

Perbandingan Pemeriksaan Sitologi Apus Serviks Konvensional (ASK) dengan *Liquid Based Preparation* (LBP)

Nursanti Apriyani*, Henny Sulastris*, Heni Maulani*, Irsan Saleh**

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Unit Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

ABSTRAK

Latar belakang

Pemeriksaan Pap smear dilakukan untuk diagnosis dini kelainan pada serviks. Apus Serviks Konvensional (ASK) yang selama ini digunakan memiliki beberapa kelemahan, dan *Liquid Based Preparation* (LBP) merupakan salah satu metode baru yang mencoba untuk memberikan gambaran sitologi yang lebih baik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan hasil pemeriksaan sitologi ASK dan LBP dalam mendeteksi dini lesi serviks.

Metode

Penelitian ini bersifat deskriptif-eksploratif, membandingkan hasil pemeriksaan sitologi ASK dan LBP yang diukur dengan kriteria Bethesda 2001. Penelitian dilakukan di RS RK Charitas dan RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang mulai 1 April sampai 30 Juni 2010. Sampel penelitian diambil dari 100 wanita yang telah menikah, setiap satu kali pengambilan sampel apusan serviks dilakukan dua metode yaitu; metode ASK dan LBP, sehingga akan terkumpul 200 sampel yang dipulas dengan perwarnaan Papanicolaou..

Hasil

LBP lebih banyak memberikan adekuasi specimen yang memuaskan dibandingkan dengan ASK ($p < 0,05$), dan pada LBP gambaran sel baik normal maupun abnormal lebih mudah dilihat dibandingkan ASK. Tidak ditemukan perbedaan interpretasi ASK dan LBP ($p > 0,02$),

Kesimpulan

Metode LBP memiliki beberapa kelebihan yang dapat menutupi kekurangan metode ASK, kelebihanannya antara lain adekuasi memuaskan lebih banyak, memberikan gambaran sel yang lebih jelas dan mudah dilihat.

Kata kunci : Apus Serviks Konvensional (ASK), *Liquid Based Preparation* (LBP), Bethesda 2001

ABSTRACT

Background

Pap Smears is important for early detection of cervical lesion. Conventional cervical smear which is widely used, has several weaknesses, and liquid based preparation (LBP) is one of new methods that have been introduced to try to eliminate those weaknesses. The objective of this research is to compare the results of cytologic diagnosis between Conventional cervical smear and LBP based in early detection cervical lesion.

Methods

This is an observational explorative study, to compare conventional smears with LBP, using the Bethesda 2001 criteria. This study was done at RK Charitas hospital and dr. Mohammad Hoesin General hospital Palembang from April 1st until June 30th, 2010. The sample was taken from one hundred married women. Each smears has two preparation, one with conventional cervical smears and the other using LBP. There will be 200 samples to stain with Papanicolaou method.

Result

LBP give more satisfactory criteria for specimen adequacy ($p < 0,05$ and in LBP it is easier to find the epithelial cells than conventional cervical smears. There are no differentiation in interpretation between conventional cervical smear and LBP ($p > 0,02$).

Conclusion

LBP methods are more superior, had several opportunity that can covered the lacking of ASK methods, giving more satisfactory of adequacy and the clarity of the abnormal cells.

Key words : conventional cervical smear, Liquid Based Preparation, Bethesda 2001.

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan keganasan yang terbanyak ditemukan dan merupakan penyebab kematian utama pada wanita di Indonesia. Di Indonesia diperkirakan 90-100 kanker baru diantara 100.000 penduduk per-tahun, dan kanker serviks berada pada urutan teratas.¹⁻³ Tingginya insiden ini kemungkinan besar akibat program skrining pap smear belum rutin dilakukan.^{4,5} Deteksi dini lesi preinvasif serviks pada wanita yang telah menikah sangat perlu dilakukan, untuk mengurangi mortalitas kanker serviks.

