

PREVALENSI INFEKSI HUMAN PAPILLOMA VIRUS RISIKO TINGGI PADA WANITA DENGAN POSITIF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS DI DUNIA: TINJAUAN SISTEMATIS BERDASARKAN STUDI TERKINI

*Fitriyadi Kusuma,^{1,2} Kemal Akbar Suryoadji,² Muhammad Raoul Taufiq Abdullah,² Ahmad Fauzi,² Alifaturrasyid Syafaatullah Ridwan,² Gatot Purwoto,^{1,2} Hariyono Winarto,^{1,2} Tricia Dewi Anggraeni,^{1,2} Tofan Widya Utami.^{1,2}

¹Devisi Onkologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia - RSUPN Cipto Mangunkusumo ²Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

ABSTRAK

Tipe Human Papilloma Virus (HPV) risiko tinggi merupakan etiologi dari kanker serviks yang menjadi kanker kedua terbesar pada wanita. Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) menjadi salah satu faktor risiko infeksi HPV. Pada pasien dengan HIV terjadi penurunan sistem imun yang dapat menyebabkan peningkatan risiko infeksi terlebih jika kadar CD4+ rendah. Untuk menelusuri seberapa banyak wanita dengan HIV yang terinfeksi virus HPV risiko tinggi pada berbagai penelitian terkini. Penelusuran dilakukan dengan metode systematic review menggunakan database Pubmed, Cochrane, dan ScienceDirect. Digunakan kata kunci “((HPV Positive) AND (HIV) AND (Cervical Cancer))”. Dalam systematic reviews ini, didapatkan hasil akhir 3 penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Di antaranya penelitian di Kenya tahun 2012 menunjukkan 52,6% dari 498 wanita dengan HIV terinfeksi HPV risiko tinggi, penelitian di Nigeria pada 2017 menunjukkan 29% dari 449 wanita dengan HIV terinfeksi HPV risiko tinggi dan juga terdapat hubungan signifikan antara HIV pada pasien wanita dengan infeksi HPV risiko tinggi dibandingkan dengan pasien wanita tanpa HIV dengan OR 3,38 (95% CI 2,34–4,87, $p < 0,001$), dan penelitian di Nigeria tahun 2014 menunjukkan prevalensi HPV risiko tinggi lebih besar pada pasien dengan HIV positif (24,5%) dibandingkan HIV negatif (15,9%) secara bermakna ($P < 0,005$; OR=1,7; 95% CI=1,1-2,7), serta terdapat penurunan dari prevalensi infeksi HPV risiko tinggi pada wanita dengan HIV positif apabila jumlah CD4 pasien lebih dari 500 sel/mm³ (OR = 0,7; 95% CI: 0,5-0,8). Prevalensi yang besar dan hubungan signifikan antara infeksi HPV risiko tinggi dengan HIV pada pasien wanita menunjukkan diperlukannya skrining HPV tipe risiko tinggi pada pasien wanita dengan HIV sebagai strategi pencegahan yang lebih awal terhadap kanker serviks dan dibutuhkan pemberian terapi yang rutin kepada wanita dengan HIV positif untuk memiliki angka CD4 >500 sel/mm³.

KATA KUNCI

HIV, HPV, Kanker Serviks, Prevalensi

ABSTRACT

High risk Human Papilloma Virus (HPV) is the most common etiology of Cervical cancer, the second most cancer in women. Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is one of the risk factors of HPV infection. Individuals with HIV experience a weakened immune system, thereby elevating their susceptibility to infections especially if the CD4+ level is low. The primary goal of this study is to ascertain the prevalence of high-risk HPV virus infection among women carrying HIV through the analysis of multiple recent studies. The search was carried out using a systematic review method using the Pubmed, Cochrane, and ScienceDirect databases. The keywords “((HPV Positive) AND (HIV) AND (Cervical Cancer))” are used. In this systematic review, the final results were obtained from 3 studies that met the inclusion criteria. Among them, In Kenya, a 2012 study revealed that 52.6% of 498 women carrying HIV were found to be infected with high-risk HPV. Similarly, a study conducted in Nigeria in 2017 reported that 29% of 449 women with HIV were affected by high-risk HPV. Furthermore, a significant association was observed between HIV-positive female patients and high-risk HPV infection, ($p < 0.005$; OR = 3.38; 95% CI = 2.34-4.87). Another Nigerian study from 2014 demonstrated a higher prevalence of high-risk HPV within HIV-positive patients (24.5%) contrasted to HIV-negative patients (15.9%), indicating a significant difference ($p < 0.005$; OR=1.7; 95% CI=1.1-2.7). Moreover, the infection high-risk HPV was notably lower in HIV-positive women possessing a CD4 cell count exceeding 500 cells/mm³ (OR=0.7; 95% CI: 0.5-0.8). Large prevalence of high-risk HPV infection (up to 52.6%) is observed in female patients with positive HIV status. There was also a significant relationship between HIV in high-risk HPV infected female patients in contrast to female patients without HIV with an OR of 3.36. Additionally, HIV-infected women possessing a CD4 cells count exceeding 500 cells/mm³ showed a reduction in the prevalence of high-risk HPV infection. (OR=0.7)

