

Deteksi Human Papilloma Virus pada Wanita Pekerja Seks Komersial sebagai Penapisan Lesi Prakanker Serviks Uteri

D. RETNOWATI*
S. RAUF*
R. MASADAH**

*Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
**Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Makassar

Tujuan: Kanker serviks uteri saat ini merupakan keganasan yang terbanyak dijumpai pada wanita. Di bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin antara tahun 1994 - 1999 didapatkan insiden kanker serviks uteri sebanyak 322 kasus (50,4%) dari 368 kasus kanker ginekologi dan 242 kasus ditemukan pada kelompok usia terbanyak 40 - 50 tahun. Infeksi *Human Papilloma Virus (HPV)* merupakan penyebab utama dari sebagian besar kasus kanker serviks uteri. Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi infeksi *HPV* pada wanita PSK (Pekerja Seks Komersial) di kota Makassar dalam tahun 2003 dengan metode pemeriksaan *HC II (Hybrid Capture)* dan membandingkan dengan pemeriksaan tes pap.

Bahan dan cara kerja: Penelitian dilakukan dengan metode *Cross Sectional* mulai tanggal 1 September 2003 - 31 September 2003, dengan besar sampel 40 wanita PSK yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di beberapa rumah bordil di Makassar. Dilakukan pengambilan apusan serviks untuk pemeriksaan tes pap dan untuk pemeriksaan *HC (Hybrid Capture)II*.

Hasil: Infeksi *HPV* didapatkan positif 45% dengan pemeriksaan *HC II* dan 7,5% dengan pemeriksaan tes pap. Hasil tes pap terbanyak adalah peradangan kronik non spesifik, sedangkan lesi pra kanker ditemukan pada 6 sampel. Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara umur, tingkat pendidikan, umur kontak seksual pertama, paritas, frekuensi sanggama, metode kontrasepsi, merokok dan riwayat IMS dengan insiden *HPV*. Terdapat perbedaan hasil pemeriksaan *HPV* dengan tehnik *HC II* dan tes pap ($P = 0,064$).

Kesimpulan: Deteksi infeksi *HPV* dengan metode *HC II* dapat digunakan dalam upaya deteksi dini kanker serviks uteri.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2006; 30-1: 25-9]

Kata Kunci: *HPV, HC II, tes Pap, kanker serviks uteri.*

Objectives: Cervical cancer is the most malignant disease in women. In the Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Medicine Hasanuddin University Makassar, there were 322 case (50.4%) of cervical cancer out of 368 gynecological cancer between 1994 and 1999, and 242 cases among this were found in 40 - 50 years old women. The *Human Papilloma Virus (HPV)* is the primary cause of the majority cervical cancer. This study was identified *HPV* in woman sexual commercial workers in 2003 in Makassar using *Hybrid Capture (HC) II* and compared the results with *Pap Smear* examination.

Materials and methods: The study was conducted from 1 September 2003 to 31 December 2003. The total sample was 40 female commercial sex workers who fulfilled the exclusion and inclusion criteria in several prostitution in Makassar. *Pap smear* examination and *HC II* evaluation were taken.

Results: In 40 samples being studied, *HPV* positive was found in 45% of *HC II* evaluation and 7.5% of the *pap smear* examination. The most frequent *Pap smear* result were non-specific chronic inflammation while precancerous lesion was found in 6 samples. There was no statistically significant correlation between age, educational level, age of the first sexual contact, parity, and frequency of intercourse, contraception method, smoking habits, history of sexual transmitted disease with *HPV*. There was a difference result of the *HPV* examination using the *HC II* technique and *Pap smear* ($P = 0,064$).

Conclusion: *HPV* detection with *HC II* method could be applied as an early detection method for uterine cervical cancer.

