

# wijaya kusuma

STEM CELL DALAM TERAPI PENYAKIT KARDIOVASKULAR Djangan Sargowo	Volume Edisi Khusus Desember 2011				
METODE KONTRASEPSI PRIA F. Y. Widodo					
VAKSI HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV) UNTUK PENCEGAHAN KANKER SERVIKS UTERI Harry kurniawan Gondo					
SEKILAS TENTANG BIOTERRORISME Akhmad Sudibya					
PENGARUH PEMBERIAN <i>ROYAL JELLY</i> PERORAL TERHADAP JUMLAH SEL-SEL SPERMATOSIT PRIMER, DAN SEL-SEL SPERMATID PADA TESTIS TIKUS PUTIH ( <i>Rattus norvegicus strain Wistar</i> ) JANTAN Ayly Soekanto					
PERBANDINGAN FOTO PANORAMIK DAN BITE WING PADA DIAGNOSIS RESORPSI TULANG INTERALVEOLARIS REGIO POSTERIOR Enny Willianti					
APOPTOSIS PADA OVARIUM SEBAGAI MEKANISME KEMATIAN SEL FISILOGIS Paul S. Poli					
POLA PERDARAHAN PERVAGINAM BERDASARKAN HASIL D & C TAHUN 2007 DI RSU PROF. Dr. RD. KANDOU MANADO Widjaja Indrachan, Max Rarung, Joel Laihad					
POLYMERASE CHAIN REACTION Titiek Sunaryati					
GAMBARAN DOPPLER ULTRASOUND DENGAN DIURESIS DIBANDINGKAN DENGAN HASIL RENOGRAM UNTUK MEMBEDAKAN UROPATI OBSTRUKTIF DAN NON OBSTRUKTIF Sianny Suryawati*, M. Yamin Sunaryo**					
TOXOPLASMOSIS, TERAPI DAN PENCEGAHANNYA Ernawati					
INTERAKSI OBAT Herni Suprapti					
wijaya kusuma	Volume	Edisi Khusus	Halaman 1 - 122	Surabaya Desember 2011	ISSN 1978-2071



Diterbitkan oleh :  
Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya  
Jl. Dukuh Kupang XXV/54 Surabaya, 60225

Volume Edisi Khusus Desember 2011

Jurnal Ilmiah Kedokteran WIJAYA KUSUMA diterbitkan dua kali setahun, pada bulan Januari dan Juli.  
Memuat artikel ilmiah hasil penelitian, kajian kritis-konseptual yang berkaitan dengan bidang

**Penasehat** : Rektor Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

**Penanggung Jawab** : Prof.Dr.H. Djanggan Sargowo, dr. Sp.PD, Sp.JP (K),  
FIHA, FACC, FESC, FCAPC, FASCC  
Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.

**Pimpinan Redaksi** : Dr. Sudarso, M.Sc.

**Anggota Dewan Redaksi** : Prof. Didik Sarudji, M.Sc.  
dr. Budi Setiawan, M.Kes.  
dr. Sunarso K., Sp.B. MM.;  
dr. Johannes Budidjaja Ananda.  
Atik Sri Wulandari, SKM, M.Kes.  
dr. Paulus Samuel Poli.  
dr. Sudarto, SpK;  
dr. Arya Cahyadi, SpA;  
dr. R. Handoyo, Sp.P;  
dr. Dardjo, SpTHT;  
dr. Ira Idawati, M.Kes;

**Mitra Bestari**  
(Penelaah) : Prof. dr. Purnomo Suryohudoyo  
Prof. dr. dr. Suhartono Taat Putra, M.S.  
Prof. dr. H.S.M. Soeatmadji.  
Prof. Dr. dr. Koesdianto Tantular  
Prof. dr. H. Bambang Rahino Setokoesoemo  
Prof. dr. Agus Djamhuri  
Prof. dr. Petrus Budi Santoso. SpS.  
Prof. dr. H. Soeprapto As. D.PH.  
Prof. Soebandiri, dr., Sp.PD., KHOM.;  
Prof. dr. Daniel Hoesea B.

**Pelaksana Tata Usaha** :  
Suwito (Sekretaris)  
Endah Sugiartiningih, SE, M.Ak.(Bendahara)

**Alamat Redaksi** : Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma  
Fakultas Kedokteran UWKS  
Jln. Dukuh Kupang XXV Surabaya  
Telp (Fax) 031 5686531.

# wijaya kusuma

Volume Edisi Khusus Desember 2011

## DAFTAR ISI

	Halaman
1. <b>STEM CELL DALAM TERAPI PENYAKIT KARDIOVASKULAR</b> <i>Djangan Sargowo</i>	1 – 15
2. <b>METODE KONTRASEPSI PRIA</b> <i>F. Y. Widodo</i>	16 – 29
3. <b>VAKSI HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV) UNTUK PENCEGAHAN KANKER SERVIKS UTERI</b> <i>Harry kurniawan Gondo</i>	30 – 44
4. <b>SEKILAS TENTANG BIOTERRORISME</b> <i>Akhmad Sudibya</i>	45 – 51
5. <b>PENGARUH PEMBERIAN ROYAL JELLY PERORAL TERHADAP JUMLAH SEL-SEL SPERMATOSIT PRIMER, DAN SEL-SEL SPERMATID PADA TESTIS TIKUS PUTIH (<i>Rattus norvegicus strain Wistar</i>) JANTAN</b> <i>Ayly Soekanto</i>	52 – 63
6. <b>PERBANDINGAN FOTO PANORAMIK DAN BITE WING PADA DIAGNOSIS RESORPSI TULANG INTERALVEOLARIS REGIO POSTERIOR</b> <i>Enny Willianti</i>	64 – 72
7. <b>APOPTOSIS PADA OVARIUM SEBAGAI MEKANISME KEMATIAN SEL FISIOLOGIS</b> <i>Paul S. Poli</i>	73 – 76
8. <b>POLA PERDARAHAN PERVAGINAM BERDASARKAN HASIL D &amp; C TAHUN 2007 DI RSU PROF. Dr. RD. KANDOU MANADO</b> <i>Widjaja Indrachan, Max Rarung, Joel Laihah</i>	77 – 81
9. <b>POLYMERASE CHAIN REACTION</b> <i>Titiek Sunaryati</i>	82 – 92
10. <b>GAMBARAN DOPPLER ULTRASOUND DENGAN DIURESIS DIBANDINGKAN DENGAN HASIL RENOGRAM UNTUK MEMBEDAKAN UROPATI OBSTRUKTIF DAN NON OBSTRUKTIF</b> <i>Sianny Suryawati*, M. Yamin Sunaryo**</i>	93 – 102
11. <b>TOXOPLASMOSIS, TERAPI DAN PENCEGAHANNYA</b> <i>Ernawati</i>	103 – 109
12. <b>INTERAKSI OBAT</b> <i>Herni Suprapti</i>	110 - 122

Diterbitkan oleh :  
Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya  
Jl. Dukuh Kupang XXV/54 Surabaya



**VAKSIN HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV)  
UNTUK PENCEGAHAN KANKER SERVIKS UTERI**

**Harry kurniawan Gondo**

**Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya**

**ABSTRAK**

Kanker serviks merupakan penyakit keganasan fatal yang dapat dicegah. Penyebab kanker serviks adalah human papillomavirus (HPV) onkogenik risiko tinggi, terutama HPV-16 dan 18. Secara struktural, HPV dibagi atas URR, ER, dan LCR dimana ER mengkode protein E1, E2, E3, E4, E5, E6, dan E7 yang bersifat onkogenik dan LCR mengkode L1 dan L2 yang bersifat imunogenik. Infeksi HPV mengakibatkan displasia yang dapat berkembang menjadi kanker serviks in situ dan invasif. Vaksin dapat mencegah 65% infeksi, 95% infeksi persisten, 100% keadaan abnormalitas epitel. Vaksin HPV rekombinan lebih baik diberikan pada mereka yang belum melakukan hubungan seksual aktif dan dapat pula pada umur 9-55 tahun. Regimennya sebanyak 3 kali suntikan 0,5 ml pada otot deltoideus mediolateral pada bulan pertama, kedua, ke enam. Kemampuan proteksi adalah 5 tahun dan tidak ditemukan reaksi serius sebagai komplikasi vaksinasi.

