

REVIEW

Inveksi Human Papilloma Virus (HPV) dan Pencegahannya pada Remaja dan Dewasa Muda

AGNES SUPRAPTIWI RAHAYU*

Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Cenderawasih, Jayapura

Diterima: tanggal 6 Juli 2010 - Disetujui: tanggal September 2010

© 2010 Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is a significant source of morbidity and mortality worldwide. The primary risk factors for acquiring HPV are generally associated with sexual activity. Evidence suggest that condoms provide some protection against infection and disease progression, but any genital contact is sufficient for HPV transmission. Having more than one sexual partner often result in HPV infection. All sexually active adolescents are at high risk for acquiring HPV. Persistent infection with high-risk HPV types (e.g HPV 16 or 18) is considered necessary for the development cervical cancer. Most infection are asymptomatic and are efficiently cleared by he immune system. The lesions that caused by HPV can regress in adolescent and young adult women. A small percentage of adolescents will develop precancerous lesions that may progress to invasive cervical cancer. Adolescents should be given appropriate education about HPV and the dangers associated with infection. Vaccination for HPV infection should be given for presexually active children and adolescents.

Key words: human papilloma virus, adolescent, cervical cancer, vaccination.

PENDAHULUAN

Human papilloma virus (HPV) merupakan penyebab infeksi menular seksual (IMS) yang paling banyak ditemukan di Amerika Serikat. Diperkirakan bahwa 20 juta penduduk Amerika, telah terinfeksi HPV dan setiap tahunnya ditemukan 5,5 juta kasus baru (Cates, 1999). Suatu penelitian epidemiologi menyatakan bahwa 75% dari kelompok populasi yang aktif secara seksual akan terinfeksi HPV pada beberapa waktu selama periode kehidupannya. Saat ini pria dan wanita, yang termasuk dalam kelompok seksual aktif,

mempunyai resiko yang sama untuk kemungkinan tertular infeksi HPV dan berkembang menjadi penyakit.

Penyakit menular seksual di kalangan remaja merupakan topik bahasan yang membutuhkan perhatian besar karena 50% dari kelompok remaja yang aktif secara seksual, mengalami infeksi menular seksual dan 82% dari infeksi tersebut disebabkan oleh HPV (Brown *et al*, 2005; Weinstock *et al*, 2004). Dari suatu penelitian pada remaja, di Amerika, diperoleh hasil bahwa mereka yang awalnya diketahui tidak terinfeksi HPV, 55 % diantaranya diketahui positif terinfeksi HPV dalam waktu 3 tahun kemudian (Moscicki *et al*, 2001). Pada penelitian terhadap mahasiswa yang semula tidak terinfeksi HPV dan tidak melakukan kontak seksual selama masa perkuliahan, sekitar 30% diantaranya ditemukan terinfeksi HPV dalam waktu 12 bulan sejak

*Alamat Korespondensi:

Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Uncen, Jln. Raya
Sentani-Abepura, Kampus Abepura, Jayapura
Papua. 99358 Telp: +62 85244719222, email:

pertama kali melakukan kontak seksual dan berkembang menjadi 50% dalam waktu 4 tahun (Winer *et al*, 2003). Besarnya angka ini menunjukkan betapa mudahnya penularan HPV, melalui kontak seksual, terjadi di kalangan remaja dan wanita dewasa muda.

Angka kejadian infeksi HPV pada pria belum dapat dipastikan, kemungkinan karena kesulitan dalam mencari sampel yang adekuat untuk pemeriksaan DNA HPV. Perkiraan secara umum, infeksi HPV pada pria berkisar antara 16 - 45%, atau kurang lebih sama seperti pada wanita. Seperti juga pada wanita, umumnya infeksi HPV pada pria bersifat asimtomatik (tanpa gejala). Yang perlu diingat bahwa, infeksi HPV pada pria dapat berkembang bersama beberapa infeksi menular seksual lainnya seperti kutil kelamin (genital warts), kanker penis atau anus yang bersifat invasif (Schiffman, 2003).