Cara yang selama ini digunakan secara luas adalah Apus Serviks Konvensional (ASK). Sediaan ASK memberikan hasil negatif palsu sebanyak 60%, dikarenakan spesimen yang tidak merata dan sering memberikan gambaran sitologi sel yang saling menumpuk.⁶⁻⁹ Sejak 1995 diperkenalkan cara pemeriksaan sitologi cairan (*Liquid based preparation*). Metode skrining LBP adalah metode pap smear yang telah dimodifikasi yaitu pengumpulan sel usapan serviks di dalam cairan, tujuannya adalah menghilangkan kotoran, darah, lendir yang terkumpul sehingga akan meningkatkan sensitivitas.¹⁰⁻¹³ Keunggulan LBP adalah lebih mudah dalam melihat sel baik sel normal maupun abnormal. Hal ini membuat LBP memiliki sensitifitas tinggi dalam penilaian sitologi serviks.^{7,14-16} Pewarnaan dan pembacaan selanjutnya adalah sama seperti pada cara ASK,^{1,7} dan penilaian dilakukan dengan *The Bethesda System* (TBS). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa metode LBP lebih akurat dibandingkan metode ASK untuk mendeteksi lesi serviks.^{8,12,15,17,18} Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan di Indonesia sebelumnya. Sejauh ini belum pernah dilaporkan penelitian yang sama di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Metode LBP belum pernah dilakukan di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin sehingga dilakukan penelitian ini untuk membandingkan hasil pemeriksaan sitologi serviks dengan menggunakan metode ASK dan LBP.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif-eksploratif untuk membandingkan hasil pemeriksaan sitologi ASK dan LBP yang diukur dengan kriteria Bethesda 2001. Penelitian dilakukan di Bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit RK Charitas Palembang dan Bagian Patologi

Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang dilaksanakan dari bulan Januari 2010 sampai Juni 2010. Populasi penelitian adalah semua wanita yang sudah menikah, berusia 18-60 tahun. Sampel penelitian adalah wanita yang datang ke laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit RK. Charitas Palembang, memenuhi kriteria penerimaan dan bersedia ikut dalam penelitian yang dibuktikan dengan menandatangani *Informed Consent*. Sampel diambil secara purposif (*purposive sampling*) hingga memenuhi jumlah sampel yang ditentukan. Semua pasien dalam penelitian diwawancarai oleh peneliti dan hasilnya dicatat dalam status penelitian wawancara yang meliputi data nama, usia, lokasi pengambilan spesimen, data menstruasi terakhir, ada tidaknya perdarahan kontak, riwayat penggunaan obat hormonal, riwayat penggunaan kontrasepsi. Pengambilan sampel smir serviks dilakukan oleh Dokter Spesialis Patologi Anatomi dan peneliti sebagai asisten. Penderita ditidurkan diatas meja ginekologi dalam posisi litotomi. Dilakukan pemasangan spekulum steril tanpa bahan pelicin. Kemudian dilihat keadaan serviks apakah ada *fluor albus*, erosi. *Cervex brush* dimasukkan ke vagina sampai serviks, lalu diputar lima kali searah jarum jam (*clockwise*), kepala *cervex brush* dioleskan keatas gelas obyek (untuk sediaan ASK). Kepala *cervex brush* dilepaskan dan dimasukkan kedalam botol berisi cairan fiksasi (*preservative*) dari LBP. Botol yang telah berisi sampel dibiarkan satu jam sebelum diproses. Botol berisi *cervex brush* dimasukkan dalam vorteks selama 10 detik. Cairan dari botol dipindahkan kedalam tabung sentrifus. Tabung reaksi disentrifus dengan kekuatan 1.000 g selama 10 detik. Supernatan dibuang sampai tertinggal pelet di tabung reaksi. Cairan *cellular based* dimasukkan sebanyak tiga kali sel pelet menggunakan mikropipet. Campuran cairan *cellular based* dan sel pelet dimasukkan kedalam vortex selama 10 detik. Cairan dioleskan sebanyak 50µL pada gelas obyek kemudian dikeringkan pada suhu kamar atau dalam inkubator dengan suhu 50° C. Pada penelitian ini, untuk LBP digunakan (*liqui prep™*). Sediaan LBP dan ASK kemudian dipulas dengan pewarnaan Papanicolaou. Hasil dibaca oleh dua orang patolog divisi urogenital wanita dan peneliti di sentra diagnostik patologi anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penilaian spesimen menggunakan kriteria Bethesda 2001.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan rentang usia subjek penelitian adalah 24 sampai 60 tahun dengan usia rata-rata 40 tahun.