**Kata kunci:** vaksin HPV, kanker serviks.

**VACCINES HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV)  
CERVICAL CANCER PREVENTION FOR UTERI**

**Harry kurniawan Gondo**

**Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya**

**ABSTRACT**

Cervix cancer represent disease of fatal ferocity able to be prevented. Cause of cervix cancer is papillomavirus human (high Onkogenik risk HPV), especially HPV-16 and 18. Structurally, HPV divided of URR, ER, DAN LCR where ER protein code of E1, E2, E3, E4, E5, E6, and E7 having the character and oncogenic of LCR code of L1 and L2 having the character of imunogenik. Infection of HPV result displasia able to round into cervix cancer in situ and of invasif. Vaccine can prevent 65% infection, 95% infection of persisten, 100% situation of epitel abnormalitas. Vaccine of HPV passed to better rekombinan of them which not yet conducted active sexual relation and earn also at age 9-55 year. Its counted 3 times injection 0,5 ml at muscle of deltoideus mediolateral first, second, to six month. Ability of proteksi 5 year and not be found by serious reaction as vaccination complication.

**Keyword:** Vaccine of HPV, cervix cancer.

**I. Latar Belakang Masalah**

Sampai saat ini, kanker serviks masih merupakan masalah kesehatan perempuan Indonesia sehubungan dengan insiden dan mortalitas yang tinggi. World Health Organization (WHO) memperkirakan pada tahun 2000, di seluruh dunia terdapat 6,25 juta kanker baru pertahun dan dalam waktu 10 tahun mendatang diperkirakan

akan terjadi 9 juta kematian akibat kanker, sebagian besar 75-80% terdapat di negara berkembang. Pada negara maju, kanker serviks menempati urutan kedua setelah kanker mamma, sedangkan di Indonesia, kanker serviks menempati urutan pertama dan prevalensinya relative stabil dalam tiga dasa warsa. Hingga saat ini kanker serviks merupakan penyebab kematian

terbanyak akibat penyakit kanker di negara berkembang.

Pajanan *Human Papilloma Virus* (HPV) dianggap sebagai promotor dan mungkin inisiator, sedangkan faktor resiko lainnya sebagai inisiator. Manifestasi klinis dari proses molekuler dan seluler adalah metaplasia dan displasia di mana hal ini dapat dideteksi baik dengan dengan pemeriksaan sitologis dari bahan pap smear maupun dengan pemeriksaan histopatologis dari bahan biopsi serviks. Penemuan vaksin ini merupakan salah satu terobosan yang sangat besar dalam bidang ilmu kedokteran khususnya bidang onkologi ginekologi. Diharapkan pada tahun-tahun mendatang dengan semakin disebarluaskannya informasi dan penggunaan vaksin *Human Papilloma Virus*, angka kejadian kanker mulut rahim dapat ditekan dan mungkin dieradikasi terutama pada negara berkembang seperti negara kita ini.

## II. ETIOLOGI KANKER SERVIKS

### II.1 *Human Papilloma Virus* (HPV)

HPV termasuk golongan pavovavirus yang merupakan virus DNA yang dapat

bersifat memicu terjadinya perubahan genetik. HPV berbentuk ikosahedral dengan ukuran 50-55 nm, 72 kapsomer, dan 2 protein kapsid. HPV merupakan suatu virus yang bersifat “*non enveloped*” yang mengandung “*double stranded DNA*”. Virus ini juga bersifat epiteliotropik yang dominan menginfeksi kulit dan selaput lendir dengan karakteristik proliferasi epitel pada tempat infeksi. Infeksi virus HPV telah dibuktikan menjadi penyebab lesi prekanker, kondiloma akuminata, dan kanker. Meskipun HPV menyerang wanita, virus ini juga mempunyai peran dalam timbulnya kanker anus, vulva, vagina, penis, dan beberapa kanker orofaring.

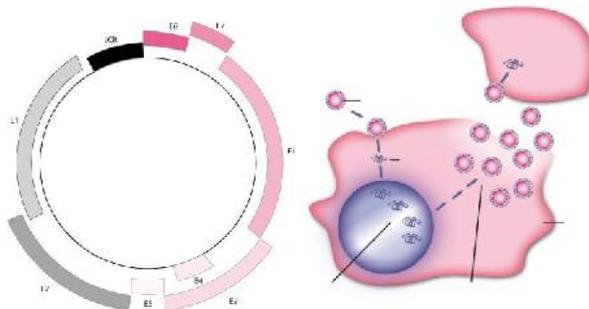
Virus ini menginfeksi membrana basalis pada daerah metaplasia dan zona transformasi serviks. Setelah menginfeksi sel epitel serviks sebagai upaya untuk berkembang biak, virus ini akan meninggalkan sekuensi genomnya pada sel inang. Genom HPV berupa episomal (bentuk lingkaran dan tidak terintegrasi dengan DNA inang) dijumpai pada *Carcinoma Insitu* (CIN) dan berintegrasi dengan DNA inang pada kanker invasif. Pada percobaan invitro HPV terbukti mampu mengubah sel menjadi immortal.



Gambar 1. Human Papilloma Virus

Hasil pemeriksaan sekuensi DNA yang berbeda hingga saat ini dikenal lebih dari 200 tipe HPV. Kebanyakan infeksi HPV bersifat jinak. Tigapuluh diantaranya ditularkan melalui hubungan seksual dengan masing-masing kemampuan mengubah sel epital serviks. Tipe risiko tinggi seperti tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69 dan mungkin tipe yang lain berhubungan dengan displasia sedang sampai karsinoma in situ. Tipe virus resiko tinggi biasanya menimbulkan lesi rata dan tak terlihat jika dibandingkan dengan tipe tipe resiko rendah yang menimbulkan pertumbuhan

seperti jengger ayam pada tipe 6 dan 11 atau dikenal sebagai kondiloma akuminata. Beberapa penelitian mengemukakan bahwa lebih dari 90 % kanker serviks disebabkan oleh HPV dan 70 % diantaranya disebabkan oleh tipe 16 dan 18, Dari kedua tipe ini HPV 16 menyebabkan lebih dari 50 % kanker serviks. Apabila seseorang yang sudah terkena infeksi HPV 16 memiliki kemungkinan terkena kanker serviks sebesar 5 %. Kanker serviks yang di sebabkan HPV umumnya berjenis keganasan sel gepeng.