PENULARAN HPV

HPV ditularkan melalui kulit (skin to skin contact). Untuk dapat menyebabkan infeksi fulminan, HPV harus mencapai sel basal melalui mikro abrasi atau melalui sekret atau cairan pada permukaan epitel skuamosa atau mukosa epitelium yang dihasilkan selama aktivitas seksual (Schiffman, 2003). Secara umum, infeksi HPV dianggap hanya dapat ditularkan melalui hubungan seksual, namun HPV dapat juga menginfeksi daerah *anogenital* (daerah sekitar anus dan genital). Perlu diingat bahwa HPV dapat ditularkan melalui kontak kulit (skin to skin contact), melalui jari-jari, pada waktu melakukan masturbasi dan onani ataupun melalui alat bantu seksual (sex toys). Bukti lain menyatakan bahwa HPV juga ditemukan pada wanita yang diketahui tidak mempunyai riwayat melakukan kontak seksual dengan pria, sehingga meperkuat dugaan adanya cara penularan lain selain melalui kontak seksual. Lagipula, remaja yang mempunyai riwayat tidak melakukan kontak seksual namun tetap melakukan kebiasaan seksual, seperti tersebut di atas, tetap mempunyai resiko tertular HPV, dan pada remaja yang menggunakan

kondom pada waktu melakukan kontak seksual tetap terinfeksi HPV pada daerah epitel kulit yang tidak terlindungi oleh kondom (Winer *et al*, 2003).

Suatu penelitian epidemiologi yang dilakukan dalam jangka waktu yang cukup lama melaporkan adanya hubungan antara aktivitas seksual dengan penularan HPV. Semakin banyak pasangan seksual yang dimiliki oleh seseorang maka semakin besar pula kemungkinan terinfeksi HPV, meskipun hanya mempunyai satu pasangan seksual juga tidak menjamin terbebas dari kemungkinan terinfeksi HPV. Penelitian terhadap para mahasiswi yang mengunjungi pusat pelayanan kesehatan di suatu universitas menunjukkan bahwa 20% dari mahasiswi yang mempunyai satu pasangan seksual dipastikan telah terinfeksi HPV sedangkan 69% dari mahasiswa yang mempunyai pasangan seksual lebih dari satu telah terinfeksi HPV (Ley *et al*, 1991). Penelitian yang melibatkan remaja dan wanita usia dewasa muda menyatakan bahwa mempunyai pasangan seksual yang baru akan meningkatkan resiko 10 kali lipat untuk kemungkinan terinfeksi HPV. Faktor resiko lainnya untuk terjadinya infeksi HPV adalah adanya riwayat infeksi *herpes simplex virus* (HSV) atau kutil genital (genital warts) sebelumnya. Hal ini tidak mengherankan karena HSV menyebabkan terjadinya peradangan dan merusak lapisan epitel, sehingga memudahkan HPV untuk mencapai sel epitel basal (Moscicki *et al*, 2001).

Usia juga merupakan faktor yang penting, karena infeksi HPV banyak ditemukan pada kelompok wanita yang seksual aktif namun berusia di bawah 25 tahun (Weinstock *et al*, 2004). Meskipun faktor usia juga berhubungan dengan kebiasaan atau perilaku seksual yang beresiko (seperti mempunyai banyak pasangan seksual, tidak menggunakan kondom pada saat berhubungan), ada juga bukti lain yang menyatakan bahwa remaja dan wanita usia dewasa muda lebih rentan terhadap infeksi HPV dibandingkan wanita usia dewasa karena alasan biologis. Pada wanita dewasa, tipe sel predominan pada daerah genital adalah sel skuamosa, sedangkan pada remaja dan wanita