Tabel 1 menunjukkan kelompok usia terbanyak adalah 40-44 tahun (22,%). Abnormalitas sel epitel ASCUS ditemukan pada kelompok usia <25 tahun, 25-29 tahun, 36-39 tahun, 50-54 tahun, dan 55-59 tahun. ASC-H ditemukan pada kelompok usia 25-29 tahun, 40-44 tahun, dan 45-49 tahun, sedangkan LSIL ditemukan pada kelompok usia <25 tahun, 30-34 tahun, 35-39 tahun, 40-44 tahun, 45-49 tahun, dan 50-54 tahun.

Tabel hasil penelitian :

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Spesimen ASK dan LBP menurut usia dan abnormalitas sel epitel

Usia tahun	Jumlah	%	Interpretasi	Jumlah	%
<25	3	3,3%	NILM	1	1,9%
			ASCUS	1	7,7%
			LSIL	1	8,3%
25-29	12	13,2%	NILM	6	11,5%
			ASCUS	5	38,5%
			ASC-H	1	25,0%
30-34	14	15,4%	NILM	10	19,2%
			HSIL	1	20,0%
			ASCUS	1	7,7%
			LSIL	2	16,7%
35-39	14	15,4%	NILM	7	13,5%
			ASCUS	2	15,4%
			LSIL	5	41,5%
40-44	20	22,0%	NILM	16	30,8%
			HSIL	2	40,0%
			ASC-H	1	25,0%
			LSIL	1	8,3%
45-49	7	7,7%	NILM	4	7,7%
			ASC-H	2	50,0%
			LSIL	1	8,3%
50-54	12	13,2%	NILM	5	9,8%
			HSIL	1	20,0%
			ASCUS	2	15,4%
			LSIL	2	16,7%
			ATROFI	2	40,0%
55-59	7	7,7%	NILM	2	3,8%
			HSIL	1	20,0%
			ASCUS	2	15,4%
			ATROFI	2	40,0%
60-64	2	2,2%	NILM	1	1,9%
			ATROFI	1	20,0%
Jumlah	100	100		100	100

HSIL ditemukan pada kelompok 30-34 tahun, 40-44 tahun, 50-54 tahun, dan 55-59 tahun.

Tabel 2. Distribusi adekuasi spesimen ASK dan LBP

Adekuasi	ASK	LBP	Keterangan
Memuaskan	82	92	Chi-Square = 12,54 p= 0,057
Tidak memuaskan	18	8	
Jumlah	100	100	

Tabel 3. Frekwensi penyebab adekuasi tidak memuaskan antara ASK dan LBP

Penyebab adekuasi tidak memuaskan	ASK	LBP
Selularitas	2	8
Darah/lendir	11	0
Sel radang	3	0
Endoserviks	2	0
Jumlah	18	8

Tabel 2 dan 3 memperlihatkan sebaran adekuasi spesimen ASK dan LBP. Kriteria spesimen tidak memuaskan pada ASK ditemukan pada 18 spesimen dengan penyebab utama karena specimen tertutup darah/lendir (11 spesimen), sedangkan spesimen yang tidak memuaskan pada LBP ditemukan pada 8 spesimen yang seluruhnya disebabkan karena kurangnya selularitas. Perbedaan adekuasi spesiman ASK dan LBP secara statistik adalah bermakna (Chi-Square=12,54, p<0,057).

Tabel 4 Distribusi Interpretasi NILM dan abnormalitas sel epitel secara ASK dan LBP

Interpretasi	ASK	LBP
NILM	52	57
Abnormalitas sel epitel	30	35
Jumlah	82	92

Tabel 5. Frekwensi Interpretasi Hasil ASK dan LBP

Interpretasi	ASK	LBP	Keterangan
NILM			Chi-Square = 7,11 p = 0,212
Organism			
Trikomonas	2	2	
Candida sp	1	1	
Bakterial v.	1	1	
Aktinomises	-	-	
H. simpleks	-	-	
Reaktif			
Inflamasi	52	55	
Radiasi	-	-	
IUD	11	16	
Post histerektomi			
Atrofi	5	7	
Endometrium >40 tahun			
Normal	28	31	
Abnormal	-	-	
Abnormalitas epitel			
Koilositosis	24	24	
Lesi sel epitel skuamuos	30	35	
Lesi sel epitel glandular	-	-	