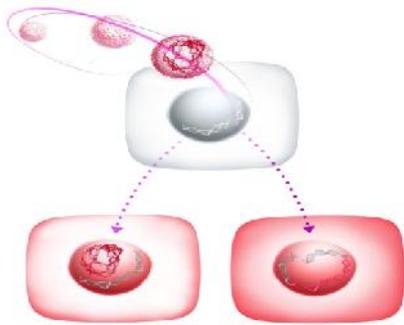
Gambar 2 Genom HPV , Invasi dan Replikasi Virus

Siklus hidup HPV belum diketahui secara sempurna, tetapi proses timbulnya lesi sudah banyak diketahui. Tempat infeksi pertama adalah pada sel basal atau sel basal dari epitel gepeng yang belum matur. Infeksi HPV yang terjadi pada sel basal tersebut dibagi menjadi 2 jenis yaitu:

1. Infeksi Virus laten, yakni infeksi virus yang tidak menghasilkan virus yang infeksius. Pada saat ini yang terjadi adalah virus tidak berhasil melekat pada permukaan sel tetapi gagal melakukan perkembangbiakan dan tidak terjadi

pematangan dari partikel – partikel virus. Pada fase ini kelainan struktur sel tidak ditemukan dan HPV hanya bias dideteksi dengan metode biomolekuler.

2. Fase produktif, yakni terjadinya pembentukan DNA virus dan membentuk DNA yang infeksius yang disebut virion. Pembentukan DNA virus ini terjadi di sel intermediet dan permukaan epitel sel gepeng. Virion kemudian menjadi banyak jumlahnya dan membentuk efek merusak sel yang bias dideteksi dengan cara sitologi dan histopatologi.



Gambar 3 Patogenesis HPV

Terjadinya keganasan akibat infeksi dari HPV harus memahami terlebih dahulu tentang genom dari HPV. Bangun HPV terdiri atas 3 subbagian yaitu: URR (*Upstein Regulatory Region*), ER (*Early Region*), dan LR (*Late Region*). URR adalah bagian nonkode yang berperan penting pada pengaturan pembentukan dan transkrip pada rangkaian ER (*Early region*). ER dan LR mengandung cetakan bacaan yang terbuka (*Open Reading Frame = ORFs*) yaitu bagian genom yang punya kemampuan untuk membaca jenis protein. ER terbentuk pertama kali pada siklus hidup virus dan mengkode protein yang sangat berperan pada pembentukan virus, sedangkan LR dibentuk kemudian untuk mengkode struktur protein virus.

URR juga adalah bagian regulator yang sangat kompleks di mana peranan dan fungsi yang pasti dalam siklus hidup virus belum diketahui dengan jelas. Bagian ini mengandung tempat ikatan berbagai faktor transkrip seperti protein activator, faktor transkrip keratinositik spesifik, dan faktor transkrip lainnya. Ikatan-ikatan ini diatur oleh *Early Region* ORFs.

*Early Region* ORFs mengkode protein yang diperlukan pada proses kerja dari protein E1, E2, E4, E5, E6, dan E7. E1 dan E2 mengkode protein DNA dan mengatur proses transkripsi. E4 mengkode rangkaian protein yang penting pada proses pematangan dan pembentukan virus. E5 mengkode protein dan punya daya transformasi pada HPV.

Tabel 1 : Fungsi E dan L Protein pada transformasi gen

E Protein	Perananya
E1	Mengontrol pembentukan DNA virus dan mempertahankan efisomal
E2	Mengontrol pembentukan / transkripsi / transformasi
E4	Mengikat sitokeratin
E5	Transformasi melalui reseptor permukaan ( <i>epidermal growt factor, platelet derivat growth factor, p123</i> )
E6	Immortalisasi / berikatan dengan p 53, <i>trans activated</i> / kontrol transkripsi
E7	Immortalitas / berikatan dengan Rb1,p107,p130

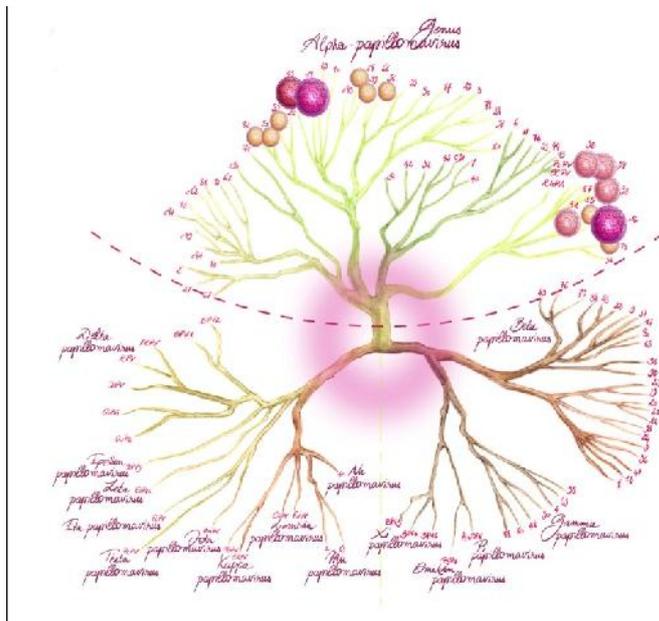
L Protein	Peranannya
L1	Protein struktur / <i>mayor Viral Coat Protein</i>
L2	Protein struktur / <i>minor Viral Coat Protein</i>

Peranan E6 dan E7 ORFs sangat penting dalam proses transformasi gen. Hal ini dapat dibuktikan dengan penemuan E6 dan E7 HPV tipe onkogenik tinggi seperti 16 dan 18 pada kultur jaringan sel yang telah mengalami proses transformasi invitro. E6 dan E7 selalu ditemukan pada kanker serviks. Hal ini menunjukkan peranan E6 dan E7 diperlukan untuk proses pembentukan kanker. Bila kontrol E6 dan E7 hilang, maka akan terjadi ekspresi yang berlebihan dari E6 dan E7 yang sangat berperan dalam proses pembentukan kanker.

Infeksi primer dari HPV terjadi pada sel lapisan basal dan parabasal. Setelah terjadi penetrasi dari virus maka partikel virus yang terdiri atas L1 dan L2 berinteraksi dengan molekul di permukaan sel target sehingga mempermudah masuknya DNA virus ke sel target. E1 dan E2 masing-masing mengkode DNA *binding protein* yang berfungsi untuk menjaga stabilitas virus.

Protein E1 berperan dalam proses inisiasi dan elongasi dari pembentukan DNA, sedangkan E2 berperan dalam regulasi positif dan negatif dari ekspresi gen melalui interaksi dengan *early promoter*. Protein E6 dan E7 berperan dalam proliferasi melalui mekanisme yang mengganggu sistem kontrol siklus sel target dan aktivasi sintesis DNA.