dewasa muda adalah tipe kolumnar dan metaplastik. Selama masa tumbuh kembang, bayi yang baru dilahirkan mempunyai epitel tipe *squamo-columnar junction* pada daerah *ectocervix* (lapisan paling luar pada serviks). Ketika mencapai masa pubertas, secara bertahap, epitel kolumnar akan mengalami perubahan menjadi epitel skuamosa. Selama proses ini, yang disebut metaplasia skuamosa, akan terbentuk suatu daerah yang sangat luas dan terdiri dari sel *transitional squamous, glandular* dan sel metaplastik, dimana kesemuanya ini merupakan kondisi yang sangat memudahkan terjadinya replikasi HPV. Tidak hanya itu, proses perubahan sifat dan tipe epitel ini dapat menyebabkan terjadinya perubahan genetik sel epitel skuamosa metaplastik, akibat rangsangan dari HPV, yang apabila terjadi infeksi yang bersifat menetap pada daerah tersebut akan menyebabkan terjadinya lesi intraepitelial skuamosa tipe tinggi (High-grade Squamous Intraepithelial Lesions/HSIL). Semakin dini usia pertama kali melakukan hubungan seksual akan mempercepat proses perubahan dan pematangan serviks, dimana pada kelompok remaja yang telah aktif secara seksual, dan mempunyai pasangan seksual lebih dari satu, ditemukan lebih banyak epitel serviks yang telah matur dibandingkan pada kelompok remaja yang tidak aktif secara seksual (Ley *et al*, 1991).

FAKTOR RESIKO

Secara umum, meskipun penularan HPV terjadi melalui hubungan seksual, proses perkembangan dan kesembuhan infeksi dipengaruhi oleh respon imun seseorang (Scott *et al*, 2001). Faktor yang paling penting dalam proses perkembangan kanker serviks adalah adanya infeksi HPV tipe resiko tinggi yang bersifat menetap. Lagipula, remaja dengan imunitas seluler yang rendah mempunyai angka insiden infeksi HPV yang tinggi dan membutuhkan waktu yang lama untuk sembuh. Faktor resiko lainnya, untuk kanker serviks invasif, adalah merokok, mengkonsumsi alkohol, mempunyai pasangan seksual (pria) yang tidak disunat (uncircumcised),

paritas tinggi (melahirkan lebih dari 3 kali), ada riwayat penggunaan kontrasepsi oral dalam jangka waktu lama, dan adanya infeksi HSV atau *C. Trachomatis* (Ley *et al*, 1991; Smith *et al*, 2004).

Menariknya, beberapa penelitian terakhir menunjukkan pentingnya penggunaan kondom untuk mencegah infeksi yang menetap. Berdasarkan meta-analisis dari 20 penelitian, resiko perkembangan gejala sisa (sequelae) infeksi HPV dapat diturunkan dengan penggunaan kondom. Penjelasan mengenai mekanisme, secara molekuler, bagaimana kondom dapat mencegah perkembangan infeksi masih belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan bahwa penggunaan kondom dapat mengurangi jumlah virus yang ditransmisikan. Pada akhirnya, dengan menurunkan jumlah virus yang ditularkan, kondom dapat menurunkan kemungkinan perkembangan infeksi HPV dan membantu mempercepat pemulihan (Hogewoning *et al*, 2003). Penggunaan kondom memang tidak mampu untuk mencegah penularan semua infeksi menular seksual, namun dapat digunakan untuk mencegah infeksi HPV yang menetap dan membantu mempercepat pemulihan infeksi HPV.

MANIFESTASI KLINIS

Telah diketahui bahwa HPV dapat menyebabkan terjadinya kutil kelamin (genital warts), juga lesi pre-kanker dan kanker serviks. HPV, diperkirakan, ikut terlibat sebagai penyebab keganasan pada daerah vulva, vagina, penis dan anus serta beberapa keganasan pada kulit dan pharing. Saat ini, telah diketahui, ada 40 tipe HPV yang diketahui dapat menyebabkan infeksi pada mukosa genital dan telah terklasifikasi menurut derajat kemampuan *oncogenic* (pencetus atau penyebab kanker). HPV tipe resiko rendah dapat menyebabkan lesi yang bersifat jinak (benign), termasuk kutil kelamin dan lesi tingkat ringan di daerah genital, tetapi tidak ditemukan pada kasus-kasus kanker genital. HPV tipe resiko tinggi mampu menyebabkan lesi pra-kanker tingkat ringan maupun berat, namun begitu istilah

“resiko tinggi” diberikan karena HPV tipe ini sering ditemukan pada kanker yang invasif (Mc.Caffery *et al*, 2004; Winer *et al*, 2003).

