

Vaksin *Human Papillomavirus*

ABSTRAK

Human Papillomavirus (HPV) merupakan salah satu agen penyebab infeksi menular seksual (IMS) viral yang paling umum di dunia, dengan spektrum klinis berkisar dari lesi jinak hingga keganasan pada pria maupun wanita. Vaksinasi menjadi strategi pencegahan utama yang paling aman dan efektif saat ini. Tiga jenis vaksin yang telah terlisensi—bivalen, kuadrivalen, dan nonavalen—menargetkan berbagai tipe HPV risiko tinggi (onkogenik) dan risiko rendah (non-onkogenik). Seluruh vaksin tersebut memanfaatkan teknologi *virus-like particle* (VLP) L1 berbasis DNA rekombinan pada ragi, bakteri, atau sel serangga, sehingga tidak mengandung genom virus dan bersifat non-onkogenik. Mekanisme kerja vaksin berfokus pada induksi imunitas termediasi sel, yang terbukti menghasilkan respons imunogenisitas lebih tinggi dibandingkan kekebalan akibat infeksi alami. Meskipun program vaksinasi HPV telah diterapkan secara global, riset terus dikembangkan untuk menghasilkan varian vaksin yang lebih efisien, terjangkau, dan mencakup perlindungan terhadap tipe HPV yang lebih luas.

Kata kunci: *Human Papillomavirus*, vaksinasi, *virus-like particle*, onkogenik, imunogenisitas

PENDAHULUAN

Human Papillomavirus (HPV) merupakan virus dari famili Papillomaviridae yang utamanya memicu proliferasi epitel atau papiloma.¹ Hingga saat ini, telah teridentifikasi lebih dari 200 varian HPV yang dapat menular melalui kontak kulit ke kulit maupun kulit ke mukosa. *Human Papillomavirus* dikelompokkan berdasarkan potensi onkogeniknya, yaitu tipe risiko tinggi (seperti HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, dan 82) serta tipe risiko rendah non-onkogenik (seperti HPV 6 dan 11).^{2,3} *Human Papillomavirus* 16 menjadi penyebab utama pada separuh kasus kanker serviks global, sementara 99% lesi pra-kanker serviks terdeteksi memiliki HPV risiko tinggi. Selain itu, varian 31, 33, 45, 52, dan 58 turut berkontribusi pada 15% kasus kanker serviks.² Varian risiko tinggi ini dapat memicu keganasan pada serviks, vagina, vulva, dan anus pada wanita, serta penis, anus, dan orofaring pada pria. Sementara itu, varian risiko rendah umumnya memicu pertumbuhan kutil.^{2,3}

Vaksinasi menstimulasi imunitas adaptif melalui paparan komponen mikroba non-patogenik. Subunit vaksin yang mengandung protein atau polisakarida mikroba bekerja dengan prinsip ini. Agar dapat mengaktifkan sel T helper dan menghasilkan antibodi ber-afinitas tinggi, agen polisakarida yang awalnya tidak mampu merangsang sel T helper akan dikonjugasikan secara kimiawi dengan protein.⁴ Untuk mencegah peningkatan infeksi HPV, telah dikembangkan tiga jenis vaksin, yaitu bivalen, kuadriavalen, dan nonavalen.^{3,5} Vaksinasi ini tidak hanya melindungi penerima vaksin, tetapi juga memberi perlindungan silang bagi pasangan seksualnya. Di Amerika Serikat, sebelum adanya vaksinasi, tercatat sekitar 79 juta kasus infeksi HPV dengan 14 juta kasus baru tiap tahunnya. Dekade setelah dimulainya era vaksinasi, angka infeksi berhasil ditekan hingga 86% pada remaja putri usia 14–19 tahun dan 71% pada kelompok usia 20–24 tahun.²

Mengingat tingginya beban penyakit akibat keganasan berbasis HPV di tingkat global, World Health Organization (WHO) merekomendasikan pemberian vaksin HPV ke dalam program imunisasi nasional. Per 15 Februari 2019, sebanyak 92 negara telah mengadopsi kebijakan ini. Di Indonesia, Kementerian Kesehatan mengintegrasikan vaksin HPV ke dalam Imunisasi Rutin Lengkap sejak April 2022 guna menekan insidensi kanker serviks. Penyelenggaraannya menyasar siswi kelas 5 dan 6 SD melalui kegiatan Bulan Imunisasi Anak Sekolah (BIAS) setiap bulan Agustus.^{6,7} Tinjauan pustaka ini membahas patogenesis infeksi HPV, jenis dan mekanisme kerja vaksin, faktor-faktor yang memengaruhi efikasi dan perlindungan, serta profil keamanan dan efek sampingnya.