Zona peralihan pada kanker serviks merupakan tempat utama dari infeksi HPV. Setelah terjadi infeksi HPV virus akan menuju ke sel basal dari epitel serviks dan mengadakan pembentukan di sitoplasma sel basal serta mengekspresikan protein virus E1, E2, E4, E5, E6, E7. Sel basal yang terinfeksi ini berdiferensiasi dan melakukan migrasi ke permukaan dan mulai mengekspresikan protein L1 dan L2. Pada sel-sel epitel yang terinfeksi HPV tersebut, virus akan terintegrasi pada kromosom penjamu dan mengekspresikan protein E6 dan E7 yang akan mengikat protein p53 dan Rb.



Gambar 4. Filogenetik HPV

Pada HPV yang menyebabkan keganasan, protein yang berperan banyak adalah E6 dan E7. mekanisme utama protein E6 dan E7 dari HPV dalam proses perkembangan kanker serviks adalah melalui interaksi dengan protein p53 dan retinoblastoma (Rb). Protein E6 mengikat p 53 yang merupakan suatu gen supresor tumor sehingga sel kehilangan kemampuan untuk mengadakan apoptosis. Sementara itu, E7 berikatan dengan Rb yang juga merupakan suatu gen supresor tumor sehingga sel kehilangan sistem kontrol untuk proses proliferasi sel itu sendiri. Protein E6 dan E7 pada HPV jenis yang resiko tinggi mempunyai daya ikat yang lebih besar terhadap p53 dan protein Rb, jika dibandingkan dengan HPV yang tergolong resiko rendah.

## II.2 Beberapa Penyakit yang ditimbulkan oleh infeksi HPV

### a. Kanker servik

HPV berperan dalam menyebabkan terjadinya kanker serviks tetapi bukan

satu-satunya penyebab terjadinya kanker serviks. HPV tipe 16 dan 18 menyebabkan 68% keganasan tipe skuamosa dan 83% tipe adenokarsinoma. Meskipun infeksi HPV biasanya tanpa gejala infeksi pada serviks bisa menghasilkan perubahan secara histologi yang digolongkan dalam *Cervikal intra-epitelial Neoplasma* (CIN) derajat 1, 2, 3 didasarkan pada derajat kerusakan dari sel epitel pada serviks atau *adenokarsinoma insitu*. CIN 1 biasanya sembuh spontan (60% dari seluruh kasus) dan beberapa berkembang ke arah keganasan (1%). CIN 2 dan 3 memiliki persentase sedikit untuk sembuh spontan dan memiliki persentase yang tinggi untuk berkembang ke arah keganasan.

### b. Kanker Vulva dan Vagina

Tidak semua keganasan pada vulva dan vagina disebabkan infeksi HPV. HPV tipe 16 adalah yang terbanyak ditemukan pada keganasan vulva dan vagina. HPV dihubungkan dengan sekitar setengah dari penyebab keganasan dari vulva dan vagina. Beberapa penelitian, HPV tipe 16

dan 18 terdeteksi pada 76% dari keganasan intraepitelial vagina dan 42% dari kanker vulva.

#### c. Kanker Anal

HPV dihubungkan pula dengan sekitar 90% dari keganasan anal jenis sel skuamosa.

#### d. Kondiloma Akuminata

Semua kondiloma akuminata disebabkan oleh infeksi HPV, dan 90% dihubungkan dengan infeksi HPV tipe 6 dan tipe 11. Kondiloma biasanya terjadi setelah 2 – 3 bulan terjadinya infeksi HPV pada daerah anogenital, tetapi tidak semua wanita yang terinfeksi HPV menimbulkan kondiloma pada daerah anogenital. Kondiloma bisa diobati meskipun pada beberapa kasus bisa hilang dengan sendirinya. Angka kekambuhan pada kondiloma cukup tinggi yaitu 30%

#### e. Respiratori Papillomatosis Berulang

Infeksi HPV yang resiko rendah, yaitu tipe 6 dan 11 bisa menyebabkan papillomatosis respiratori yang berulang. Penyakit ini ditandai dengan timbulnya papiloma pada daerah laring. Biasanya timbul pada usia muda. Papillomatosis ini dipercaya sebagai akibat transmisi vertikal dari ibu yang terinfeksi ke bayinya saat melahirkan.

### III. VAKSIN HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV)

Vaksin kanker pada awal perkembangannya dimulai dari lisan tumor sendiri, kemudian berkembang dengan sasaran *tumor associated antigen*, yaitu molekul yang diekspresikan oleh tumor dan tidak oleh sel normal. Selanjutnya digunakan peptida atau DNA sebagai antigen. Antigen DNA biasanya lemah dan untuk memperkuat potensi imunogeniknya dilakukan dengan

berbagai rekayasa. Vaksin dibuat dengan teknologi rekombinan, vaksin berisi VLP (*virus like protein*) yang merupakan hasil cloning dari L1 (*viral capsid gene*) yang mempunyai sifat imunogenik kuat. Dengan diketahuinya infeksi HPV sebagai penyebab kanker serviks, maka terbuka peluang untuk menciptakan vaksin dalam upaya pencegahan kanker serviks. Dalam hal ini dikembangkan 2 jenis vaksin:

1. Vaksin pencegahan untuk memicu kekebalan tubuh humoral agar dapat terlindung dari infeksi HPV.
2. Vaksin Pengobatan untuk menstimulasi kekebalan tubuh seluler agar sel yang terinfeksi HPV dapat dimusnahkan.

Respon imun yang benar pada infeksi HPV memiliki karakteristik yang kuat, bersifat lokal dan selalu dihubungkan dengan pengurangan lesi dan bersifat melindungi terhadap infeksi HPV genotif yang sama. Dalam hal ini, antibodi humoral sangat berperan besar dan antibodi ini adalah suatu *virus neutralising antibody* yang bisa mencegah infeksi HPV dalam percobaan *in vitro* maupun *in vivo*. Kadar serum *neutralising* hanya setelah fase *seroconversion* dan kemudian menurun. Kadar yang rendah ini berhubungan dengan infeksi dari virus HPV yang bersifat intraepitelial dan tidak adanya fase keberadaan virus di darah pada infeksi ini. Selanjutnya protein L1 diekspresikan selama infeksi produktif dari virus HPV dan partikel virus tersebut akan terkumpul pada permukaan sel epitel tanpa ada proses kerusakan sel dan proses radang dan tidak terdeteksi oleh *antigen presenting cell* dan makropag. Oleh karena itu partikel virus dan kapsidnya terdapat dalam kadar yang rendah pada kelenjar limfe dan limpa, di mana kedua organ tersebut adalah organ yang sangat berperan dalam proses kekebalan tubuh. Meskipun dalam kadar yang rendah, antibodi tersebut bersifat protektif terhadap infeksi virus HPV, sehingga

dikembangkan suatu vaksin yang didasarkan pada mekanisme kerja *virus neutralising antibody* terhadap protein kapsid yang bersifat mencegah terhadap infeksi HPV.

*Imunodominant neutralising epitopes* terlokalisasi pada protein kapsid L1, yang kemudian bergabung menjadi suatu kapsid yang kosong atau *virus like particle* yang secara bentuk dan antigenik sangat identik dengan virion aslinya. Kemudian dengan bantuan teknologi yang canggih, dikembangkan suatu HPV L1 VLP subunit vaksin.