Masa inkubasi untuk perkembangan gejala klinis, setelah infeksi HPV, sangat bervariasi. Kutil kelamin akan timbul dalam waktu beberapa bulan setelah terinfeksi HPV, sedangkan perkembangan untuk menjadi kanker serviks membutuhkan waktu bertahun-tahun. Yang perlu diwaspadai, sebagian besar infeksi HPV bersifat asimtomatis dan hanya dapat terdeteksi setelah melakukan tes DNA HPV. Pada individu yang tampak sehat meski terinfeksi HPV, lebih dari 75% diantaranya akan sembuh dari infeksi dalam waktu 30 bulan. Hal ini terutama terjadi pada mereka yang terinfeksi HPV tipe resiko rendah (Winer *et al*, 2003).

Displasia Serviks Dan Kanker Serviks

Kanker serviks merupakan tipe keganasan kedua terbanyak yang terjadi pada wanita di seluruh dunia, dengan lebih dari 500.000 kasus baru terdiagnosis setiap tahunnya. *The American Cancer Society* menyatakan bahwa di Amerika, pada tahun 2005, telah terdiagnosis 10.000 kasus baru kanker serviks yang invasif. Karena HPV telah teridentifikasi pada 99,7% kasus kanker serviks, infeksi HPV tipe resiko tinggi (high risk) yang bersifat menetap merupakan tahap awal untuk perkembangan kanker serviks (Stewart, 2003).

Protein virus yang diekspresikan selama fase infeksi aktif akan merangsang terjadinya perubahan patologis yang meliputi proliferasi sel basal, pembesaran ukuran inti sel, *koilocytosis* dan gambaran mitosis yang abnormal. Perubahan - perubahan ini didefinisikan sebagai gambaran lesi intra epitel skuamosa (SIL/Squamous Intraepithelial Lesions) (Solomon *et al*, 2002).

Condyloma acuminata

Perkembangan infeksi lainnya yang perlu diperhatikan, di kalangan remaja dan dewasa muda, adalah *Condiloma akuminata* atau kutil kelamin. Kutil kelamin berbentuk seperti kembang kol (cauliflower-like growths) yang umumnya ditemukan pada daerah genital internal

maupun eksternal, seperti penis, vulva, vagina, serviks, di sekitar dan dalam anus. Saat ini diperkirakan 1 % dari populasi seksual aktif, di Amerika, telah terjangkit kutil kelamin dengan 500.000 sampai 1 juta kasus baru terdiagnosis setiap tahun (Mc Caffery *et al*, 2004).

97% manifestasi kutil kelamin disebabkan oleh HPV tipe resiko rendah, tipe 6 atau 11. Meskipun kutil kelamin termasuk dalam kategori jinak (benign) dan tidak mempunyai kecenderungan untuk berkembang ke arah ganas, faktor psikososial penderita perlu mendapat perhatian pula. Hal ini disebabkan karena, umumnya, para penderita seringkali gusar, tersinggung dan marah-marah setelah terdiagnosis kutil kelamin dan mempunyai tingkat kecemasan yang tinggi selama proses terapi dengan kauterisasi. Tidak semua penderita kutil kelamin menjalani terapi, seperti yang dianjurkan. Hal ini disebabkan karena rasa nyeri akibat proses kauterisasi, waktu pengobatan yang lama (kunjungan harus dilakukan beberapa kali ke pusat pengobatan) dan besarnya biaya yang harus dikeluarkan. Infeksi rekuren sering terjadi akibat terapi yang tidak adekuat (Harper, 2004; Mc Caffery *et al*, 2004).

Perkembangan Kanker Serviks

Meskipun lebih dari 90% infeksi HPV dapat sembuh secara spontan dengan bantuan respon imun, beberapa infeksi dapat menyebabkan LSIL, HSIL dan, berkembang menjadi kanker serviks. LSIL terjadi tidak lama setelah terinfeksi HPV, sedangkan HSIL akan terjadi bila ada infeksi HPV yang menetap. Kurang dari 40% HSIL yang akan mengalami penyembuhan sehingga HSIL dianggap bertanggung jawab sebagai pra-kanker. Dengan demikian, apabila diagnosa HSIL telah ditegakkan, maka terapi harus segera diberikan (Hogewoning *et al*, 2003)