KEY WORDS

HIV, HPV, Cervical Cancer, Prevalence

Received : 26 Juli 2023
Revise : 02 Agustus 2023
Accepted : 18 Agustus 2023

Correspondence*: Fitriyadi Kusuma
Universitas Indonesia
Email: kusumafitriyadi@gmail.com

Pendahuluan

Berdasarkan data GLOBOCAN 2020, keganasan serviks merupakan kanker terbanyak kedua pada wanita dengan jumlah kasus baru sebesar 604.127 (6,5%) pada tahun 2020. Rerata insidensi dan kematian kanker serviks di dunia adalah 13,3 dan 7.3 per 100.000 populasi berisiko. Afrika barat menjadi daerah dengan insidensi dan mortalitas terbesar sedangkan Asia Barat menjadi peringkat terakhir dalam kedua aspek tersebut.¹

Infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) merupakan penyebab utama kanker serviks. HPV dapat dikategorikan menjadi dua tipe: HPV risiko tinggi dan HPV risiko rendah. HPV risiko tinggi, terutama tipe 16 dan 18 ditemukan pada sebagian besar kasus keganasan serviks. Studi menunjukkan bahwa sebagian besar individu yang aktif secara seksual telah terpapar HPV di beberapa titik dalam hidup mereka.² Saat ini, lebih dari 130 jenis HPV telah ditemukan dan 20 di antaranya terkait dengan kanker. Penelitian mengenai HPV risiko tinggi pada populasi pria relatif jarang dilakukan sehingga lebih banyak ditemukan pengaruh infeksi HPV risiko tinggi pada wanita.³ Sebuah studi menunjukkan infeksi HPV risiko tinggi lebih banyak ditemukan di populasi wanita dewasa muda berusia kurang dari 25 tahun, sedangkan kematian akibat kanker serviks paling banyak ditemukan pada populasi usia 40 dan 50 tahun. Pasien yang terinfeksi HPV pada usia di bawah 25 tahun, lebih sering mengalami regresi.^{4,5}

Faktor risiko disamping Infeksi HPV risiko tinggi yang meningkatkan risiko munculnya kanker serviks antara lain usia dini saat melakukan hubungan seksual pertama, aktivitas seksual dengan banyak pasangan, merokok, infeksi *Herpes Simplex Virus* (HSV), infeksi HIV, koinfeksi dengan penyakit menular seksual lainnya, dan praktik penggunaan kontrasepsi oral. Sebuah studi menunjukkan pasien dengan koinfeksi memiliki peluang regresi lebih rendah.^{4,5} Lebih lanjut, penularan infeksi HPV dapat terjadi melalui kontak langsung antar permukaan kulit seperti dalam aktivitas seksual.^{4,5}

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO), diperkirakan 39 juta orang mengidap HIV dan 20 juta diantaranya adalah wanita berusia lebih dari 15 tahun. Dari data tersebut, diperkirakan 3,8 juta pengidap HIV berada di Asia Tenggara.⁶ Indonesia menjadi negara dengan pengidap HIV terbanyak di Asia Tenggara dengan jumlah pengidap sebesar 800.000, menunjukkan tingkat prevalensi sekitar 0,3%.⁷

Sebagian besar pasien yang hidup dengan HIV berusia 25-49 tahun dimana pasien berusia <19 tahun mencapai 5,8%.⁸ Pasien dengan HIV memiliki sistem kekebalan yang lebih lemah sehingga meningkatkan risiko infeksi HPV baik risiko rendah maupun risiko tinggi. Risiko ini lebih meningkat apabila nilai CD4 dalam tubuh rendah.⁹

Eksplorasi ekstensif tentang korelasi antara infeksi HIV dan HPV risiko tinggi, belum dapat dicapai melalui studi yang komprehensif. Tinjauan sistematis ini bertujuan menguji tingkat prevalensi infeksi HPV risiko tinggi di antara perempuan yang membawa HIV dengan mensintesis data dari berbagai penelitian terbaru yang dilakukan di seluruh dunia.