### III.1 Respon Imunologi Terhadap Infeksi HPV

Sistem kekebalan tubuh terdiri atas dua bagian besar, yaitu sistem kekebalan humoral dan sistem kekebalan seluler yang keduanya berperan pada respon imunologis terhadap infeksi HPV. Sistem kekebalan humoral banyak diperankan oleh sel B dengan pembentukan imunoglobulin, sedangkan sistem kekebalan seluler banyak diperankan oleh sel T, baik sel T sitotoksik maupun sel T *helper*. Pada sistem kekebalan humoral antigen yang masuk akan berinteraksi dengan antibodi dan selanjutnya akan mengaktivasi sel B menjadi sel plasma yang membentuk antibodi (*immunoglobulin*), proses aktivasi ini dibantu oleh sel T *helper*. Sementara itu, pada sistem kekebalan seluler (*cell mediated immunity*) antigen terlebih dahulu diproses oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) dan tergantung dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC).

Virus sebagai partikel obligat intraseluler dengan menginfeksi sel dan berperan sebagai imunogen yang memberikan efek sitopatik dan nonsitopatik pada sel. Reaksi tubuh melawan imunogen virus adalah dari tanpa pembentukan antibodi sampai dengan respon imun seumur

hidup. Ketika virus memasuki suatu sel, hal ini berarti pengambil alihan terhadap pembentukan dari aparatus sel penjamu. Protein virus diproduksi secara endogen oleh sel yang terinfeksi dan dirusak secara intraseluler menjadi peptida-peptida sekitar sembilan asam amino. Peptida-peptida ini kemudian dihadirkan pada permukaan sel penjamu yang terinfeksi oleh molekul – molekul dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC) yang juga dikenal sebagai *Human Leukocyte Antigen* (HLA).

Kompleks gen MHC ini adalah suatu polimorphic dan merupakan HLA kelas I yang terdapat sekitar 50 alel pada lokus A dan C dan 100 alel B yang berbeda. Molekul HLA kelas I terdiri atas 2 rantai protein, yaitu MHC yang menyandi rantai alfa dan yang sangat berhubungan dengan rantai beta 2 mikroglobulin. Pada bagian atas dari molekul HLA kelas I adalah suatu alur tempat protein virus terikat. Terdapat 3 gambaran penting pada sistem ini, yaitu:

1. Molekul HLA menghadirkan / memberikan peptida asing ke limfosit T yang memiliki kemampuan untuk menghancurkan sel-sel yang terinfeksi virus
2. Dikenalnyan HLA yang mengikat peptida oleh reseptor sel T adalah HLA yang tertentu saja. Peptida asing hanya dapat dikenali jika sel target memiliki molekul HLA yang sama dengan sel T itu sendiri.
3. Peptida yang tepat dihadirkan oleh molekul HLA kelas I adalah spesifik alel saja.

Pada respon kekebalan tubuh seluler yang diperantarai oleh sel T, terdapat 2 kelas utama sel T yaitu CD 8 yang mengekspresikan *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTL) dan CD 4 menghasilkan antibodi dan tidak dapat

mengenali antigen yang dapat larut (*soluble antigen*). *Reseptor sel T* (TCR) dari kedua kelas tersebut berhubungan secara langsung dengan antigen peptida yang dihadirkan oleh molekul HLA pada permukaan sel yang lain. CTL ini berinteraksi dengan HLA kelas I, sedangkan *T helper cell* mengenali antigen yang dihadirkan oleh molekul kelas II. Molekul kelas II MHC diekspresikan pada antigen presenting cell (APC) dari sistem imunologi seperti makrofag dan sel dendrit. Sel T tertentu hanya akan mengenali suatu peptida asing tertentu. Ikatan spesifik pada peptida ini menyebabkan sel T mengalami pengembangan klonal yang cepat, mengalami proliferasi dan membentuk suatu klon dari sel T yang identik dengan spesifitas yang sama untuk masing-masing target antigen. CTLs yang sudah diaktifkan dapat menempel pada sel target selularnya dan menyebabkan lisis dengan cara melepaskan cytotoxin. T sel *helper* yang aktif mensekresi sitokin yang merupakan molekul protein dengan efek perangsangan terhadap sel-sel lain dari sistem kekebalan tubuh.

*Antigen presenting cell* (APC) sangat penting untuk sistem kekebalan yang efektif. APC mengambil alih protein eksogen atau produknya lalu diproses menjadi peptida – peptida dan dipindahkan ke nodus limfa regional yang nantinya akan berinteraksi dengan T helper cell. Antigen yang dihadirkan oleh APC dapat mencapai seribu kali lebih merangsang sistem imun dibandingkan antigen yang asli.

Imunogen yang masuk dalam tubuh akan dilawan oleh tubuh melalui sel NK, T *helper cell*-CD4, T sitotoksik sel-CD 8. Sel T sitotoksik (Ts) sebagai sub bagian limfosit memberikan respons kekebalan tubuh seluler dan humoral. Respon kekebalan tubuh seluler melalui reaksi hipersensitivitas tipe lambat (*delayed type hypersensitivity*) dan sitolitik yaitu aktivasi antigen yang terikat pada MHC

kelas II yang akan merangsang perpindahan CD3 dan 4 dari thymus, selanjutnya terikat pada reseptornya dan CD3 dan 4 tersebut menjadi Th-0 dan Th-1 yang menghasilkan IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$  dan juga diproduksi oleh sel NK. Th-1 memperluas pengaruh reaksi *delayed type hypersensitivity* dengan mengatur peredaran makrofag, limfosit dan neutrofil ke area infeksi. Selain itu, IFN- $\gamma$  akan menstimulasi sel NK untuk berproliferasi dan selanjutnya melepaskan IFN- $\gamma$  yang akan merangsang sel makrofag untuk melepaskan IL-2 lebih banyak lagi. IL-2 akan menstimulasi sel NK untuk memproduksi IFN- $\gamma$  sehingga akan terjadi mekanisme umpan balik antara IL-2 yang dihasilkan oleh makrofag dengan IFN- $\gamma$  dari sel NK yang pada akhirnya mengakibatkan kerusakan dan kematian sel terinfeksi virus. Sel Ts mengontrol keseimbangan respon kekebalan tubuh melalui penekanan fungsi sel Th dan reaksi langsung ke sel B. Sel Ts mengekspresi CD8 dan spesifik untuk epitop antigen spesifik atau untuk petanda idiotipe pada reseptor antigen-antibodi sel B atau Ts di mana sel Ts dan regulasi idiotipenya bekerja sama satu dengan yang lain.

### III.2 Respon kekebalan tubuh pada kanker serviks terhadap pajanan HPV

Secara umum respons *cell mediated immunity* memainkan peran yang penting dalam mengatasi infeksi virus. Tidak terdapat penurunan kejadian lesi yang dihubungkan dengan HPV pada pasien dengan *humoral immunodeficiency*. Hal ini mengidentifikasi bahwa walaupun respons antibodi mungkin memainkan peran, mekanisme *cell mediated immunity* (CMI) penting dalam melawan HPV. Selain itu mekanisme CMI yang penting adalah terdapat infiltrasi seluler menyerupai reaksi hipersensitivitas tipe 4 pada pasien dengan *warts*. Saat respons kekebalan tubuh yang efektif menurun

terjadi peningkatan resiko persisten virus dan perkembangan neoplasma . Faktor lain yang ikut berperan adalah infeksi tidak menyebabkan hal yang berbahaya bagi penjamu sehingga sering diabaikan . Hanya pada stadium akhir dari lesi saat lesi yang lebih besar berkembang, antigen mungkin terlepas dalam melawan infeksi secara aktif. Dengan demikian, kegagalan respons kekebalan tubuh telah diduga sebagai faktor utama dalam perkembangan neoplasia serviks.

