywords : *Clinico-cytopathology, Cervical, Epithelial Cell Abnormality*

Abstrak

Kanker serviks merupakan salah satu kanker terbanyak yang dialami wanita di dunia. Di Indonesia, jumlah kanker serviks adalah 100 per 100.000 penduduk per tahun dengan usia antara 45-54 tahun, dan menempati urutan teratas dari 10 kanker yang banyak pada wanita, dan sekitar 65% penderita berada dalam stadium lanjut. Pemeriksaan apusan serviks secara berkala ternyata dapat menurunkan angka kematian karena kanker sebanyak 40% terutama pada wanita yang berusia diatas 50 tahun.⁴ Pada Populasi dengan cakupan skrining yang luas, insidensi kanker serviks turun sampai 70-90%, sementara pada populasi yang tidak menjalani skrining, insidensi kanker serviks terus berada pada kondisi awal seperti saat skrining belum diberlakukan di negara maju. Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi antara gambaran klinis dan gambaran sitopatologi apusan serviks yang mempunyai gambaran epithelial cell abnormalities sesuai dengan

klasifikasi Bethesda. Penelitian ini merupakan penelitian analisis dengan teknik *cross sectional* untuk mengetahui hubungan karakteristik klinis dengan gambaran sitopatologi pada apusan serviks. Penelitian direncanakan akan dilaksanakan pada Bulan Mei-Oktober 2017 di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Laboratorium Terpadu Universitas Jambi dan pemeriksaan apusan serviks di PKBI didaerah kecamatan Tembesi. Variabel klinis yang dinilai adalah umur, paritas, jenis kontrasepsi dan jenis infeksi sedangkan variable sitopatologi adalah gmabrab epithelial cell abnormalities menurut kriteria Bethesda yaitu NILM, ASCUS, LSIL, HSIL, Karsinoma sel skuamosa dan Abnormalitas Sel Glandular.

Kata kunci :Klinikositopatologi, pap smear, serviks

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan salah satu kanker tersering yang dialami wanita di dunia.¹ Diperkirakan terdapat 440.000 kasus baru setiap tahunnya dan sekitar 80% terjadi di negara berkembang.²⁻⁴ Menurut organisasi kesehatan dunia (WHO)⁴, kanker serviks merupakan penyebab kematian nomor dua pada perempuan dari seluruh penyakit kanker yang ada. Di Indonesia, jumlah kanker serviks adalah 100 per 100.000 penduduk per tahun dengan usia antara 45-54 tahun, dan menempati urutan teratas dari 10 kanker yang banyak pada wanita, dan sekitar 65% penderita berada dalam stadium lanjut.⁵ Data Yayasan Kanker Indonesia (YKI)⁵ tahun 1999, kanker serviks merupakan tumor primer tersering pada perempuan di rumah sakit Ciptomangunkusumo, Jakarta pada tahun 1998 dilaporkan 39,5 penderita kanker adalah kanker serviks. Sementara berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker Ikatan Dokter Ahli Patologi Indonesia (IAPI), pada tahun 1998 di 13 rumah sakit di Indonesia kanker serviks menduduki peringkat pertama dari seluruh kasus kanker, yaitu sebesar 17,2% diikuti kanker payudara

12,2%.⁵ Organisasi kesehatan dunia (WHO) mempublikasikan, kecepatan angka kejadian kanker serviks secara global akan meningkat 50% pada tahun 2020.^{4,5} Pemeriksaan apusna serviks secara berkala ternyata dapat menurunkan angka kematian karena kanker sebanyak 40% terutama pada wanita yang berusia diatas 50 tahun.⁴ Pada Populasi dengan cakupan skrining yang luas, insidensi kanker serviks turun sampai 70-90%, sementara pada populasi yang tidak menjalani skrining, insidensi kanker serviks terus berada pada kondisi awal seperti saat skrining belum diberlakukan di negara maju.² Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi antara gambaran klinis dan gambaran sitopatologi apusan serviks yang mempunyai gambaran *epithelial cell abnormalities* sesuai dengan klasifikasi Bethesda.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analisis dengan teknik *cross sectional* untuk mengetahui hubungan variabel gambaran klinis dengan sitopatologi, yang dilaksanakan pada bulan Mei-

