

# Risiko Lesi Intraepitel Skuamosa Serviks Derajat Tinggi pada Penderita Terinfeksi Virus *Human Papiloma* 16 dan 18

I.G.N. Darmaja\*, K. Suwiyoga\*, I.G.A. Artha\*\*

\*Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Sanglah Denpasar

\*\*Bagian / SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Sanglah Denpasar

## ABSTRAK

**Tujuan** : Mengetahui peranan infeksi Virus *Human Papilloma* (VHP) 16 dan 18 sebagai faktor risiko terjadinya lesi intraepitel (LIS) derajat tinggi.

**Subyek dan cara kerja** : Penelitian kasus-kontrol, 31 sampel LIS derajat tinggi dan 31 sampel kelompok kontrol. Penelitian dilakukan di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi FK Unud/RS Sanglah Denpasar. Dilakukan *scraping* dengan *cytobrush* di daerah endo dan ektoserviks; selanjutnya dilakukan pemeriksaan PCR di unit Riset Biomedik RSU Mataram.

**Hasil** : Kejadian infeksi VHP tipe 16,18 pada LIS derajat tinggi adalah 22 kasus (71%), pada kontrol 10 kasus (32,3%). infeksi VHP tipe 16 pada LIS derajat tinggi adalah 16 kasus (51,6%), pada kontrol 7 kasus (22,6%). infeksi VHP tipe 18 pada LIS derajat tinggi adalah 17 kasus (54,8%), dan pada kontrol 6 kasus (19,4%). Infeksi VHP tipe 16,18 meningkatkan risiko LIS derajat tinggi 7 kali dibanding yang tidak terinfeksi RO 7 (IK 95%: 1,16-42,15),  $x^2=7,5$  ,  $p=0,04$ . Infeksi VHP tipe 16 meningkatkan risiko LIS derajat tinggi 5,5 kali dibanding tidak terinfeksi RO 5,5 (IK 95%: 1,003-30,15),  $x^2=4,9$  ,  $p=0,02$ . Infeksi VHP tipe 18 meningkatkan risiko LIS derajat tinggi 6,5 kali dibanding yang tidak terinfeksi RO 6,5 (IK 95%: 1,09-38,68),  $x^2=6,7$  ,  $p=0,007$ . Sekitar 63% dan 67% LIS derajat tinggi dapat dicegah bila infeksi VHP tipe 16, VHP tipe 18 dapat dihilangkan.

**Kesimpulan** : Risiko terjadinya LIS derajat tinggi pada penderita dengan infeksi VHP tipe 16,18 sebesar 7 kali, pada infeksi VHP tipe 16 adalah 5,5 kali, sedang pada infeksi VHP tipe 18 adalah 6,5 kali dibandingkan yang tidak terinfeksi. Penelitian ini memperlihatkan proporsi infeksi VHP 18 yang tinggi.

**Kata kunci** : VHP tipe 16 dan 18, faktor risiko, LIS derajat tinggi.

## PENDAHULUAN

Lesi intraepitel skuamosa (LIS) serviks merupakan gangguan diferensiasi sel pada lapisan skuamosa serviks. Kriteria diagnostik LIS berdasarkan imaturitas seluler, disorganisasi seluler, abnormalitas inti sel, dan peningkatan aktifitas mitosis sel. Jika mitosis dan sel-sel imatur hanya pada sepertiga bawah lapisan epitel dikenal sebagai LIS derajat rendah, jika meliputi seluruh lapisan epitel disebut dengan LIS

derajat tinggi.<sup>(1)</sup> Karsinoma serviks yang merupakan tingkat perkembangan lanjut dari LIS insidennya cukup tinggi, baik di negara sedang berkembang maupun negara maju. Sekitar 500.000 kasus baru ditemukan setiap tahun di seluruh dunia dan hampir 77% di antaranya terjadi di negara sedang berkembang.<sup>(2)</sup> Data WHO menyebutkan kira-kira 230.000 wanita meninggal karena karsinoma serviks setiap tahunnya, 190.000 di antaranya terjadi di negara sedang berkembang.<sup>(3)</sup>