Metode

Studi ini merupakan tinjauan sistematis dengan tujuan menggambarkan prevalensi infeksi HIV pada wanita terinfeksi HPV risiko tinggi. Studi ini mengacu pada protokol PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*). Istilah “((HPV Positif) DAN (HIV) DAN (Kanker Serviks))” yang dicari di tiga pusat data elektronik yaitu *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Cochrane*. Studi ini merupakan systematic review yang hanya melakukan analisis terhadap data yang telah dipublikasikan sebelumnya sehingga etik penelitian dan mendaftarkan protokol di prospro tidak dilakukan.

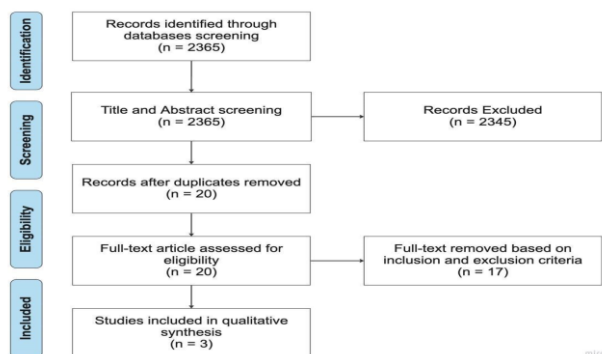
Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah: (a) Merupakan penelitian berdesain kohort atau uji coba klinis, (b) Dilakukan dalam 10 tahun terakhir (2013 – 2023) (c) Kesesuaian dengan topik korelasi infeksi HPV dengan HIV, (c) Penelitian memiliki setidaknya satu kelompok kontrol (HIV-negatif) dan satu kelompok terpajan (HIV-positif), dan (d) Metode ekstraksi data dan metode analisis statistik yang jelas. Kriteria eksklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah: (a) Teks lengkap tidak tersedia, dan (b) Menggunakan bahasa selain bahasa Inggris.

Peninjauan dan pengeksklusian judul dan abstrak dilakukan secara independen oleh semua peneliti. Teks lengkap yang didapat kemudian disaring untuk menghilangkan duplikat dan dievaluasi secara sistematis berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik subjek, hasil penelitian, dan informasi relevan lainnya dinilai oleh semua peneliti. Setiap perbedaan pendapat akan dibahas sampai mendapatkan satu penilaian akhir.

Penilaian risiko bisa semua peneliti secara kolektif mengevaluasi risiko bisa dalam setiap studi dengan bantuan perangkat lunak Review Manager (RevMan 5.4; Cochrane, London, UK). Penilaian dilakukan berdasarkan kriteria *Cochrane Risk of Bias* untuk studi kohort. Setiap studi dinilai dengan hati-hati dan dikategorikan memiliki risiko tinggi, risiko rendah, dan risiko bisa yang tidak pasti. Jika ada ketidaksepakatan, akan dilakukan diskusi menyeluruh sampai konsensus tercapai untuk mendapatkan keputusan akhir.

Hasil

Hasil pencarian menghasilkan total 2.365 studi yang diperoleh dari Pubmed (n=308), Science Direct (n=2.055), dan Cochrane Library (n=2). Setelah menyaring abstrak dan judul, 2.345 studi dikeluarkan dikarenakan ketidakcocokan judul dan abstrak dengan judul penelitian. Setelah itu, tidak ada studi yang dikeluarkan karena duplikat dan 17 studi tidak sesuai dengan kriteria eksklusi dan inklusi. Tinjauan sistematis ini akhirnya menganalisis total 3 buah studi. Rangkuman dari alur pencarian studi terdapat pada Gambar 1.



Gambar 1. Pencarian dan pemilihan studi berdasarkan pedoman PRISMA.