Hasil interpretasi spesimen ASK dan LBP terlihat pada tabel 4 dan 5. Berdasarkan tabel 4 dan 5 didapatkan bahwa Interpretasi ASK dengan hasil negatif untuk lesi intraepitelial (NILM) adalah sebanyak 52 spesimen, sedangkan LBP adalah sebanyak 57 spesimen. Hasil abnormalitas sel epitel skuamosa pada ASK sebanyak 30 spesimensedangkan pada LBP sebanyak 35 kasus. Pada kedua tabel tersebut terlihat bahwa interpretasi spesimen menggunakan ASK dan LBP tidak menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik. Interpretasi akhir dari pemeriksaan Pap Smears baik ASK dan LBP memberikan hasil yang hampir sama.

Tabel 6 Frekwensi Jumlah sel abnormal yang ditemukan pada lesi sel skuamosa dengan ASK dan LBP

Iterpretasi	ASK			LBP		
	N	Ab1	Ab2	N	Ab1	Ab2
ASCUS	11	1	-	11	-	2
ASC-H	1	1	-	4	-	2
LSIL	11	1		12	-	2
HSIL	7	1		8	-	2
Karsinoma	0	0		0	-	-

N?
Ab 1?
Ab2

Berdasarkan tabel 6 didapatkan hasil abnormalitas sel epitel skuamosa pada ASK 30 spesimen dengan kelainan terbanyak adalah ASCUS dan LSIL (masing-masing 11 spe-

simen). Sedangkan pada LBP sebanyak 35 spesimen dengan kelainan terbanyak adalah ASCUS dan LSIL (sama dengan yang ditemukan pada ASK), masing-masing sebanyak 11 dan 12 spesimen. Pada LBP didapatkan hasil ASC-H dan HSIL yang lebih banyak dibandingkan dengan ASK. Pada penelitian ini tidak ditemukan perubahan sel yang disebabkan oleh herpes simpleks, karsinoma sel skuamosa, maupun lesi glanduler.

DISKUSI

Pada penelitian ini hasil pemeriksaan terbanyak adalah negative dan lesi intraepitelial derajat rendah (*Low grade Squamous Intraepithelial Lesion/LSIL*). LSIL ditemukan pada berbagai usia, termuda pada usia 24 tahun dan tertua usia 50 tahun. Lesi awal pertama kali mengenai wanita tergantung pada usia hubungan seksual pertama kali dilakukan banyaknya pasangan seksual. Lesi awal dapat ditemukan pada wanita muda bahkan remaja, wanita usia tua dan menopause⁶.

Penelitian ini juga mendapatkan bahwa dengan LBP, penemuan lesi prekanker (derajat rendah dan tinggi) lebih banyak dibandingkan dengan ASK, walaupun secara statistik tidak bermakna. Sherwani RK dkk (2007) menyatakan terjadi peningkatan deteksi LSIL dari 10,6% menjadi 18,1% dengan LBP. Hal ini sesuai dengan penelitian Coste J (2003) yang menyatakan bahwa lebih mudah untuk mendeteksi lesi derajat 1 atau lebih dengan LBP. Diaz-Rosario dan Kabawat (1999) juga melaporkan peningkatan deteksi prekursor prekanker pada LBP dibanding ASK, adanya peningkatan presentase kasus LSIL dari 1,6% menjadi 2,7% dan HSIL dari 0,3% menjadi 0,5%.

Tabel 2 menunjukkan adekuasi spesi- men dengan kategori memuaskan dengan LBP lebih banyak (92%) dibandingkan dengan ASK yang hanya 82%. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu (Hessling JJ, 2001, Andriyono, Beerman H, 2009) bahwa terdapat peningkatan signifikan secara statistik dalam jumlah adekuasi yang memuaskan untuk LBP, dan menyatakan spesimen yang tidak memuaskan pada sitologi berbasis cairan secara signifikan lebih sedikit dibandingkan ASK (0,13% vs 0,8%).

Jumlah sel yang hilang pada LBP lebih sedikit dan tidak signifikan dibandingkan pada ASK, sedangkan pada sediaan ASK pada penelitian ini, sering tidak didapatkan sel endoserviks dibandingkan dengan pada LBP.

Kedua hal tersebut disebabkan karena pada LBP sel tertampung seluruhnya dalam *presentative solution* sedangkan dengan ASK tidak semua sel teroleskan pada kaca objek karena banyak yang tertinggal pada *cervex brush* atau spatula Ayre.

