

Kanker Serviks dan Vaksin HPV

Bambang Dwipoyono

Staf Medik Fungsional Ginekologi Onkologi RS. Kanker "Dharmais"

ABSTRAK

Human papilloma virus (HPV) adalah penyebab dari kanker serviks baik secara biologik maupun epidemiologik. *Human papilloma virus* tipe 16 dan 18 bertanggung jawab untuk sekitar 70% kanker pada serviks, vagina dan anus. Meskipun demikian, HPV tidak cukup untuk menimbulkan kanker karena dikenal faktor lain yang disebut ko-faktor yang juga berperan untuk terjadinya kanker.

Partikel HPV dapat dibuat dengan menggunakan kapsid L1 untuk kemudian dieksploitasi menjadi vaksin. Vaksin ini dapat menimbulkan titer antibodi yang tinggi terhadap infeksi HPV, sehingga vaksinasi HPV diharapkan dapat berperan atau memberikan manfaat yang baik untuk program pencegahan kanker serviks.

Kata kunci : vaksin HPV, kanker serviks, prevensi

ABSTRACT

The causal role of human papillomavirus (HPV) in cervical cancer has been firmly established biologically and epidemiologically. HPV 16 and 18 account of about 70% of cancer of the cervix, vagina, and anus. Although HPV is necessary cause of cervical cancer, it is not sufficient cause. There are co-factors that play roles for progression from cervical HPV infection to cancer.

Human papillomavirus-like particles (HPV VLP) can be generated of the major virus capsid L1 and can be exploited to produce HPV L1 VLP vaccines. The vaccines elicit high titres of anti VLP antibodies. Therefore, HPV vaccination might provides an opportunity to affect cervical cancer prevention program.

Key Words : HPV vaccines, cervical cancer, prevention

LATAR BELAKANG

Pada tahun 2002, kejadian kanker serviks baru di dunia diperkirakan sebesar 493.000 dengan kematian sebesar 274.000 kasus. Sekitar 83% dari kasus baru tersebut ditemukan di negara berkembang yang diperkirakan kanker serviksnya mencakup 15% dari seluruh kanker pada perempuan dan risiko terkena kanker serviks sebelum usia 65 tahun adalah sebesar 1,5%. Sedangkan pada negara maju, proporsi kanker serviks adalah 3,6% dari seluruh kanker pada perempuan dan risiko kumulatif (0-64 tahun) adalah 0,8%. Perempuan yang terkena kanker serviks pada umumnya berusia relatif muda (dekade 4-5), oleh karena itu dapat menyebabkan kehilangan tahun kehidupan bagi penderitanya. Yang dkk pada tahun 2000 mendapatkan bahwa kanker serviks merupakan penyebab hilangnya khususnya 2,7 juta tahun kehidupan di seluruh dunia; khusus untuk negara-negara di Afrika, Melanesia, Amerika Latin, Karibia, dan Eropa Timur, penyakit ini memberikan kontribusi terhadap kematian ibu yang cukup besar dibandingkan tuberkulosis, keadaan kematian ibu akibat persalinan, bahkan AIDS.¹

Sebagian besar kasus kanker serviks berjenis karsinoma sel skuamosa, sedangkan jenis

adenokarsinoma lebih jarang ditemukan. Jenis adenokarsinoma sering ditemukan pada penderita berusia lebih muda dan juga jenis adenokarsinoma ditemukan relatif lebih sering di daerah yang kejadian kanker serviksnya rendah. Hal ini diperkirakan karena program deteksi dini /skrining secara sitologik tidak dapat menjangkau lokasi awal terjadinya lesi di kanalis servikalis.²

Infeksi HPV disebut sebagai penyebab kanker serviks. Infeksi virus tersebut dapat terjadi pada mukosa serviks, vagina, vulva, dan anus. Di antara populasi perempuan yang asimtomatik, prevalensi infeksi HPV berkisar antara 2-44% sedangkan prevalensi secara global adalah 10,41%. Terlihat tinggi pada usia muda dan kemudian mulai menurun pada usia pertengahan. Khusus di Asia, akan terjadi penurunan prevalensi infeksi HPV sesuai dengan pertambahan usia.²

