

Apakah IVA Masih Relevan untuk Skrining Massal Kanker Serviks? Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

Fitriyadi Kusuma^{*,**} Marshaly Safira Masrie,^{*,**}
Kemal Akbar Suryoadji^{*}

^{*}Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

^{**}Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi,
Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia–RSUP Nasional Dr. Cipto
Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Pendahuluan: Inspeksi visual dengan asam asetat (IVA) masih digunakan dalam program skrining kanker serviks di sejumlah wilayah dengan keterbatasan sumber daya. Namun, perkembangan pemeriksaan HPV risiko tinggi sebagai tes primer dan peran sitologi serviks (Pap smear) memerlukan penilaian kembali posisi IVA. Penelitian ini bertujuan untuk mengestimasi sensitivitas dan spesifisitas IVA berdasarkan studi akurasi diagnostik yang tersedia.

Metode: Tinjauan sistematis ini dilakukan dengan mengikuti pedoman PRISMA 2020 dan Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Studi yang mengevaluasi IVA sebagai metode skrining dan membandingkannya dengan standar rujukan yang memadai diikutsertakan. Pencarian dilakukan di beberapa basis data elektronik dan sumber lain tanpa batasan bahasa atau tahun publikasi. Data dianalisis menggunakan Meta-DiSc 1.4 dan RevMan 5.4. Penelitian ini telah diregistrasi di PROSPERO (ID: CRD42025645024).

Hasil: Tinjauan sistematis menyertakan 14 artikel dengan 17 lengan studi. Sebanyak 13 artikel dengan 16 lengan studi dan 65.359 partisipan memiliki data tabel 2 × 2 yang memadai untuk meta-analisis. Perhitungan ulang menghasilkan pooled sensitivity sebesar 75,5% (95% CI 73,7–77,2%) dan pooled specificity sebesar 82,9% (95% CI 82,6–83,2%). Heterogenitas sangat tinggi, mencerminkan perbedaan populasi, standar rujukan, ambang penyakit target, dan metode verifikasi antarstudi.

Pembahasan: IVA menunjukkan akurasi diagnostik sedang, tetapi heterogenitas dan risiko bias membatasi generalisasi hasil serta tidak mendukung penetapan IVA sebagai metode utama skrining massal hanya berdasarkan analisis ini. Dalam sistem yang sedang bertransisi, IVA dapat dipertimbangkan sebagai pilihan kontekstual atau tes triase bila pemeriksaan HPV belum tersedia secara merata. Pemeriksaan HPV risiko tinggi tetap diprioritaskan sebagai metode skrining primer, sedangkan sitologi Pap smear tetap bernilai dalam program dengan sistem sitologi yang terjamin mutunya dan sebagai bagian dari algoritme triase. Pemilihan strategi perlu mempertimbangkan kapasitas sistem, jaminan mutu, tindak lanjut, dan akses terhadap terapi.

Kata Kunci: IVA, Skrining kanker serviks, Sensitivitas, Spesifisitas,
Tinjauan sistematis, Meta-analisis.

Is VIA Still Relevant for Mass Cervical Cancer Screening? A Systematic Review and Meta-Analysis

Fitriyadi Kusuma,^{***} Marshaly Safira Masrie,^{***} Kemal Akbar Suryoadji*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

**Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, University of Indonesia-Cipto Mangunkusumo General Hospital

Abstract

Introduction: Visual inspection with acetic acid (VIA) remains in use in cervical cancer screening programmes in several resource-limited settings. However, the expansion of high-risk HPV testing as the preferred primary screening method and the continuing role of cervical cytology (Pap smear) require a reassessment of VIA. This study aimed to estimate the sensitivity and specificity of VIA based on available diagnostic-accuracy studies.

Methods: This systematic review followed PRISMA 2020 and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Studies evaluating VIA as a screening method against an adequate reference standard were eligible. Multiple electronic databases and additional sources were searched without language or publication-year restrictions. Data were analysed using Meta-DiSc 1.4 and RevMan 5.4. The review was registered in PROSPERO (CRD42025645024).

Results: Fourteen articles with 17 study arms were included in the systematic review. Thirteen articles comprising 16 study arms and 65,359 participants provided adequate 2 × 2 data for quantitative synthesis. Recalculation yielded a pooled sensitivity of 75.5% (95% CI 73.7–77.2%) and a pooled specificity of 82.9% (95% CI 82.6–83.2%). Heterogeneity was very high, reflecting differences in populations, reference standards, target-disease thresholds, and verification procedures.

Discussion: VIA shows moderate diagnostic accuracy, but substantial heterogeneity and risk of bias limit generalisability and do not support its designation as the preferred primary method for mass screening on the basis of this analysis alone. In health systems undergoing transition, VIA may remain a contextual option or triage test where HPV testing is not yet uniformly available. High-risk HPV testing remains the preferred primary screening method, while Pap smear cytology retains a role in quality-assured cytology programmes and in triage algorithms. Screening strategies should be selected according to health-system capacity, quality assurance, follow-up, and access to treatment.

Keywords: VIA, Cervical cancer screening, Sensitivity, Specificity, Systematic review, Meta-analysis

Pendahuluan

Kanker serviks merupakan kanker keempat tersering pada perempuan di seluruh dunia, dengan sekitar 660.000 kasus baru dan 350.000 kematian pada tahun 2022.^{1,2} Beban penyakit ini paling tinggi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, mencerminkan ketimpangan besar dalam akses terhadap layanan vaksinasi *Human Papillomavirus* (HPV) nasional, program skrining, pengobatan, serta faktor sosial dan ekonomi.^{1,3}

Hampir semua kasus kanker serviks disebabkan oleh infeksi persisten dengan tipe HPV berisiko tinggi, terutama HPV 16 dan 18, yang bertanggung jawab atas 70% kasus kanker serviks secara global.^{1,3} Meskipun vak-

sinasi HPV dapat mencegah sebagian besar infeksi HPV berisiko tinggi, vaksin ini tidak melindungi terhadap semua tipe HPV yang dapat menyebabkan kanker serviks. Oleh karena itu, skrining secara teratur tetap menjadi elemen kunci dalam pencegahan kanker serviks.^{4,5}

Perkembangan teknologi dan ketersediaan pemeriksaan molekuler, terutama uji HPV risiko tinggi, telah mengubah algoritme skrining kanker serviks. Pemeriksaan HPV memiliki sensitivitas yang lebih tinggi untuk mendeteksi penyakit prakanker serviks dibandingkan metode visual atau sitologi dalam berbagai program skrining.⁷ Sitologi Pap smear merupakan metode skrining berbasis sitologi yang telah lama digunakan untuk men-

deteksi perubahan sel abnormal pada serviks dan tetap bernilai pada program dengan sistem laboratorium serta jaminan mutu yang memadai.^{8,9} Di negara dengan sumber daya terbatas, IVA memiliki keunggulan berupa biaya yang relatif rendah, hasil segera, dan kemungkinan dikombinasikan dengan pendekatan screen-and-treat oleh tenaga kesehatan terlatih.⁶

Tujuan tinjauan sistematis dan meta-analisis ini adalah mengevaluasi relevansi IVA sebagai metode skrining kanker serviks berdasarkan akurasi diagnostiknya. Analisis berfokus pada sensitivitas, spesifisitas, serta variasi kinerja antarstudi dan tidak dirancang untuk membandingkan efektivitas biaya, cakupan, kelayakan implementasi, atau dampak jangka panjang IVA secara langsung dengan pemeriksaan HPV maupun sitologi Pap smear.