[Indones J Obstet Gynecol 2006; 30-1: 25-9]

Keywords: *HPV, HC II, Pap smear, uterine cervical cancer.*

PENDAHULUAN

Kanker serviks uteri saat ini merupakan keganasan yang terbanyak dijumpai pada wanita. Angka kejadian kanker serviks uteri di Indonesia diperkirakan sekitar 100 - 180/100.000 penduduk dengan prevalensi 11% dari semua kanker wanita. Di bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Unhas antara tahun 1994 - 1999 didapatkan insiden kanker serviks uteri sebanyak 322 kasus (50,4%) dari 368 kasus kanker ginekologi dan 242 kasus ditemukan pada kelompok usia terbanyak 40 - 50 tahun.¹⁻³

Infeksi *Human Papilloma Virus (HPV)* merupakan penyebab utama dari sebagian besar kasus kanker serviks uteri. *HPV* ditemukan 90 - 95% pada karsinoma sel skuamosa serviks. Infeksi *HPV* pada pasien dengan penyakit menular seksual meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks uteri, juga hubungan seksual pertama kali pada usia muda, berganti-ganti pasangan seks, sosial ekonomi rendah dan merokok merupakan faktor risiko tinggi terjadinya kanker serviks uteri.¹⁻⁵

Kanker serviks uteri merupakan penyakit yang serius dan berakibat fatal, tetapi sebenarnya dapat diterapi dengan hasil memuaskan bila ditemukan

pada stadium dini. Diketahui bahwa pengobatan pada tahap pra kanker (displasia dan karsinoma insitu) memberi kesembuhan 100%, sedangkan kanker stadium I, II dan III angka ketahanan hidup 5 tahun masing-masing 70 - 80%, 50 - 60% dan 30 - 40%.¹

Dalam usaha menurunkan angka kejadian kanker serviks maka deteksi dini penyakit ini merupakan hal yang sangat penting. Penemuan dalam stadium dini tentunya merupakan langkah terbaik jika dilihat dari prognosis penyakit, biaya pengobatan maupun komplikasi pengobatan. Sampai saat ini tes Pap masih merupakan pilihan utama dalam mendeteksi kelainan pada serviks meskipun pemeriksaan ini mempunyai kelemahan di mana batasan antara hasil sitologi yang abnormal dan normal tidak dapat dibedakan dengan jelas.⁴

Wanita Pekerja Seks Komersial (PSK) merupakan kelompok risiko tinggi mengalami kanker serviks oleh karena rentan terhadap infeksi dan mempunyai pasangan yang multipel. Dengan diketahuinya *HPV* sebagai penyebab utama kanker serviks uteri, maka muncul perkembangan baru dalam mendeteksi *HPV* sebagai penapisan kanker serviks uteri. Karena *HPV* tidak dapat ditumbuhkan pada biakan maka pemeriksaan *DNA HPV* dengan metode biologi molekuler merupakan cara yang akurat untuk mendeteksi infeksi *HPV* dan penentuan tipe *HPV* dengan teknik hibridisasi.

Salah satu metode tes *DNA HPV* tersebut adalah metode Hybrid Capture II yang relatif mudah dilakukan dan cukup ekonomis. Sensitivitas metode ini mencapai 93% dibanding dengan tes Pap yang hanya 50%.⁴ Penelitian ini bertujuan mendeteksi *HPV* pada wanita PSK di kota Makassar dalam tahun 2003 dengan metode pemeriksaan HC II dan membandingkan dengan pemeriksaan sitologi tes Pap.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan *Cross sectional study* dan dilaksanakan di beberapa rumah bordil yang ada di kota Makassar. Sediaan *cervical brush* diambil dari 40 wanita PSK dari tanggal 1 September 2003 sampai dengan 30 September 2003 untuk dilakukan pemeriksaan HC II dan pemeriksaan tes Pap. Data diolah dengan menggunakan program *SPSS for windows ver.10* dan uji statistik Mc. Nemar.