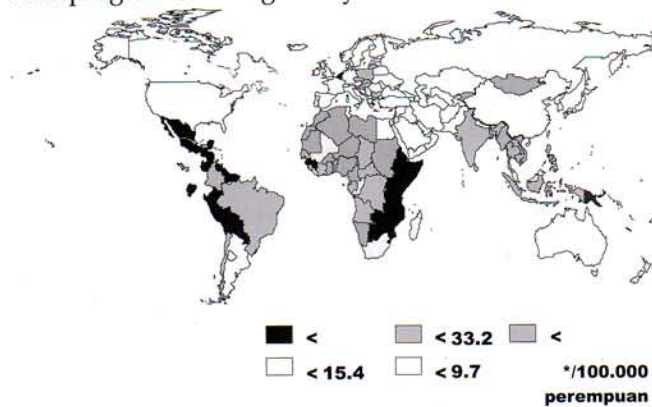
Tanggal 8 Juni 2006, FDA (*Food and Drugs Administration*) Amerika Serikat menyetujui penggunaan vaksin *quadrivalent human papilloma virus* sebagai alat untuk menurunkan beban infeksi HPV dan sekuele yang diakibatkannya, yaitu lesi-lesi pra-kanker, kanker serviks, kanker ano-genital lainnya dan *warts*. Vaksin ini

ALAMAT KORESPONDENSI

dr. Bambang Dwipoyo, Sp. OG, SMF Ginekologi Onkologi Lt. V RS. Kanker "Dharmais"
Jl. Letjen S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420 Telp. 021 5681570 ext.2501
E-mail : bdwipoyono@hotmail.com

direkomendasi untuk diberikan pada anak perempuan usia 11-12 tahun dan memberikan efek proteksi terhadap infeksi HPV yang tipe 6, 11, 16 dan 18.³

Tulisan ini akan membahas hal-hal yang berhubungan dengan proses onkogenesis, reaksi tubuh yang timbul akibat infeksi HPV, vaksin HPV; jenis vaksin, cara kerja, dosis dan cara pemberian, target populasi, atau program skrining lainnya.



Gambar 1. Insidens kanker serviks di dunia

PROSES ONKOGENESIS (MEKANISME HPV KARSINOGENESIS)

Saat ini sudah dikenal lebih kurang 100 tipe HPV yang penomorannya dibuat berdasarkan urutan ditemukannya. Partikel HPV terdiri dari sekitar 8000 pasang molekul DNA yang membentuk lingkaran dan terbungkus oleh protein yang terdiri dari 2 molekul (L1 dan L2). Terdapat gen-gen yang mempunyai kapasitas mengkode protein-protein, termasuk diantaranya 6 protein awal (E1, E2, E4-E7) yang sangat diperlukan pada proses replikasi virus DNA dan pembentukan partikel virus pada sel-sel yang terinfeksi olehnya.⁴

Human papilloma virus sangat mudah beradaptasi pada jaringan pejamu seperti sel epitel atau mukosa yang masih berdiferensiasi; hal itu terjadi karena menggunakan mesin selular yang ada pada sel-sel pejamu untuk kepentingannya. Siklus virus bermula ketika partikel virus mencapai lapisan basal epitel, untuk berikatan dan kemudian memasuki sel melalui celah luka (mikro trauma) yang bisa terjadi setelah melakukan hubungan seksual. Proses replikasi yang terjadi di dalam epitel dapat dibagi menjadi dua bagian. Pertama, terjadi replikasi dalam jumlah yang rendah yang mencapai 100, kondisi ini dipertahankan untuk beberapa periode waktu di dalam sel-sel yang terinfeksi, sel-sel yang berkompeten. Protein virus E1 dan E2 mempunyai peran penting untuk proses diatas. Kondisi persisten ini dipertahankan oleh sistem imun pada status tersebut. Kedua, setelah lapisan basal didorong menjadi lapisan suprabasal, sel akan kehilangan kemampuan untuk membelah diri dan masuk ke program diferensiasi. Virus ini akan bereplikasi di dalam kompartemen dan dilepas ke sekelilingnya akibat konsekuensi perubahan alamiah pada lapisan superfisial.⁵ Molekul-molekul yang penting pada proses replikasi adalah protein virus

