

Karakteristik Pasien Lesi Prakanker Serviks di Rumah Sakit Tersier Jawa Barat, Indonesia

Akbar Maulana, Birgitta Maria Dewayani, Bethy Surjawathy Hernowo
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran
Bandung, Indonesia

Received : 03-06-2021

Accepted : 14-06-2021

Published: 02-05-2022

Penulis korespondensi: Birgitta M Dewayani, SpPA(K), M.Kes.

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/
RSUP Dr. Hasan Sadikin

Jl. Pasteur No. 38, Bandung 40161.

e-mail: bm.dewayani@yahoo.co.id drmaulana20@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Angka kejadian kanker serviks terus meningkat walaupun berbagai faktor risiko dan usaha pencegahan telah dilakukan. Kanker serviks berawal dari perkembangan lesi prakanker (Neoplasia Intraepitelial Serviks/NIS) yang merupakan pertumbuhan sel abnormal pada epitel serviks. Penelitian ini bertujuan untuk melihat proporsi faktor-faktor risiko terjadinya kanker serviks pada pasien NIS di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

Metode

Studi ini menggunakan metode penelitian deskriptif retrospektif secara potong lintang dengan menggunakan data sekunder pasien NIS periode Januari 2016-Desember 2020 dari arsip laboratorium patologi anatomi dan rekam medis klinis pasien berupa usia, riwayat pernikahan, jumlah paritas, usia saat menikah, usia saat *menarcho*, penggunaan alat kontrasepsi, riwayat merokok, gejala klinis dan derajat histopatologi.

Hasil

Terdapat total sampel NIS sebanyak 40 kasus. Kategori usia 41-50 tahun merupakan rentang usia terbanyak dari seluruh kasus NIS (35%). Hasil data penelitian ini antara lain: riwayat pernikahan satu kali (85%), usia saat menikah pada rentang 20-30 tahun (47,5%), riwayat *menarcho* pada rentang usia 10-15 tahun (90%), riwayat multipara (65%), penggunaan kontrasepsi hormonal (52,5%), kebiasaan tidak merokok (67,5%), gejala klinis perdarahan pervaginam (42,5%) dan derajat histopatologi NIS 1 (47,5%).

Kesimpulan

Lesi prakanker serviks di RSUP Dr. Hasan Sadikin terjadi pada usia dekade keempat dan kelima dengan riwayat menikah satu kali, multipara, menikah pada usia 20-30 tahun, *menarcho* pada usia 10-15 tahun, menggunakan kontrasepsi hormonal, tidak merokok, keluhan perdarahan pervaginam dan mayoritas kasus adalah NIS 1.

Kata kunci: faktor risiko, karakteristik, neoplasia intraepitel serviks

Characteristics of Cervical Precancerous Lesions at Tertiary Hospital in West Java, Indonesia

ABSTRACT

Background

The incidence of cervical cancer continues to increase even though various risk factors and prevention efforts have been made. Cervical cancer begins with the development of a precancerous lesion (Cervical Intraepithelial Neoplasia/CIN) which is an abnormal cell growth in the cervical epithelium. This study aims to see the proportion of risk factors for cervical cancer in CIN patients at Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

Methods

This study used a cross-sectional retrospective descriptive research method using secondary data of CIN patients for the period January 2016 - December 2020 from the archives of the anatomical pathology laboratory and clinical medical records of patients in the form of age, marriage history, total parity, age at marriage, age at menarche, usage of hormonal contraceptives, smoking habits, clinical symptoms and histopathological degrees.

Result

There were total sample 40 cases of CIN. The 41-50 year age category is the largest age range of all NIS cases (35%). The results of this research data were history of marriage 1x (85%), age at marriage in the range of 20-30 years (47.5%), history of menarche in the age range 10-15 years (90%), history of multiparous (65%), used of hormonal contraceptives (52.5%), non-smoking habits (67.5%), clinical symptoms of vaginal bleeding (42.5%) and histopathological grade of CIN 1 (47.5%).

Conclusion

Cervical precancerous lesions at RSUP Dr. Hasan Sadikin occurred between fourth and fifth decades of life with a history of being married once, multiparous, married at the age of 20-30 years, menarche at the age of 10-15 years, using hormonal contraception, not smoking, complaints of vaginal bleeding and the majority of cases were CIN 1.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, characteristic, risk factor.