Total tiga studi dianalisis dalam tinjauan sistematis ini. Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian asli pada subjek manusia, dilakukan dalam 10 tahun terakhir, dan kesesuaian topik berdasarkan populasi, paparan, dan output. Kriteria eksklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah full text tidak tersedia dan menggunakan bahasa selain bahasa Inggris. Informasi dari hasil pencarian dapat dilihat pada Tabel 1.

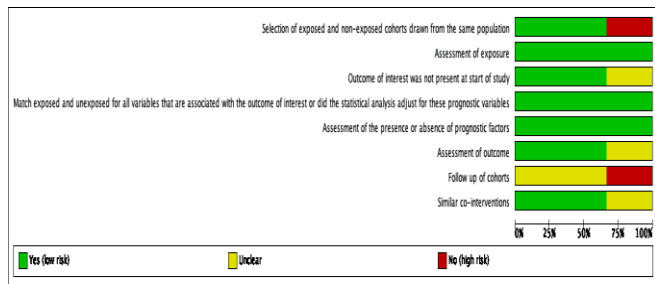
Sebanyak 2.033 wanita dilibatkan dari tiga penelitian dimana sebanyak 1.167 (57,4%) wanita terkonfirmasi HIV-positif. Secara kolektif,

ketiga penelitian menunjukkan prevalensi infeksi HPV yang lebih tinggi di antara perempuan

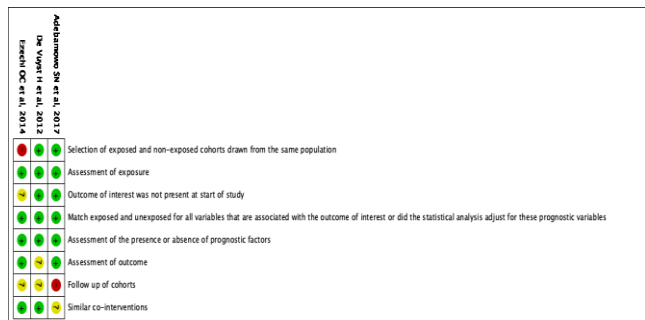
Tabel 1. Hasil Pencaian

Penulis dan tahun	Desain Penelitian	Lokasi	Populasi Studi	Hasil
De Vuyst H et al, 2012	Cross-sectional study	Kenya	498 perempuan HIV-positif	Secara keseluruhan, didapatkan sebesar 68,7% wanita adalah HPV-positif, dengan 52,6% merupakan infeksi HPV risiko tinggi. Di antara perempuan HIV-positif, terdapat infeksi HPV risiko tinggi tunggal pada 17% subjek dan infeksi HPV risiko tinggi multipel terjadi pada 12%.
Adeba mowo SN et al, 2017	Prospective observational study	Nigeria	1.020 (56% HIV-negatif dan 44% HIV-positif) perempuan	Didapatkan prevalensi HPV risiko tinggi lebih besar pada pasien dengan HIV positif (24,5%) dibandingkan HIV negatif (15,9%) dan memiliki hubungan yang bermakna secara statistik (P<0,005; OR=1,7; 95% CI=1,1-2,7)
Ezechi OC et al, 2014	Prospective observational study	Nigeria	515 (220 HIV positif dan 295 HIV negatif) perempuan	Didapatkan prevalensi HPV risiko tinggi lebih besar pada pasien dengan HIV positif (24,5%) dibandingkan HIV negatif (15,9%) dan memiliki hubungan yang bermakna secara statistik (P<0,005; OR=1,7; 95% CI=1,1-2,7)

yang HIV-positif. OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval Ringkasan risiko bisa dapat dilihat pada Gambar 2. Gambar 2a merupakan plot risiko bisa berdasarkan Cochrane risk of bias tool untuk studi kohort. Gambar 2b adalah tabel ringkasan risiko bisa dari setiap penelitian. Studi oleh Ezechi OC, et al⁹ memiliki risiko bisa yang tinggi dalam pemilihan populasi yang terpapar dan tidak terpapar (bias seleksi), pernyataan yang tidak jelas tentang hasil penelitian saat ini (bias as seleksi), dan metode tindak lanjut yang tidak jelas (bias seleksi). Studi oleh De Vuyst H, et al⁷ memiliki penilaian metode hasil yang tidak jelas (bisa pengukuran) dan metode tindak lanjut yang tidak jelas (bias seleksi). Selain itu, studi oleh Adebamowo SN, et al⁸ memiliki risiko bisa yang tinggi dalam metode tindak lanjut.