Studi epidemiologi menunjukkan beberapa faktor risiko LIS, seperti usia saat hubungan seksual pertama kali, usia saat kehamilan pertama, jumlah pasangan seksual, merokok, kontrasepsi oral, paritas, sosial ekonomi, infeksi virus herpes simpleks tipe 2 dan infeksi virus human papiloma (VHP). VHP tipe risiko onkogenik tinggi dideteksi pada 90-95% lesi prakanker dan karsinoma serviks.<sup>(4)</sup> Di seluruh dunia VHP 16 merupakan tipe yang paling sering ditemukan yaitu 51,5%<sup>(5)</sup>, sedangkan Kjellberg L mendapatkan VHP 16 pada NIS 2 dan 3 sebanyak 44 %, VHP 18 sebanyak 9%.<sup>(6)</sup> Marrazzo mendapatkan 41% VHP 16 atau 18 pada NIS 2 dan 3.<sup>(7)</sup> Di Indonesia yang terbanyak adalah VHP 18 yaitu 50%.<sup>(5,8,9)</sup>

## BAHAN DAN CARA KERJA

Rancangan penelitian ini adalah studi kasus kontrol. Sebagai kasus adalah 31 penderita LIS derajat tinggi yang dibuktikan dengan pemeriksaan sitologi dan kontrol adalah 31 orang normal yang juga dibuktikan dengan pemeriksaan sitologi; parameter lain disamakan sehingga hanya faktor risiko VHP yang belum diketahui. Pada penderita yang memenuhi kriteria kasus dan kontrol kemudian diambil sediaan dari ekto dan endoserviks dengan *cytobrush*, dimasukkan ke tabung *microcentrifuge* yang telah diisi NaCl 0,9% untuk pemeriksaan PCR. Selanjutnya bahan untuk pemeriksaan PCR dikirim ke lab/unit riset Biomedik RSUD Mataram untuk pemeriksaan VHP 16 dan 18. Pasien diwawancarai mengenai umur, umur kontak seks pertama kali, jumlah pasangan seks, paritas, perokok, suami perokok, pernah memakai kontrasepsi oral lebih dari 6 tahun. Data dicatat dalam formulir khusus kemudian ditabulasi dan diolah dengan komputer SPSS 10.0, dengan menghitung proporsi infeksi VHP tipe 16 dan 18 pada penderita LIS derajat tinggi, menghitung rasio *odds* (RO) dan menghitung *population attributable risk* (PAR) dan juga dilakukan uji  $\chi^2$  McNemar untuk sampel yang berpasangan.

## HASIL DAN DISKUSI

Telah dilakukan pemeriksaan DNA VHP dengan teknik PCR dari bulan Februari 2002 hingga bulan Desember 2003 pada 62 sampel dengan rincian 31 kasus LIS derajat tinggi dan 31 kontrol normal.

### Karakteristik dan komparabilitas sampel

Dari 31 kasus umur termuda 27 tahun dan tertua 60 tahun, sedangkan dari 31 kontrol umur termuda 28 tahun dan tertua berumur 59 tahun. Paritas pada penelitian ini bervariasi dari nullipara hingga paritas 6 dengan paritas 2 paling banyak yaitu 10 (32,1%) pada kasus dan 11 (35,5%) pada kontrol. Umur termuda saat kawin pertama baik pada kasus dan kontrol adalah 15 tahun.

Sudah diketahui bahwa faktor penyebab LIS dan karsinoma serviks bersifat multifaktorial, oleh karena itu pengaruh beberapa variabel pengganggu harus dihilangkan, jadi dikontrol *by design*. Di samping upaya eksklusi dan *matching* beberapa variabel juga dilakukan kontrol saat analisis uji statistik. Uji *Chi square* pada  $p < 0,05$ , tidak mendapatkan perbedaan bermakna antara kasus dan kontrol dalam hal umur ( $p=0,740$ ), paritas ( $p=0,554$ ), umur saat kawin ( $p=1,000$ ).

**Tabel 1. Perbandingan beberapa variabel pengganggu antara kasus dan kontrol**

Variabel	Kasus	Kontrol	P
Umur:			
< 35 tahun	6 (19,4%)	5 (16,1%)	0,740
≥ 35 tahun	25 (80,6%)	26 (83,9%)	
Paritas:			
< 5	29 (93,5%)	30 (96,8%)	0,554
≥ 5	2 (6,5%)	1 (3,2%)	
Umur kawin:			
< 20 tahun	4 (12,9%)	4 (12,9%)	1,000
≥ 20 tahun	27 (87,1%)	27 (87,1%)	

### Proporsi VHP tipe 16 dan 18, tipe 16, tipe 18 dan Population Attributable Risk (PAR)

Pemeriksaan PCR terhadap 31 kasus LIS derajat tinggi dan 31 kontrol atas bahan yang diambil dari ekto dan endoserviks dengan menggunakan *cytobrush* mendapatkan hasil sebagai berikut (**Tabel 2**).