PATOGENESIS HPV

Human Papillomavirus merupakan kelompok virus DNA untai ganda berukuran kecil tanpa selubung yang menginfeksi sel epitel pada jaringan mukosa dan kulit. Genom DNA virus ini mengode 8 *open reading frames* (ORF) yang terbagi ke dalam tiga wilayah fungsional utama, meliputi regio *early* (E), regio *late* (L), serta *long control region* (LCR) atau *non-coding*. Regio E mengode protein E1 hingga E7 yang mengontrol replikasi serta memegang peranan krusial dalam patogenisitas virus, di mana protein E1 dan E2 secara spesifik dibutuhkan untuk menginisiasi replikasi DNA virus. Sementara itu, regio L mengode protein kapsid L1 dan L2 yang bertanggung jawab atas pembentukan struktur partikel virus, sedangkan regio LCR berfungsi penting dalam mengatur proses transkripsi, replikasi DNA, dan penentuan tropisme sel epitel. Mekanisme infeksi HPV diawali melalui interaksi dengan reseptor permukaan sel, seperti integrin α -6 yang terekspresi

tinggi pada sel basal dan sel punca epitel, sehingga memungkinkan virus menginfeksi sel basal primitif. Pascainfeksi lokal dan replikasi DNA awal, materi genetik virus akan bereplikasi secara signifikan hingga mencapai kisaran 60 hingga 100 salinan per sel.⁵

Ekspresi genetik virus mengalami regulasi yang sangat ketat seiring dengan diferensiasi dan proliferasi sel inang yang terinfeksi. Pada fase replikasi, jumlah salinan genom virus dapat melonjak hingga sedikitnya 1.000 kopi per sel, yang disertai dengan peningkatan ekspresi protein kapsid L1 dan L2 selama proses perakitan virion. Strategi siklus hidup yang spesifik ini memegang peranan krusial dalam mekanisme penghindaran sistem imun inang (*immune evasion*) sekaligus memfasilitasi patogenesis virus.⁵

Sebagian besar infeksi HPV bersifat asimtomatik dan dapat dieliminasi secara alami oleh sistem imun dalam kurun waktu satu hingga dua tahun. Meski demikian, reaktivasi virus pascainfeksi primer dapat terjadi pada individu dengan faktor risiko tertentu, seperti usia lanjut atau perilaku berganti-ganti pasangan seksual. Dalam beberapa kasus, infeksi yang persisten dapat berkembang menjadi karsinoma invasif, terutama jika dipicu oleh HPV risiko tinggi tipe 16 dan 18.^{2,5}

Respons imun bawaan (*innate*) maupun adaptif, memegang peranan sentral dalam eliminasi infeksi HPV. Masuknya virus melalui mikrotrauma akibat aktivitas seksual memaparkan protein HPV ke sel penyaji antigen (APC). Keratinosit yang terinfeksi selanjutnya melepaskan berbagai sitokin, kemokin, dan molekul aktivator. Meskipun sel Langerhans di epidermis mempresentasikan protein virus, sel ini kurang efektif dalam menginduksi respons imun yang cukup kuat. Peran utama dalam mengenali antigen HPV pada epitel justru dipegang oleh monosit-makrofag, sel *natural killer* (NK), dan sel dendritik kulit. Sel-sel tersebut memicu reaksi imun efektor dengan merekrut sitokin proinflamasi—seperti interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12, dan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α)—yang memicu inflamasi lokal serta memancarkan sinyal bahaya, sementara sel NK bertugas mengeliminasi sel yang terinfeksi. Proses inflamasi awal ini sangat krusial untuk mengaktifkan respons imun adaptif. *Human papillomavirus* memiliki beberapa cara untuk menghindari sistem imun dengan membentuk lingkungan anti inflamasi. Virus ini dapat memodulasi APC, menekan efek interferon tipe I, serta menghambat produksi sitokin proinflamasi, kemoatraktan, dan molekul adesi. Pada tingkat seluler, infeksi HPV mengganggu migrasi APC sekaligus menghambat apoptosis sel yang terinfeksi.⁸