Adekuasi specimen yang tidak memuaskan pada LBP lebih sedikit, (8%), sedangkan ASK sebanyak 18,0%. Pada penelitian ini (tabel 3) hasil tidak memuaskan pada LBP terutama dikarenakan selularitas yang kurang. Hal ini disebabkan karena pengambilan tidak sesuai standar. Pengambilan spesimen menggunakan alat *cervex brush* sudah tepat karena sudah terambil daerah yang mengandung ektoserviks dan endoserviks. Namun pada kenyataannya hasil pengambilan sampel sering tidak sesuai harapan terutama karena putaran *cervex brush* yang harusnya dilakukan sebanyak lima kali arah putaran jam atau lima kali 360^o kadang-kadang tidak sampai sejumlah putaran tersebut Hal ini dikarenakan sikat tersebut kaku terutama pada kasus ostium uteri externum (OUE) kecil atau atrofi pada portio. Dengan pengambilan spesimen yang tidak diputar lima kali sering menyebabkan jumlah sel skuamosa yang didapat tidak mencapai kriteria minimal yang ditentukan. Pengambilan spesimen dilakukan dengan *cervex brush* adalah untuk mendapatkan sel endoserviks dan ektoserviks.

Adekuasi yang tidak memuaskan dikarenakan banyaknya sel darah, sel radang didapatkan pada sediaan ASK. Pada sediaan LBP tidak dijumpai karena telah dibuang setelah proses sentrifus.¹⁴ Struktur sel yang didapatkan dengan LBP juga terlihat lebih baik karena sel-sel yang tertampung tersebut langsung difiksasi, penyebaran sel yang merata pada sediaan dengan meminimalkan sel yang tumpang tindih terhindar dari darah, lendir atau sel-sel radang.¹⁷

Geyer dan Marino (2004), Darvey E (2006) menyatakan bahwa pada ASK banyak sel yang terbuang saat pembuatan spesimen, hanya sedikit tertampung pada gelas objek, sering terkontaminasi artefak udara sehingga mempersulit pemeriksaan, banyak didapatkan sel darah, sel inflamasi dan mukus yang dapat menutupi sel-sel epitel yang akan dievaluasi. Lebih dari 90% material akan terbuang karena masih menempel pada alat pengambil spesimen (spatula ayre). Spesimen tidak tercampur merata dan sering memberikan gambaran sitologi sel yang saling menumpuk¹⁰.

Walaupun dengan LBP didapatkan jumlah specimen dengan abnormalitas sel epitel lebih banyak, namun interpretasi akhir kedua metode tidak menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik. Perbedaannya adalah pada kemudahan dalam melihat sel dengan menggunakan metode LBP, terlihat pada tabel 6, sehingga interpretasi menjadi lebih mudah. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Freemont (2004) bahwa LBP tetap dianggap lebih superior dibanding ASK karena dapat mendeteksi abnormalitas sel skuamosa dua kali lebih banyak, yang sering kali muncul bersamaan dengan lesi glandular. Pada LBP karena proses terstandarisasi dengan menggunakan prosesor otomatis maka preparat (usapan sel pada kaca benda) dapat memberikan gambaran yang meyakinkan, sehingga mempermudah deteksi abnormalitas sitologi serviks.²²

KESIMPULAN

Liquid Based Preparation (LBP) memperlihatkan adekuasi spesimen yang lebih baik daripada Apusan Serviks Konvensional (ASK). LBP juga mendeteksi lesi intraepitel lebih banyak walaupun secara statistik tidak bermakna.

Pemeriksaan Pap *Smears* dengan metode *Liquid Based Preparation* dapat digunakan sebagai alternatif untuk menggantikan metode Apus Serviks Konvensional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Muharam R, Indarti J, Soepardiman HM, Akurasi diaknostik sitologi pada lesi prakanker serviks dibagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, 2000.
2. Guidozzi F. Screening for cervical cancer. Departemen of Obstetrics and Gynecology, Johannesburg hospital and University of the Witwaterstand, Medical School, Parktown, Johannesburg, South Africa. *Obset and Gynecol Survey*,1996;51:247-52.
3. Balm Gilead. Early Detection with Cervical Cancer Screening, 2008 Available from : <http://www.The ISIS project.org/home asp>. (ditelusuri 22/06/2008)
4. Pap Tests-NCCC National Cervical Cancer Coalition, Health News. Available from :