PENDAHULUAN

Global Cancer Statistic (GLOBOCAN) tahun 2012 menyebutkan angka kejadian kanker serviks diperkirakan mencapai 527.600 kasus baru dengan angka kematian mencapai 265.700 kasus setiap tahunnya.¹ Angka kejadian kanker serviks semakin meningkat setiap tahunnya, data GLOBOCAN tahun 2018 menyebutkan angka kejadian kanker serviks meningkat menjadi 570.000 kasus baru dan menempati urutan ke-empat kasus terbanyak pada wanita di dunia setelah kanker payudara, paru dan kolorektal. Kanker serviks juga menempati urutan ke-empat dalam jumlah kematian terbanyak pada wanita di dunia dengan jumlah kasus mencapai 311.000 kasus. Di Indonesia jumlah kasus baru kanker serviks pada tahun 2018 berjumlah 32.469 kasus dan menempati urutan ke-dua terbanyak secara insidensi setelah kanker payudara. Dalam perhitungan jumlah kasus mortalitas, kanker serviks di Indonesia menempati urutan ke-tiga setelah kanker paru dan kanker payudara dengan jumlah sebanyak 18.279 kasus.²

Banyak faktor yang terkait dengan perkembangan kanker serviks seperti merokok, imunosupresi, penggunaan kontrasepsi oral, angka paritas yang tinggi dan infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV).³ Saat ini telah terbukti dan diterima secara luas bahwa infeksi HPV merupakan agen utama penyebab kanker serviks.⁴

Estimasi terbaru terdapat lebih dari 200 genotip HPV telah dikenali berdasarkan data urutan DNA yang menunjukkan perbedaan genomik. Jenis HPV risiko tinggi 16 dan 18 menyumbang 90% dari seluruh kasus kanker serviks.⁵ Infeksi persisten HPV risiko tinggi akan menjadi faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya displasia pada epitel serviks dan telah terbukti bahwa hasil akhir dari perkembangan displasia epitel serviks adalah karsinoma sel skuamosa.⁶

Lesi prakanker atau displasia epitel serviks merupakan pertumbuhan sel abnormal pada permukaan serviks yang berpotensi memicu terjadinya karsinoma serviks. Saat ini istilah tersebut dikenal sebagai neoplasia intraepitelial serviks atau NIS. Sistem *Bethesda* membagi lesi intraepitelial skuamosa (LIS) menjadi dua tingkatan, yaitu NIS 1 sebagai lesi intraepitelial skuamosa derajat rendah (LISDR) serta NIS 2 dan NIS 3 sebagai lesi intraepitelial

skuamosa derajat tinggi (LISDT).⁵ Pada lesi derajat rendah mengacu pada risiko yang rendah untuk terjadinya kanker pada masa depan, sebaliknya pada lesi derajat tinggi secara signifikan dapat berisiko berkembang menjadi kanker apabila tidak diobati.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk melihat proporsi faktor-faktor risiko pada pasien NIS untuk terjadinya kanker serviks di RSUP Dr. Hasan Sadikin yang merupakan salah satu rumah sakit rujukan di Jawa Barat.

METODE

Studi ini menggunakan metode penelitian deskriptif retrospektif secara potong lintang. Populasi pada penelitian ini adalah pasien dengan NIS derajat 1, 2 dan 3 yang telah dilakukan tindakan biopsi maupun operasi pada bulan Januari 2016 hingga Desember 2020 di Rumah sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia.

Jumlah sampel yang terkumpul sebanyak 40 kasus. Selanjutnya dilakukan penelusuran dan pengambilan data dari arsip formulir permintaan histopatologi di laboratorium patologi anatomik dan rekam medis berdasarkan, usia, riwayat pernikahan, usia saat menikah, usia saat *menarche*, jumlah paritas, penggunaan kontrasepsi hormonal, kebiasaan merokok, gejala klinis dan derajat histopatologi.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan nomor: LB.02.01/X.6.5/118/2021.

HASIL

Berdasarkan Tabel 1 dan 2 terdapat total 40 kasus NIS dengan rerata kejadian kasus pada rentang usia 41-50 tahun berjumlah 14 (35%) kasus. Usia saat menikah pada pasien NIS 1 terbanyak pada rentang usia 20-30 tahun dengan jumlah 10 kasus (25%). Pada NIS 2, menikah dalam rentang usia <20 tahun dan 20-30 tahun masing-masing sebanyak 8 kasus (20%). Menikah pada usia <20 tahun banyak ditemukan pada NIS 3 dengan jumlah 3 kasus (7.5%). Usia *menarche* pada seluruh kasus NIS ditemukan terbanyak pada rentang usia 10-15 tahun dengan jumlah 36 kasus (90%).