HASIL

Karakteristik Sampel

Kelompok umur yang terbanyak adalah 20 - 29 ta-

hun (60%), dan paling sedikit adalah kelompok umur 40 - 49 tahun (5%). Tingkat pendidikan yang paling banyak adalah SLTP (45%) dan paling sedikit adalah SD dan SLTA masing-masing 15%. Status perkawinan terbanyak adalah kawin satu kali (67,5%), hanya 2,5% sampel yang kawin ≥ 3 kali. Kelompok umur kontak seksual pertama yang terbanyak adalah 15 - 19 tahun (50%) dan yang paling sedikit ≥ 25 tahun (2,5%).

Paritas yang terbanyak adalah paritas 1 (40%) dan paling sedikit adalah paritas 4 (2,5%). 70% sampel melakukan sanggama > 3 kali/hari. Metode kontrasepsi terbanyak adalah pil (47,5%) dan yang paling sedikit adalah metode suntik (17,5%). Tidak ada sampel dengan riwayat penyakit menular seksual. 70% sampel merokok dan lama kerja sebagai PSK terlama adalah 12 - 36 bulan (60%) sedangkan yang paling sedikit dengan lama kerja > 36 bulan (10%).

Data sebaran

Sebaran hasil pemeriksaan tes Pap pada wanita PSK di Kota Makassar yang terbanyak adalah Radang serviks non spesifik (60%), diikuti dengan serviks normal (15%), infeksi jamur kandida, Lesi intraepitel skuamosa derajat ringan dan tinggi (masing-masing 7,5%).

Tabel 1. Perbandingan umur rerata dan umur rerata kontak seksual pertama menurut hasil pemeriksaan HC II pada wanita PSK di Kota Makassar

	Hasil pemeriksaan HC II		p
	Positif (n = 18)	Negatif (n=22)	
Umur (tahun)	26,5 \pm 5,5	27,9 \pm 6,8	0,484
Umur kontak seksual pertama (tahun)	18,0 \pm 3,0	18,6 \pm 3,6	0,583

Tabel 2. Sebaran hasil deteksi *HPV* pada pemeriksaan dengan metode HC II dan tes Pap pada wanita PSK menurut kelompok umur

Kelompok Umur (th)	N	Pemeriksaan HC II		Jumlah	Pemeriksaan tes Pap		Jumlah
		Positif	Negatif		Positif	Negatif	
< 20	N	1	1	2	0	2	2
	%	5,55	4,55	5	0	5,40	5
20 - 30	n	12	12	24	3	21	24
	%	66,67	54,54	60	100	56,76	60
> 30	n	5	9	14	0	14	14
	%	27,78	40,91	35	0	37,84	35
Jumlah	N	18	22	40	3	37	40
	%	45	55	100	7,5	92,5	100

p = 0,930

p = 0,499

Tabel 3. Sebaran hasil deteksi HPV pada pemeriksaan dengan metode HC II dan tes Pap pada wanita PSK menurut tingkat pendidikan

Tingkat Pendidikan		Pemeriksaan HC II		Jumlah Pemeriksaan tes Pap		Jumlah	
		Positif	Negatif	Positif	Negatif		
Pendidikan Rendah	N	14	20	34	2	32	34
	%	77,78	90,91	85	66,67	86,49	85
Pendidikan Tinggi	n	4	2	6	1	5	6
	%	22,22	9,09	15	33,33	13,51	15
Jumlah	n	18	22	40	3	37	40
	%	45	55	100	7,5	92,5	100

p = 0,247 p = 0,355

Tabel 4. Sebaran hasil deteksi HPV pada pemeriksaan dengan metode HC II dan tes Pap pada wanita PSK menurut lama bekerja

Lama bekerja (bulan)		Pemeriksaan HC II		Jumlah Pemeriksaan tes Pap		Jumlah	
		Positif	Negatif	Positif	Negatif		
< 12	n	8	4	12	2	10	12
	%	20	10	30	5	25	30
12 - 36	n	9	15	24	1	23	24
	%	22,5	37,5	60	2,5	57,5	60
> 36	n	1	3	4	-	4	4
	%	2,5	7,5	10	-	10	10
Jumlah	N	18	22	40	3	37	40
	%	45	55	100	7,5	92,5	100

p = 0,177 p = 0,339

Tabel 5. Sebaran hasil deteksi HPV pada pemeriksaan dengan metode HC II dan tes Pap pada wanita PSK menurut umur kontak seksual pertama