Sel Langerhans, suatu *antigen presenting cell* (APC) terdapat pada epitel serviks yang berperan untuk mengambil, memproses dan mentransportasi antigen ke kelenjar getah bening pelvis kemudian menuju ke serviks. Di sini terjadi induksi sel T dan respons CTL melawan HPV secara umum. Peptida antigen protein virus dipresentasikan oleh APC dalam kaitannya dengan HLA kelas II terhadap sel Th dan dengan HLA kelas I terhadap CTL. Dengan demikian, ekspresi HLA kelas I pada sel target penting bagi CTL untuk mengatur dan sekaligus menghancurkannya. Sel Th tipe 1 (Th-1) mensekresi IFN-  $\gamma$ , TNF  $\beta$ , IL-2, yang berperan dalam respons CTL dalam *delayed type hypersensitivity* sel Th tipe 2 mensekresi IL-4, IL-5 dan IL 10 yang penting untuk induksi respons antibodi Ig G dan Ig E.

Sel T yang berasal dari sitokin anti viral IFN-  $\gamma$  bersama dengan antibodi penetral akan mengontrol infeksi virus yang menyebabkan pecahnya sel dengan menghambat pembentukan virus yang menginfeksi sel penjamu sebelum infeksi virion baru dapat diproduksi adalah mekanisme yang paling efektif untuk mengontrol virus yang tidak menyebabkan pecahnya sel. Namun antibodi penetral mungkin juga penting untuk mencegah infeksi dengan melepas virion setelah sel terinfeksi pecah.

Pada prinsipnya HPV adalah virus yang tidak menyebabkan pecahnya sel,

sehingga selama tidak terjadi pecahnya sel penjamu, infeksi ini tidak menyebar. Dengan demikian, CTL akan menjadi mekanisme yang lebih efektif pada pertahanan awal melawan HPV dibandingkan dengan antibodi penetral yang berperan dalam mencegah infeksi ulang. Protein target virus untuk kedua mekanisme tersebut dinyatakan dalam level yang berbeda pada lapisan epitel selama siklus sel normal. CTL akan menargetkan sel yang utuh dari lapisan sel yang *intermediate* di mana terjadi transkripsi dan pembentukan protein virus E1, E2, E5, E6, dan E7 yang ditemukan pada lapisan sel tersebut. Protein kapsid L1 dan L2 adalah target relevan untuk antibodi penetral.

Virion HPV adalah suatu partikel ikosahedral yang terdiri dari kapsid protein yang bersifat tidak beramplop dan *double stranded DNA*. Genomnya kira-kira sepanjang 8000 pasang basa dan mengandung 6 ORFs (*open reading frame*) awal dan 2 ORFs akhir yang mengkode protein HPV (E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1 dan L2)

HPV secara khusus merupakan patogen pada lapisan epitel dengan cara menginfeksi sel-sel parabasal pada permukaan epitel serviks yang secara normal tumbuh ke permukaan dan berdiferensiasi menjadi sel gepeng yang matur. Ketika terjadi infeksi HPV, protein virus awalnya diekspresikan pada lapisan yang lebih bawah dan kemudian terjadilah pembentukan virus. Jika sel-sel yang terinfeksi mencapai lapisan permukaan, maka L1 dan L2 ORFs akan diekspresikan. Protein-protein ini membentuk kapsid virus dan melepaskan virion matur melalui sel-sel yang terkelupas. Infeksi HPV pada serviks biasanya merupakan suatu proses yang bervariasi mulai dari yang jinak sampai ganas.

HPV bersifat patogen murni intraepitelial, di mana tidak menyebabkan

suatu penyebaran virus di darah atau manifestasi ke seluruh tubuh, tidak bersifat merusak sel, infeksi virus dan pembentukannya tidak disertai radang. Tipe dari infeksi kronik ini tidak terjadi kerusakan jaringan dan pengaktifan respons radang. Kemampuan lesi HPV untuk bertahan selama bertahun-tahun adalah sesuai dengan keberadaan HPV sebagai suatu agen infeksi yang secara ilmiah imunogenitasnya rendah. Akan tetapi seperti yang telah dibahas sebelumnya, selalu terdapat sistem kekebalan tubuh dalam membatasi dan memberantas infeksi HPV.

Virus yang patogen lebih rentan dalam netralisasi oleh antibodi yang spesifik yang juga memainkan peran dalam terjadinya infeksi oleh virus melalui antibodi yang tergantung pada sitotoksis seluler. Antibodi HPV dapat berfungsi secara bermakna dan pada kadar tertentu, antibodi tersebut bisa dijadikan marker dari status infeksi dan hal ini sebaiknya selalu dipantau untuk mengetahui perjalanan penyakit. Beberapa penelitian telah menyelidiki hubungan antara serum antibodi melawan protein HPV tipe 16 pada kanker serviks dan didapatkan seropositif yang lebih besar secara bermakna pada pasien dibandingkan dengan kontrol. Telah dilaporkan bahwa seropositif terhadap E7 HPV tipe 16 kemungkinan berhubungan dengan stadium penyakit dan berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk. Terbentuknya kekebalan humoral terhadap HPV dalam hubungannya dalam perjalanan penyakit mengandung pengertian bahwa antibodi yang terbentuk akibat dari pemaparan yang berkepanjangan terhadap antigen dan peningkatan muatan virus. Dalam hal ini sistem kekebalan memainkan peran yang penting dalam menghancurkan sel – sel yang terinfeksi virus walaupun masih tetap ada kemungkinan bahwa antibodi akan melawan langsung capsid protein HPV (terutama L1) yang dapat menetralkan partikel virus dalam

pengecahan dan pengendalian infeksi primer. Sementara itu didapatkan beberapa penelitian yang melaporkan hubungan dari antibodi melawan capsid HPV tipe 16.

*Virus Neutralising antibodies* dapat mencegah infeksi. Pada kadar tertentu, serum spesifik IgG memberikan perlindungan dengan cara mengeksudasi ke permukaan dan mengaktifasi patogen. Pada kasus infeksi HPV, vaksinasi pencegahan yang efektif dibutuhkan untuk membangkitkan antibodi yang spesifik pada epitel serviks yang secara langsung melawan kapsid protein L1 dari HPV ( yang memainkan peran dalam masuknya virus ke sel host). Akan tetapi, jika sel keratin serviks telah mengalami perubahan menjadi keganasan, proses diferensiasi tidak akan terjadi sehingga tidak akan terjadi pengikatan antibodi spesifik pada epitel serviks yang secara langsung melawan capsid antigen. Ekspresi E6 dan E7 secara terus menerus sangat dibutuhkan oleh sel dalam perubahan ke arah keganasan, maka pembangkitan CTLs spesifik secara langsung melawan peptida E6 dan E7 akan menyebabkan penghancuran sel-sel tumor yang terinfeksi virus.