Pada seluruh kasus pasien NIS memiliki riwayat 1x menikah sebanyak 34 kasus (85%). Jumlah paritas multipara (≥ 2 orang anak) ditemukan terbanyak pada seluruh kasus NIS,

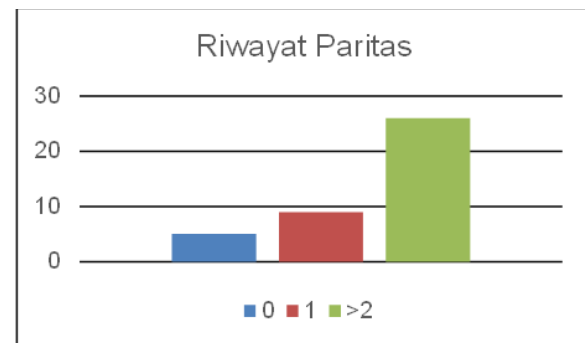
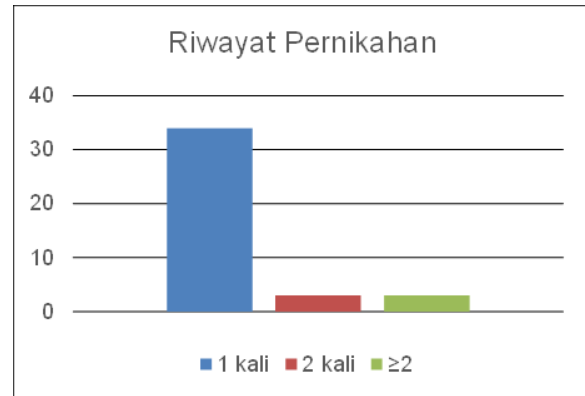
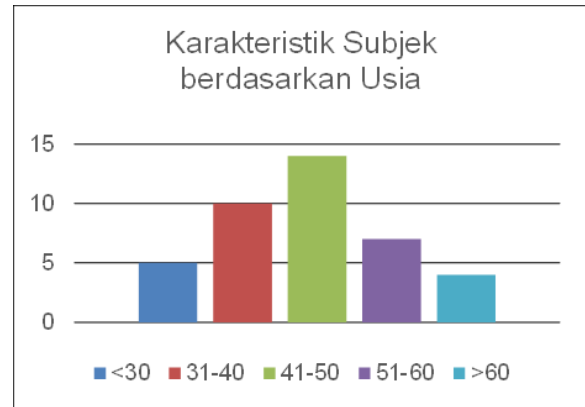
11 kasus (27,5%) pada NIS 1, 10 kasus (25%) pada NIS 2 dan 5 kasus (12,5%) pada NIS 3.

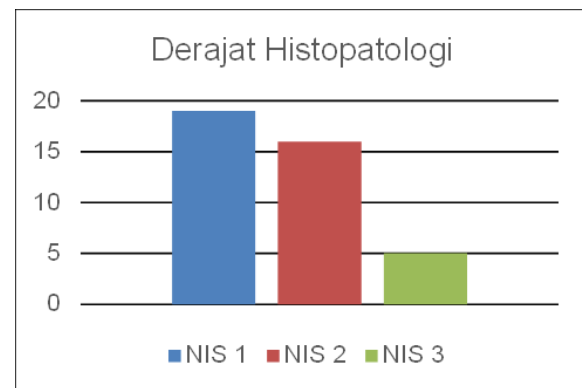
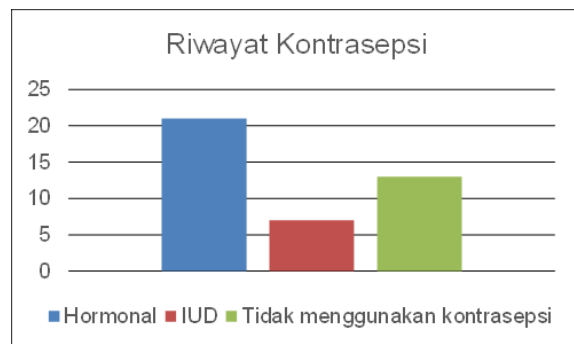
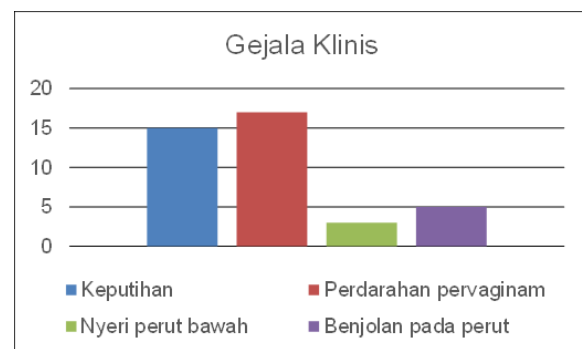
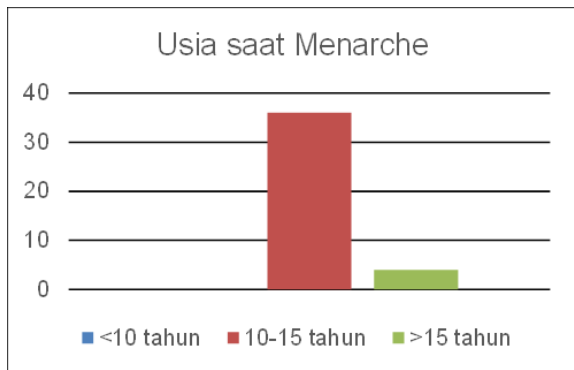
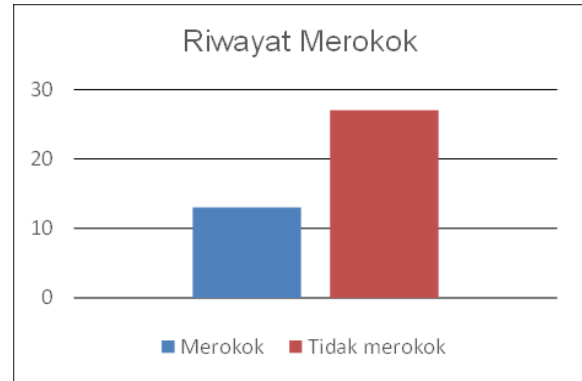
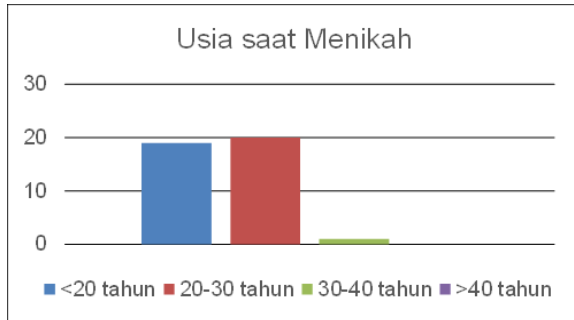
Riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal pada seluruh kasus NIS ditemukan dalam penelitian ini dengan jumlah 8 kasus (20%) NIS 1, 9 kasus (22,5%) NIS 2 dan 4 kasus (10%) NIS 3. Sebanyak 27 kasus (67,5%) pasien NIS memiliki riwayat tidak merokok.