Metode

Panduan

Tinjauan sistematis ini disusun berdasarkan *Cochrane Handbook for Systematic Reviews* dan pedoman PRISMA 2020.¹⁰

Kriteria Kelayakan

Desain Studi

Desain studi yang memenuhi syarat adalah studi akurasi diagnostik, termasuk studi potong lintang dan kohort prospektif atau retrospektif, yang memungkinkan penyusunan tabel 2×2 untuk IVA terhadap standar rujukan. RCT dapat disertakan apabila menyediakan data akurasi diagnostik yang relevan. Studi tanpa standar rujukan yang dapat diterima atau tanpa data yang cukup untuk memperoleh *true positive*, *false positive*, *false negative*, dan *true negative* dikeluarkan.

Partisipan

Studi melibatkan perempuan dewasa yang menjalani skrining atau evaluasi lesi serviks. Batas usia tidak ditetapkan secara sempit karena studi primer menggunakan rentang usia yang berbeda; variasi ini dicatat sebagai sumber heterogenitas dan dipertimbangkan dalam penilaian keterterapan. Populasi khusus, termasuk perempuan yang hidup dengan HIV atau peserta dari layanan rujukan, tetap dapat disertakan, tetapi dianalisis dan ditafsirkan secara terpisah karena tidak selalu merepresentasikan populasi skrining umum.

Intervensi

Tinjauan ini mencakup studi yang mengevaluasi penggunaan IVA sebagai tes indeks untuk mendeteksi lesi prakanker serviks dalam program skrining massal. Pelaksanaan IVA dapat dilakukan di berbagai pengaturan layanan kesehatan, seperti layanan primer, program berbasis komunitas, dan rumah sakit, dengan tujuan mendeteksi dini lesi prakanker dan kanker serviks. Studi yang mengevaluasi IVA sebagai metode tunggal atau dikombinasikan dengan metode skrining lain, seperti Pap smear atau tes HPV, juga disertakan, selama fokus utamanya adalah pada IVA. Studi yang hanya berfokus pada prosedur diagnostik atau strategi pengobatan untuk kasus kanker serviks yang telah dikonfirmasi tanpa komponen skrining dikecualikan. Pemeriksaan HPV dan sitologi Pap smear diperlakukan sebagai pembanding atau komponen algoritme bila dilaporkan, bukan sebagai metode yang dianggap tidak relevan.

Luaran Penelitian

Luaran utama adalah sensitivitas dan spesifisitas IVA terhadap standar rujukan. Ambang penyakit target (misalnya CIN1+, CIN2+, CIN3+, atau kanker invasif), jenis standar rujukan, serta ada tidaknya verifikasi pada peserta dengan hasil IVA negatif dicatat karena perbedaan tersebut dapat memengaruhi estimasi akurasi. Analisis gabungan lintas ambang ditafsirkan secara eksploratif dan hati-hati.

Metode Pencarian

Pencarian Elektronik

Pencarian sistematis dilakukan di empat basis data utama: *PubMed*, *Scopus*, *Cochrane Library*, dan *EBSCO Host*, sejak awal pengindeksan masing-masing basis data hingga Oktober 2024. Strategi pencarian dikembangkan menggunakan kombinasi istilah MeSH dan kata kunci bebas, seperti “*mass screening*” dan “*VIA test*.” Untuk memastikan inklusivitas studi dari negara berpenghasilan rendah dan menengah, pencarian tidak dibatasi pada publikasi berbahasa Inggris.

Sumber Lain

Pencarian tambahan dilakukan pada daftar referensi studi terkait, penelusuran manual jurnal, dan prosiding konferensi. Ti-

dak ada batasan bahasa atau tahun publikasi yang diterapkan.

Pengumpulan dan Analisis Data

Seleksi Studi

Dua peninjau secara independen menyaring studi dalam dua tahap menggunakan perangkat lunak Rayyan setelah menghapus duplikasi. Pada tahap pertama, judul dan abstrak dikategorikan sebagai “*Include*,” “*Exclude*,” atau “*Maybe*.” Studi dikecualikan hanya jika judul atau abstraknya dengan jelas menunjukkan ketidaksesuaian intervensi, populasi, atau desain studi. Pada tahap kedua, teks lengkap dari studi “*Include*” dan “*Maybe*” ditinjau. Seorang peninjau ketiga bertindak sebagai penengah untuk menyelesaikan perbedaan pendapat di kedua tahap.

Ekstraksi dan Manajemen Data

Data diekstraksi menggunakan formulir yang dikembangkan khusus oleh dua peninjau. Data luaran diekstraksi secara independen oleh tiga peninjau, dan diskusi konsensus difasilitasi oleh peninjau keempat. Jika diperlukan klarifikasi, penulis studi asli dihubungi untuk memperoleh informasi tambahan.

Penilaian Risiko Bias

Risiko bias dinilai secara independen untuk menilai kualitas studi diagnostik primer oleh dua peninjau menggunakan domain penilaian QUADAS-2. Ketidaksepakatan diselesaikan melalui diskusi atau dengan melibatkan peninjau ketiga.

Pengukuran Efek

Sensitivitas dan spesifisitas IVA dihitung dari tabel 2×2 untuk setiap studi. Estimasi gabungan dilaporkan bersama interval kepercayaan 95%, sedangkan korelasi sensitivitas–spesifisitas dan variasi ambang dibahas sebagai keterbatasan pendekatan analisis. Data mengenai positif benar (TP), negatif benar (TN), positif palsu (FP), dan negatif palsu (FN) diambil dari masing-masing studi yang disertakan. Jika nilai-nilai ini tidak dilaporkan secara langsung, nilai tersebut dihitung menggunakan informasi yang tersedia. Secara khusus, positif benar dan negatif palsu diperoleh dari rumus: $TP = \text{Sensitivitas} \times \text{Jumlah Penderita Penyakit}$, dan $FN = \text{Jumlah Penderita}$

Penyakit – TP. Demikian pula, negatif benar dan positif palsu dihitung dengan menggunakan: $TN = \text{Jumlah Pasien Sehat} - FP$, dan $FP = \text{Jumlah Pasien Sehat} \times (1 - \text{Spesifisitas})$. Data yang diekstraksi dimasukkan ke dalam perangkat lunak Meta-DiSc 1.4 dan RevMan 5.4 untuk melakukan *meta-analisis*.

Penanganan Data yang Hilang

Level of attrition dicatat untuk setiap studi yang disertakan. Rekonstruksi tabel 2×2 hanya dilakukan bila seluruh komponen dapat diturunkan secara konsisten dari laporan primer; asumsi yang digunakan didokumentasikan. Studi dengan verifikasi parsial atau data yang tidak konsisten dievaluasi dalam penilaian risiko bias dan analisis sensitivitas. Analisis dilakukan, jika memungkinkan, berdasarkan prinsip *intention-to-treat*, dengan menggunakan jumlah peserta yang diacak sebagai penyebut, dikurangi mereka yang memiliki hasil yang diketahui hilang.