**Tabel 2. Proporsi infeksi VHP 16 dan 18 pada kasus, kontrol dan PAR**

VHP	f (%)		PAR
	Kasus	Kontrol	
16,18	22 (71,0%)	10 (32,3%)	0,76
16	16 (51,6%)	7 (22,6%)	0,63
18	17 (54,8%)	6 (19,4%)	0,67

Dari pemeriksaan PCR atas 31 LIS derajat tinggi, didapatkan VHP tipe 16,18 pada 22 kasus (71,0%), VHP tipe 16 pada 16 kasus (51%), VHP tipe 18 pada 17 kasus (54,8%). Sedangkan dari 31 kontrol ditemukan VHP tipe 16,18 pada 10 kasus (32,3%), VHP tipe 16 pada 7 kasus (22,6%), VHP tipe 18 pada 6 kasus (19,4%).

Irmansyah F. melakukan pemeriksaan VHP dengan teknik *Hybrid Capture Chemiluminescence* (HCC) terhadap 49 kasus - 26 kasus dengan sitologi normal dan 23 kasus dengan sitologi abnormal; didapatkan 19,23% sitologi normal mengandung DNA VHP sedangkan yang dengan sitologi abnormal 52% mengandung DNA VHP. Kasus dengan LIS derajat rendah 45% mengandung VHP risiko tinggi 11% dengan VHP risiko rendah sedangkan LIS derajat tinggi 50% mengandung VHP risiko tinggi.<sup>(10)</sup> Adam E. dengan teknik PCR melaporkan dari 261 kasus CIN 2 dan CIN 3, 131 kasus (50,2%) mengandung VHP 16 dan 10 kasus (3,8%) mengandung VHP 18. Pada kontrol 24,5% mengandung VHP 16 dan 4,5% mengandung VHP 18 dengan  $p < 0,001$ .<sup>(11)</sup> Kjellberg et al. mendapatkan dari 57 kasus dengan sitologi CIN 2 dan CIN 3 kemudian dengan *Cytobrush* diambil bahan dari endoserviks untuk pemeriksaan PCR mendapatkan 55 kasus (96%) mengandung VHP, 24 kasus (44%) VHP tipe 16, 5 kasus (9%) dengan VHP tipe 18, 2 kasus (4%) dengan VHP tipe 33. Pada 12 kasus dengan sitologi normal 25% dengan VHP tipe 16 dan tidak ditemukan VHP tipe 18 dan VHP tipe 33.<sup>(6)</sup> Koutsky et al. dengan studi kohort dari 110 wanita dengan CIN 2 dan CIN 3 kemudian dibiopsi dan dilakukan pemeriksaan dengan *Southern blot hybridization* mendapatkan 49% dengan VHP 16 atau 18 dan melaporkan risiko menderita CIN 2 dan CIN 3, 11 kali (95% IK : 3,7 – 31) dibandingkan yang tidak terpapar VHP 16,18.<sup>(12)</sup> Becker melaporkan prevalensi VHP 93,8% dengan VHP tipe 16

sebesar 52,4% dengan RO 9,8 pada penderita dengan CIN 2 dan CIN 3.<sup>(8)</sup> Pada beberapa kepustakaan disebutkan di Indonesia lebih banyak didapatkan VHP 18 yaitu 50% dari VHP yang dapat diidentifikasi.<sup>(5,8,9)</sup> DNA VHP dapat dideteksi pada 10%-15% dari *Pap smear* yang normal.<sup>(13)</sup> Juga pada penelitian lain didapatkan 5%-40% DNA VHP pada wanita usia reproduksi.<sup>(14)</sup> Marrazzo JM melaporkan DNA VHP sebanyak 20% pada wanita dengan *Pap smear* normal.<sup>(7)</sup> Cox JT dengan teknik PCR melaporkan adanya DNA VHP pada 20% wanita normal.<sup>(15)</sup> Schneider et al. mendapatkan prevalensi DNA VHP tipe 16 pada wanita dengan sitologi normal 14%.<sup>(15)</sup>