Gejala klinis keputihan merupakan keluhan utama yang sering terjadi pada NIS 1 dan NIS 2 dengan jumlah 9 kasus (22,5%) dan 5 kasus (12,5%). Pada NIS 3 gejala klinis terbanyak yaitu perdarahan pervaginam sebanyak 4 kasus (10%). Pada penelitian ini didapatkan jumlah NIS 1 sebanyak 19 kasus (47,5%), sedangkan NIS 2 dan NIS 3 sebanyak 16 kasus (40%) dan 5 kasus (12,5%).

Tabel 1. Karakteristik subjek.

Karakteristik	N (%)
Usia	
<30	5 (12,5%)
31-40	10 (25%)
41-50	14 (35%)
51-60	7 (17,5%)
≥60	4 (10%)
Riwayat pernikahan	
1 kali	34 (85%)
2 kali	3 (7,5%)
>2 kali	3 (7,5%)
Jumlah paritas	
0	5 (12,5%)
1	9 (22,5%)
≥2	26 (65%)
Usia saat menikah	
<20 tahun	19 (47,5%)
20-30 tahun	20 (50%)
30-40 tahun	1 (2,5%)
>40 tahun	0
Usia Saat Menarche	
<10 tahun	0
10-15 tahun	36 (90%)
>15 tahun	4 (10%)
Riwayat kontrasepsi	
Hormonal	21 (52,5%)
IUD	7 (17,5%)
Tidak menggunakan kontrasepsi	13 (32,5%)
Riwayat merokok	
Merokok	13 (32,5%)
Tidak merokok	27 (67,5%)
Gejala klinis	
Keputihan	15 (37,5%)
Perdarahan pervaginam	17 (42,5%)
Nyeri perut bawah	3 (7,5%)
Benjolan pada perut	5 (12,5%)
Derajat histopatologi	
NIS 1	19 (47,5%)
NIS 2	16 (40%)
NIS 3	5 (12,5%)

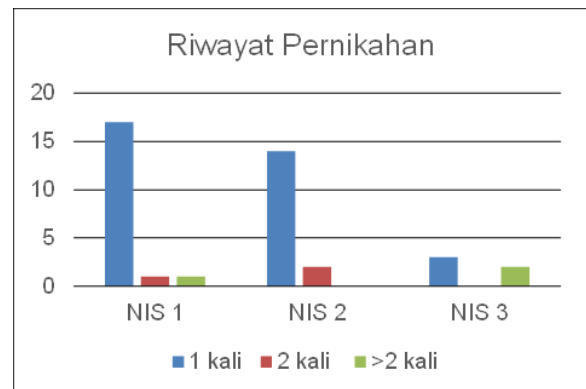
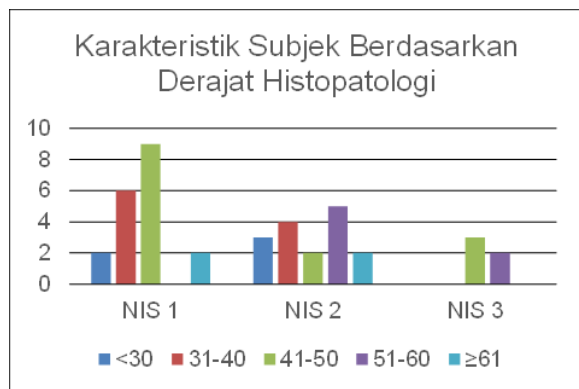