Penilaian Heterogenitas

Heterogenitas statistik dievaluasi melalui inspeksi visual pada *forest plot* dan perhitungan statistik I^2 . Sesuai pedoman *Cochrane Handbook*, interpretasi heterogenitas adalah sebagai berikut: (1) 0% hingga 40%: mungkin tidak penting, (2) 30% hingga 60%: mungkin menunjukkan heterogenitas moderat, (3) 50% hingga 90%: mungkin menunjukkan heterogenitas substansial, (4) 75% hingga 100%: menunjukkan heterogenitas yang tinggi.

Analisis Data

Meta-analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak Meta-DiSc 1.4 dan RevMan 5.4 untuk menghitung sensitivitas dan spesifisitas tiap studi serta estimasi gabungan (diagram *forest plot*).^{12,13} Model efek tetap digunakan jika intervensi, populasi, dan metodologi dianggap serupa. Model efek acak digunakan ketika heterogenitas klinis atau statistik signifikan ditemukan, dengan nilai τ^2 dan I^2 dilaporkan untuk mengukur tingkat heterogenitas. Karena terdapat heterogenitas klinis dan metodologis yang nyata, hasil gabungan ditafsirkan sebagai ringkasan deskriptif, bukan sebagai satu nilai akurasi yang berlaku universal. Pendekatan bivariat atau *hierarchical summary receiver operating characteristic* (HSROC) merupakan metode yang lebih tepat untuk pemutakhiran analisis

karena mempertimbangkan korelasi sensitivitas–spesifisitas dan variasi ambang penyakit. Perbedaan ambang penyakit target, standar rujukan, populasi, dan verifikasi dicatat sebagai keterbatasan utama.

Analisis Subgrup dan Sensitivitas

Analisis subgrup dilakukan untuk mengeksplorasi efektivitas IVA berdasarkan klasifikasi pendapatan, yaitu membandingkan hasil antara negara berpenghasilan rendah-menengah dan negara berpenghasilan tinggi. Hasil dianalisis menggunakan model efek acak, dengan analisis sensitivitas untuk mengevaluasi kekuatan temuan terkait desain studi dan kualitas data.

Hasil

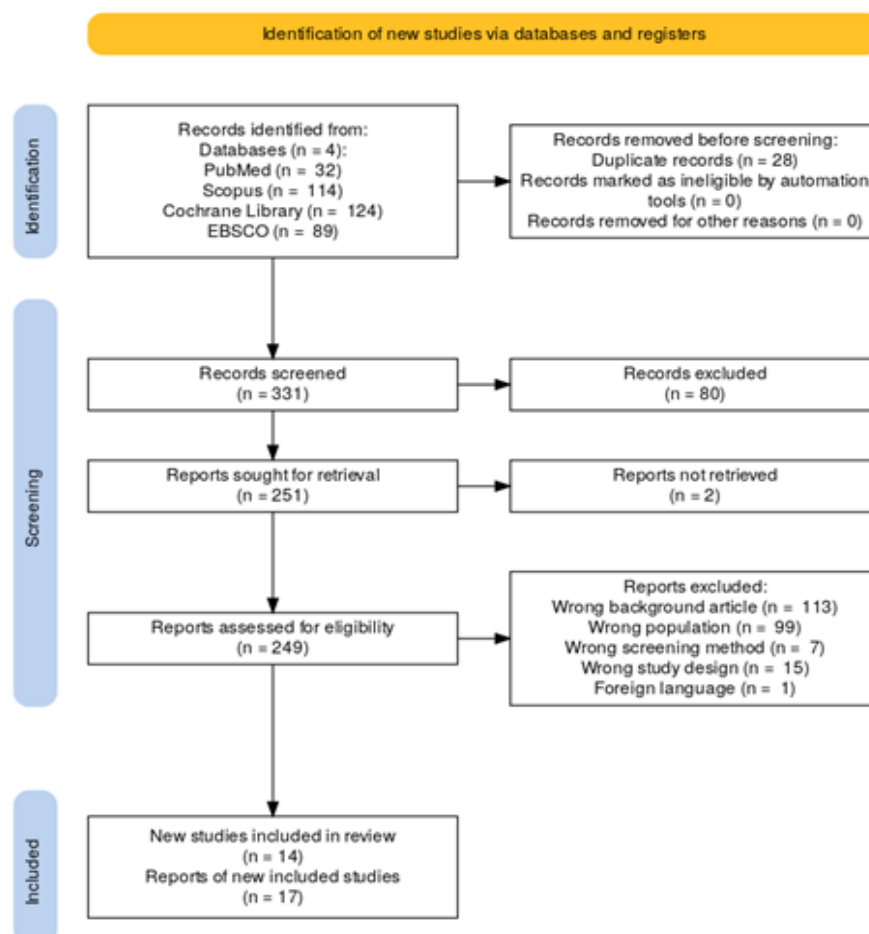
Karakteristik Studi

Setelah proses skrining dan pemeriksaan ulang berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, 14 artikel dengan 17 lengan studi dimasukkan dalam sintesis kualitatif. Tiga belas

artikel dengan 16 lengan studi menyediakan data tabel 2×2 yang memadai dan dimasukkan dalam meta-analisis, dengan total 65.359 partisipan. Satu studi, yaitu Kamal et al.²⁵, tidak dimasukkan ke penggabungan kuantitatif karena komponen TP, FP, FN, dan TN tidak tersedia secara lengkap. Desain studi yang terinklusi meliputi studi potong lintang dan kohort prospektif, dengan rentang usia partisipan 16 hingga 86 tahun.

Studi yang diikutsertakan dipublikasikan antara tahun 2003 dan 2022, dengan periode pengumpulan data yang dilaporkan mulai tahun 1998 hingga 2021. Lokasi penelitian mencakup Asia (India dan Iran), Afrika (Nigeria, Zambia, Malawi, Zimbabwe, Mesir, dan Tanzania), Amerika (Nikaragua), serta satu studi multisenter yang melibatkan India dan Afrika.^{15–28}

Analisis risiko bias dilakukan menggunakan panduan QUADAS-2 untuk studi diagnostik primer. Empat domain yang dinilai adalah (D1) seleksi pasien, (D2) uji indeks, (D3) standar rujukan, dan (D4) alur serta waktu. Delapan studi memiliki risiko bias rendah di seluruh domain.^{16,18,19,22,23,25,26,28}