Dari uraian di atas tampak bahwa angka yang didapat pada penelitian ini tidak jauh berbeda. Secara teoritis sangat wajar bila VHP tipe onkogenik tipe 16 dan tipe 18 (khususnya di Indonesia) mempunyai risiko tinggi, apalagi bila kontak dengan VHP tipe 16 dan 18 terjadi pada masa di sekitar menars, saat maturasi sel belum sempurna. Zone transformasi (antara epitel skuamo-kolumner dengan skuamo-skuamosa) sangat sensitif terhadap rangsangan eksternal; sel-sel metaplasia ini dapat menjadi sel yang berpotensi ganas bila kontak dengan mutan seperti sperma, virus Herpes Simplex tipe-2, klamidia, virus Papova (termasuk di dalamnya semua VHP tipe onkogenik) dan bahan lain yang mengandung DNA pada saat fase aktif atau pada fase awal dari metaplasia. Kejadian tersebut disebut displasia. Paparan atau infeksi DNA-VHP terutama yang ditularkan lewat kontak seksual akan bermasalah bila mengenai zone transformasi serviks uteri. Infeksi VHP tipe 16 dan 18 dengan beberapa kofaktor seperti merokok, aktivitas seksual, keradangan serviks atau trauma, status imunitas dan umur dapat menyebabkan perubahan-perubahan proses maturasi sel dan dapat berkembang menjadi lesi intraepitel skuamosa serviks yang selanjutnya akan menjadi karsinoma serviks bila imunitas tubuh tidak mampu mengatasinya.

*Population Attributable Risk* (PAR) pada infeksi VHP 16,18 adalah 0,76 ini berarti 76% penderita LIS derajat tinggi dapat dicegah bila faktor risiko infeksi VHP 16,18 dapat dihilangkan. PAR pada VHP 16 adalah 0,63 jadi proporsi LIS derajat tinggi dapat dicegah sebanyak 63% bila faktor risiko VHP 16 dapat dihilangkan. Dengan kata lain, dengan menghilangkan faktor risiko VHP 16 kita dapat mencegah proporsi LIS derajat tinggi sebanyak 63%.

Untuk VHP 18 PARnya adalah 0,67 jadi bila infeksi VHP 18 dapat dihilangkan maka proporsi LIS derajat tinggi dapat dicegah sebanyak 67%. Dengan menghitung *population attributable risk* dapat diketahui berapa persen proporsi LIS derajat tinggi dapat dicegah dengan menghilangkan faktor risiko infeksi VHP tipe 16 dan 18. Dengan mengetahui besarnya PAR dapat membantu menentukan kebijakan, karena dengan menekan faktor risiko proporsi kasus dalam masyarakat dapat diturunkan.

Upaya menurunkan insiden LIS dan karsinoma serviks telah dilakukan dengan membuat vaksin terhadap VHP. Upaya ini telah dilakukan sejak tahun 1997 dan saat ini telah memasuki fase ke-3. Harapan keberhasilannya didukung oleh beberapa hal yaitu; pertama, tidak diragukan lagi peran reaksi imun dalam mengontrol infeksi VHP. Kedua, ada bukti-bukti efektivitas vaksin pada uji coba dengan binatang ; patologi dan

*natural history* virus papiloma pada binatang menyerupai VHP. Dr Crum menyatakan suatu vaksin yang efektif terhadap lima VHP risiko tinggi akan mencegah sampai 85% karsinoma serviks.<sup>(16)</sup>

### Risiko LIS derajat tinggi pada infeksi VHP tipe 16,18

Pada studi ini dari 31 pasang sampel, 8 pasang positif DNA VHP 16,18 (kasus positif, kontrol positif), 7 pasang negatif DNA VHP 16,18 (kasus negatif, kontrol negatif), 2 pasang dengan kasus negatif DNA VHP 16,18 sedangkan pada kontrolnya positif, yang lainnya 14 pasang dengan kasus positif DNA VHP 16,18 sedangkan kontrolnya negatif. **(tabel 3)**

**Tabel 3. Risiko LIS derajat tinggi pada infeksi VHP tipe 16,18 pada kasus dan kontrol**

Kasus	Kontrol		Total
	VHP 16,18 (+)	VHP 16,18 (-)	
VHP 16,18(+)	8	14	22
VHP 16,18 (-)	2	7	9
Total	10	21	31

Keterangan:

$$RO = 7 \quad x^2 = 7,5 \quad (p = 0,04)$$

Digunakan uji  $x^2$  untuk 2 kelompok yang berpasangan (*matched individuals*) yaitu uji McNemar untuk menguji kemaknaan perbedaan risiko LIS derajat tinggi antara kelompok yang terpapar dan tidak terpapar VHP. Pada perhitungan data di atas didapatkan rasio *odds* sebesar 7 (IK 95% : 1,16 – 42,15) dengan  $x^2 = 7,5$  dan  $p = 0,04$ . Jadi bila hipotesis 0 benar, kemungkinan untuk mendapatkan RO 7 adalah 4% dan kita percaya 95% bahwa besarnya risiko terjadinya LIS derajat tinggi pada populasi terletak antara 1,16 sampai 42,15 kali. Berarti penderita yang terinfeksi VHP 16,18 mempunyai risiko menderita LIS derajat tinggi 7 kali dibandingkan dengan yang tidak terinfeksi VHP 16,18 dan pada uji statistik bermakna.