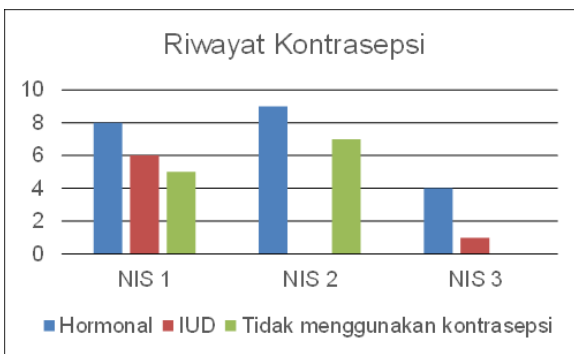
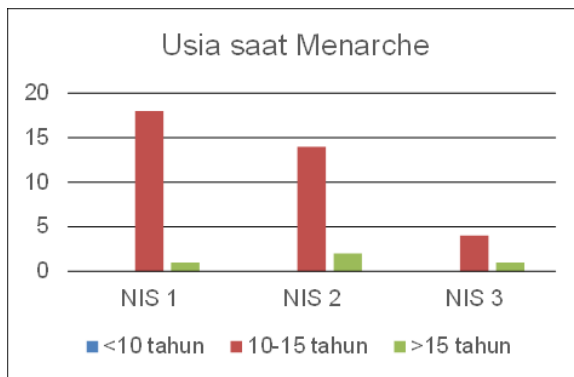
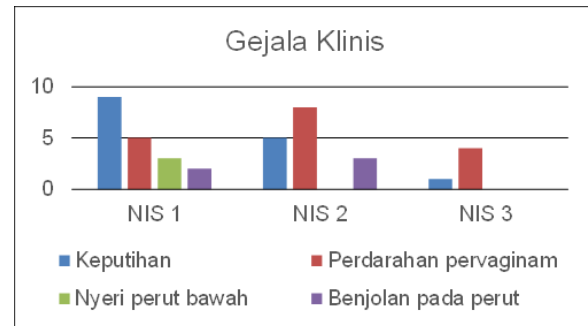
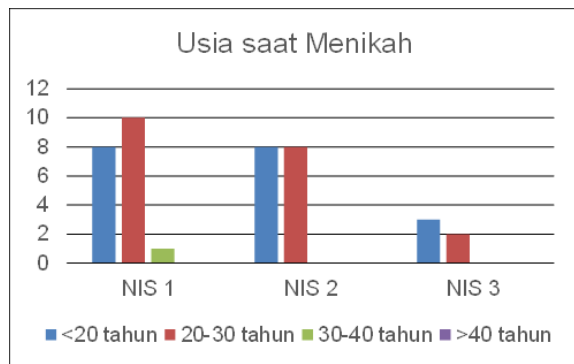
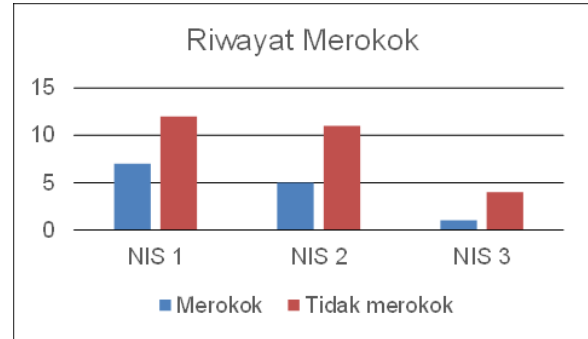
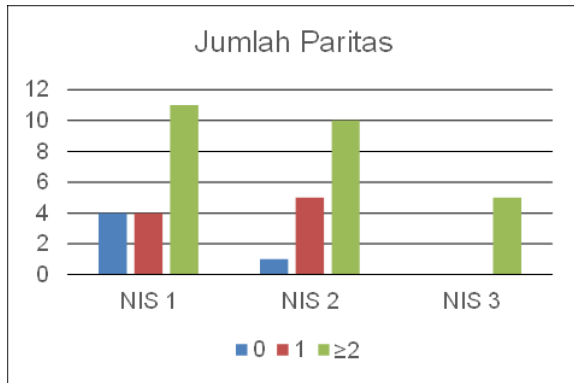


Tabel 2. Karakteristik subjek berdasarkan derajat histopatologi.