### III.3 Efektifitas Vaksin

Pada penelitian didapatkan bahwa vaksin bivalen HPV 16/18 VLP sangat efektif menurunkan angka kejadian infeksi HPV dan infeksi menetap HPV 16/18 pada individu yang sudah mendapat vaksinasi lengkap HPV ada wanita muda. Efektifitas vaksin juga sangat tinggi pada wanita yang tidak mendapatkan protokol vaksin secara lengkap.

Efektifitas vaksin dihubungkan dengan infeksi menetap HPV 16 dan 18, abnormalitas dari pemeriksaan sel serviks yang dihubungkan dengan infeksi HPV 16 dan 18., dan angka kejadian CIN

yang dihubungkan dengan infeksi HPV 16 dan 18. Vaksin HPV 16/18 VLP ini akan merangsang produksi antibodi yang kadarnya masih lebih tinggi jika dibandingkan dengan kadar antibodi yang dihasilkan oleh tubuh sebagai respons alami dari infeksi virus HPV, respons kekebalan tubuh yang ditimbulkan memiliki daya perlindungan yang lebih lama jika dibandingkan dengan respons kekebalan tubuh yang ditimbulkan oleh infeksi alami HPV.

Vaksin bivalen HPV 16 dan 18 sangat aman dan ditoleransi oleh wanita yang mendapatkan vaksin tersebut. Vaksin HPV ini sangat baik untuk memberikan perlindungan terhadap infeksi HPV pada populasi yang rutin dilakukan pemeriksaan rutin serviks maupun yang tidak rutin melakukan pemeriksaan. Pada negara yang sudah menjalankan program pemeriksaan rutin serviks secara berkala dengan benar, vaksin ini juga memiliki efektifitas yang sangat tinggi terhadap upaya pencegahan abnormalitas dari hasil pemeriksaan sel serviks yang dihubungkan dengan infeksi HPV tipe 16 dan 18. Di Amerika Serikat telah dihitung *preventable unit cost* dari vaksin ini berkisar jutaan dolar tiap tahunnya.

Proteksi NIS 2/3 karena HPV 16 dan 18 pada yang di vaksinasi mencapai 100%, dan proteksi 100% dijumpai sampai 2-4 tahun pengamatan. Pemberian vaksinasi pada populasi, menurunkan kejadian infeksi HPV 16/18 (infeksi HPV persisten berkisar 85-100%). Vaksin bivalen (HPV tipe 16 dan 18) mempunyai proteksi silang terhadap HPV tipe 45 (dengan efektifitas 94%) dan HPV tipe 31 (dengan efektifitas 55%).

### **III.4 Masa Perlindungan**

Data tentang percobaan tentang HPV vaksin ditunjukkan bahwa kadar

antibodi menurun setelah mencapai puncaknya setelah imunisasi dan kemudian menetap (*plateau*), tetapi masih lebih tinggi dibandingkan dengan respons kekebalan tubuh yang timbul pada infeksi alami dari virus HPV dan kadar tersebut menetap pada 48 bulan setelah vaksinasi.

infeksi HPV bisa terjadi berulang setelah beberapa tahun dan resiko mendapat infeksi baru sangat bergantung pada perilaku seksual dari individu tersebut. Oleh karena itu, *natural booster* pada individu yang telah mendapat vaksin dan kemudian mendapat paparan terhadap infeksi virus HPV setelah masa perlindungan vaksin belum bisa dibuktikan. Kadar antibodi kapsid pada infeksi alami dari virus HPV biasanya stabil pada beberapa tahun dan bila diikuti, sebesar 50% dari wanita akan menghasilkan seropositif pada 10 tahun setelah ditemukannya infeksi virus HPV pada daerah cervico genital.

### **III.5 Sasaran dan Waktu pemberian Vaksin**

Vaksin profilaksis akan bekerja efisien bila vaksin tersebut diberikan sebelum individu terpapar infeksi HPV. Vaksin mulai dapat diberikan pada wanita usia 10 tahun. Berdasarkan pustaka vaksin dapat diberikan pada wanita usia 10-26 tahun (rekomendasi FDA-US), penelitian memperlihatkan vaksin dapat diberikan sampai usia 55 tahun. Infeksi HPV yang menyerang organ genitalia biasanya ditularkan melalui hubungan seksual, dan imunisasi diberikan untuk melakukan perlindungan terhadap sejumlah besar penyakit yang dihasilkan oleh infeksi virus tersebut. Selain itu vaksin diberikan pada usia tersebut maka respon kekebalan tubuh yang dihasilkan akan lebih besar dibandingkan bila diberikan setelah pubertas, baik pada wanita maupun pada pria. Vaksinasi pada pria belum

menghasilkan efektifitas yang memuaskan.

### III.6 Sediaan dan Komposisi

Terdapat dua jenis vaksin HPV L1 VLP yang sudah dipasarkan melalui uji klinis, yakni Cervarix dan Gardasil :

a. Cervarix

Adalah jenis vaksin bivalen HPV 16/18 L1 VLP vaksin yang diproduksi oleh Glaxo Smith Kline Biological, Rixensart, Belgium. Pada preparat ini, Protein L1 dari HPV diekspresikan oleh *recombinant baculovirus vector* dan VLP dari kedua tipe ini diproduksi dan kemudian dikombinasikan sehingga menghasilkan suatu vaksin yang sangat merangsang sistem imun. Preparat ini diberikan secara intramuskuler dalam tiga kali pemberian yaitu pada bulan ke 0, kemudian diteruskan bulan ke 1 dan ke 6 masing-masing 0,5 ml

b. Gardasil

Adalah vaksin quadrivalent 40 µg protein HPV 11 L1 HPV ( GARDASIL yang diproduksi oleh Merck) Protein L1 dari VLP HPV tipe 6/11/16/18 diekspresikan lewat suatu rekombinant vektor *Saccharomyces cerevisiae (yeast)*. Tiap 0,5 cc mengandung 20µg protein HPV 6 L1, 40 µgprotein HPV 11 L1, 20 µg protein HPV18 L1. Tiap 0,5 ml mengandung 225 amorph aluminium hidroksiphosphatase sulfat. Formula tersebut juga mengandung sodium borat. Vaksin ini tidak mengandung timerasol dan antibiotika. Vaksin ini seharusnya disimpan pada suhu 20 – 80 C.

### III.7 Dosis dan Cara Pemberian

Vaksin ini diberikan intramuskuler 0,5 cc diulang tiga kali, produk Cervarix diberikan bulan ke 0,1 dan 6 sedangkan Gardasil bulan ke 0, 2

dan 6 (Dianjurkan pemberian tidak melebihi waktu 1 tahun). Pemberian booster (vaksin ulangan), respon antibodi pada pemberian vaksin sampai 42 bulan, untuk menilai efektifitas vaksin diperlukan deteksi respon antibodi. Bila respon antibodi rendah dan tidak mempunyai efek penangkaln maka diperlukan pemberian Booster.

Vaksin profilaksis akan bekerja efisien bila vaksin tersebut diberikan sebelum individu terpapar infeksi HPV. Infeksi HPV yang menyerang organ genitalis biasanya ditularkan melalui hubungan seksual dan, dan imunisasi siberikan untuk melakukan perlindungan terhadap sejumlah besar penyakit yang dihasilkan oleh infeksi virus tersebut. Sebagai target populasi dari imunisasi ini adalah wanita sebelum puber dan usia remaja. Hal ini disebabkan pada usia – usia tersebut dimulainya aktivitas seksual seseorang.