- <http://www.Nccc-online.Org/patient-info/pap-test.> (ditelusuri 15/06/2008)
5. Hatch, KD.& Berek J.S. Intraepithelial Disease of the Cervix, Vagina, and Vulva, dalam: Berek, J.S.(penyunting) *Novak's Gynecology*, edisi ke 13, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002: 471-92.
 6. Bales, C.E Laboratory Techniques, dalam: Koss, L.G. (penyunting) *Koss'Dagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases*, edisi ke 5, vol 1, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelpia,2006:1574.
 7. Geyer, J. & Marino J. Evaluation of Liquid-Prep™ Enapsulation Method for Liquid-Based Cytology: Cell loss Estimates During Pressing”, The XV International Congress of Cytology, Santiago, Chile, 2004:1-4.
 8. Darvey E, Barrat A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unstatifactory rates, cytological classification, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*, 2006;367:122-32.
 9. Solomon, D & Nayar, R, The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, edisi ke-2 Springer-verlag, 2004: v-viii.
 10. Birdsong, G.G, Davey, D,D, Darragh, T.M., Elgert., P,A., Henry, M., Spesimen Adequacy, dalam: Solomon, D, Nayar, R. (penyunting) The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology,edisi ke-2, Springer-Verlag, New York, 2004:1-19.
 11. Wells, M., Ostor, A.G., Crun, C.P., Fransceschi, Tommasimo, M., Nesland, J.M., Goodman, A.K., Sankaranarayanan R, Hanselaar, A.G., Albores-Saavedra. Tumors of the Uterine Cervix, dalam: Tvassoli, F.A., Devile, P.(penyunting) *Pathology & Genitis. Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. IAR Press, Lyon, 2004:268-69
 12. Lanngato F A, Maeda MY, Erzen M, Branca M, Roteli M C, Naud P, et al. Conventional Pap smear and Liquid-based cytology as screening tool in low-resource settings in Latin America: experience of the Latin American sreening study, *Acta Cytol.*2005; 49:500-6.
 13. Ronco G, Serganan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carrozi F, et al. Human pappilomavirus testing and liquid-based cytology, result at recruitment from the New Technologies for cervical ancer randomized controled trial. *J Natt Cancer inst* 2006;98:75-74.
 14. Sulik SM, Kroeger K, Schultz jk, Brown JL, Becker LA, Grant WD. Are fluid-based cytologies superior to thr conventional Papanicolaou test? A Systematic review. *J Fam Pract* 2001;50:1040-6.
 15. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Hasselbald V, Hickey JD, Baslina LA, et al. Accuracy of the Papanicolaou lest in Screening and follow-up of cervical cytologi abnormalities: a systematic review, *Ann Intern Med* 2001;132:810-19.
 16. Rosai, J., Rosai and Akerman,s, *Surgical Pathology*,. edisi ke-9, Mosby, Philadelphia, 2004:12
 17. Klinkhamer Pjj, Meerding W J, Rosier PFWM, Hanselaar A G J M. Liquid-Based Cervical cytology A Riview of the Literature with Methods of Evidence-Based Medicine, *Cancer* 2003;99:263-71
 18. Andriyono. Kanker serviks. Sinopsis kanker ginekologi. Divisi Onkologi Departemen Obsteri dan Ginekologi FKUI, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, 2004;14-28.
 19. Sherwani R K, Khan T, Akhtar K, Zeba A, Siddiqui FA, Rahman K, Afsan N. Conventional *Pap smear* and liquid based cytology for cervical cancer screening - a comparative study. *J Cytol* 2007;24:167-72
 20. Coste J, Cochand-Priollet B, deCremoux P et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326: 733-38.
 21. Hessling JJ, Raso DS, Schiffer B, Callicott J Jr, Husain M, Taylor D. Effectiveness of thin-layer preparations vs.conventional Pap smear in a blinded, split-sample study. Extended cytologic evaluation. *J Reprod Med.* 2001 Oct;4(10):880-6.
 22. Fremont-Smith, M.; Marino, J.; Griffin, B.; Spencer, L.; & Bolick, D. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer.*2004; 102:269-79.