Oktober 2017 di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Laboratorium Terpadu Universitas Jambi dan pengambilan sampel bekerja sama dengan Perkumpulan Keluarga Berencana Indoensia (PKBI) dengan mengambil data sampel di kabupaten Batanghari dan di Kabupaten Sarolangun Provinsi Jambi. Karakteristik klinis yang dinilai adalah umur, paritas, jenis kontrasepsi yang digunakan, serta jenis infeksi sedangkan variabel sitopatologi dengan gambaran epithelial cell abnormalities menurut klasifikasi Bethesda adalah *Negative for Intraepithelial Lesion (NILM)*, *Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance (ASCUS)*, *Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)*, *High grade squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)*, Karsinoma sel skuamosa dan

Abnormalitas Sel Glandular. Sampel yang diambil diapuskan pada kaca objek dan dilakukan pewarnaan dengan teknik Papaniculou.

HASIL

Didapatkan sebanyak 84 orang, tetapi hanya 80 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan dapat dilakukan pemeriksaan apusan. Tabel 3.1 menjelaskan karakteristik subjek, keseluruhan pasien penelitian menurut Usia, Paritas dan Jenis Kontrasepsi. Didapatkan usia paling banyak pada kelompok 30-45 tahun sebanyak 48 atau sebesar 60.0% , multipara sebanyak 67 atau sebesar 83.8%, jenis kontrasepsi paling banyak digunakan yaitu IUD sebanyak 33 atau sebesar 41.3%.

Tabel 3.1 Karakteristik subjek penelitian

Variabel	N=80
Usia	
<30 tahun	18(22.5%)
30-45 tahun	48(60.0%)
>45 tahun	14(17.5%)
Paritas	
Nullipara	3(3.8%)
Primipara	10(12.5%)
Multipara	67(83.8%)
Jenis Kontrasepsi	
Tidak KB	3(3.8%)
Implant	7(8.8%)
IUD	33(41.3%)
Kondom	9(11.3%)
MOW	1(1.3%)
Berkala	6(7.5%)
Pil/Suntik	21(26.3%)

Tabel 3.2 menjelaskan distribusi frekuensi pasien yang melakukan pap smear berdasarkan kelainan infeksi. Didapatkan kelainan infeksi yang paling

banyak disebabkan oleh *Cervicitis/vaginitis non spesifik (CKNS)* sebanyak 67 atau sebesar 83.8%

Tabel 3.2 Distribusi frekuensi pasien yang melakukan pap smear berdasarkan kelainan infeksi.

Variabel	N=80
Jenis Mikroorganisme	
<i>Cervicitis/vaginitis non spesifik (CKNS)</i>	67(83.8%)
<i>Bakterial vaginosis</i>	2(2.5%)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	5(6.3%)
<i>Candida</i>	6(7.5%)

Tabel 3.3 menjelaskan Distribusi frekuensi pasien yang melakukan pap smear berdasarkan keadaan sel epitel serviks. Untuk pasien dengan keadaan sel epitel serviks NILM sebanyak 72 atau sebesar 90.0%, ASCUS sebanyak 5 atau sebesar 6.3%, LSIL sebanyak 2 atau sebesar 2.5%, HSIL sebanyak 1 atau

sebesar 1.3% , untuk Karsinoma sel skuamosa dan Abnormalitas sel glandular sebanyak 0 atau sebesar 0.0%.

Tabel 3.3 Distribusi frekuensi pasien yang melakukan pap smear berdasarkan keadaan sel epitel serviks.