Gambar 1. Diagram Alur Strategi Pencarian Menggunakan Pedoman PRISMA

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Studi

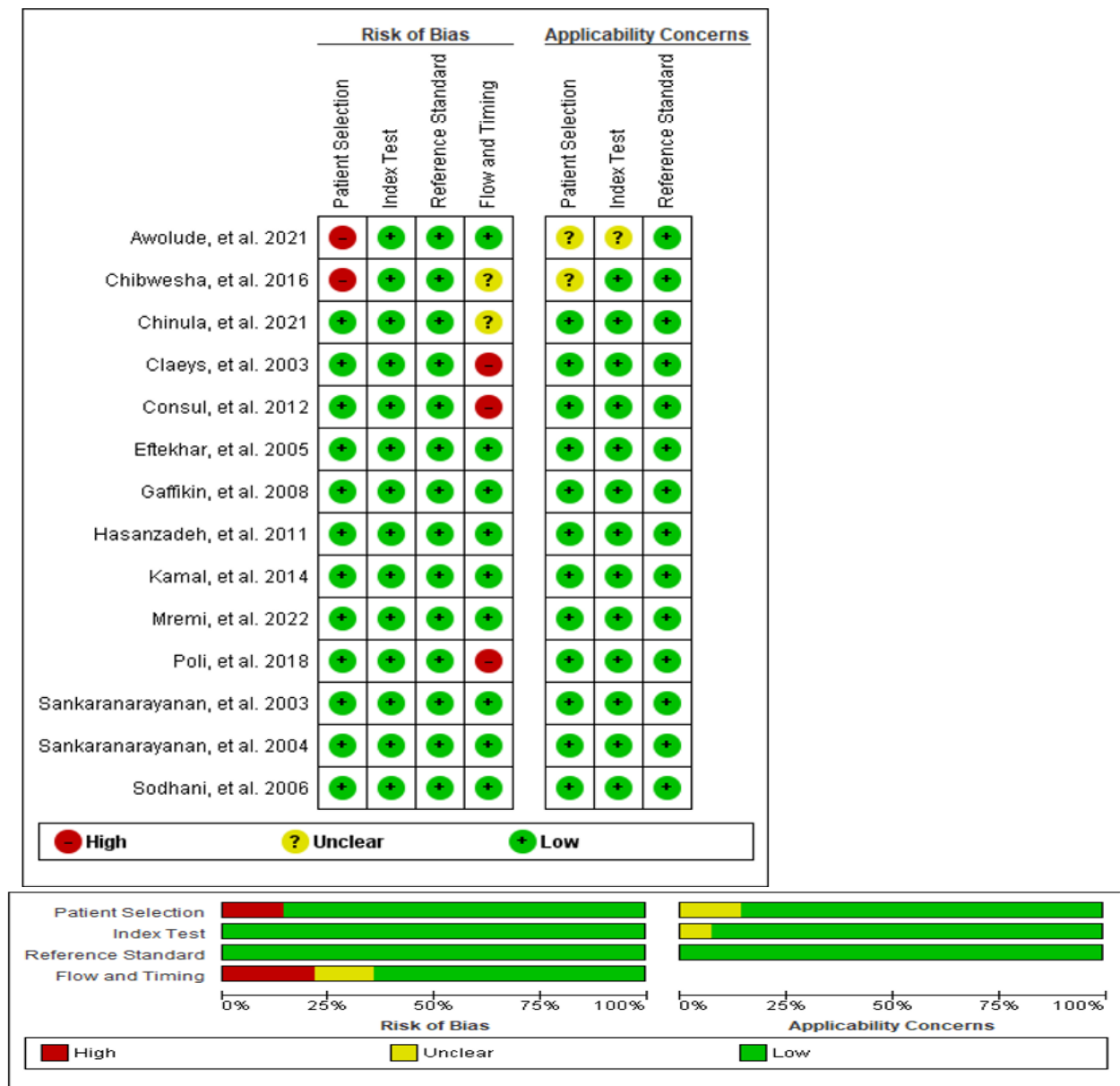
No.	Penulis	Desain studi	Tahun publikasi	Koleksi data	Negara	Partisipan						Kategori	Luaran					
						Jumlah	Karakteristik	Usia			TP		FP	FN	TN	Sensitivitas	Spesifisitas	
								Mean	SD	Range								
1	Awolude, et al.	Prospective cohort	2021	Januari - Maret 2020	Nigeria	34	dengan HIV	45,8	9,2	23-69	CIN 2+	11	9	11	3	50.00%	25.00%	
2	Chibwesha, et al.	Cross-sectional	2016	Januari - Juni 2015	Zambia	198	dengan HIV	N/A	N/A	34-47	CIN 2+	15	14	16	153	48.00%	92.00%	
3	Chinula, et al.	Prospective cohort	2021	Juli - Agustus 2017	Malawi	167	Tidak ditentukan	N/A	N/A	25-49	CIN 1+ - 3+	9	20	4	134	69.00%	87.00%	
4	Claeys, et al.	Cross-sectional	2003	September 2000 - Juli 2002	Nicaragua	176	Tidak ditentukan	39,8	N/A	16-86	CIN 1+ - 3+	110	37	11	18	90.91%	32.73%	
5	Consul, et al.	Prospective cohort	2012	Juni 2007 - Mei 2008	India	68	Tidak ditentukan	Usia subur (tidak disebutkan spesifik)			CIN 1+ - 3+, CIS	16	23	13	16	55.17%	41.03%	
6	Eftekhari, et al.	Prospective cohort	2005	N/A	Iran	120	Tidak ditentukan	36.44	9.58	26-47	N/A	67	28	3	22	95.71%	44.00%	
7	Gaffikin, et al.	Cross-sectional	2008	N/A	Zimbabwe	1584	Tidak ditentukan	32.1	6.34	N/A	N/A	60	989	8	527	88.24%	34.76%	
						2130	Tidak ditentukan	33.45	7.29			98	751	97	1184	50.26%	61.19%	
8	Hasanzadeh, et al.	Cross-sectional	2011	April 2008 - April 2009	Iran	200	Tidak ditentukan	37.2	9.79	N/A	CIN 1+ - 3+, CIS	58	42	2	98	96.67%	70.00%	
9	Kamal, et al.	Cross-sectional	2014	2008 - 2012	Egypt	512	Tidak ditentukan	N/A	N/A	25-65	CIN 2+ - 3+	N/A				67.30%	67.00%	
10	Mremi, et al.	Mixed (Cross-sectional dan Prospective cohort)	2022	Desember 2018 - September 2021	Tanzania	512	Tidak ditentukan	N/A	N/A	25-60	CIN 1+	16		30				
							Tidak ditentukan				CIN 2/3+	12	43	31	359	42.73%	89.30%	
							Tidak ditentukan				Ca	19		2				
11	Poli, et al.	Cross-sectional	2018	Januari 2010 - Desember 2013	India	273	Tidak ditentukan	N/A	N/A	30-49	CIN 1+	6		10				
							Tidak ditentukan				CIN 2 +	5		14				
							Tidak ditentukan				CIN 3+	17	27	11	170	53.95%	86.29%	
12	Sankaranarayanan, et al.	Cross-sectional	2003	1998 - 2000	India	4444	Tidak ditentukan	N/A	N/A	25-65	CIN 2+ - 3+, Ca	132	943	17	3352	88.59%	78.04%	
							Tidak ditentukan						123	581	26	3714	82.55%	86.47%
13	Sankaranarayanan, et al.	Cross-sectional	2004	1999 - 2003	India, Africa	54981	Tidak ditentukan	N/A	N/A	25-65	CIN 1+ - 3+, CIS	817	8031	246	45887	76.86%	85.11%	
14	Sodhani, et al.	Prospective cohort	2006	Juni 1999 - Desember 2000	India	472	Tidak ditentukan	N/A	N/A	20-60	CIN 1+ - 3+, CIS	199	23	31	219	86.70%	90.70%	

Dua studi, yaitu Chibwesha et al.²⁰ dan Chinula et al.²¹, memiliki kekhawatiran risiko bias pada domain alur dan waktu karena tidak seluruh peserta yang diskruining pada awal studi masuk dalam analisis akhir. Pada Chibwesha et al.²⁰, sekitar 5% peserta tidak dimasukkan dalam analisis karena sampelnya tidak valid untuk pemeriksaan standar rujukan.