E6 dan E7 yang akan berinteraksi dengan sejumlah protein-protein selular lainnya. Hasil interaksi ini akan menginduksi proses proliferasi, imortalisasi, dan transformasi ke arah keganasan. Interaksi yang sudah dikenal adalah interaksi antara protein E6-E7 dengan pRB dan p53 terhadap kontrol proses siklus sel. Ikatan E7 dengan pRB akan mengaktifkan yang akan merangsang ekspresi protein yang penting untuk replikasi DNA. Fase-S yang tidak terjadwal akan mendorong terjadinya proses apoptosis akibat aksi p53, Pada sel-sel yang terinfeksi, proses tersebut akan dihambat oleh protein E6 yang mempunyai target mendegradasi p53. Sebagai konsekuensinya, kontrol siklus sel yang dependen akan hilang dan diferensiasi keratinosit akan terhambat. Aktifitas E6 and E7 virus yang terus menerus akan mendorong terjadinya peningkatan instabilitas genomik, akumulasi mutasi onkogen, kehilangan kontrol pertumbuhan sel, dan akhirnya memicu terjadinya kanker. Selama proses perkembangan tumor, genom virus akan berintegrasi pada kromosom pejamu, dengan protein E6/E7 yang menetap melalui mRNA akibat dipengaruhinya struktur kromatin atau hilangnya regulasi negatif dari proses transkripsi.⁴

Infeksi HPV (dengan atau tanpa kelainan pada serviks) cenderung akan menghilang. Proses akuisisi HPV atau *clearence* adalah proses yang dinamis dan berlawanan. Ditemukannya kembali HPV mungkin disebabkan akibat adanya reinfeksi atau dikenal sebagai fase laten. Persistensi HPV didefinisikan sebagai ditemukannya kembali HPV dari tipe yang sama 2 kali atau lebih didalam interval waktu pengamatan. Kirakira 90% HPV akan hilang dalam 2 tahun pengamatan. HPV tipe 16 dapat bertahan lebih lama dibandingkan tipe lain, namun hal ini tidak berhubungan langsung dengan proses karsinogenesis.⁶

Sampai saat ini belum diketahui secara pasti mengapa infeksi HPV dapat menjadi penyebab proses keganasan di daerah serviks, yaitu di zona transformasi. Zona transformasi pada serviks merupakan daerah pertemuan dari epitel yang berbeda, yang secara bertahap akan digantikan oleh lapisan lain (metaplasia) proses transformasi yang disebut sebagai metaplasia. Pada serviks akan terjadi perubahan epitel kolumnar menjadi epitel skuamosa, suatu kondisi aktif yang terjadi pada usia pubertas.

PERAN KO-FAKTOR PADA KANKER SERVIKS

Meskipun terinfeksi HPV, tidak semua perempuan akan menderita kanker serviks dikemudian hari. Sejumlah ko-faktor yang sudah dikenal dan berperan pada proses tersebut dapat dibagi ke dalam 3 kelompok yaitu 1). Ko-faktor yang bersifat eksogen atau lingkungan; termasuk kontrasepsi, merokok, paritas dan adanya ko-infeksi penyakit PHS, 2). Ko-faktor virus; virus dengan spesifikasi tertentu, ko-infeksi tipe HPV lain, varian HPV, *viral load* dan integrasi dari virus, 3). Ko-faktor dari pejamu; hormon endogen, faktor genetika, dan faktor lain yang berkaitan dengan respons imun.

Hubungan antara tingginya paritas dengan kanker serviks mungkin akibat menurunnya kemampuan serviks dalam mempertahankan zona transformasi pada ektoserviks terhadap infeksi HPV selain kemungkinan faktor hormonal yang juga dapat berperan. Efek merokok diperkirakan dapat menurunkan respons imunologik serviks akibat metabolisme hormon perempuan dan efek kerusakan langsung genetik akibat karsinogenesis, yang dijumpai dalam rokok. Hipotesis yang terkait dengan kontrasepsi hormonal dan kanker serviks dibangun berdasarkan pemahaman bahwa kontrasepsi hormonal yang berisi estrogen dan progestagen dapat meningkatkan ekspresi gen HPV pada serviks melalui reseptor progesteron dan elemen hormonal yang terdapat pada *genome* virus.⁴

REAKSI IMUNITAS PADA INFEKSI HPV

Status imunitas pejamu adalah gabungan dari sistem imun inat dan adaptif yang kompleks. Sistem inat terjadi akibat respons terhadap virus patogen yang nonspesifik, yang adaptif sangat spesifik karena ditemukan adanya sel memori.