Karakteristik	Derajat histopatologi		
	NIS 1 N (%)	NIS 2 N (%)	NIS 3 N (%)
Usia			
<30	2 (5%)	3 (7,5%)	0
31-40	6 (15%)	4 (10%)	0
41-50	9 (22,5%)	2 (5%)	3 (7,5%)
51-60	0	5 (12,5%)	2 (5%)
≥ 60	2 (5%)	2 (5%)	0
Riwayat pernikahan			
1 kali	17 (42,5%)	14 (35%)	3 (7,5%)
2 kali	1 (2,5%)	2 (5%)	0
>2 kali	1 (2,5%)	0	2 (5%)
Jumlah paritas			
0	4 (10%)	1 (2,5%)	0
1	4 (10%)	5 (12,5%)	0
≥2	11 (27,5%)	10 (25%)	5 (12,5%)
Usia saat menikah			
<20 tahun	8 (20%)	8 (20%)	3 (7,5%)
20-30 tahun	10 (25%)	8 (20%)	2 (5%)
30-40 tahun	1 (2,5%)	0	0
>40 tahun	0	0	0
Usia saat <i>menarche</i>			
<10 tahun	0	0	0
10-15 tahun	18 (45%)	14 (35%)	4 (10%)
>15 tahun	1 (2,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)
Riwayat kontrasepsi			
Hormonal	8 (20%)	9 (22,5%)	4 (10%)
IUD	6 (15%)	0	1 (2,5%)
Tidak menggunakan kontrasepsi	5 (12,5%)	7 (17,5%)	0
Riwayat merokok			
Merokok	7 (17,5%)	5 (12,5%)	1 (2,5%)
Tidak merokok	12 (30%)	11 (27,5%)	4 (10%)
Gejala klinis			
Keputihan	9 (22,5%)	5 (12,5%)	1 (2,5%)
Perdarahan pervaginam	5 (12,5%)	8 (20%)	4 (10%)
Nyeri perut bawah	3 (7,5%)	0	0
Benjolan pada perut	2 (5%)	3 (7,5%)	0

NIS : *Neoplasia intraepitelial serviks*, IUD : *intrauterine device*





DISKUSI

Berdasarkan Tabel 1 dan 2 menunjukkan sebaran usia untuk NIS didapatkan hampir pada semua rentang usia. Pada NIS 1, kasus terbanyak ditemukan pada rentang usia 41-50 tahun. Berbeda dengan hasil penelitian ini, berdasarkan literatur dalam penelitian Bekos dkk mengemukakan bahwa jumlah terbanyak kasus NIS 1 terjadi pada rentang usia 20-24 tahun.¹⁰ Ekawati dkk juga menemukan pasien NIS 1 sering terjadi pada rentang usia 30-40 tahun.⁸ Angka kejadian NIS 1 mengikuti perkembangan proses infeksi HPV. Infeksi HPV sering terjadi dan mengenai lebih dari 80% pasien dengan usia 20 tahun.⁷ Sekitar 60% NIS derajat 1 pada wanita usia muda akan dapat kembali normal setelah 8 bulan hingga 1 tahun.⁷ Dalam penelitian ini, NIS 2 dan 3 banyak ditemukan pada usia lebih dari 40 tahun, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ekawati dkk dan Park dkk.^{8,11} Pada wanita dengan usia lebih dari 30 tahun, infeksi HPV akan cenderung menjadi persisten dan berkembang ke derajat NIS yang lebih berat.⁹ Deteksi lesi intraepitelial derajat tinggi (NIS 2 dan 3) cenderung terjadi dua dekade lebih awal dari karsinoma invasif tetapi faktor risiko epidemiologi pada umumnya serupa. Pada sedikit kasus, baik NIS 2 maupun NIS 3 dapat pula ditemukan pada usia kurang dari 30

tahun, tergantung tipe infeksi HPV dan lamanya paparan infeksi HPV tersebut.⁸ Melihat proporsi dari usia tersebut, kemungkinan kejadian NIS di Rumah sakit Dr. Hasan Sadikin terjadi lebih lambat serta kurangnya kesadaran masyarakat untuk melakukan deteksi dini lesi prakanker serviks.