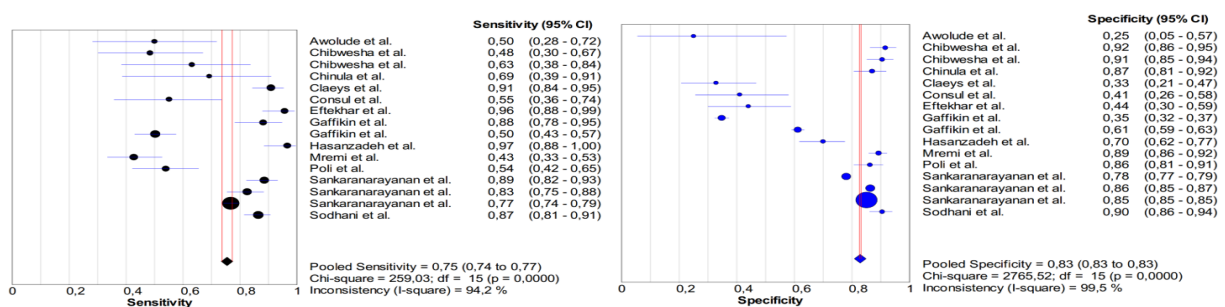
Tiga studi, yaitu Claeys et al.²⁴, Consul et al.¹⁵, dan Poli et al.¹⁷, memiliki risiko bias tinggi pada domain alur dan waktu karena verifikasi dengan standar rujukan terutama

dilakukan pada peserta dengan hasil IVA positif, sehingga hasil IVA negatif tidak selalu dikonfirmasi. Kondisi ini dapat menimbulkan verification bias dan memengaruhi estimasi sensitivitas maupun spesifisitas.

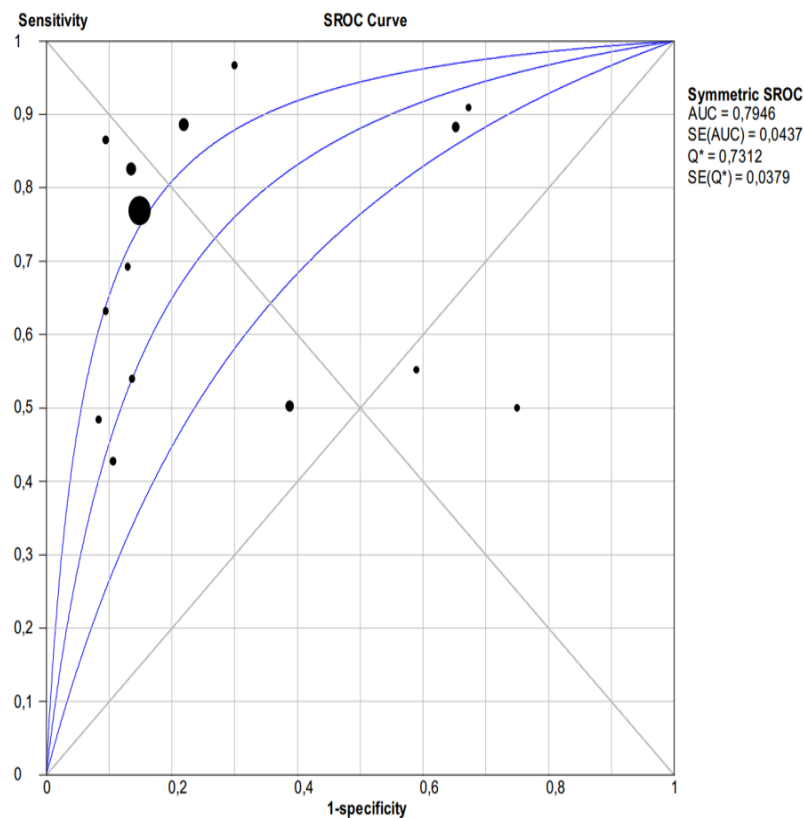
Dua studi, yaitu Awolude et al.²⁷ dan Chibwesha et al.²⁰, juga memiliki risiko bias tinggi pada domain seleksi pasien karena populasinya merupakan perempuan yang hidup dengan HIV dan tidak sepenuhnya merepresentasikan populasi skrining umum. Perbedaan spektrum penyakit dan prevalensi pada



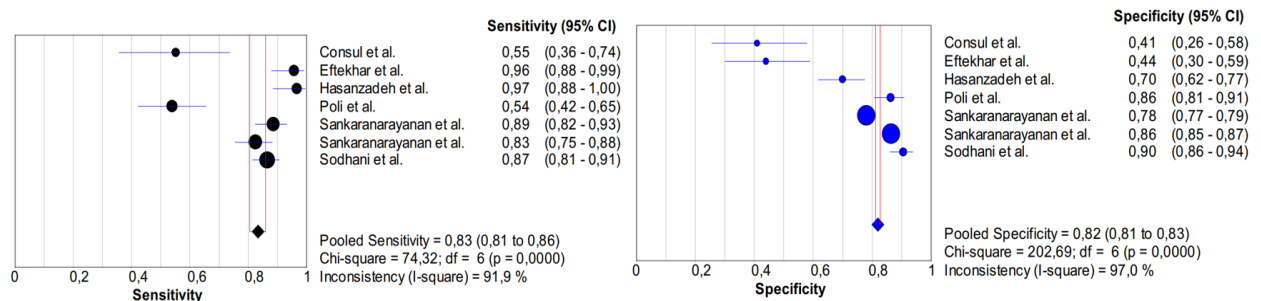
Gambar 2. Hasil Penilaian Risiko Bias dari Studi Terinklusi



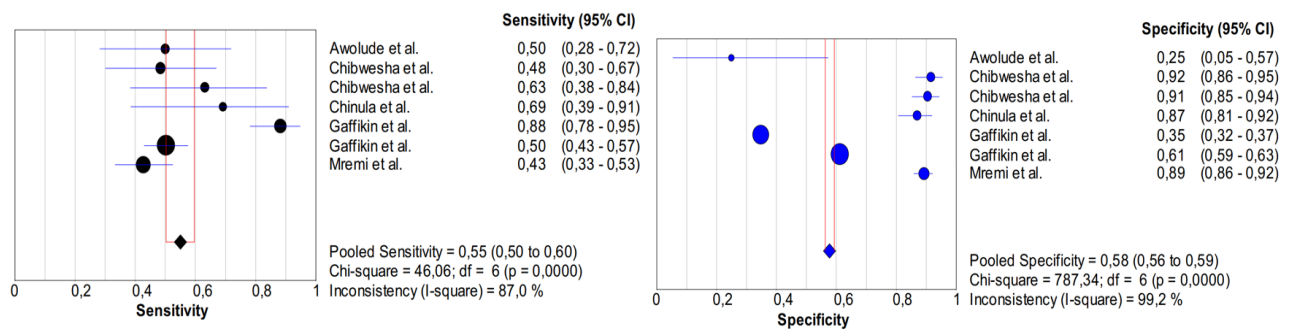
Gambar 3. Hasil Forest-Plot (Meta-Analysis) Tingkat Akurasi Studi Terinklusi