(a)



(b)

Gambar 2. Risiko bisa dari studi yang diikutsertakan. (a) plot risiko bisa per kategori; (b) tabel rangkuman risiko bisa dari setiap studi

Pada bagian hasil, tiga studi terakhir mencakup dua studi data deskriptif dengan desain potong lintang dan kohort prospektif dan satu studi yang menampilkan data analitik dengan desain kohort prospektif. Studi awal yang dilakukan oleh De Vuyst H. et al. (2012) adalah studi potong lintang yang melibatkan 498 wanita terkonfirmasi positif HIV. Penelitian yang dilakukan di Kenya ini mengungkapkan bahwa 68,7% pasien memiliki infeksi HPV, sedangkan 52,6% secara khusus terinfeksi HPV risiko tinggi. Terdapat korelasi negatif yang signifikan ($P < 0,001$) di antara jumlah CD4 dan prevalensi HPV risiko tinggi.

Selain itu, pasien HIV yang menerima terapi kombinasi antiretroviral selama minimal 2 tahun menunjukkan penurunan kerentanan terhadap infeksi HPV risiko tinggi, dengan rasio prevalensi (PR) 0,77 (95% CI=0,61-0,96). Sebagai kesimpulan, tingginya prevalensi infeksi HPV diidentifikasi selain orang dengan HIV; namun, risiko tersebut dapat dikurangi dengan menerima kombinasi pengobatan antiretroviral selama minimal 2 tahun.¹⁰

Studi berikutnya oleh Adebamowo SN, et al (2017), melibatkan 1020 perempuan dengan proporsi 56% pasien dengan status HIV positif dan 44% dengan status HIV negatif diikutsertakan. Rancangan penelitian kohort prospektif ini memiliki rata-rata 6 bulan waktu *follow-up*. Di antara seluruh populasi, diamati tingkat infeksi HPV seperti berikut:

Pada populasi wanita sehat, 12% memiliki setidaknya satu infeksi HPV risiko rendah (HPV-rr), 2% terinfeksi HPV-rr multipel, 9% memiliki satu HPV risiko tinggi (HPV-rt), dan 2% terinfeksi HPV-rt multipel. Pada populasi wanita HIV-positif, 19% mengalami infeksi HPV-rr tunggal, 6% mengalami infeksi HPV-rr multipel, 17% mengalami infeksi HPV-rt tunggal, dan 12% mengalami infeksi HPV-rt multipel. Analisis multivariat dengan mempertimbangkan berbagai faktor perancu seperti faktor-faktor seperti usia, status pasangan, status sosial ekonomi, usia ketika aktivitas seksual dimulai, dan douching, menghasilkan (OR) untuk prevalensi HPV-rr sebesar 2,09 (95% CI 1,47-2,97, $p < 0,001$), dan OR untuk prevalensi HPV-rt adalah 3,38 (95% CI 2,34-4,87, $p < 0,001$). Sebagai ringkasan, berdasarkan model multivariat, penelitian ini menemukan bahwa pasien dengan status HIV positif meningkatkan risiko terkena HPV risiko tinggi sebesar 3x dibandingkan dengan pasien dengan status HPV negatif.¹¹

Studi terbaru yang dilakukan oleh Ezechi OC et al. (2014) adalah studi kohort prospektif yang dilakukan di Nigeria dengan rata-rata waktu *follow-up* 12 bulan. Studi tersebut melibatkan 515 wanita, dengan 220 di antaranya dinyatakan positif HIV dan 295 wanita dinyatakan negatif HIV. Temuan penelitian ini mengungkapkan tingkat prevalensi 19,6% untuk HPV-rt pada peserta. Di antara jenis HPV-rt yang terdeteksi, HPV tipe 16 (3,9%), 35 (3,5%), 58 (3,3%), dan 31 (3,3%) adalah infeksi yang paling sering diamati. Secara signifikan, perempuan HIV-positif menunjukkan prevalensi HPV-rt yang lebih tinggi (24,5%) dibandingkan dengan perempuan HIV-negatif (15,9%) (OR=1,7; 95% CI: 1,1-2,7). Analisis regresi logistik multivariat selanjutnya menunjukkan prevalensi HPV risiko tinggi yang lebih rendah pada perempuan HIV-positif yang memakai ART (OR=0,4; 95% CI: 0,3-0,5) dan memiliki jumlah CD4 500 atau lebih (OR=0,7; 95% CI: 0,5-0,8). Wanita terinfeksi HIV yang memiliki jumlah CD4 di bawah 200 sel/mm³ memiliki risiko lebih tinggi terinfeksi oleh HPV risiko tinggi.¹²