HPV tipe 16 merupakan tipe yang paling banyak ditemukan dan dianggap sebagai penyebab 40 - 60% kanker invasif di seluruh dunia. Diperkirakan, pada infeksi HPV tipe multiple yang bersifat menetap dan wanita muda yang diketahui terinfeksi HPV 2 tipe atau lebih, kurang dari 82% diantaranya yang akan

mengalami kesembuhan dari LSIL. Secara umum diperkirakan bahwa masa inkubasi, sejak virus pertama kali masuk ke dalam tubuh sampai dengan terjadinya *carcinoma in situ*, membutuhkan waktu antara 7 sampai 12 tahun. Karena itu, pemeriksaan untuk mendeteksi lesi pre-invasif harus dilakukan secara rutin untuk mencegah agar tidak berkembang menjadi kanker serviks (Harper, 2004).

PEMERIKSAAN DAN PENCEGAHAN

Pada tahun 2003, *American Cancer Society* menyarankan sebaiknya seorang wanita segera melakukan pemeriksaan serviks dalam waktu 3 tahun sejak pertama kali melakukan hubungan seksual. Pemeriksaan dilakukan setiap tahun dengan tes sitologi *Papanicolaou test* atau, lebih dikenal dengan, *Pap smear*. Apabila selama 3 tahun berturut-turut, pemeriksaan *Pap smear* memberikan hasil normal maka pemeriksaan rutin selanjutnya dilakukan setiap 2 tahun. Pada usia 30 tahun, pemeriksaan serviks dapat dilakukan setiap 2 - 3 tahun sekali dengan catatan tidak mempunyai faktor resiko (misalnya immunosupresi) atau adanya riwayat abnormal pada hasil pemeriksaan *Pap smear* sebelumnya. Selain *Pap smear*, pemeriksaan dapat juga dilakukan dengan metode sitologi, DNA HPV dan *colposcopy* (Saslow *et al*, 2002).

VAKSINASI HPV

Telah diketahui bahwa pemeriksaan awal terhadap kanker serviks dapat menurunkan angka kematian secara signifikan di negara berkembang, namun tidak semua wanita di negara-negara tersebut mampu menjangkau layanan kesehatan yang ada. Oleh karena itu, akan lebih baik jika mampu melakukan pencegahan sebelum terjadi infeksi HPV. Saat ini, ada harapan pencegahan dengan pemberian vaksin (imunisasi) (Stanley, 2006).

Vaksin HPV sudah mulai dapat diperoleh di pasaran, meskipun vaksin tersebut belum masuk

pada Program Imunisasi Nasional di Indonesia. Saat ini, dua jenis vaksin HPV, kuadrivalen dan bivalen, telah dipasarkan. Keduanya dikembangkan dari partikel serupa-virus-non-infeksius yang diciptakan melalui teknik DNA rekombinan. Vaksin kuadrivalen mengandung partikel serupa-virus-non-infeksius untuk HPV tipe 6, 11, 16 dan 18, sedangkan vaksin bivalen memiliki target eksklusif yaitu HPV tipe 16 dan 18. Tiga dosis vaksin intramuskuler direkomendasikan selama periode 6 bulan; sedangkan kemungkinan kebutuhan untuk dosis *booster* belum ditetapkan (WHO, 2009).

Vaksin-vaksin tersebut aman dan keduanya telah terbukti mampu memberikan proteksi dan hampir lengkap terhadap terhadap lesi-lesi prakanker dan patologi anogenital lain yang disebabkan oleh tipe-tipe HPV terkait selama 5-6 tahun observasi. Konsistensi observasi-observasi ini memberikan harapan bahwa vaksin tersebut juga dapat memberikan proteksi tinggi terhadap kanker serviks (WHO, 2009).

Para remaja yang saat ini telah memiliki kesempatan untuk memperoleh vaksin HPV, diharapkan akan terbebas dari kanker serviks dikemudian hari. Secara teoritis, pengaruh vaksin pada penurunan resiko terjadinya kanker serviks dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain: cakupan vaksinasi, jenis HPV yang dapat diproteksi dengan vaksin, dan lamanya pengaruh perlindungan vaksin (WHO, 2009).