Sistem imun inat tidak terjadi karena pelepasan partikel HPV melalui proses deskumasi yang dapat menyebabkan reaksi inflamasi yang diperlukan untuk mengaktifasi sistem imun inat. Sistem imun inat penting untuk mengeliminasi antigen sebelum terbentuk sel memori pada sistem imun. Diawal observasi, peran CD4 berperan dalam perkembangan penyakit ini. Penelitian pada pasien HIV dengan HPV persisten dan berkembang menjadi HSIL didapatkan kadar CD4 nya normal, sehingga faktor imunologik lain mungkin dapat juga berperan. Hasil lain adalah didaparkannya repons CD4 yang tidak adekuat terhadap E6 pada kasus kanker serviks dan kasus displasia yang kambuh setelah menjalani pengobatan. Akhir-akhir ini sudah mulai dipikirkan untuk membuat vaksin terapi terhadap HPV dengan CMI terhadap E6/7 sebagai target. Peran CMI terhadap HPV ditujukan pada kelompok perempuan dengan hasil pemeriksaan sitologik normal akan tetapi HPVnya persisten. Diperkirakan sistem imun mencegah terjadinya integrasi atau paling tidak progresifitas. Peran Th1/2 sebagai imunoregulator berperan dalam memproduksi IFN gamma, mempromosi respons CMI (Th1), sedangkan Th2 memproduksi IL-4, IL-5 dan IL-13. Peran Th1 terlihat pada kemampuan tubuh untuk mengkontrol HPV.⁶

WAKSIN HPV DAN PERAN WAKSIN HPV

Vaksin secara umum merupakan usaha untuk mencegah penyakit-penyakit infeksi secara murah dan efektif. Ditinjau dari kegunaannya vaksin untuk mencegah dan untuk terapi. Vaksin yang berguna untuk mencegah dan diberikan untuk individu yang sehat dan bertujuan memproteksi terhadap penyebab penyakit tersebut. Guna mendapatkan hasil yang baik, vaksinasi harus mencakup semua populasi target. Vaksin yang berguna untuk terapi ditujukan untuk individu yang sudah terinfeksi.

Karakteristik respons imunitas terhadap infeksi HPV pada genitalia adalah terjadinya imunitas sel-lokal yang termediasi (CMI, *cell-mediated immunity*), hal itu terlihat dengan terjadinya regresi dari lesi dan proteksi terhadap infeksi HPV tipe yang sama. Imunitas humoral yang terjadi pada individu yang terinfeksi diakibatkan oleh protein kapsid L1 yang terdapat pada permukaan luar partikel virus. Antibodi ini dapat ditemukan pada serum penderita dan bersifat menetralkan virus, selain itu ada juga antibodi monoklonal yang spesifik baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Walaupun kadar antibodi tersebut rendah akan tetapi dapat menetralkan infeksi HPV yang terjadi secara alami, hal ini mungkin disebabkan tidak adanya keadaan viremia selain siklus infeksi terjadi *intra* epitelial.⁷ Protein L1 yang diekspresikan selama infeksi virus papiloma juga partikel virus sendiri dibuat pada sel-sel permukaan epitel yang terinfeksi dimana pada daerah tersebut tidak ditemukan adanya sitolisis, inflamasi, *antigen presenting cells* (APC) dan *makrofag*. Akibatnya hanya sedikit kapsid protein dapat ditemukan pada kelenjar limfa dan juga limpa sebagai organ yang memulai respons antibodi. Lesi penyakit tidak ditemukan pada hewan percobaan yang mempunyai antibodi terhadap kapsid protein L1 HPV walaupun terpapar dengan bahan infeksius.