Temuan prevalensi HPV risiko tinggi yang lebih tinggi pada perempuan terinfeksi HIV dengan jumlah CD4 di bawah 200 (OR=2,4; 95% CI: 1,7-5,9), menunjukkan peningkatan prevalensi infeksi HPV-rt yang lebih nyata dibandingkan dengan populasi HIV-negatif, serta penurunan risiko infeksi HPV-rt pada wanita dengan HPV-positif dengan jumlah CD4 lebih tinggi yang menerima ART.¹³ Sebuah meta-analisis terhadap 19.883 wanita dengan HIV menunjukkan peningkatan prevalensi infeksi HPV risiko tinggi,

terutama tipe 16, 18, dan 45. Temua ini diikuti oleh tingginya prevalensi Neoplasma Intraepitelial Serviks (NIS) tingkat 3 dan karsinoma serviks invasif (40,6% dan 46,6%, berurutan).¹⁴ Temuan lain juga menunjukkan bahwa defisiensi imun berpengaruh terhadap beberapa tipe HPV, namun HPV tipe 16 merupakan tipe yang paling sedikit terpengaruh meski menjadi tipe dengan efek karsinogenesis terbesar.^{15,16} Beberapa studi juga menunjukkan bahwa HPV tipe 18 dan tipe 45 menjadi tipe dengan karsinogenesis paling kuat setelah tipe 16.^{17,18} Infeksi HPV tipe 18 dan 45 juga lebih sulit terlihat pada skiring menggunakan metode sitologi. Hal ini dikarenakan kedua tipe ini dapat menghasilkan lesi kelenjar intra servikal yang sulit terdeteksi.¹⁹

Menurut temuan tinjauan sistematis ini, perempuan dengan HIV-positif menunjukkan prevalensi infeksi HPV-rt yang lebih tinggi. Namun, kemungkinan infeksi dapat menurun jika pasien memiliki jumlah CD4 yang tinggi dan mengonsumsi antiretroviral secara teratur, menyiratkan pentingnya skrining dini untuk jenis HPV risiko tinggi pada pasien perempuan dengan HIV dan strategi yang lebih masif untuk mencegah infeksi HPV di Indonesia. Pemberian vaksin HPV terutama untuk jenis HPV risiko tinggi dapat menjadi langkah pencegahan yang efektif sehingga mampu menurunkan kejadian kanker serviks hingga 90%.^{20,21} Selain itu, vaksin HPV juga memiliki efek samping minimal yang tidak berbahaya.¹⁹ Saat ini kanker serviks stadium lanjut memiliki proporsi lebih tinggi di Indonesia (80,6%). Hal ini meningkatkan pentingnya vaksin HPV untuk menurunkan angka kejadian kanker serviks.²² Sebelumnya juga telah diteliti di Indonesia bahwa kesediaan wanita untuk mendapatkan Vaksin HPV berkaitan dengan pengetahuan wanita tentang vaksin HPV itu sendiri.²³ Rekomendasi PAPDI untuk wanita dengan HIV perlu diberikan tiga dosis vaksin HPV sebelum usia 26 tahun, namun vaksin HPV tidak menggantikan anjuran untuk tetap melakukan skrining IVA. atau Pap smear setiap 3 tahun.²⁴

Sebagai catatan, studi ini memiliki kelebihan dalam menginklusi studi-studi terkini, jumlah populasi studi yang besar, dan temuan yang sejalan dengan studi-studi sebelumnya. Meski demikian, beberapa studi yang diinklusi memiliki risiko bias yang cukup tinggi terutama dalam aspek bias *follow-up*. Perbedaan karakteristik antara setiap studi juga dapat menghasilkan bias terhadap hasil studi ini.

Kesimpulan

Prevalensi infeksi HPV risiko tinggi yang tinggi (hingga 52,6%) diamati pada pasien wanita dengan status HIV positif. Ditemukan hubungan yang signifikan antara HIV pada pasien wanita yang terinfeksi HPV risiko tinggi berbeda dengan pasien wanita tanpa HIV dengan OR 3,36. Selain itu, perempuan terinfeksi HIV dengan jumlah sel CD4 melebihi 500 menunjukkan penurunan prevalensi infeksi HPV risiko tinggi. (OR=0,7).