Umur kontak seksual pertama (th)		Pemeriksaan HC II		Jumlah Pemeriksaan tes Pap		Jumlah	
		Positif	Negatif	Positif	Negatif		
≤ 14	n	2	3	5	0	5	5
	%	5	7,5	12,5	0	12,5	12,5
15 - 19	n	10	10	20	2	18	20
	%	25	25	50	5	45	50
≥ 20	n	6	9	15	1	14	15
	%	15	22,5	37,5	2,5	35	37,5
Jumlah	n	18	22	40	3	37	40
	%	45	55	100	7,5	92,5	100

p = 0,817 p = 0,741

Tabel 6. Sebaran hasil deteksi HPV pada pemeriksaan dengan metode HC II dan tes Pap pada wanita PSK menurut frekuensi sanggama/hari

Frekuensi sanggama/hari		Pemeriksaan HC II		Jumlah Pemeriksaan tes Pap		Jumlah	
		Positif	Negatif	Positif	Negatif		
1 - 3 kali	N	7	5	12	1	11	12
	%	17,5	12,5	30	2,5	27,5	30
>3 kali	n	?	?	18	?	?	18
	%	27,5	42,5	70	5	65	70
Jumlah	n	18	22	40	3	37	40
	%	45	55	100	7,5	92,5	100

p = 0,267 p = 0,896

Tabel 7. Sebaran hasil deteksi HPV pada pemeriksaan dengan metode HC II dan tes Pap pada wanita PSK menurut metode kontrasepsi

Metode Kontrasepsi		Pemeriksaan HC II		Jumlah Pemeriksaan tes Pap		Jumlah	
		Positif	Negatif	Positif	Negatif		
AKDR	n	0	0	0	0	0	0
	%	0	0	0	0	0	0
Non AKDR	n	12	14	26	3	23	26
	%	30	35	65	7,5	57,5	65
Tidak KB	n	6	8	14	0	14	14
	%	15	20	35	0	35	35
Jumlah	n	18	22	40	3	37	40
	%	45	55	100	7,5	92,5	100

p = 0,919 p = 0,211

Tabel 8. Sebaran hasil deteksi HPV pada pemeriksaan dengan metode HC II dan tes Pap pada wanita PSK menurut riwayat IMS

Riwayat IMS		Pemeriksaan HC II		Jumlah Pemeriksaan tes Pap		Jumlah	
		Positif	Negatif	Positif	Negatif		
Ada	n	0	0	0	0	0	0
	%	0	0	0	0	0	0
Tidak ada	n	18	22	40	3	37	40
	%	100	100	100	100	100	100
Jumlah	n	18	22	40	3	37	40
	%	45	55	100	7,5	92,5	100

Tabel 9. Sebaran hasil deteksi HPV pada pemeriksaan dengan metode HC II dan tes Pap pada wanita PSK menurut kebiasaan merokok

Kebiasaan merokok		Pemeriksaan HC II		Jumlah Pemeriksaan tes Pap		Jumlah	
		Positif	Negatif	Positif	Negatif		
Merokok	N	11	17	28	2	26	28
	%	?	?	?	?	?	?
Tidak merokok	n	7	5	12	1	11	12
	%	?	?	?	?	?	?
Jumlah	N	18	22	40	3	37	40
	%	45	55	100	7,5	92,5	100

p = 0,267 p = 0,896

Tabel 10. Kesesuaian pemeriksaan dengan metode HC II dan tes Pap pada sampel penelitian

Pemeriksaan dengan Tes Pap	Pemeriksaan dengan HC II		Jumlah
	Positif	Negatif	
Positif	3	-	3
Negatif	15	22	37
Jumlah	18	22	40

p = 0,046

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan HPV positif pada 15 sampel (45%) dengan pemeriksaan HC II dan pada