HPV 16/18 diperkirakan bertanggung jawab terhadap 70% kejadian kanker serviks di dunia, meskipun fraksi tipe 16/18 berbeda untuk setiap negara. Untuk negara maju infeksi HPV 16/18 sekitar 72-77% dan negara berkembang sekitar 65-72%. Sekitar 41-67% lesi derajat tinggi (HSIL), 16-32% lesi derajat rendah (LSIL) dan 6-27% kasus dengan ASCUS terkait dengan infeksi HPV tipe 16/18. Sedangkan tipe 31, 33, 35, 45, 52 dan 58 berhubungan dengan 20% tambahan kanker serviks. Vaksin HPV yang saat ini ditemukan tidak dapat memproteksi terhadap semua tipe onkogenik HPV dan tidak bertujuan mengobati kelainan yang sudah terjadi. *Human papillomavirus virus-like particles* (HPV VLP) dapat dihasilkan dengan melakukan sintesa dan dibuat secara *in vitro* dengan menggunakan protein kapsid virus L1, yang secara morfologis and antigenik identik dengan virion virus asli: sehingga dengan menggunakan kemampuan teknologi ini dapat diproduksi vaksin HPV. Vaksin akan menimbulkan titer antibodi terhadap anti L1 VLP 10 kali pada 48 bulan. Asumsi saat ini efek proteksi yang ditimbulkan oleh vaksin tersebut adalah melalui netralisasi oleh *immunoglobulin G* (IgG). Saat ini terdapat 2 (dua) vaksin yang sudah dikembangkan secara komersial, yaitu *Cervarix*TM adalah vaksin *bivalen* HPV-16/18 yang dikembangkan oleh *GlaxoSmithKline*. Dalam melakukan preparasinya protein L1 dari tiap tipe HPV di ekpresikan melalui sebuah vektor, VLP dari tiap tipe HPV diproduksi terpisah untuk kemudian dilakukan penggabungan. Cara pemberian dengan melakukan penyuntikan IM pada bulan ke 0, 1 dan 6 sebanyak 0,5 ml. *Gardasil*[®] adalah vaksin kuadrivalen L1 HPV-16/18/6/11 yang dikembangkan oleh *Merck and Co.Inc*. Protein L1 dari tiap-tiap tipe HPV diekspresikan melalui sebuah vektor sehingga dihasilkan VLP. Pemberian dengan melakukan penyuntikan IM dengan dosis

0,5 ml sesuai protokol pada bulan 0, 2 dan 6.⁷

Beberapa pertanyaan yang harus dijawab sebelum melakukan implementasi vaksin antara lain: 1). Lama proteksi adalah suatu hal yang sangat penting pada proses implementasi sebuah vaksin terhadap penyakit tertentu, 2). Apakah diperlukan *booster* untuk memperpanjang efektifitasnya, 3). Apakah vaksinasi dapat menghilangkan program prevensi lainnya, dan 4). Apakah vaksin ini dapat memproteksi untuk HPV tipe lainnya.

Sampai saat ini masih diperlukan pemantauan terhadap berapa lama proteksi oleh vaksin VLP HPV L1 dapat bertahan. Penelitian saat ini mendapatkan proteksi terhadap persisten HPV 16 sebesar 94% (95% CI 88-89) setelah 3,5 tahun vaksinasi, sedangkan untuk 17,4 bulan nilai proteksinya 100%. Penelitian lain mendapatkan nilai proteksinya 94,3% (95% CI 63,2-99,9) setelah 4,5 tahun vaksinasi. Selain itu didapatkan titer antibodi yang stabil, sehingga dapat disimpulkan agaknya kemampuan proteksinya cukup lama.⁸ Pada penelitian hewan percobaan didapatkan bahwa proteksi oleh VLP L1 bersifat homogen, artinya hanya untuk jenis HPV yang sama dan tidak untuk jenis (tipe) HPV yang lainnya. Ini berarti antibodi yang terbentuk sangatlah spesifik. Tetapi penelitian mendapatkan HPV 16, 18 mempunyai genotipe yang hampir sama (identik > 85% sekuens) terhadap HPV 31, 45, sehingga terlihat adanya *cross-neutralization*.