Gejala klinis yang dirasakan mengganggu oleh pasien, akan mendorong keinginan pasien untuk memeriksakan dirinya ke rumah sakit maupun fasilitas pelayanan kesehatan lainnya. Pada penelitian ini, keluhan keputihan banyak ditemukan pada kasus NIS 1. Keputihan merupakan salah satu penyakit yang sering disebabkan oleh Vaginosis Bakterialis (VB) pada wanita usia reproduktif. VB terjadi karena pertumbuhan berlebih dari gabungan flora termasuk *G. vaginalis*, *Peptostreptococci*, *Bacterioides spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma* dan *Ureaplasma urealyticum*. *Fusobacterium* dan *Atopobium vagina* juga sering ditemukan pada VB. Pertumbuhan berlebih organisme tersebut menggeser keseimbangan dari ekosistem vagina yang didominasi *Lactobacillus* ke lingkungan mikro dengan dominasi bakteri anaerob. Telah dihipotesiskan bahwa VB menyebabkan kanker serviks melalui peningkatan nitrosamin vagina dan perubahan profil sitokin. Adanya peningkatan nitrosamin dalam vagina akan menyebabkan kemungkinan kerusakan DNA yang lebih tinggi dan perubahan profil sitokin akan menyebabkan perubahan respon sistem imun untuk membersihkan infeksi HPV. Hal ini akan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi HPV risiko tinggi. Hingga saat ini masih belum diketahui apakah terdapat hubungan simbiosis biologis diantara VB dan infeksi HPV risiko tinggi, namun keduanya sering terjadi pada wanita yang aktif secara seksual.^{8,9} Pada lesi intraepitelial derajat tinggi (NIS 2 dan 3) gejala klinisnya dapat berupa keputihan dan juga perdarahan pervaginam terutama setelah melakukan hubungan seksual.³ Dalam hal ini, pasien dengan gejala-gejala tersebut sebaiknya dilakukan pemeriksaan *Pap smear* dan inspeksi visual dengan asam asetat (IVA) yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang baik untuk menapis adanya NIS maupun karsinoma.¹⁰ Terdapat beberapa kasus NIS dengan keluhan benjolan pada perut, dalam penelitian ini kami menemukan pasien dengan lesi kistik pada ovarium yang telah dilakukan tindakan operasi *histerosalpingoophorectomy* dan didapatkan

lesi displasia pada epitel serviks. Hal ini termasuk kondisi yang sangat jarang dan patogenesisnya pun masih belum jelas, namun hal ini pernah dilaporkan dalam beberapa laporan kasus yang disampaikan oleh Sworn dkk dan Manolitsas dkk.^{11,12}

Peneliti mengumpulkan data riwayat pernikahan dari seluruh kasus NIS yang ada di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan asumsi bahwa riwayat akan merujuk pada faktor risiko berupa promiskuitas. Terdapat riwayat pernikahan terbanyak adalah satu kali pada semua kasus NIS. Namun demikian data tersebut belum dapat menjadi faktor risiko. Memiliki pasangan seksual yang multipel merupakan faktor risiko yang potensial untuk terjadinya kanker serviks.¹³

Pada beberapa penelitian mengenai faktor risiko terjadinya lesi prakanker maupun kanker serviks, jumlah paritas yang tinggi (multipara) dinilai salah satu faktor risiko yang signifikan. Meskipun mekanismenya belum jelas, adanya trauma pada area serviks saat proses persalinan dinilai sebagai salah satu mekanisme yang memungkinkan, akan tetapi hal ini tidak dapat dinilai sebagai faktor independen.^{17,18} Pada penelitian ini menunjukkan jumlah paritas ≥ 2 mendominasi pada setiap kasus NIS sejumlah 26 kasus (65%).

Usia saat menikah diasumsikan peneliti sebagai usia saat pasien pertama kali berhubungan seksual. Dalam penelitiannya, Parija dkk menyebutkan usia pernikahan dalam rentang 16-20 tahun memiliki peranan penting menjadi penyebab penyakit ini.¹⁴ Jose dkk menyebutkan, melakukan hubungan seksual pertama kali saat usia dibawah 17 tahun merupakan faktor risiko terjadinya LISDT.¹⁵ Rentang usia 20-30 tahun dalam penelitian ini menjadi kategori usia saat menikah yang terbanyak dengan jumlah 20 kasus (50%).

Usia saat pertama kali *menarche* dinilai berhubungan dengan peningkatan risiko untuk terjadinya infeksi HPV risiko tinggi, *cervical atypia* maupun keganasan pada serviks, akan tetapi faktor ini masih sesuatu yang kontroversial. Setelah *menarche*, memungkinkan untuk terjadinya pernikahan dan hubungan seksual di usia yang dini disebut sebagai alasan yang rasional. Penelitian kohort yang dilakukan Adhikari dkk menyebutkan bahwa interval waktu yang pendek dari saat pasien *menarche* dan melakukan aktivitas seksual tidak meningkatkan risiko

infeksi HPV yang berhubungan dengan *cervical atypia*.²¹ Pada penelitian ini didapatkan 36 kasus (90%) pasien NIS mengalami *menarche* pada rentang usia 10-15 tahun.