### Risiko LIS derajat tinggi pada infeksi VHP tipe 16.

Dari 31 pasang sampel, didapatkan 5 pasang positif DNA VHP tipe 16 (kasus dan kontrol positif), 11 pasang dengan DNA VHP 16 positif pada kasus sedangkan kontrolnya negatif. DNA VHP tipe 16 negatif pada kasus dan positif pada kontrol didapatkan sebanyak 2 pasang, sedangkan 13 pasang yang lain didapatkan DNA VHP tipe 16 negatif baik pada kasus dan kontrol. **(Tabel 4).**

**Tabel 4. Risiko LIS derajat tinggi pada infeksi VHP tipe 16 pada kasus dan kontrol**

Kasus	Kontrol		Total
	VHP 16 (+)	VHP 16 (-)	
VHP 16 (+)	5	11	16
VHP 16 (-)	2	13	15
Total	7	24	31

Keterangan:

$$RO = 5,5 \quad x^2 = 4,9 \quad (p = 0,02)$$

Pada VHP tipe 16 didapatkan rasio *odds* sebesar 5,5 (IK 95% : 1,003 – 30,15)  $x^2 = 4,9$ ,  $p = 0,02$ . Jadi bila hipotesis 0 benar, kemungkinan untuk mendapatkan RO 5,5 adalah 2% dan kita percaya 95% bahwa besarnya risiko terjadinya LIS derajat tinggi pada populasi terletak antara 1,003 sampai 30,15 kali. Jadi penderita dengan infeksi VHP tipe 16 mempunyai risiko 5,5 kali untuk menderita LIS derajat tinggi dibandingkan dengan yang tidak terinfeksi VHP tipe 16, dan bermakna pada uji statistik.

### Risiko LIS derajat tinggi pada infeksi VHP tipe 18

Pada Tabel 5 dapat dilihat dari 31 pasang sampel yang diperiksa DNA VHP 18nya, didapatkan 4 pasang positif DNA VHP 18 (kasus dan kontrol positif), 13 pasang positif DNA VHP 18 pada kasus sedang kontrolnya negatif, 2 pasang sampel dengan kasus negatif DNA VHP 18 sedang pada kontrol positif, 12 pasang sampel dengan DNA VHP negatif baik pada kasus maupun pada kontrol.

Tabel 5. Risiko LIS derajat tinggi pada infeksi VHP tipe 18 pada kasus dan kontrol

Kasus	Kontrol		Total
	VHP 18 (+)	VHP 18 (-)	
VHP 18 (+)	4	13	17
VHP 18 (-)	2	12	14
Total	6	25	31

Keterangan:

RO = 6,5  $x^2 = 6,7$  ( $p = 0,007$ )

Didapatkan rasio *odds* sebesar 6,5 (95% IK : 1,09 – 38,68) dengan  $x^2 = 6,7$ ,  $p = 0,007$ . Jadi bila hipotesis 0 benar, kemungkinan untuk mendapatkan RO 6,5 adalah 0,7% dan kita percaya 95% bahwa besarnya risiko terjadinya LIS derajat tinggi pada populasi terletak antara 1,09 sampai 38,68 kali. Ini berarti risiko LIS derajat tinggi pada penderita yang terinfeksi VHP tipe 18 6,5 kali dibandingkan yang tidak terinfeksi VHP tipe 18, dan bermakna pada uji statistik.