Variabel	N=80
Abnormalitas Sel	
NILM	72(90.0%)
ASCUS	5(6.3%)
LSIL	2(2.5%)
HSIL	1(1.3%)
Karsinoma sel skuamosa	0(0.0%)
Abnormalitas sel Glandular	0(0.0%)

Tabel 3.4 menjelaskan perbandingan antara Usia dengan Abnormalitas Sel. Hasil uji statistic *Chi Square* pada kelompok penelitian diatas diperoleh informasi nilai P pada variabel Usia

lebih besar dari 0.05 (nilai $P > 0.05$) yang berarti tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik.

Tabel 3.4 Perbandingan antara Usia dengan Abnormalitas Sel.

Variabel	Kelompok Abnormalitas Sel						Nilai P
	NILM N=72	ASCUS N=5	LSIL N=2	HSIL N=1	Karsinoma sel skuamosa N=0	Abnormalitas sel Glandular N=0	
Usia Ibu							0.502
<30 tahun	18(25.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
30-45 tahun	43(59.7%)	3(60.0%)	1(50.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
>45 tahun	11(15.3%)	2(40.0%)	1(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	

Keterangan : Untuk Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternative uji *Kolmogorov Smirnov* dan *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$.Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Tabel 3.5 menjelaskan perbandingan antara Paritas dengan Abnormalitas Sel. Hasil uji statistic *Chi Square* pada kelompok penelitian diatas diperoleh informasi nilai P pada variabel

Paritas lebih besar dari 0.05 (nilai $P > 0.05$) yang berarti tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik.

Tabel 3.5 Perbandingan antara Paritas dengan Abnormalitas Sel.

Variabel	Kelompok Abnormalitas Sel						Nilai P
	NILM	ASCUS	LSIL	HSIL	Karsinoma sel skuamosa	Abnormalitas sel Glandular	
	N=72	N=5	N=2	N=1	N=0	N=0	
Paritas							0.943
Nullipara	3(4.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
Primipara	10(13.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
Multipara	59(81.9%)	5(100.0%)	2(100.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	

Keterangan : Untuk Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternative uji *Kolmogorov Smirnov* dan *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Tabel 3.6 menjelaskan perbandingan antara Jenis Kontrasepsi dengan Abnormalitas Sel. Abnormalitas sel ASCUS hanya ditemukan pada pasien KB Pil/Suntik sebanyak 5 atau sebesar 100.0% . pada kelompok Abnormalitas sel LSIL hanya ditemukan pada pasien KB Pil/suntik sebanyak 2 atau sebesar 100.0% . pada kelompok Abnormalitas sel HSIL hanya ditemukan pada pasien KB implant sebanyak 1 atau sebesar 100.0% sedangkan tidak ditemukan pasien pada kelompok abnormalitas

sel Karsinoma sel skuamosa dan Abnormalitas sel Glandular. Hasil uji statistic *Chi Square* pada kelompok penelitian diatas diperoleh informasi nilai P pada variabel Jenis Kontrasepsi lebih kecil dari 0.05 (nilai $P > 0.05$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistic dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan persentase yang signifikan secara statistic antara variabel Jenis Kontrasepsi pada kelompok Abnormalitas sel.

Tabel 3.6 Perbandingan antara Jenis Kontrasepsi dengan Abnormalitas Sel.

Variabel	Kelompok Abnormalitas Sel						Nilai P
	NILM	ASCUS	LSIL	HSIL	Karsinoma sel skuamosa	Abnormalitas sel Glandular	
	N=72	N=5	N=2	N=1	N=0	N=0	
Jenis Kontrasepsi							0.022*
Tidak KB	3(4.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	*
Implant	6(8.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
IUD	33(45.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
Kondom	9(12.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
MOW	1(1.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
Berkala	6(8.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
Pil/Suntik	14(19.4%)	5(100.0%)	2(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	

Keterangan : Untuk Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternative uji *Kolmogorov Smirnov* dan *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Tabel 3.7 menjelaskan perbandingan antara Jenis Mikroorganisme dengan Abnormalitas Sel. Hasil uji statistic *Chi Square* pada kelompok penelitian diatas diperoleh informasi nilai P pada

variabel Jenis Mikroorganisme lebih besar dari 0.05 (nilai $P > 0.05$) yang berarti tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik.