Conflict of Interest

Tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

Authors Contribution

FK: membuat pendahuluan hingga kesimpulan, KAS MRT: memantau pembuatan artikel.

Acknowledgment

Penulis berterimakasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Globocan 2020. Global Cancer Observatory: Cervix Uteri. 2020
2. Wu, X., Wu, L., Han, J., Wu, Y., Cao, T., Gao, Y., Wang, S., Wang, S., Liu, Q., Li, H., Yu, N., Wang, H., Li, Y., Wang, Z., Sun, X., & Wang, J. (2021). Evaluation of the sexual quality of life and sexual function of cervical cancer survivors after cancer treatment: a retrospective trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, 304(4), 999–1006. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06005-x>
3. Pimple, S., & Mishra, G. (2022). Cancer cervix: Epidemiology and disease burden. *CytoJournal*, 19, 21. https://doi.org/10.25259/CMAS_03_02_2021
4. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Ann Ig*. 2018 Jul-Aug;30(4 Supple 1):28-32.
5. Ghosh I, Mandal R, Kundu P, Biswas J. Association of Genital Infections Other Than Human Papillomavirus with Pre-Invasive and Invasive Cervical Neoplasia. *J Clin Diagn Res*. 2016 Feb;10(2):XE01-XE06.
6. The Global Health Observatory. HIV. WHO. 2018
7. Directorate Generale of Disease Prevention and Control. Progress Report HIV-AIDS and STD in Indonesia 2017. Jakarta: Ministry of Health. 2018.

8. Kementerian Kesehatan Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2019. Jakarta: Kementerian Kesehatan Indonesia. 2020.
9. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS*. 2018;32(6):795-808.
10. De Vuyst H, Mugo NR, Chung MH, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *Br J Cancer*. 2012;107(9):1624-1630.
11. Adebamowo SN, Olawande O, Famooto A, et al. Persistent Low-Risk and High-Risk Human Papillomavirus Infections of the Uterine Cervix in HIV-Negative and HIV-Positive Women. *Front Public Health*. 2017;5:178.
12. Ezechi OC, Ostergren PO, Nwaokorie FO, Ujah IA, Odberg Pettersson K. The burden, distribution and risk factors for cervical oncogenic human papilloma virus infection in HIV positive Nigerian women. *Virol J*. 2014;11:5.
13. Suryoadji KA, Ridwan AS, Kusuma F. Vaksin HPV sebagai Strategi Pencegahan Kanker Serviks di Indonesia. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*. 2022 Nov 15;10(1):114-20.
14. Clifford, G. M., Tully, S., & Franceschi, S. (2017). Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(9), 1228–1235. <https://doi.org/10.1093/cid/cix135>
15. Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1062–71
16. Anastos K, Hoover DR, Burk RD, et al. Risk factors for cervical precancer and cancer in HIV-infected, HPV-positive Rwandan women. *PLoS One* 2010; 5:e13525
17. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 131:2349–59.
18. Clifford GM, de Vuyst H, Tenet V, Plummer M, Tully S, Franceschi S. Effect of HIV infection on human papillomavirus types causing invasive cervical cancer in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73:332–9 Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, et al.; FUTURE I and II Study Group Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer* 2011; 128:1344–53.
19. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. Williams gynecology. 3rd ed. New York:McGraw-Hill Medical: 2016. P.737-8
20. World Health Organization. Global advisory committee on vaccine safety, statement on the continued safety of hpv vaccination. WHO. 2014.
21. Kusuma F, Suryoadji KA, Adrian M, Utami TW, Winarto H, Anggraeni TD, Nuryanto KH, Haekal M. Socio-demographic Profiles of Cervical Cancer Patients at Cipto Mangunkusumo Hospital-2009-2019 and Its Association with Cancer Stages at Diagnosis. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2022 Apr 27;49(5):245-7.
22. Winarto H, Habiburrahman M, Dorothea M, Wijaya A, Nuryanto KH, Kusuma F, Utami TW, Anggraeni TD. Knowledge, attitudes, and practices among Indonesian urban communities regarding HPV infection, cervical cancer, and HPV vaccination. *PLoS One*. 2022 May 12;17(5):e0266139.
23. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Jadwal imunisasi dewasa: rekomendasi Satgas imunisasi dewasa papi tahun 2017. PAPDI.