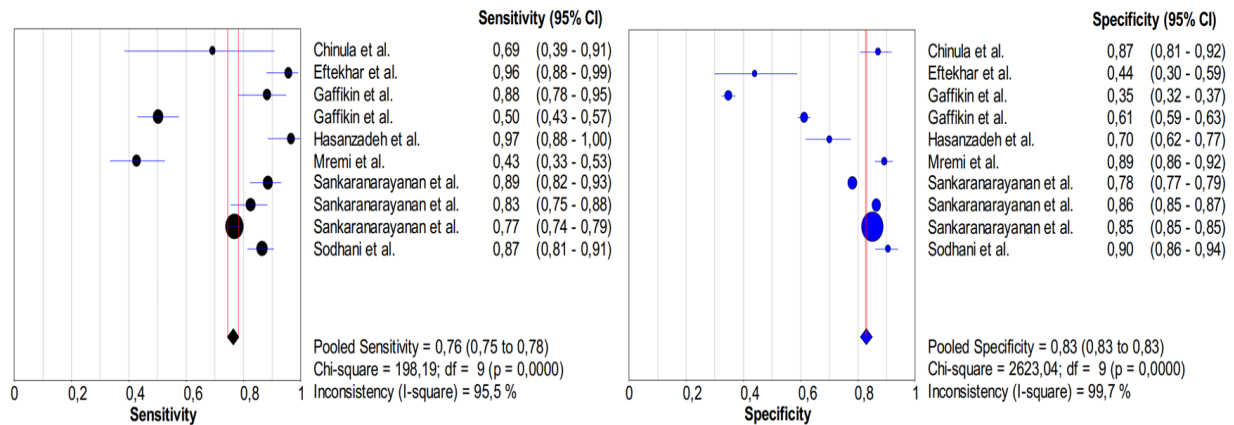
Gambar 4. Kurva AUC Studi Terinklusi



Gambar 5. Hasil Forest-Plot (Meta-Analysis) Tingkat Akurasi Studi Terinklusi Kawasan Asia



Gambar 6. Hasil Forest-Plot (Meta-Analysis) Tingkat Akurasi Studi Terinklusi Kawasan Afrika



Gambar 7. Hasil Forest-Plot (Meta-Analisis) Tingkat Akurasi Studi dengan Risiko Bias Sedang-Rendah

populasi tersebut perlu dipertimbangkan dalam menilai keterterapan hasil.

Data dari 13 artikel dengan 16 lengan studi dan 65.359 partisipan dianalisis untuk mengevaluasi akurasi diagnostik IVA dalam skrining kanker serviks. Perhitungan ulang terhadap data 2×2 yang dimasukkan dalam forest plot menghasilkan *pooled sensitivity* 75,5% (95% CI 73,7–77,2%) dan *pooled specificity* 82,9% (95% CI 82,6–83,2%). Nilai ini mengonfirmasi keluaran Meta-DiSc pada Gambar 3 yang, setelah pembulatan dua desimal, ditampilkan sebagai 0,75 (95% CI 0,74–0,77) dan 0,83 (95% CI 0,83–0,83). Heterogenitas sangat tinggi untuk sensitivitas (I^2 94,2%) dan spesifisitas (I^2 99,5%), sehingga estimasi gabungan perlu ditafsirkan secara hati-hati. Kurva SROC menunjukkan AUC 0,7946, yang menggambarkan kemampuan diskriminasi keseluruhan pada tingkat sedang hingga baik, tetapi tidak dengan sendirinya menetapkan kelayakan IVA sebagai strategi skrining massal.

Analisis subgroup dilakukan berdasarkan wilayah studi (Asia dan Afrika) untuk mengeksplorasi variasi akurasi diagnostik. Studi di kawasan Asia (6 studi) menunjukkan *pooled sensitivity* 83% (95% CI 0,81–0,86) dengan I^2 91,9% dan *pooled specificity* 82% (95% CI 0,81–0,83) dengan I^2 97%. Studi di kawasan Afrika (5 studi) menunjukkan *pooled sensitivity* 55% (95% CI 0,50–0,60) dengan I^2 87% dan *pooled specificity* 58% (95% CI 0,56–0,59) dengan I^2 99,2%. Nilai interval kepercayaan sensitivitas Afrika telah disesuaikan dengan keluaran *forest plot* (Gambar 6). Karena jumlah studi terbatas, komposisi populasi berbeda, dan heterogenitas tetap sangat tinggi, perbedaan antarkawasan tidak dapat langsung ditafsirkan sebagai efek wilayah.

Analisis sensitivitas dilakukan den-

gan mengeluarkan studi yang memiliki risiko bias tinggi.^{15,17,20,24,27} Setelah eksklusi tersebut, *pooled sensitivity* adalah 76,4% (95% CI 74,5–78,2%) dengan I^2 95,5%, sedangkan *pooled specificity* adalah 82,9% (95% CI 82,6–83,2%) dengan I^2 99,7%. Heterogenitas yang tetap sangat tinggi menunjukkan bahwa eksklusi studi berisiko bias tinggi tidak mengatasi sumber variasi utama.

Diskusi

Temuan tinjauan sistematis dan meta-analisis ini menunjukkan bahwa IVA masih memiliki nilai diagnostik dalam skrining kanker serviks, tetapi relevansinya untuk skrining massal harus ditafsirkan dalam konteks heterogenitas yang sangat tinggi, perbedaan ambang penyakit target, dan risiko bias. IVA telah lama digunakan di lingkungan dengan sumber daya terbatas karena prosedurnya sederhana, biaya relatif rendah, dan hasil dapat diperoleh pada kunjungan yang sama.^{6,14} Tinjauan sistematis Smith et al.¹⁴ melaporkan sensitivitas IVA sekitar 72% dan spesifisitas sekitar 74% untuk deteksi neoplasia serviks di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Perbedaan estimasi antartinjauan menegaskan bahwa performa IVA dipengaruhi oleh spektrum populasi, standar rujukan, ambang CIN yang digunakan, kualitas pelaksanaan, dan verifikasi hasil. Oleh karena itu, akurasi diagnostik sedang tidak dapat dipakai sendiri untuk menyimpulkan bahwa IVA merupakan pilihan utama bagi program skrining massal.

Meskipun hasilnya cukup baik, heterogenitas yang tinggi antar studi ($I^2 > 90\%$) menunjukkan bahwa implementasi tes IVA di berbagai populasi atau negara dapat bervariasi, yang perlu dipertimbangkan dalam evaluasi kelayakannya untuk skrining massal.^{5,29,30}

Interpretasi perlu mempertimbangkan bahwa CIN1+, CIN2+, CIN3+, dan kanker invasif bukan luaran yang setara. CIN2+ lazim digunakan sebagai ambang penyakit target dalam evaluasi skrining, sedangkan penggabungan berbagai ambang dapat menimbulkan heterogenitas ambang dan mengubah sensitivitas serta spesifisitas.