Pada respons adaptif, sel T sitotoksik CD8⁺ dan sel T *helper* 1 CD4⁺ (Th1) yang mengenali protein E2 dan E6 berperan penting dalam membersihkan infeksi HPV risiko rendah, sedangkan sel T CD4⁺ yang mengenali protein E7 berfungsi mengontrol neoplasia risiko tinggi. Namun, karena titer virus di lapisan basal tergolong rendah dan pembentukan virion baru hanya terjadi di lapisan epitel atas, respons imun bawaan selama infeksi alami sering kali tidak adekuat. Dalam infeksi alami, imunoglobulin G (IgG) dan imunoglobulin A (IgA) menjadi antibodi utama yang terdeteksi dalam serum pasien.⁵

VAKSIN HPV

Vaksin HPV kuadriavalen menjadi vaksin komersial pertama yang mengantongi izin dari *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat pada tahun 2006. Vaksin ini dirancang untuk menargetkan HPV non-onkogenik tipe 6 dan 11 yang memicu 90% kasus kutil kelamin, serta tipe onkogenik 16 dan 18 yang bertanggung jawab atas 70% kejadian kanker serviks. Selanjutnya, vaksin bivalen yang menyasar HPV tipe 16 dan 18 memperoleh izin dari *European Medicines Agency* (EMA) pada 2007 sebelum akhirnya disetujui FDA pada 2009. Perkembangan berlanjut pada tahun 2014 dengan diresmikannya vaksin nonavalen yang mencakup perlindungan terhadap sembilan tipe HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53, dan 58), di mana penambahan enam tipe baru tersebut bertujuan menekan 20% kasus keganasan lain yang dipicu HPV.³

Secara struktural, vaksin HPV memanfaatkan teknologi *Virus-Like Particle* (VLP) berbasis protein kapsid L1. Karena hanya mengandung komponen protein tanpa materi genetik (genom) virus, vaksin ini bersifat non-onkogenik, tidak menular, dan memiliki profil keamanan yang baik.^{1,3} Sistem ekspresi VLP umumnya diproduksi menggunakan ragi, sel serangga, atau bakteri. Guna menekan biaya produksi platform eukariotik yang relatif mahal, beberapa penelitian terkini mulai memanfaatkan *Escherichia coli* (*E. coli*). Dua kandidat vaksin bivalen berbasis *E. coli* yang tengah dikembangkan meliputi CecolinTM (menyasar HPV tipe 16 dan 18) yang telah memasuki uji klinis fase III, serta GelcolinTM (menyasar HPV tipe 6 dan 11) pada uji klinis fase I.^{3,5}

MEKANISME VAKSIN HPV

Tingkat imunogenisitas vaksin HPV VLP L1 akan meningkatkan imunogenitas berbeda dengan infeksi alami, hal tersebut diduga akibat perbedaan rute imunisasi. Pada infeksi alami, paparan virus berlangsung secara intraepitel dengan pelepasan dari permukaan mukosa tanpa disertai viremia yang signifikan. Kondisi ini membatasi akses antigen ke sistem limfatik dan kelenjar getah bening. Selain itu, respons imun awal hanya mengandalkan APC seperti makrofag dan sel Langerhans, yang cenderung tidak efektif dalam lingkungan non-inflamasi pada infeksi HPV produktif. Sebaliknya, penyuntikan vaksin secara intramuskular memberikan akses langsung ke pembuluh darah dan jaringan limfatik. Komponen vaksin dengan cepat ditemui oleh sel dendritik stroma di lingkungan inflamasi buatan hasil imunisasi, yang kemudian memicu pematangan dan migrasinya ke kelenjar getah bening untuk menginisiasi respons sel T. Di saat bersamaan, VLP yang terikat APC atau terbawa secara bebas menuju kelenjar getah bening akan mengaktifasi sel B naif di area folikel hingga membentuk imunitas yang solid. Tingginya sifat imunogenik VLP juga didukung oleh susunan berulang kapsomer L1 yang mampu mengikat dan mengaktifkan sensor imun bawaan secara kuat, bahkan tanpa bantuan adjuvan.⁹