Tabel 3.7 Perbandingan antara Jenis Mikroorganisme dengan Abnormalitas Sel.

Variabel	Kelompok Abnormalitas Sel						Nilai P
	NILM N=72	ASCUS N=5	LSIL N=2	HSIL N=1	Karsinoma sel skuamosa N=0	Abnormalitas sel Glandular N=0	
Jenis Mikroorganisme							0.544
<i>Cervicitis/vaginitis non spesifik (CKNS)</i>	60(83.3%)	5(100.0%)	1(50.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
<i>Bakterial vaginosis</i>	2(2.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	4(8.3%)	0(0.0%)	1(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
<i>Candida</i>	6(8.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	

Keterangan : Untuk Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternative uji *Kolmogorov Smirnov* dan *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

PEMBAHASAN

Pada Sistem Bethesda istilah *Squamous cancer precursor* diubah menjadi *Squamous Intraepithelial Lesion* (SIL). Berdasarkan adanya keterlibatan HPV dalam kejadian perubahan sel-sel serviks, SIL dibagi menjadi 2 derajat, yaitu SIL derajat rendah atau *Low grade* SIL (LSIL) dan SIL derajat tinggi atau *High grade* SIL (HSIL). Pada sistem ini LSIL merujuk pada CIN 1 dan HSIL merujuk pada CIN 2 dan 3. *Workshop* Sistem Bethesda pada tahun 2001, melakukan modifikasi pada bentuk laporan dan terminologi pada apusan serviks .^{2,10} Salah satu hal yang paling penting dalam pembacaan hasil Pap smear yang direkomendasikan pada Sistem Bethesda adalah pernyataan adekuasi spesimen. Pada spesimen yang adekuat juga dilaporkan adanya sel-sel endoserviks atau sel zona transformasi, sel radang, sel darah merah, *drying*

artifact. Terganggunya penilaian sel epitelial karena banyaknya sel-sel radang ataupun sel darah merah juga menentukan adekuasi spesimen. Bila lebih dari 75% sel epitelial tidak dapat dilihat dan dinilai, spesimen akan masuk dalam kategori tidak adekuat.^{2,11}

Pada penelitian ini, dari 84 pasien yang dilakukan pemeriksaan apusna serviks, didapat hanya 80 sampel pap smear yang dapat diteliti, disebabkan jumlah sel epitel dan cara fiksasi yang didapat pada 4 pasien tidak adekuat, sehingga tidak dapat dilakukan evaluasi sesuai tujuan penelitian. Penerapan skrining kanker leher serviks di Indonesia mempunyai usia target saat ini adalah 30-50 tahun. Skrining pada usia > 30 tahun dilakukan setiap 3 tahun bila hasil normal pada pap smear dan negatif pada pemeriksaan tes HPV. Bila didapatkan hasil positif atau tidak memuaskan, sebaiknya

pemeriksaan pap smear diulang dalam dua atau tiga bulan. Bila hasil menunjukkan adanya kanker, tentunya harus segera mendapatkan penanganan yang lebih lanjut.^{13,14}

