

Human Papilloma Virus Dan Kanker Serviks

Dewi Setiawati¹

¹ Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar

ABSTRAK

Human papillomavirus (HPV) adalah virus yang paling sering dijumpai pada penyakit menular seksual dan diduga berperan dalam proses terjadinya kanker. Terdapat sekitar 130 tipe HPV yang telah berhasil diidentifikasi dan lebih dari 40 tipe HPV dapat menginfeksi area genital laki-laki dan perempuan, mulut, serta tenggorokan. Virus ini terutama ditularkan melalui hubungan seksual. Virus ini terutama ditularkan melalui hubungan seksual termasuk *oral sex*, *anal sex*, dan *hand sex*. Kanker mulut rahim atau disebut juga kanker serviks adalah sejenis kanker yang 99,7% disebabkan oleh *human papilloma virus (HPV)* onkogenik, yang menyerang leher rahim. Di Indonesia hanya 5 persen yang melakukan Penapisan Kanker mulut rahim, sehingga 76,6 persen pasien ketika terdeteksi sudah memasuki Stadium Lanjut. Penapisan dapat dilakukan dengan melakukan tes Pap smear dan Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA).

Vaksinasi HPV merupakan pencegahan primer kanker serviks. *Pap smear* merupakan bagian dari pencegahan sekunder. Pencegahan yang terbaik adalah dengan melakukan vaksinasi dan *pap smear* untuk menjangkau infeksi HPV risiko tinggi lainnya. Vaksinasi HPV diberikan dengan tujuan memberikan perlindungan terhadap infeksi virus HPV terutama yang dapat menyebabkan kanker serviks yaitu HPV tipe 16 dan 18. Vaksinasi diberikan 3 kali pada 0 – 1 – 6 bulan atau 0 – 2 – 6 bulan.

Kata kunci: HPV, kanker mulut rahim.

Human PapillomaVirus (HPV)

Human papillomavirus (HPV) adalah virus yang paling sering dijumpai pada penyakit menular seksual dan diduga berperan dalam proses terjadinya kanker. Terdapat sekitar 130 tipe HPV yang telah berhasil diidentifikasi dan lebih dari 40 tipe HPV dapat menginfeksi area genital laki-laki dan perempuan, mulut, serta tenggoro-

kan. Virus ini terutama ditularkan melalui hubungan seksual. Varian yang sangat berbahaya dari virus ini adalah HPV tipe 16, 18, 45 dan 56.

HPV merupakan virus yang menginfeksi kulit (epidermis) dan membran mukosa manusia, seperti mukosa oral, esofagus, laring, trakea, konjungtiva, genital, dan anus. HPV tidak pernah mengin-



Gambar 1. *Human Papilloma Virus*

feksi mukosa saluran cerna. Virus ini terutama ditularkan melalui hubungan seksual termasuk *oral sex*, *anal sex*, dan *hand sex*. Virus ini juga dapat menular melalui kontak nonseksual seperti transmisi vertikal ibu kepada bayinya (sangat jarang terjadi), penggunaan alat-alat yang telah terkontaminasi seperti handuk, sarung tangan, dan pakaian. Virus menular melalui kontak langsung dengan lesi yang telah terinfeksi. Masa inkubasi HPV 3-4 bulan (bervariasi 1 bulan hingga 2 tahun). HPV membelah berkali-kali bila respon imun rendah, misalnya pada kasus HIV, merokok, hamil, dan malnutrisi. HPV tidak dapat disembuhkan, individu yang terinfeksi akan selalu membawa virus.

Veruka genital umumnya disebabkan oleh HPV tipe 6, 11, 16, 18 dan 31. Veruka genital dapat terlihat pada vulva, vagina, anus atau serviks, seperti di area anus dan penis pada pria. Masa inkubasi dimulai 2 minggu sampai 9 bulan setelah pajanan, namun bisa lebih lama. Veruka ini dapat ber-

bentuk datar atau bulat, besar atau kecil. Veruka genital membentuk seperti kembang kol.