3 sampel (7,5%) dengan pemeriksaan tes Pap. Mon-sorego dkk (2000) melaporkan adanya hubungan bermakna secara klinopatologi antara infeksi *HPV* dengan *Neoplasia Intraepitelial Serviks* (NIS) dan terdeteksinya virus *HPV* pada sel-sel kanker serviks, hal ini membuat dugaan yang kuat bahwa infeksi *HPV* adalah cikal bakal dari kanker serviks uteri.⁴

Hasil tes Pap terbanyak adalah radang kronik tidak spesifik. Tingginya angka peradangan ini kemungkinan disebabkan karena hygiene atau sanitasi alat genital yang kurang baik, sehingga mempermudah terjadi servisitis yang diyakini erat kaitannya dengan terjadinya kanker serviks uteri.⁶

Ronny⁷ tahun 2002 dalam penelitiannya mengenai penapisan lesi prakanker dan kanker serviks uteri pada PSK dengan pemeriksaan tes Pap juga mendapatkan hasil terbanyak radang kronik tidak spesifik 65,2% dan *HPV* positif 4,4%.

Kami dapatkan umur rerata sampel dengan nilai *HPV* positif dengan pemeriksaan *HC II* adalah 26,5 tahun dengan umur rerata kontak seksual pertamanya adalah 18 tahun (Tabel 1). Pernoll⁸ menemukan insiden NIS tertinggi pada usia 25 - 35 tahun dan jika tidak diterapi akan berkembang menjadi karsinoma insitu pada usia sekitar 30 - 40 tahun. Menurut Robkin (dikutip Harahap⁶) lesi pra kanker cenderung timbul jika usia pada hubungan seksual pertama kali kurang dari 17 tahun.

Demikian juga yang dikatakan oleh Herrero dkk (dikutip oleh Mishell⁹) bahwa risiko terjadinya kanker serviks uteri lebih besar jika umur pertama kali melakukan hubungan seksual 14 - 15 tahun dibanding dengan di atas 20 tahun.

Campion mengatakan fase yang paling kritis adalah dimulainya metaplasia skuamosa pada usia pubertas dan pada awal masa remaja, sedangkan pada umur pertama kali melakukan hubungan seksual merupakan suatu variabel epidemiologi yang penting dalam menentukan risiko terjadi neoplasia serviks, jika hubungan seksual dilakukan pertama kali dalam 1 tahun menarche maka risiko terkena karsinoma serviks meningkat 26 kali dibanding jika dilakukan pada usia 23 tahun atau lebih.¹⁰

Pada penelitian ini tampak bahwa sampel yang berpendidikan rendah mempunyai nilai *HPV* positif lebih tinggi baik pada pemeriksaan *HC II* maupun dengan tes Pap (Tabel 3). Sampel dengan tingkat pendidikan yang rendah merupakan hal yang tidak langsung yang dapat meningkatkan tingginya kejadian karsinoma serviks uteri. Pada golongan ini kemungkinan memeriksakan diri sangat terbatas baik karena pengetahuan yang kurang maupun kemampuan tingkat ekonomi yang rendah, sehingga upaya pencegahan dan deteksi dini tidak dapat dilakukan.

Aziz¹⁴ menyatakan bahwa berdasarkan studi epidemiologi di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, kanker serviks skuamosa berhubungan kuat dengan perilaku seksual seperti mitra seks yang berganti-ganti dan usia saat melakukan hubungan seks yang pertama. Risiko menderita kanker serviks uteri meningkat lebih dari 10 kali bila mempunyai mitra seks yang berganti-ganti, juga risiko meningkat bila berhubungan seks dengan pria yang melakukan hubungan seks dengan mitra seks yang berganti-ganti.