Sebaiknya vaksiniasi secara rutin diberikan untuk wanita umur 11 – 12 dengan dosis pemberian. Serial vaksin bisa dimulai saat wanita tersebut berumur 9 tahun. Selain itu vaksin juga direkomendasikan untuk diberikan pada umur 13 – 26 tahun yang tidak mendapat pengulangan vaksin atau tidak mendapatkan vaksin secara lengkap. Idealnya vaksin diberikan sebelum usia yang rentan kontak dengan HPV yaitu wanita yang akan memasuki usia seksual aktif sehingga wanita yang mendapat vaksinasi tersebut bisa merasakan keuntungan dari pemberian vaksin. Selain itu apabila vaksin siberikan pada usia tersebut, respons kekebalan tubuh yang dihasilkan akan lebih besar dibandingkan bila diberikan setelah pubertas. Vaksin dikocok lebih dahulu sebelum dipakai dan diberikan secara muskuler sebanyak 0,5 dan sebaiknya disuntikkan pada lengan (otot deltoid)

## DAFTAR PUSTAKA

1. Andrijono, 2007. kanker Serviks, Jakarta. subbagian onkologi bagian obstetric dan ginekologi FK UI/RS Cipto Mangunkusumo.
2. Anonymous. 2007 Human Papillomavirus. Diakses dari <http://www.wikipedia.com>
3. Aziz MF. 2005 Vaksin Human papillomavirus ; suatu alternatif dalam pengendalian kanker serviks di masa depan disampaikan dalam Pidato Pengukuhan sebagai Guru Besar Tetap dalam Ilmu Obstetri dan Ginekologi. FKUI.
4. Family Comprehensive Centre. University Of Callifornia. Irvine Orange California. USA.GLOBOCAN 2002 <http://www-dep.iarc.fr>, Last accessed 24 th August 2006.
5. Geahart PT. 2006 Human papilloma virus. Departement Of Obstetric and Gynecology, Pennyslvannia Hospital.
6. Gianni S L, Hanon E, Morris P et al. 2006 Enhanced and memory B cellular imunity using HPV 16 and 18 L1 vlp vaccine formulated with theMPL / aluminium salt combination ( ASO 4 ) compared to alluminium salt only. Glaxo Smith Kline Biological. Belgium.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. 2004 Efficacy of bivalent L1 Virus like particle vaccine in prevention of infection with Human papilloma virus type 16 and type 18 in young women : a randomised controlled trial . Departement of Obstertic and Gynecology And Community Of Family Medicine. Norris Cotton Cancer Centre, Darmouth Medical School, Hanover, USA.
8. Inglis S, Shaw A, Koenig S. 2006 HPV vaccine : commercial research and development. National Institute for Biological Standards And Control Mims Potter Bar. Hert Fordshire. USA.
9. Imam R, Henry S, 2007. Vaksin Human Papilloma Virus dan Eradikasi Kanker Mulut Rahim. subbagian onkologi bagian obstetri dan ginekologi FK Brawijaya/RS Saiful Anwar. Malang
10. Jorma Paavonen, David Jenkins et al, 2007. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women; an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. [www.thalancet.com](http://www.thalancet.com).
11. Kwane A. 2005 Carcinoma Of The Cervix : The role of Human papillomavirus and prospect for primary prevention. University Of Gnana Medical School.
12. Kouttsky LA, Ault KA, Wheeler C M et al, 2002 A controlled trial of a Human papillomavirus Type 16 vaccine. The New York Journal Of Medicine Vol 347: 1645-1650
13. Kalpana devaraj. 2003 Development of HPV vaccine for HPV. Associated head and neck squamous cell carcinoma. Departement of Pathology, Oncology, Obstetric And Gynecology. The John Hopkins Medical Instittion. Baltimore. USA.
14. Koutsky LA and Harper DM. 2006 Current finding from prophylactic HPV vaccine trials. Departement of Epidemiology, School of Public Health. University of Washington. Seattle. USA
15. Kane MA, Sherris J, Coursaget P et al. 2006 HPV vaccine use in developing world. Departement Of Immunization, Vaccine And Biologicals. World Health Organization . Geneva. Switzerland
16. Lynette denny, Hextan Y.S Ngan. 2006 Prevention and Treatment of HPV Associated Disease in the HPV Vaccine Era. International Journal Of Gynecology & Obstetrics vol 94.
17. LL Villa, RLR Costa et all. 2006 Hight sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papilomavirus type 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow - up. British Journal of Cancer . 1459-66

18. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. 2006 Burden and management of non-cancerous HPV-related condition: HPV 6/11 disease.
19. Lowy RD and Schiller JT. 2006 Prophylactic Human papilloma virus vaccines. Laboratory of cellular Oncology Center for Cancer Research, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, Maryland. USA.
20. Lowy DR and Schiller JT. 1998 Papillomavirus and cervical cancer : pathogenesis and vaccine development. Journal Of The National Cancer Institute Monograph No 23; 27-30
21. Moscicki Ab, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. 2006 Updating the natural history of HPV and anogenital cancer.
22. Munoz N, Castellsague X Gonzales AB, Gissmann L. 2006 HPV in the Etiology of human cancer. Institute Catala d'Oncologia. Quai Fulchiron. Lyon. France.
23. Markowitz LE, Dunne FE, Saraiya M, et all. 2007 Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine : Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices ( ACIP ). Departement Of Healt and Human Service Centre for Disease Control and Prevention. Atlanta USA.
24. Mahdavi Ali and Monk BJ. 2005 Vaccine against Human Papillomavirus and cervical cancer: promise and challenges. Division Of Gynecology Oncology Chao Family Comprehensive Centre. University Of Callifornia. Irvine Oreng California. USA.
25. Putra D, Moegni EM. 2006 Lesi prakanker serviks. Buku Acuan Nasional Onkologi. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta ;399-411
26. Smith PG. 2006 Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in develop and developing countries. Vaccine. ;24S3;S3233-41
27. Schwarz TF, Dubin GO, 2006 HPV Vaccine Study Investigation for Adulth Women Glaxo Smith Kline Biologicals. An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well tolerated in women 15-55 years old. Journal of clin Oncol. ASCO Annual Meeting Proceeding Part I;24.
28. Sjamsudin S,2000. Inspeksi Visual dengan aplikasi asam asetat (IVA), Suatu metode alternative skrining kanker serviks. Jakarta: subbagian onkologi bagian obstetric dan ginekologi FK UI/RS Cipto Mangunkusumo.
29. Surya Negara K, Suwiyoga K, Surya IGP, 2002. Human Papillomavirus pada kanker serviks dan Penyakit Menular Seksual, thesis. Lab Obstetri dan Ginekologi FK Unud Denpasar.
30. Schiller JT and Lowy DR. 2000 Papillomavirus like particle vaccine. Journal of The National Cancer Institute Monograph, No;28; 50 – 54
31. Taira A, Neukermans CP, Sanders GD. 2004 Evaluating Human Papillomavirus vaccination programs. Stanford School Of Medicine, Stanford University. Stanford. California. USA
32. Wrigh TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A. 2006 HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. Vaccine;24S3;S3251-61.