Becker mendapatkan RO VHP 20,8 (95% IK : 10,8 – 40,2) sedangkan RO VHP tipe 16 sebesar 9,8 (95% IK : 5,4 – 18,3).<sup>(8)</sup> Adam E. mendapatkan RO untuk VHP risiko tinggi 3,35 (95% IK : 2,28 – 4,93) dengan  $p < 0,001$ .<sup>(11)</sup>

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Proporsi infeksi virus human papiloma (VHP) tipe 16 dan 18 pada pasien LIS derajat tinggi di Poliklinik Kebidanan dan Penyakit Kandungan RSUP Denpasar adalah sebesar 71,0%, infeksi VHP tipe 16 pada LIS derajat tinggi sebesar 51,6%, dan infeksi VHP tipe 18 sebesar 54,8%. Risiko terjadinya LIS derajat tinggi pada infeksi VHP 16,18 adalah 7 kali (RO 7, IK 95%: 1,16 – 42,15,  $p = 0,04$ ), pada infeksi VHP tipe 16 sebesar 5,5 kali (RO 5,5, IK 95%: 1,003 – 30,15,  $p = 0,02$ ), pada infeksi VHP tipe 18 sebesar 6,5 kali (RO 6,5, IK 95%: 1,09 – 38,69,  $p = 0,007$ ); secara statistik bermakna dibandingkan dengan yang tidak terinfeksi VHP 16 dan 18. Bila infeksi ini dapat dihilangkan maka 76% LIS derajat tinggi pada penderita yang terinfeksi VHP tipe 16,18 dapat dicegah; 63% pada infeksi VHP tipe 16 dan 67% pada infeksi VHP tipe 18.

### Saran

Mengingat pengobatan lebih mahal dan lebih sulit, dan karena mencegah lebih baik daripada mengobati, maka yang terutama untuk menurunkan kejadian LIS derajat tinggi dan juga karsinoma serviks uteri adalah melakukan skrining teratur dalam jangka waktu tertentu. Yaitu dengan pemeriksaan *Pap smear* dan memeriksa VHP tipe 16 dan 18 dan jika mungkin pemeriksaan terhadap VHP tipe onkogenik lain. Juga perlu dilakukan komunikasi, informasi dan edukasi tentang faktor-faktor risiko. Cara ini diharapkan mampu menekan kejadian LIS derajat tinggi yang pada akhirnya juga kejadian karsinoma serviks.

Perlu dilakukan penelitian dengan sampel yang lebih besar dan juga menentukan proporsi infeksi VHP pada LIS yang didiagnosis secara histopatologi untuk mendapatkan angka yang lebih representatif.

## KEPUSTAKAAN

- Hatch KD, Hacker NF. Intraepithelial disease of cervix, vagina, and vulva. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, eds. *Novak's Textbook of Gynecology*. 12<sup>th</sup> ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 1996; pp. 447-86.
- Sjamsuddin S. Inspeksi visual dengan aplikasi asam asetat (IVA). Suatu metode alternatif skrining kanker serviks. KOGI XI, Denpasar, 2000.
- Wells M, Osler AG, Crum CP, et al. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs, 2003; pp. 261-79.
- Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous lesions of the cervix. In : Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*, 4<sup>th</sup> ed. Berlin : Springer- Verlag, 1995; pp. 229-61.
- Blomfield PI, Garland S. Viral infections and cervical neoplasia. In : Luesley DM, Barrasso R, (eds.). *Cancer and pre-cancer of the cervix*, 1<sup>st</sup> ed. London : Chapman & Hall, 1998; pp. 133-52.
- Kjellberg L, Wiklund F, Sjöberg I. A population-based study of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing for predicting cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179 : 1497-502.
- Marrazzo JM, Stine K, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183 : 770-4.
- Bosch FX, Munoz N, Castellsague X. Epidemiology of cervical dysplasia and neoplasia. In : Luesley DM, Barrasso R, (eds.). *Cancer and pre-cancer of the cervix*, 1<sup>st</sup> ed. London : Chapman & Hall, 1998; pp. 51-76.
- Kaufman RH, Adam E, Vonka V. Human papillomavirus infection and cervical carcinoma. In : Pitkin RM, Scott JR, (eds.). *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 43(2) : 368-93.
- Irmansyah F, Indarti J, Sianturi MHR. Hubungan antara infeksi HPV dengan kejadian LIS serviks dan karsinoma. *Maj Obstet Ginekol Indones*, 1998; 22 : 92-6.
- Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, et al. Papilloma virus: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182(2) : 257-64.
- Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med*, 1992; 327 : 1272-8.
- Reid R, Campion MJ. HPV-associated lesions of the cervix: biology and colposcopic features. In : *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1989; 32(1) : 157-79.
- Unger ER, Franco ED. Human papillomavirus. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2001; 28(4) : 653-66.
- Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol*, 1995; 9: pp.1-37.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*, 2002; 347 : 1645-51.