Vaksin HPV VLP bekerja memicu aktivasi sel sitotoksik serta merangsang respons imun adaptif yang efektif mencegah infeksi virus. Saat ini, terdapat tiga jenis vaksin profilaksis yang telah berlisensi, yaitu Cervarix[®], Gardasil[®], dan Gardasil-9[®].⁵ Sebagai upaya profilaksis, vaksin ini menginduksi pembentukan antibodi netralisasi—utamanya Imunoglobulin G (IgG)—yang akan bertransudasi dari serum menuju jaringan mukosa vagina maupun oral. Sementara itu, pendekatan vaksin terapeutik ditujukan untuk merangsang imunitas termediasi sel, khususnya sel T CD8+. Protein E6 dan E7 menjadi target utama pada pengembangan vaksin terapeutik karena kedua gen tersebut diekspresikan secara kontinu pada jaringan keganasan serta berperan langsung dalam gangguan kontrol siklus sel.^{5,10}

Imunisasi HPV menghasilkan respons antibodi yang sangat kuat dengan puncak titer 10 hingga 1.000 kali lebih tinggi dibandingkan antibodi hasil infeksi alami. Titer antibodi ini mencapai puncaknya setelah penyuntikan dosis terakhir, lalu mengalami penurunan bertahap hingga stabil setelah sekitar dua tahun. Tingkat pembentukan titer antibodi ini berbanding terbalik dengan usia, di mana kelompok remaja pria dan wanita menunjukkan kadar antibodi yang lebih tinggi dibandingkan wanita dewasa.^{5,11}

KLASIFIKASI VAKSIN HPV

1. Bivalen

Vaksin bivalen yang banyak ditemukan di pasaran adalah Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals), yang mendapatkan izin edar Oktober 2009 di Amerika Serikat, kemudian diterima oleh negara lain 2 tahun kemudian.¹² Vaksin ini diproduksi dengan memanfaatkan ekspresi sistem *baculovirus* pada sel serangga *Trichoplusia ni*. Setiap dosis Cervarix® mengandung 20 µg VLP HPV tipe 16 dan 20 µg VLP HPV tipe 18, yakni dua varian risiko tinggi yang bertanggung jawab atas lebih dari 70% kasus karsinoma serviks invasif secara global. Untuk mengoptimalkan efektivitasnya, vaksin ini diformulasikan dengan sistem adjuvan AS04 yang menggabungkan 500 µg aluminium hidroksida dengan 50 µg 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A—sebuah agonis *toll-like receptor 4*—sebagai imunostimulator tambahan.⁵

Pemberian Cervarix® mampu menginduksi pembentukan antibodi spesifik terhadap HPV 16 dan 18 yang memberikan daya perlindungan dari infeksi hingga kurun waktu sekitar 10 tahun. Selain itu, regimen 3 dosis Cervarix® terbukti memicu reaksi silang imunogenisitas jangka panjang yang signifikan terhadap varian HPV tipe 31 dan 45. Secara umum, vaksin ini menghasilkan respons imunogenisitas yang lebih tinggi terhadap infeksi HPV apabila dibandingkan dengan Gardasil®.⁵

2. Kuadrivalen

Vaksin kuadrivalen yang banyak beredar dipasaran adalah Gardasil® (Merck & Co., Inc). Gardasil® merupakan vaksin profilaksis generasi pertama yang mengandung VLP HPV tipe 6 (20 µg), 11 (40 µg), 16 (40 µg) dan 18 (20 µg). Pada Juni 2006 vaksin ini mendapatkan izin edar komersil dari Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat untuk perempuan dengan usia 19 hingga 26 tahun bertujuan mencegah karsinoma serviks, karsinoma vulva dan karsinoma vagina yang disebabkan oleh HPV tipe 16 dan 18, dan lesi genital akibat tipe 6, 11, 16 dan 18.^{3,12}

Pada Oktober 2009, lisensi pendaftarannya diperluas untuk kelompok laki-laki berusia 9 hingga 15 tahun guna memberikan perlindungan terhadap lesi pra-kanker serta karsinoma anal akibat HPV.¹² Gardasil® diproduksi memanfaatkan teknologi

DNA rekombinan pada kultur ragi *Saccharomyces cerevisiae strain* 1895 untuk mengekspresikan protein gen L1. Formulasi vaksin ini dilengkapi dengan ajuvan *amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate* (AAHS) sebanyak 225 mg, serta dipastikan bebas dari kandungan merkuri maupun thiomersal. Vaksin ini terbukti efektif mencegah infeksi serviks, lesi prekursor kanker serviks, hingga kutil kelamin yang dipicu oleh HPV tipe 6, 11, 16, dan 18. Berbagai studi klinis juga mencatat adanya penurunan insidensi infeksi HPV secara signifikan pada area anus, vulva, dan penis pascapenggunaan vaksin kuadriavalen ini.^{3,12}