Vaksin untuk HPV 16 dan 18 memberikan proteksi 94% (95% CI 63,9-99,9) terhadap HPV tipe 45 dan 54% (95% CI 11,5-77,7) terhadap HPV tipe 31, tetapi tidak terhadap HPV tipe 33, 52, dan 588. Saat ini diasumsikan bahwa mekanisme proteksi ditimbulkan akibat VLP adalah tingginya titer antibodi yang diinduksi oleh vaksin tersebut. Hal tersebut terbukti pada penelitian pada binatang percobaan maupun secara klinis. Adanya antibodi di dalam serum yang dapat dibuktikan secara ELISA *enzyme-linked immunoabsorbent assay*, dimana antibodi tersebut akan membungkus virion sehingga mencegah ikatannya dengan permukaan sel. Selain itu akan terjadi mekanisme netralisasi terhadap virion yang karena sesuatu hal dapat berikatan pada sel-sel tersebut. Peran imunitas IgG juga lebih nyata dengan ditemukannya IgG pada lesi-lesi mikro akibat kontak seksual. Peran IgA lokal pada mukosa agaknya tidak berperan pada proses imunitas akibat infeksi HPV.⁷

WAKSINASI DAN TES PAP

Isu pemberian vaksin dan atau Tes Pap dilakukan untuk menurunkan kejadian kanker serviks. Akan tetapi terdapat perbedaan mendasar dari keduanya, dimana vaksinasi yang bersifat preventif dilakukan sebelum terpapar virus papiloma sebagai pencegahan primer. Sedangkan tes Pap dilakukan setelah adanya paparan terhadap virus tersebut, bertujuan untuk menemukan dalam lesi pra-kanker, atau pencegahan sekunder. Pencegahan sekunder dapat dilakukan karena dalam proses onkogenesis kanker serviks mengenal adanya

lesi pra-kanker sebelum menjadi kanker invasif, dan diperlukan waktu 2-3 dekade dimulai dari infeksi virus papiloma yang kemudian menjadi lesi prakanker/kanker serviks invasif.

Tes Pap telah menurunkan kejadian kanker serviks pada negara-negara barat yang telah melaksanakan program pencegahan sekunder, walaupun hal tersebut belum dibuktikan secara langsung dengan melakukan *randomized clinical trial*. Penelitian yang dilakukan pada negara-negara Nordic, dengan melakukan aplikasi tes Pap sebagai program prevensi kanker serviks sekunder secara luas mendapatkan penurunan kejadian kanker serviks dan sekaligus menyebabkan rendahnya kematian yang diakibatkannya. Hasil kurang lebih sama juga ditemukan pada negara Finlandia, Sweden, Denmark dan Islandia. Dari sudut pandang klinis, sitologi serviks secara relatif tidak sensitif untuk mendeteksi lesi pra-kanker/kanker dan harus diulang untuk mendapatkan memperoleh efektifitas program. Dari hasil penelitian meta analisa, untuk lesi-lesi menengah-berat, median sensitivitas rata-rata 51% (30-78%) dan 53% untuk kelompok ASCUS. Mungkin penyebabnya adalah *nature* dalam melakukan penilaian (interpretasi) sitologik, sehingga untuk meningkatkan sensitifitas mungkin sebaiknya melaporkan adanya keadaan *borderline* atau *uncertain* untuk kemudian dilakukan kolposkopi. Akan tetapi hal ini berpotensi untuk terjadi pengobatan yang tidak perlu. Kesuksesan metoda ini juga disumbang oleh progresivitas penyakit yang berjalan lambat, diperlukan waktu 2-15 tahun untuk terjadinya lesi pra-kanker sejak adanya infeksi HPV dan lebih dari 10 tahun dari lesi pra-kanker untuk menjadi kanker.