Keberagaman yang terlihat dalam data studi, dengan berbagai desain penelitian (*cross-sectional* dan *cohort*), serta lokasi yang mencakup Asia, Afrika, dan Amerika, menyoroti potensi keterbatasan dalam generalisasi hasil. Misalnya, performa tes IVA cenderung lebih baik di kawasan Asia dibandingkan Afrika, yang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti pelatihan tenaga medis, infrastruktur kesehatan, dan prevalensi kanker serviks di masing-masing wilayah.^{31–33} Studi di kawasan Afrika, khususnya, menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah, yang mengindikasikan perlunya penyesuaian metode atau pelatihan tambahan untuk meningkatkan keakuratan tes IVA di wilayah tersebut.^{29,32,34}

Rentang usia subjek yang luas (16 hingga 86 tahun) dalam studi yang terinklusi tidak membuktikan bahwa tes IVA dapat digunakan untuk berbagai kelompok usia, tetapi hasil yang heterogen antara kelompok usia juga perlu diperhatikan. Pada usia lebih lanjut, zona transformasi lebih sering tidak terlihat lengkap, sehingga pemeriksaan visual dapat menjadi tidak memadai dan memerlukan evaluasi lain. Dalam konteks skrining massal, pemilihan kelompok usia yang tepat dan pendekatan yang seragam dalam pelaksanaan tes IVA akan menjadi faktor penting dalam menentukan efektivitasnya.^{18,26}

Nilai AUC sekitar 0,79 menunjukkan kemampuan diskriminasi keseluruhan pada data yang dianalisis, tetapi AUC bukan nilai prediktif dan tidak secara langsung menetapkan kelayakan suatu program skrining. Nilai prediksi positif dan negatif dipengaruhi oleh prevalensi penyakit, sedangkan sensitivitas dan spesifisitas merupakan karakteristik akurasi yang harus ditafsirkan bersama ambang penyakit target, metode verifikasi, dan heterogenitas antarstudi.^{10,12} Analisis sensitivitas menunjukkan peningkatan kecil pada sensitivitas gabungan setelah studi berisiko bias tinggi dikeluarkan, tetapi heterogenitas tetap sangat tinggi. Hal ini menegaskan bahwa risiko bias bukan satu-satunya sumber variasi dan bahwa generalisasi hasil ke populasi skrining umum tetap memerlukan kehati-hatian.

Secara keseluruhan, meskipun IVA memiliki akurasi diagnostik yang cukup baik dan dapat digunakan sebagai tes skrining untuk kanker serviks, hasil yang bervariasi antara studi dan wilayah menunjukkan bahwa tes ini mungkin tidak sepenuhnya ideal untuk digunakan dalam skrining massal di seluruh dunia tanpa adanya penyesuaian atau peningkatan dalam pelatihan tenaga medis, pelaksanaan tes, serta pertimbangan faktor-faktor lokal seperti prevalensi kanker serviks dan akses ke perawatan kesehatan. Oleh karena itu, tes IVA masih relevan untuk digunakan dalam setting tertentu, terutama di negara berkembang dengan sumber daya terbatas, tetapi perlu diintegrasikan dengan pendekatan lain untuk meningkatkan akurasi dan efektivitasnya dalam skala global.^{6,16,23–25}

Dalam rekomendasi WHO mutakhir, pemeriksaan HPV risiko tinggi diprioritaskan sebagai metode skrining primer karena performanya lebih tinggi dan interval skrining dapat lebih panjang.^{35,37} Sitologi Pap smear tetap penting dalam program yang telah memiliki laboratorium, tenaga sitoteknologi/sitopatologi, sistem jaminan mutu, dan mekanisme tindak lanjut yang baik, serta dapat berfungsi sebagai triase pada perempuan dengan hasil HPV positif. IVA juga dapat mempunyai peran terbatas sebagai pilihan transisional atau tes triase, terutama ketika akses pemeriksaan HPV belum merata dan hasil pada hari yang sama penting untuk mengurangi kehilangan tindak lanjut.³⁵

Konteks Indonesia perlu dibahas sesuai Rencana Aksi Nasional Eliminasi Kanker Leher Rahim 2023–2030, yang mengarahkan skrining primer menuju pemeriksaan DNA HPV pada perempuan usia 30–69 tahun.³⁶ Posisi IVA sebaiknya dinyatakan sebagai strategi kontekstual selama transisi atau bagian dari algoritme triase, bukan pengganti universal pemeriksaan HPV maupun sitologi. Keberhasilan program ditentukan bukan hanya oleh akurasi tes, tetapi juga cakupan, mutu pengambilan dan pembacaan sampel, akses kolposkopi/histopatologi, penyampaian hasil, terapi lesi prakanker, serta pemantauan peserta.

Kesimpulan

Inspeksi visual dengan asam asetat (IVA) menunjukkan pooled sensitivity 75,5% (95% CI 73,7–77,2%) dan pooled specificity 82,9% (95% CI 82,6–83,2%) pada studi yang dianalisis. Namun, heterogenitas yang sangat tinggi, ambang penyakit target yang tidak ser-

agam, variasi standar rujukan, serta risiko bias membatasi generalisasi estimasi tersebut. Meta-analisis ini tidak cukup untuk menetapkan IVA sebagai metode utama yang lebih unggul daripada pemeriksaan HPV maupun sitologi Pap smear pada skrining massal. IVA masih dapat dipertimbangkan sebagai pilihan kontekstual atau komponen *triase* dalam sistem yang sedang bertransisi dan ketika akses pemeriksaan HPV belum merata. Dalam praktik dan kebijakan, pemeriksaan HPV risiko tinggi tetap diprioritaskan sebagai metode skrining primer sesuai rekomendasi WHO dan arah kebijakan Indonesia, sedangkan sitologi Pap smear tetap memiliki peran pada program berbasis sitologi yang terjamin mutunya serta dalam algoritme triase.