Dari tabel 3.4 yang melihat kejadian adanya sel skuamous abnormal berdasarkan kelompok usia, didapatkan bahwa kejadian abnormalitas sel skuamosa ditemukan pada usia 30 – 45 tahun, yaitu ASCUS, LSIL, dan HSIL. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa usia penderita kanker serviks antara 30-60 tahun. Periode laten fase prainvasif untuk menjadi invasif memakan waktu sekitar 10 tahun. LSIL mencakup displasia sedang dan ringan. Beberapa penelitian menunjukkan beberapa periode untuk terjadi karsinoma serviks pascadisplasia adalah 12% setelah 5 tahun, 18% setelah 10 tahun dan 30% setelah 20 tahun.¹⁵ Penelitian Banik, dkk (2010) yang dilakukan di Gynae Outpatient Departement (GODP) of a tertiary hospital in Bangladesh yang meneliti 1699 wanita dengan rancangan cross-sectional mendapatkan gambaran sitopatologi yaitu terbanyak 91,81% dengan NILM, 0,18% dengan ASCUS, 0,12% dengan AGC, 6,36% dengan LSIL, dan 0,35% dengan malignansi.¹⁸

Pada kelompok berdasarkan paritas, didapatkan golongan paritas terbanyak adalah multipara sebesar 59 (81,9%). Penelitian dilakukan oleh Wiyono dkk (2008) di Poliklinik Ginekologi RSUP DR. Kariadi Semarang dan Yayasan Kanker Semarang didapatkan kelompok paritas terbanyak adalah multipara sebesar 70%. Sering melahirkan anak banyak dan sering hamil juga dapat meningkatkan risiko kanker serviks pada wanita.¹⁹ Hubungan antara seringnya melahirkan dengan kanker serviks

mungkin akibat menurunnya kemampuan serviks dalam mempertahankan zona transformasi pada ekto serviks terhadap infeksi HPV, selain kemungkinan faktor hormonal yang juga dapat berperan. Dari 8 penelitian dengan metode case control yang dilakukan pada kasus kanker serviks dan 2 penelitian pada Carcinoma In Situ (CIS) dari 4 benua ditemukan bahwa perempuan yang sudah menjalani kehamilan aterm sebanyak 3-4 kali mempunyai risiko 2,6 kali mengalami dibandingkan perempuan yang tidak hamil.^{20, [11]} Pada penelitian ini, jumlah kelainan infeksi terbanyak adalah servitis/ vaginitis non spesifik yaitu sebanyak 60 orang (83,3%). Hasil penelitian ini sejalan dengan Rahadiyah Harisma dalam penelitiannya yang berjudul Gambaran hasil pemeriksaan pap smear di Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, yang memperoleh hasil bahwa jenis infeksi yang paling banyak ialah jenis servitis/vaginitis non spesifik sebanyak 572 kasus (86,3%) dari 954 pasien.²¹ Hal ini menunjukkan bahwa kasus infeksi di Indonesia, terutama pada wanita masih sangat tinggi. Pada radang kronis atau iritasi kronis, khususnya di daerah endoserviks, mungkin didapatkan servitis kronis. Servitis 50-60% disebabkan oleh bakteri non spesifik. Atropi vaginitis ditemukan pada usia yang lebih tua, pada penelitian didapatkan adanya atropi vaginitis pada usia diatas 55 tahun, akan tetapi keadaan Atropi vaginitis dapat pula ditemukan pada usia muda yang menggunakan kontrasepsi hormonal yang lama.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak dijumpai adanya hubungan yang bermakna antara perbandingan usia dan paritas dengan gambaran abnormalitas sel. Didapatkan