Pada dekade terakhir, didapatkan 2 kemajuan teknologik yang dapat dikedepankan. Pertama, sitologi berbasis cairan *Liquid-based cytology*, dimana sel-sel yang sudah diambil dimasukkan ke dalam media dan kemudian akan dilakukan aspirasi sel-sel tersebut melalui filter untuk kemudian dilakukan perwarnaan pada kaca objek. Perbedaan dengan teknik biasa adalah 1). Sel-sel akan tersapu homogen dan merata di atas kaca objek, 2). Cairan residu media dapat digunakan untuk melakukan evaluasi, misalnya HPV tanpa memerlukan spesimen baru. Teknik ini oleh sebagian orang dipercaya mempunyai sensitifitas yang lebih dibandingkan sitologi yang konvensional. Kedua, teknologi otomatisasi dengan berbasis komputer dimana sudah mempunyai algoritme untuk pengenalan daerah-daerah sel yang abnormal untuk kemudian dilakukan pembacaan. Oleh karenanya otomatisasi dapat meningkatkan efisiensi dan mungkin dapat meningkatkan akurasi diagnostik. Pendekatan sitologik masih tetap dilakukan meskipun ada pendapat untuk menggantikannya dengan tes terhadap HPV.⁹

Pada negara berkembang, kematian yang diakibatkan oleh kanker serviks tidaklah sedikit. Apalagi jika pada negara-negara tersebut belum mempunyai program prevensi yang mencakup seluruh penduduknya. Deteksi dini dengan menggunakan sitologik memerlukan dana yang cukup besar. Selain itu ada beberapa hal lain yang menjadi pertimbangan

dalam melakukan program deteksi dini berbasis sitologik, adalah 1). Adanya limitasi dari sensitifitas metoda ini dan untuk meningkatkannya diperlukan ulangan dalam satu, dua atau tiga tahunan, 2). Pembacaan tes pap terkendala dengan pembacaan dan interpretasinya, 3). Diperlukan laboratorium yang baik, walaupun saat ini sudah dapat dilakukan otomatisasi, 4). Secara keseluruhan dapat dikatakan memerlukan dana yang besar secara *cost-effective* untuk program prevensi.

Beberapa ulasan dan komentar sehubungan dengan potensial problem yang dapat mempengaruhi penerimaan vaksinasi HPV, antara lain isu tentang usia target khususnya usia dewasa yang dikaitkan dengan pencegahan infeksi yang ditransmisikan melalui hubungan seksual. Hal lain adalah jika akan melakukan program imunisasi maka harga vaksin, suplai, penyimpanan vaksin, diperlukan adanya *booster*, infra struktur sistim kesehatan yang efisien harus mendapat perhatian yang cukup. Untuk memberikan hasil profilaksi yang baik maka pemberian vaksin sebaiknya diberikan sebelum terpapar terhadap virus tersebut. Infeksi HPV pada genitalia terjadi melalui transmisi seksual, sehingga proteksi dengan imunisasi dilakukan sebelum terjadi aktivitas seksual, artinya populasi target dari imunisasi adalah anak gadis prapubertal dan dewasa muda. Repons imunologi yang diakibatkan proses vaksinasi lebih besar pada pra pubertal dibandingkan post pubertal baik untuk laki-laki maupun perempuan. Secara umum target imunisasi pada orang dewasa tidak mudah. Terdapat perbedaan kultural dan sosial antar negara dan komunitas yang secara bermakna dapat mempengaruhi daya penerimaan program vaksinasi terhadap infeksi HPV jika mentargetkan orang dewasa. Oleh karena itu program skrining dengan

didasarkan oleh sitologik, khususnya lesi-lesi berderajat rendah memerlukan perhatian dengan baik. Lesi-lesi tersebut sebagian besar akan regresi tanpa memerlukan intervensi. Untuk negara berkembang mungkin perlu dipertimbangkan dengan berbagai intervensi terutama harga, teknik pemberian atau mengkorporasi pada vaksin-vaksin yang sudah ada.

KEPUSTAKAAN

1. Parkin DM, Bray F. The burden of the HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24S3:S3/11-S3/25
2. International Agency for Research on Cancer. Handbook of Cancer Prevention, vol 9. Cervix Cancer Screening. Lyon:IARC Press 2004
3. Quadrivalent Human Papilloma Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). March 12, 2007
4. Mu'5foz N, Castellsagué'e9 X, Gonzá'e1lez AB de, Gissman L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/1-S3/10
5. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005; 32 (Suppl 1): S7-S15
6. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24S: S3/42-S3/51
7. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines; Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/106-S3/113
8. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer (review). *Nature* 2006; 6: 753-763
9. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievement and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006; 24S: S3/63-S3/70