Tes dari jaringan serviks untuk *DNA HPV* menunjukkan bahwa infeksi *HPV* memiliki angka kejadian yang tinggi pada wanita dengan riwayat penyakit menular seksual memungkinkan terpapar terhadap karsinogen yang ditularkan oleh hubungan seksual.^{9,11,12,13} Pada penelitian ini tidak ada sampel dengan riwayat penyakit menular seksual dari hasil anamnesis yang peneliti lakukan, kemungkinan sampel tidak mengetahui bahwa mereka pernah menderita penyakit menular seksual, oleh karena kebanyakan penyakit ini tanpa gejala, dan oleh karena sampel secara rutin mendapat suntikan antibiotik.

Emovon dkk yang dikutip oleh Harahap⁶ mengatakan hubungan seks yang dilakukan terlalu sering akan meningkatkan risiko kanker serviks uteri. Seperti halnya pada penelitian ini *HPV* positif dengan pemeriksaan *HC II* maupun dengan tes Pap didapatkan lebih banyak pada sampel yang melakukan sanggama > 3 kali/hari (Tabel 6). Jika sanggama dilakukan > 1 kali/hari ternyata pengaruhnya terhadap timbulnya NIS bermakna jika dibandingkan dengan frekuensi 1 kali/hari.

HPV positif pada penelitian ini terbanyak dijumpai pada sampel dengan cara kontrasepsi non AKDR baik dengan pemeriksaan *HC II* (30%) maupun dengan pemeriksaan tes Pap (7,5%). Cara kontrasepsi non AKDR yang terbanyak dipakai adalah kontrasepsi oral. Aziz², mengatakan bahwa pemakaian kondom dan diafragma dapat memberikan perlindungan, namun kontrasepsi oral dalam jangka panjang lebih 4 tahun dapat meningkatkan risiko kanker serviks uteri 1,5 - 2,5 kali.

Penelitian epidemiologis dari pemakaian kontrasepsi oral dan karsinoma serviks belum memberikan jawaban yang meyakinkan, teoritis mekanisme yang mungkin berperan adalah promosi dari pertumbuhan tumor, perubahan lendir serviks yang dapat menambah kerentanan jaringan, perubahan respon imun yang menambah kerentanan terhadap infeksi virus dan defisiensi asam folat di dalam serviks sehingga dapat merangsang perkembangan lesi serviks yang abnormal. Tetapi sampai saat ini belum ada bukti-bukti kuat yang mendukung teori tersebut.¹³

Pada sampel yang merokok didapatkan *HPV* positif yang lebih tinggi (Tabel 9). Hal ini kemungkinan efek karsinogenik yang terkandung dalam rokok meningkatkan risiko keganasan sel skuamosa, merokok juga dapat menurunkan kadar betakaroten yang diketahui sebagai antioksidan dan merokok juga dapat menurunkan imunitas sehingga dapat meningkatkan kerentanan infeksi.¹⁴ Seperti pada beberapa penelitian telah ditunjukkan bahwa merokok menambah besar risiko karsinoma serviks. Dari 13 penelitian epidemiologis akseptor pil oral, 5 penelitian menunjukkan risiko yang bertambah besar untuk mendapatkan karsinoma serviks, di mana risiko ini bertambah besar dengan penggunaan pil oral yang semakin lama, sedangkan 7 penelitian tidak menemukan risiko yang bertambah besar.¹³

Dari Tabel 10 setelah dilakukan uji kesesuaian didapatkan nilai $p < 0,05$ yang membuktikan bahwa tidak terdapat kesesuaian hasil pemeriksaan *HC II* dengan hasil tes Pap untuk mendeteksi *HPV* pada sampel wanita PSK. Terdapat 15 sampel dengan hasil tes Pap negatif tetapi dengan test *HC II* mendapatkan nilai *HPV* positif. Nilai *HPV* positif didapatkan 40% dengan pemeriksaan *HC II* dibanding hanya 7,5% dengan pemeriksaan tes Pap, hal ini mengindikasikan bahwa test *HPV* dengan *HC II* dapat digunakan sebagai penapisan kanker serviks uteri dengan hasil positif yang lebih besar daripada pemeriksaan tes Pap.