Kanker mulut rahim atau disebut juga kanker serviks adalah sejenis kanker yang 99,7% disebabkan oleh *human papilloma virus* (HPV) onkogenik, yang menyerang leher rahim. Di Indonesia hanya 5 persen yang melakukan Penapisan Kanker mulut rahim, sehingga 76,6 persen pasien ketika terdeteksi sudah memasuki Stadium Lanjut (IIIB ke atas), karena Kanker mulut rahim biasanya tanpa gejala apapun pada stadium awalnya. Penapisan dapat dilakukan dengan melakukan tes Pap smear dan juga Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA). Di negara berkembang, penggunaan secara luas program pengamatan leher rahim mengurangi insiden kanker mulut rahim yang invasif sebesar 50% atau lebih. Kebanyakan penelitian menemukan bahwa infeksi human papillomavirus (HPV) bertanggung jawab untuk semua kasus kanker mulut rahim

Beberapa Penyakit yang ditimbulkan oleh infeksi HPV :

Kanker serviks

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 *Cervical intra-epitelial Neoplasm* (CIN) derajat 1, 2, 3 didasarkan pada derajat kerusakan dari sel epitel pada serviks atau *adenokarsinomain-situ*. 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.

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 intra-epitelial vagina dan 42% dari kanker vulva.

Kanker Anus

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

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%

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.

Terdapat tiga kelompok HPV berdasarkan kemampuannya menginduksi keganasan, yaitu kelompok risiko tinggi, kemungkinan risiko tinggi, dan risiko rendah.

Infeksi HPV tipe onkogenik (risiko tinggi), 70% menyebabkan kanker serviks, serta berhubungan dengan kanker anogenital pada laki-laki dan perempuan, seperti kanker pada penis, vulva, vagina, anal, serta

kanker orofaring.

Infeksi HPV risiko rendah, 90% menyebabkan kutil kelamin dan *recurrent respiratory papillomatosis* (papilloma pada saluran pernapasan).

Faktor-faktor risiko berkembangnya infeksi *HPV* menjadi kanker serviks

1. Pada wanita: usia muda (20-24 tahun), jumlah pasangan, hubungan seksual di usia muda, gaya hidup pasangan, kebiasaan merokok (jumlah rokok yang dikonsumsi), penggunaan kontrasepsi, dan pasangan yang tidak disunat.

Pada laki-laki: usia muda (25-29 tahun), memiliki lebih dari 1 pasangan seksual, dan tidak disunat.

Sebagian besar infeksi HPV awal tidak menimbulkan gejala (asimtomatis), tidak disadari atau subklinis. Infeksi HPV yang asimtomatis biasanya *self-limited*, diperkirakan lebih dari 50% individu yang *sexually-active* paling tidak pernah terinfeksi HPV satu kali selama hidupnya. Infeksi HPV onkogenik yang persisten adalah faktor risiko yang sangat besar dalam berkembangnya menjadi kanker dan prakanker.

Manifestasi klinis bervariasi tergantung tipe virus dan lokasi tubuh yang terinfeksi. Beberapa gejala yang jelas diantaranya kutil (*warts*) pada wajah, lengan, kaki, dada, alat kelamin. Gejala klinis yang timbul akibat kanker serviks antara lain

perdarahan vagina yang tidak normal, yaitu perdarahan ketika berhubungan seksual, pasca-menopause, dan di luar siklus haid, *vaginal discharge* yang berwarna keputihan, seperti nanah dan berbau, serta nyeri pada pinggul.

Kutil kelamin biasanya berwarna merah muda, lunak, permukaannya bervariasi ada yang datar atau meninggi, berjumlah satu atau lebih, dan kadang berbentuk seperti kembang kol (*cauliflower-shaped*).

Lesi pada daerah genitalia perempuan umumnya terdapat pada bagian belakang mulut vagina, kemudian menyebar ke vulva dan akhirnya vagina dan serviks. Lesi ini menimbulkan rasa tidak nyaman akibat gatal.

Papilloma pada saluran pernapasan (HPV tipe 6 dan 11), terutama pada anak-anak, dapat menjadi sangat berbahaya dan menimbulkan gejala seperti *stridor*, serak, dan kesulitan bernapas.

Lesi kulit yang disebabkan oleh infeksi HPV, terutama yang berbentuk seperti kutil dapat didiagnosis secara kasat mata, didukung oleh anamnesis dan pemeriksaan fisik yang menunjang. Metode skrining seperti VIA (*visual inspection with dilute solution of acetic acid*) dan *Pap Smear* (*papanicolaou smear*) dapat dilakukan untuk mendeteksi kelainan sitologi pada sel epitel skuamosa. Tindakan kolposkopi dan biopsi dilakukan jika hasil

skrining menunjukkan kecurigaan ke arah keganasan.

Di Amerika, terdapat pemeriksaan penunjang berupa 4 jenis tes HPV (FDA US). HPV tes ini ditujukan untuk perempuan berusia di atas 30 tahun yang sedang menjalani skrining kanker serviks. Tes HPV ini mendeteksi asam nukleat dari virus (DNA atau RNA) atau protein capsida. Dengan metode tersebut, dapat diidentifikasi kelompok HPV risiko tinggi dan risiko rendah.