hubungan yang bermakna antara jenis kontrasepsi yang digunakan dengan abnormalitas sel, yaitu terjadi pada penggunaan kontrasepsi jenis pil/suntik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lestadi J. Sitologi ginekologik apusan pap panduan dokter umum dan bidan sitologi pap smear. Jakarta: EGC; 2009. hlm. 1,3-4, 9, 18-20,34-6,38-52, 54-6, 68-75, 90, 93-5.95-101.
2. Solomon, Diane dan Nauar Ritu, Editor. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Epithelial Abnormalities Squamous. Edisi ke-2. Boston:Massachusetts; 2003.
3. Nancy AL. Efektifitas tes pap pada tes IVA positif sebagai usaha penapisan dua tahap dalam skrining kanker serviks: studi kasus control (Tesis Magister). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2005. hlm.1
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Press Release.Vaksin HPV untuk perangi kanker serviks (disitasi 2014 Okt 17). Tersedia dari; <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/pres-release/83-vaksin-hpv-untuk-perangi-kanker-serviks.html>
5. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. Edisi ke-8. St.Louis: Missouri; 2005.hlm. 1523-551
6. Fattaneh A, Tavasolli, Peter D. Pathology and genetics tumour the Breast and Female Genetical Organs. Lyon: IARC Press; 2003.hlm. 262-77.
7. Fatimah AN. Prilaku keterlambatan pasien dalam melakukan pemeriksaan pap smear di klinik keluarga ayasan usuma buana tanjung priok: studi cross sectional (Skripsi Dokter). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008. Hlm. 2.
8. Katz IT, Wright AA. Preventing Cervical Cancer in the Developing World. New England Journal of Medicine. 2006 (disitasi 2014 Okt 12);354(11):1110-.
9. Melva. Faktor –faktor yang mempengaruhi kejadian kanker leher rahim pada penderita yang datang berobat di RSUP Adam Malik Medan tahun 2008: studi cross sectional (Tesis Magister). Medan: Bagian Administrasi Kesehatan Komunitas/Epidemiologi pada pasca sarjana USU; 2008.
10. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. Jama. 2002 (disitasi 2014 Okt 12);288(14):1749-57.
11. Sylvia P, Wilson L. Gangguan sistem reproduksi perempuan. Dalam: Hartono H, editor. Patofisiologi. vol 2. edisi ke-6. Jakarta: EGC; 2005. hlm. 1277, 1276, 1279.
12. Hasbiah. Fakto-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks . Fakultas Kesehatan Masyarakat. Universitas Indonesia; 2004.
13. Emilia O, Hananta I.P.Y., Kusumanto D, Freitag H. Bebas Ancaman Kanker Serviks. Yogyakarta: Media Pressindo; 2010. hlm. 11,15-16,30-33,40,49-50,74.
14. Norwitz, E.R., Schorge J.O. Onkologi Ginekologis. Dalam At a Glance Obstetri dan Ginekologi. Edisi 2. Jakarta: Erlangga; 2007. Hlm. 25

15. Hillegas BK. Gangguan sistem reproduksi. Patofisiologi. Edisi ke- 6. Jakarta: EGC; hlm. 1295.
16. Faika O. Perbedaan profil ekspresi E6 pada sediaan sitologi pap smear dengan displasia dan karsinoma serviks uteri jenis Garcia, Agustin MD. *Cervical Cancer*. Medscape Reference; ¹¹_{SEP}2011.
17. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Tumor serviks. Dalam: Hartono H, editor. *Buku Ajar Patologi*.vol 2. edisi ke-77. Jakarta: EGC; 2007.
18. Banik Urmila, Bhattacharjee, Ahmad Shahab Udin, Rahman Zillur. Pattern of ephitelial cell abnormality in Pap smear: Aclinicopathological and demographic correlation (disitasi 2014 Okt 17). Diakses dari <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC1492158/>. November 2011.
19. Wiyono Sapto, Iskandar T Mirza, Suprijono. Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA) untuk Deteksi Dini Lesi Prakanker Serviks (disitasi 2014 Okt 17). Diakses dari: <http://isjd.pdii.lipi.go.id/admin/jurnal/4>
20. Aliance. Cervical Cancer Prevention (disitasi 2014 Okt 17). Diakses dari <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detections/Pap-test>. Oktober 2010.
21. Harisma R. Gambaran hasil pemeriksaan pap smear di bagian patologi anatomi rumah sakit hasan sadikin bandung tahun 2005- 2006; studi deskriptif retrospektif (Skripsi sarjana kedokteran). Bandung: Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran; 2006.