Kelemahan dalam penelitian ini adalah bahwa tidak dieksplorasinya lebih dalam faktor-faktor risiko pada sampel, misalnya merokok, berapa batang rokok yang dihisap sehari dan lama merokok, demikian juga dengan lama pemakaian kontrasepsi, riwayat PMS sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini, dari 40 sampel wanita PSK yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan didapatkan insiden *HPV* positif 45% dengan pemeriksaan *HC II* dan 7,5% dengan pemeriksaan tes Pap. Tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik antara umur, tingkat pendidikan, umur kontak seksual pertama, paritas, frekuensi sanggama, metode kontrasepsi, merokok dan riwayat IMS dengan insiden *HPV*. Terdapat perbedaan hasil pemeriksaan *HPV* pada sampel wanita PSK dengan metode pemeriksaan *HC II* dan tes Pap.

RUJUKAN

1. Warsito B. Epidemiology of cervical cancer. Dr. Sardjito hospital database, Yogyakarta, Indonesia. Oncology Gynecology Division. Department Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Gadjah Mada University, Yogyakarta: 2000
2. Azis MF. Natural history dari infeksi *HPV* dan NIS. Dalam: Sjamsuddin S, Indarti J. Editors. Kolposkopi dan neoplasia intraepitel serviks. Edisi I. Jakarta: Perkumpulan Patologi Serviks dan Kolposkopi Indonesia; 2000. p. 1-11
3. Litaay D, Rauf S, Djuanna AA. Karakteristik kanker ginekologi pada beberapa rumah sakit di Ujung Pandang selama 5 tahun periode Agustus 1994-April 1999. Maj Obstet Ginekolog Indones. 1999; 23: 223-30
4. Monsonogo J. The Global challenge of cervical cancer prevention. In: New approaches to the detection and diagnosis of cervical cancer. Issue 2. 2000. World edition. Paris. p. 1-3
5. Bosch FX. Advances in preventing cervical cancer. In: Economic and clinical implication of *HPV* testing: Health care policy and cervical cancer screening in the 21st century. Geneva: 2001. p. 5
6. Harahap RE. Pengetahuan dasar mengenai leher rahim normal. Dalam: Harahap RE editor. Neoplasia intraepitel pada serviks. (NIS) pendekatan ilmiah: pencegahan kanker leher rahim. Jakarta: UI PRESS; 1984. p. 5-17
7. Ronny T. Penapisan lesi pra kanker dan kanker serviks uteri pada wanita pekerja seks komersial. Tesis. Makassar: Bagian Obstetri dan Ginekologi. FK-UH; 2002.
8. PR Newswire. Study finds that *HPV* testing is more accurate than the Pap smear [2 screens]. Available from: <http://www.prnewswire.com>. Accessed April 14th, 2003
9. Mishell DR, Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL. Intraepithelial neoplasia of the cervix. Etiology, screening, diagnostic techniques, management. In: Mishell DR, Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL. Comprehensive gynecology. St. Louis: Mosby; 1992. p. 801-12
10. Champion M. Preinvasive disease. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical gynecologic oncology. 3rd editions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 271-93
11. Krebs HB. Premalignant lesions of the cervix. In: Copeland LJ, Jarrell F. eds. Textbook of Gynecology. 2nd editions. Philadelphia: WB Saunders company; 2000; 1. p. 1225-40
12. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M. Human Papillomavirus testing in primary screening of the detection of high grade cervical lesion: a study of 7932 women. Br J Cancer 2001; 89: 1616-23
13. Hartanto H. Pil oral kombinasi (POK). Dalam: Hartanto H, editor. Keluarga Berencana dan Kontrasepsi. Jakarta: Pustaka Sinar Harapan; 2003. p. 103-54
14. Aziz MF. Upaya diagnosis dini dan pencegahan kanker serviks. Dalam: Susworo HR dkk. Pencegahan dan deteksi dini penyakit kanker; 106-25