Daftar Pustaka

1. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2006 Oct [cited 2024 Nov 26];6(10):753. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3181152/>
2. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb 1;9(2):e161–9.
3. Okunade KS, Adejimi AA, John-Olabode SO, Oshodi YA, Oluwole AA. An Overview of HPV Screening Tests to Improve Access to Cervical Cancer Screening Amongst Underserved Populations: From Development to Implementation. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 26];15:1823. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9514784/>
4. Safaiean M, Solomon D, Castle PE. Cervical Cancer Prevention - Cervical Screening: Science in Evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2007 Dec [cited 2024 Nov 26];34(4):739. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2762353/>
5. Boone JD, Erickson BK, Huh WK. New insights into cervical cancer screening. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2024 Nov 26];23(4):282. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3469864/>
6. Brevik TB, da Matta Calegari LR, Metcalfe IM, Laake P, Maza M, Basu P, et al. Training health care providers to administer VIA as a screening test for cervical cancer: a systematic review of essential training components. *BMC Med Educ* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Nov 26];23(1):1–11. Available from: <https://bmcomeduc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12909-023-04711-5>
7. Fleider LA, de los Angeles Tinnirello M, Cherey FG, Garcim a M a. G, Cardinal LH, Kameronmann FG, et al. High sensitivity and specificity rates of cobas® HPV test as a primary screening test for cervical intraepithelial lesions in a real-world setting. *PLoS One* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Nov 26];18(2):e0279728. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9901754/>
8. Najib F sadat, Hashemi M, Shiravani Z, Poorast T, Sharifi S, Askary E. Diagnostic Accuracy of Cervical Pap Smear and Colposcopy in Detecting Premalignant and Malignant Lesions of Cervix. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Nov 26];11(3):453. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7501362/>
9. Vahedpoor Z, Behrashi M, Khomehchian T, Abedzadeh-Kalahroudi M, Moravveji A, Mohmadi-Kartalayi M. Comparison of the diagnostic value of the visual inspection with acetic acid (VIA) and Pap smear in cervical cancer screening. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 May 1;58(3):345–8.
10. Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. 2023 Jun 16;1–408.
11. Cervical Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention - NCI [Internet]. [cited 2024 Nov 26]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/cervical/causes-risk-prevention>
12. Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. 2023 Jun 16;1–408.
13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2023 Oct 27];5(1):1–10. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
14. Smith SK, Nwosu O, Edwards A, Zerihun M, Chung MH, Suvada K, et al. Performance of screening tools for cervical neoplasia among women in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health*. 2023;3(2):e0001598. doi:10.1371/journal.pgph.0001598.
15. Consul S, Agrawal A, Sharma H, Bansal A, Gutch M, Jain N. Comparative study of effectiveness of Pap smear versus visual inspection with acetic acid and visual inspection with Lugol's iodine for mass screening of premalignant and malignant lesion of cervix. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2024 Nov 26];33(3):161. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3523473/>
16. Hasanzadeh M, Esmaceli H, Tabae S, Samadi F. Evaluation of visual inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2011 [cited 2024 Nov 26];37(12):1802–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794002/>
17. Poli UR, Bidinger PD, Gowrishankar S. Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) Screening Program: 7 Years Experience in Early Detection of Cervical Cancer and Pre-Cancers in Rural South India. *Indian J Community Med* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Nov 26];40(3):203. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4478664/>
18. Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, Dhakad N, Chandralekha B, Sebastian P, et al. Test characteristics of visual inspection with 4%

- acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *Int J Cancer* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2024 Nov 26];106(3):404–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12845681/>
19. Sodhani P, Gupta S, Sharma JK, Parashari A, Halder K, Singh V, et al. Test characteristics of various screening modalities for cervical cancer: a feasibility study to develop an alternative strategy for resource-limited settings. *Cytopathology* [Internet]. 2006 Dec [cited 2024 Nov 26];17(6):348–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17168917/>
20. Chibwesha CJ, Frett B, Katundu K, Bateman AC, Shibemba A, Kapambwe S, et al. Clinical performance validation of four point-of-care cervical cancer screening tests in HIV-infected women in Zambia. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Nov 26];20(3):218. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4920696/>
21. Chinula L, Topazian HM, Mapanje C, Varela A, Chapola J, Limarzi L, et al. Uptake and safety of community-based “screen-and-treat” with thermal ablation preventive therapy for cervical cancer prevention in rural Lilongwe, Malawi. *Int J Cancer* [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2024 Nov 26];149(2):371. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8141028/>
22. Gaffikin L, McGrath J, Arbyn M, Blumenthal PD. Avoiding verification bias in screening test evaluation in resource poor settings: a case study from Zimbabwe. *Clin Trials* [Internet]. 2008 [cited 2024 Nov 26];5(5):496–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18827042/>
23. Mremi A, Mchome B, Mlay J, Schledermann D, Blaakær J, Rasch V. Performance of HPV testing, Pap smear and VIA in women attending cervical cancer screening in Kilimanjaro region, Northern Tanzania: a cross-sectional study nested in a cohort. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Oct 31 [cited 2024 Nov 26];12(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36316070/>
24. Claeys P, De Vuyst H, Gonzalez C, Garcia A, Bello RE, Temmerman M. Performance of the acetic acid test when used in field conditions as a screening test for cervical cancer. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2024 Nov 26];8(8):704–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12869091/>
25. Kamal EM, El Sayed GA, El Behery MM, El Shennawy GA. HPV detection in a self-collected vaginal swab combined with VIA for cervical cancer screening with correlation to histologically confirmed CIN. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Nov 26];290(6):1207–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009070/>
26. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CCG, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer* [Internet]. 2004 Jul 20 [cited 2024 Nov 26];110(6):907–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15170675/>
27. Awolude OA, Oyerinde SO, Ayeni AO, Adewole IF. Human papillomavirus-based cervical precancer screening with visual inspection with acetic acid triage to achieve same-day treatments among women living with human immunodeficiency virus infection: test-of-concept study in Ibadan, Nigeria. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Nov 26];40:48. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8571938/>
28. Eftekhari Z, Rahimi-Moghaddam P, Yarandi F, Brojerdi R. Accuracy of Visual inspection with acetic acid (VIA) for early detection of cervical dysplasia in Tehran, Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2005;6(1):69–71.
29. Kelly HA, Chikandiwa A, Sawadogo B, Gilham C, Michelow P, Lompo OG, et al. Diagnostic accuracy of cervical cancer screening and screening–triage strategies among women living with HIV-1 in Burkina Faso and South Africa: A cohort study. *PLoS Med* [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2024 Nov 26];18(3):e1003528. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7971880/>
30. Mahé C, Gaffikin L. Screening test accuracy studies: how valid are our conclusions? Application to visual inspection methods for cervical screening. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2005 Aug [cited 2024 Nov 26];16(6):657–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16049804/>
31. Saaka SA, Hambali MG. Factors associated with cervical cancer screening among women of reproductive age in Ghana. *BMC Womens Health* [Internet]. 2024 Sep 18 [cited 2024 Nov 26];24(1):519. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11409697/>
32. Sangwa-Lugoma G, Mahmud S, Nasr SH, Liraras J, Kayembe PK, Tozin RR, et al. Visual inspection as a cervical cancer screening method in a primary health care setting in Africa. *Int J Cancer* [Internet]. 2006 Sep 15 [cited 2024 Nov 26];119(6):1389–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.21972>
33. Sharma J, Yennapu M, Priyanka Y. Screening Guidelines and Programs for Cervical Cancer Control in Countries of Different Economic Groups: A Narrative Review. *Cureus* [Internet]. 2023 Jun 28 [cited 2024 Nov 26];15(6):e41098. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10381098/>
34. Lewis KCL, Tsu VD, Dawa A, Kidula NA, Chami IN, Sellors JW. A comparison of triage methods for Kenyan women who screen positive for cervical intraepithelial neoplasia by visual inspection of the cervix with acetic acid. *Afr Health Sci* [Internet]. 2011 [cited 2024 Nov 26];11(3):362. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3261012/>
35. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2021.
36. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Rencana Aksi Nasional Eliminasi Kanker Leher Rahim di Indonesia Tahun 2023–2030. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2023.
37. World Health Organization. Evidence-informed guidance for the implementation of HPV-based cervical cancer screening programmes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2026 [cited 2026 Sep 9]. Available from: <https://www.who.int/publications/b/83466>