Manfaat mendapat Vaksin HPV

Vaksin HPV yang saat ini telah dibuat dan dikembangkan merupakan vaksin kapsid L1 (merupakan imunogenik mayor) HPV tipe 16 dan 18. Vaksinasi HPV merupakan upaya pencegahan primer yang diharapkan akan menurunkan terjadinya infeksi HPV risiko tinggi, menurunkan kejadian karsinogenesis kanker serviks dan pada akhirnya menurunkan kejadian kanker serviks uterus. Infeksi HPV tipe 16 dan 18 ditemukan pada 70-80% penderita kanker serviks, sehingga sejumlah itu pula yang diharapkan dapat menikmati proteksi terhadap kanker serviks uteri. Pemberian vaksin dilaporkan memberi proteksi sebesar 89%, karena vaksin tersebut dilaporkan mempunyai *cross protection* dengan tipe lain. Vaksin yang mengandung vaksin HPV 16 dan 18 disebut sebagai vaksin bivalent, sedang-

kan vaksin HPV tipe 16, 18, 6 dan 11 disebut sebagai vaksin quadrivalent. HPV tipe 6 dan 11 (HPV risiko rendah) bukan karsinogen sehingga bukan penyebab kanker serviks uterus. Vaksin HPV risiko tinggi tipe lainnya belum dikembangkan. Pemberian vaksin pada laki-laki dilaporkan tidak memberikan hasil yang memuaskan. Vaksin yang saat ini akan diaplikasikan adalah vaksin profilaksis bukan vaksin terapeutik. Vaksinasi pada perempuan yang telah terinfeksi HPV tipe 16 dan 18 kurang bahkan mungkin tidak memberi manfaat proteksi, tetapi pemberiannya dilaporkan tidak menimbulkan efek yang merugikan.

Efektifitas Vaksin HPV

Vaksinasi HPV 16-18 bertujuan mencegah infeksi HPV 16 dan 18. Penelitian efektivitas vaksin HPV (penelitian fase 3/FUTURE 1) dilakukan pada 2261 sampel yang diberi vaksin HPV dan sejumlah 2279 diberi placebo. Pada kelompok yang diberikan vaksin tidak dijumpai sampel yang menderita infeksi HPV ataupun NIS, sedangkan pada kelompok yang diberikan placebo ditemukan lesi prakanker dan infeksi HPV sebanyak 40 dari 2279 sampel penelitian.

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 divaksinasi 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%).

Lama masa perlindungan Vaksin HPV

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.

Orang yang diberikan Vaksin HPV

Vaksin profilaksis akan bekerja efisien bila vaksin tersebut diberikan sebelum individu terpapar infeksi HPV. Vaksin mulai dapat diberikan pada wanita usia 10 tahun, yaitu setelah menstruasi. Berdasarkan pustaka vaksin dapat diberikan pada wanita usia 10-26 tahun (rekomendasi FDA-US), penelitian memperlihatkan vaksin dapat diberikan sampai usia 55 tahun. Paling efektif di usia 25 – 45 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. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Harvard Medical School, vaksinasi pada pria belum menghasilkan efektifitas yang memuaskan. Vaksinasi pada ibu hamil tidak dianjurkan, sebaiknya vaksinasi diberikan setelah per-

salinan. Sedangkan pada ibu menyusui vaksinasi belum direkomendasikan. Hipersensitivitas.

Sediaan dan Komposisi Vaksin HPV

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

Cervarix

Vaksin HPV Cervarix : hanya diberikan pada wanita dan hanya untuk mencegah kanker serviks. 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

Gardasil

Vaksin HPV Gardasil : dapat diberikan pada pria dan wanita, fungsinya untuk mencegah kanker serviks, kanker vagina, kanker vulva pada wanita dan kutil genital pada pria dan wanita. 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 20 µg protein HPV 6 L1, 40 µg protein HPV 11 L1, 20 µg protein HPV 18 L1. Tiap 0,5 ml mengandung 225 amorph aluminium hidrosiphosphate sulfat. Formula tersebut juga mengandung sodium borat. Vaksin ini tidak mengandung timerazol dan antibiotika. Vaksin ini seharusnya disimpan pada suhu 20 – 80 C.

Dosis dan Cara Pemberian Vaksin HPV

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 penangkalan 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 diberikan untuk melakukan perlindungan terhadap sejumlah besar penyakit yang dihasilkan oleh infeksi virus tersebut. Seba-

gai 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 diberikan 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).