Seperti juga vaksinasi yang umumnya diberikan pada bayi dan anak, vaksin HPV berperan sebagai profilaksis dan harus diberikan sebelum terpapar virus HPV agar imunitas yang dihasilkan dapat efektif. Program imunisasi HPV sebaiknya diprioritaskan pada populasi target wanita berumur 9 - 10 sampai 13 tahun. Program-program tersebut harus menjadi bagian strategi terkoordinasi yang mencakup pendidikan mengenai perilaku-perilaku beresiko terinfeksi HPV (WHO, 2009).

Bagaimana di Indonesia? Vaksin tersebut sudah digunakan oleh para remaja dari kalangan ekonomi menengah ke atas, namun memasukkan vaksinasi HPV ke dalam Program Imunisasi Nasional harus dengan pertimbangan

matang karena besarnya biaya yang dibutuhkan, mengingat besarnya populasi remaja di Indonesia yang menjadi sasaran vaksinasi dan perbedaan tingkat kemudahan dalam pencapaian sarana pelayanan (Stanley, 2006).

KESIMPULAN

Remaja, yang telah aktif secara seksual, mempunyai mempunyai resiko tinggi terinfeksi HPV. Meskipun HPV dapat dikontrol oleh sistem imun, pada wanita usia dewasa muda, infeksi HPV dapat bermanifestasi menjadi kutil kelamin (genital warts), gambaran hasil pemeriksaan sitologi serviks yang abnormal dan kanker serviks. Kegagalan sistem imun akan menyebabkan terjadinya infeksi HPV, tipe *high risk*, yang bersifat menetap dan pada akhirnya menjadi kanker serviks. Faktor resiko lainnya, seperti merokok dan adanya infeksi menular seksual lainnya yang terjadi bersamaan, juga mempengaruhi perkembangan kanker serviks. Remaja putri, yang telah aktif seksual, disarankan untuk melakukan pemeriksaan ginekologis sebagai upaya deteksi dini terhadap kemungkinan adanya infeksi menular seksual atau kanker serviks. Para remaja harus diberi pengetahuan tentang bahaya dan akibat - akibat yang dapat ditimbulkan oleh infeksi HPV. Penggunaan kondom berperan penting untuk mengontrol infeksi HPV dan perkembangan penyakit akibat HPV sehingga, sebaiknya, direkomendasikan bagi remaja yang aktif secara seksual. LSIL yang terjadi pada remaja, umumnya, bersifat relatif menetap dan untuk mengobservasinya dapat dilakukan dengan pemeriksaan sitologi berulang atau DNA HPV. Sebagai usaha profilaksis, vaksinasi diharapkan dapat membantu menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat infeksi HPV secara signifikan. Sudah saatnya, tindakan profilaksis ini dilakukan sejak masa anak - remaja, usia sekolah dasar dan menengah pertama. Bagi keluarga yang mampu membiayai vaksinasi mandiri (tidak ditanggung oleh pemerintah) tidak perlu dilarang, tetapi justru disosialisasikan kepada mereka yang

mampu, sebagai bagian dari cara hidup sehat bagi remaja.

DAFTAR PUSTAKA

- Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005 191:182-92.
- Cates WJ. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted disease in the United States. American Social Health Association Panel. *Sex Transm Dis* 1999; 26:S2-7.
- Harper DM. Why am I scared of HPV? *CAA Cancer J Clin* 2004;54:245-7.
- Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus : randomized clinical trial. *Intl J Cancer* 2003;107:811-6.
- Ley C, Bauer HM, Reingold A, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young woman. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:997-1003.
- Mc Caffery K, Waller J, Forrest S, et al. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG* 2004;111:1437-443.
- Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risk for incident human papillomavirus infection and low grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.
- Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-62.
- Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:14-9.
- Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:209-20.
- Smith JS, Bosetti C, Munoz N, et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004;111:431-9.
- Solomon D, Davey D, Kurman, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
- Stanley M. HPV vaccines. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2006;20:279-93.
- Stewart B, Kleihues P, eds. World Health Organization World Cancer Report. Lyons, France. World Health Organization, 2003.
- Weinstock H, Berman S, Cates WJ. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and

prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;36:6-10.

WHO. WHO position on HPV vaccines. *Vaccine*. 2009;27:7236-37.

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factor in a cohort female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-26.