Pada penelitian ini didapatkan jumlah pengguna alat kontrasepsi hormonal berjumlah 21 kasus (52,5%). Penggunaan alat kontrasepsi hormonal menjadi temuan terbanyak pada seluruh kasus NIS dalam penelitian ini. Kassa dkk menemukan peningkatan dua kali lipat pada pengguna alat kontrasepsi hormonal untuk terjadinya lesi prakanker.¹⁶ Terdapatnya temuan mengenai peningkatan risiko kanker serviks diantara pengguna alat kontrasepsi hormonal dalam waktu jangka panjang, seharusnya dapat mendorong untuk melakukan skrining bagi para penggunanya.

Tembakau memiliki efek karsinogenik lokal terkait karsinogenesis serviks. Kebiasaan merokok dianggap sebagai faktor perancu yang sulit dievaluasi secara epidemiologi dan harus diperhitungkan secara baik dalam praktik klinis maupun penelitian yang berkaitan dengan lesi prakanker maupun kanker serviks. Dalam penelitiannya, Nagelhout dkk menyimpulkan bahwa merokok adalah kofaktor penting untuk terjadinya abnormalitas pada serviks.¹⁷ Hasil identifikasi Yugawara dkk pada pasien kanker serviks di jepang menunjukkan bahwa merokok dapat meningkatkan risiko karsinogenesis serviks.¹⁸ Pada penelitian ini didominasi oleh pasien NIS yang tidak merokok sebanyak 27 kasus (67,5%) sedangkan kasus yang merokok sejumlah 13 kasus (32,5%).

KESIMPULAN

Lesi prakanker serviks di RSUP Dr. Hasan Sadikin paling banyak terjadi pada usia dekade keempat dan kelima dengan riwayat menikah 1 kali, multipara, menikah pada usia 20-30 tahun, *menarche* pada usia 10-15 tahun, menggunakan kontrasepsi hormonal, tidak merokok, keluhan perdarahan pervaginam dan mayoritas kasus adalah NIS 1.

DAFTAR PUSTAKA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65:87-108.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
3. Stoller M BC CT, Ferenczy AS. Tumours of the uterine cervix. In: Kurman RJ HC, Young R, editor. *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs*: Lyon; 2014. p. 172-80.
4. Pappa KI KG, Lygirou V, Zoidakis J, Anagnou NP. Novel structural approaches concerning HPV proteins: Insight into targeted therapies for cervical cancer (Review). *World J Clin Oncol.* 2018;39:1547-54.
5. McGraw SL FJ. pdate on prevention and screening of cervical cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5:744-52.
6. Nayar R. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Maryland: Springer; 2014.
7. Berek JS. *Cervical cancer screening and preinvasive disease*. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 258.
8. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214 Suppl 1(Suppl 1):S1-S5.
9. Biswal BM, Singh KKB, Ismail MB, Jalal MIBA, Safruddin EISBE. *Current Concept of Bacterial Vaginosis in Cervical Cancer*. 2014.
10. Bhattacharyya AK, Nath JD, Deka H. Comparative study between pap smear and visual inspection with acetic acid (via) in screening of CIN and early cervical cancer. *J Midlife Health.* 2015;6:53-8.
11. Sworn MJ, Jones H, Letchworth AT, Herrington CS, McGee JO. Squamous intraepithelial neoplasia in an ovarian cyst, cervical intraepithelial neoplasia, and human papillomavirus. *Human pathology.* 1995; 26: 344-7.
12. Manolitsas TP, Lanham SA, Hitchcock A, Watson RH. Synchronous ovarian and cervical squamous intraepithelial neoplasia: an analysis of HPV status. *Gynecol Oncol.* 1998;70:428-31.
13. Liu ZC, Liu WD, Liu YH, Ye XH, Chen SD. Multiple sexual partners as a potential independent risk factor for cervical cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pacific J Cancer Prev. APJCP.* 2015;16:3893-900.

14. Jita Parija JM, Ashok Padhy. Manuscript of risk factors for cancer cervix: an analysis of 1000 cases. *Int J Res Med Sci.* 2017; 5: 3364-7.
15. José Cândido Caldeira Xavier-Júnior RMD, Diama Bhadra Vale, Marcelo Tavares de Lima LCZ. Early age at first sexual intercourse is associated with higher prevalence of high-grade squamous intra-epithelial lesions (HSIL). *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39:80-5.
16. Kassa RT. Risk factors associated with precancerous cervical lesion among women screened at Marie Stops Ethiopia, Adama town, Ethiopia 2017: a case control study. *BMC Research Notes.* 2018 2018/02/20; 11(1):145.
17. Nagelhout G, Ebisch RM, Van Der Hel O, Meerkerk G-J, Magnée T, De Bruijn T, *et al.* Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2021:1-14
18. Sugawara Y, Tsuji I, Mizoue T, Inoue M, Sawada N, Matsuo K, *et al.* Cigarette smoking and cervical cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among Japanese women. *Japanese J Clin Oncol.* 2019;49:77-86.