Reaksi akibat vaksinasi

Gangguan pada lokasi penyuntikan, berupa nyeri, kemerahan, pembengkakan. Kejadian indurasi dan parestesia lokal pada lokasi penyuntikan sangat jarang terjadi.

Gangguan pada sistem saraf, diantaranya nyeri kepala dan pusing.

Gangguan pada sistem pencernaan berupa mual, muntah, diare, dan nyeri perut.

Gangguan pada kulit dan jaringan subkutan berupa gatal, ruam kulit, dan urtikaria.

Gangguan pada sistem otot, rangka dan jaringan ikat diantaranya mialgia dan arthralgia. Gejala infeksi diantaranya demam dan infeksi saluran pernapasan bagian atas (jarang terjadi).

Pingsan bisa terjadi sampai 30 menit sesudah vaksinasi apapun.

Penutup

Kesimpulan

HPV, *Human Papilloma Virus*, bisa menginfeksi laki-laki dan wanita. Masuk ke dalam tubuh manusia melalui hubungan seksual. Beberapa strain HPV menyebabkan penyakit kelamin yang dikenal dengan nama *condyloma accuminata* atau kutil kelamin. Beberapa strain yang lain, terutama tipe 16 dan 18, bersifat onkogenik atau dapat menyebabkan kanker.

Vaksinasi HPV merupakan pencegahan primer kanker serviks uterus (vaksinasi profilaksis HPV 16,18). *Pap smear* merupakan bagian dari pencegahan sekunder. Pencegahan yang terbaik adalah dengan melakukan vaksinasi dan *pap smear* untuk menjangkau infeksi HPV risiko tinggi lainnya). Vaksinasi HPV diberikan dengan tujuan memberikan perlindungan terhadap

infeksi virus HPV terutama yang dapat menyebabkan kanker serviks yaitu HPV tipe 16 dan 18. Vaksinasi diberikan 3 kali pada 0 – 1 – 6 bulan atau 0 – 2 – 6 bulan.

Jenis vaksin Bivalen (16, 18) dan quadrivalen (16, 18, 6, 11). HPV 16 dan HPV 18 merupakan HPV risiko tinggi (karsinogen), sedangkan HPV 6 dan 11 merupakan HPV risiko rendah (non-karsinogen).

Daftar Pustaka

- Rasjidi, Imam. 2010. 1001 Questions and Answer Kanker pada Wanita. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Chen, Rostia dan CancerHelps. 2012. Solusi Cerdas Mencegah dan Mengobati Kanker. Jakarta: AgroMedia Pustaka.
- Rasjidi, Imam dan Sulistiyanto H. 2007. Vaksin *Human Papillomavirus* dan Eradikasi Kanker Mulut Rahim. Jakarta: Sagung Seto.
- Prayitno, Sunyoto. 2014. Buku Lengkap Kesehatan Organ Reproduksi Wanita. Jogjakarta: Saufa.
- Gede Widi Mariada. 2004. Harapan Baru Dalam penanganan Kanker Serviks Yang Terinfeksi Human Papillomavirus Dengan Penggunaan Vaksin. Program Pendidikan Dokter Spe-

- sialis I Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar.
- Crowin, Elizabeth J. 2007. Buku Saku Patofisiologi, Ed.3. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Nurwijaya Hartati, Andrijono, Suheimi. Cegah dan Deteksi Kanker Serviks. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Yogasmara, Erryga dan Lestari, Puji. 2010. Panduan Praktis Hidup Sehat bagi Seluruh Anggota Keluarga. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Izza Kusuawardani, Noer. 2011. Kanker Serviks Vs.Vaksinasi HPV. *Kompasiana*, http://kesehatan.kompasiana.com/medis/2011/11/04/kankerserviks_s-vsvaksinasi-hpv-407490.html, diakses pada tanggal 14 September 2014).
- Andrijono. 2007. Vaksinasi HPV Merupakan Pencegahan Primer Kanker Serviks. *Majalah Kedokteran Indonesia*, Volum: 57, Nomor: 5, http://mki.idionline.org/index.php?uPage=mki.mki_dl&smod=mki&sp=public&key=MTE2LTE0, diakses pada tanggal 13 September 2014).
- Radji, Maksum. 2009. Vaksin Kanker. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. VI, Nomor 3, (<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/article/download/1190/1096> diakses pada tanggal 13 September 2014).
- Berlian R Zahroh S, Kusyogo C. 2010. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, Vol. 11, (<http://ejournal.undip.ac.id/index.php/mkmi/article/download/6161/5214>).