Vaksin kuadriavalen mampu menginduksi ekspresi reseptor sel NK (terutama NKG2D, NKp30, dan NKp46) serta *immunoglobulin-like transcript 2* (ILT2) pada sel NK, sel NKT, dan monosit. Peningkatan ekspresi reseptor-reseptor tersebut memegang peranan krusial dalam memodulasi serta mengordinasikan respons imun bawaan maupun adaptif.¹⁰

3. Nonavalen

Vaksin nonavalen yang telah beredar saat ini adalah Gardasil-9® (Merck & Co., Inc) yang diberikan izin edar oleh FDA pada Desember 2014 untuk perempuan berusia 9-26 tahun dan laki-laki 9-15 tahun.¹³ Gardasil-9® merupakan formulasi vaksin profilaksis generasi kedua yang mengandung 2 jenis VLP HPV risiko rendah (tipe 6 dan 11) serta 7 jenis VLP HPV risiko tinggi (tipe 16, 18, 31, 33, 45, 52, dan 58).⁵ Vaksin ini menunjukkan efektivitas tinggi dalam mencegah infeksi maupun perkembangan lesi prekursor kanker serviks pada berbagai tingkatan stadium yang disebabkan oleh tipe HPV target. Cakupan perlindungannya mampu menekan sekitar 90% hingga 80–85% angka kejadian penyakit pada area vulva dan vagina. Selain itu, sejumlah penelitian melaporkan bahwa antibodi yang terinduksi oleh vaksin nonavalen dapat mentransfer imunitas melintasi plasenta, sehingga berpotensi memberikan perlindungan pasif bagi bayi terhadap infeksi HPV tipe 6 dan 11.³

KEAMANAN DAN EFEK SAMPING VAKSIN

Berdasarkan berbagai penelitian, ketiga jenis vaksin HPV terbukti aman dan memiliki tingkat toleransi yang baik pada beragam kelompok usia. Studi pemantauan selama 10 tahun

menunjukkan bahwa vaksin kuadriavalen bersifat imunogenik, efektif, serta ditoleransi secara baik oleh populasi praremaja dan remaja. Sementara itu, vaksin bivalen dan nonavalen menunjukkan profil toleransi yang baik dengan daya tahan antibodi pascavaksinasi yang bertahan berturut-turut hingga 9,4 tahun dan 6 tahun. Efek samping yang paling sering muncul meliputi reaksi lokal pada area penyuntikan, seperti nyeri dan pembengkakan yang mereda dalam kurun beberapa hari; reaksi ini diduga merupakan respons inflamasi akibat komponen VLP. Pemberian vaksin bivalen juga dapat memicu keluhan sistemik ringan seperti demam, mual, muntah, pusing, mialgia, hingga diare.^{1,3} Kejadian pingsan pascasuntikan sempat dilaporkan, namun kondisi ini umumnya merupakan reaksi psikologis sehingga pasien disarankan menjalani observasi selama 15 menit pascapemberian vaksin. Penelitian berbasis populasi menegaskan tidak adanya keterkaitan antara vaksinasi HPV dengan timbulnya penyakit kronis, seperti gangguan autoimun maupun kelainan neurologis.¹³

Pada tahun 2017, Komite Penasihat Global WHO melakukan peninjauan komprehensif dan sistematis terhadap kejadian ikutan pascaimunisasi (KIPI) serius pada penggunaan Cervarix[®] dan Gardasil[®]. Evaluasi ini mencakup 26 uji acak terkontrol (*randomized controlled trials*) serta 6 studi kohort pascalisensi. Tinjauan berlanjut pada tahun 2018 yang mengevaluasi 109 studi, termasuk 15 penelitian berbasis populasi terhadap lebih dari 2,5 juta individu yang telah divaksinasi di lebih dari 6 negara. Seluruh data tersebut mengonfirmasi bahwa vaksin HPV memiliki profil keamanan yang sangat tinggi.¹¹

Vaksinasi HPV tidak direkomendasikan bagi wanita hamil, meskipun pemeriksaan kehamilan sebelum pemberian vaksin tidak diwajibkan secara rutin. Hingga saat ini, belum ada bukti ilmiah yang menghubungkan vaksinasi HPV dengan kelainan kongenital atau kejadian abortus spontan. Apabila seorang wanita terkonfirmasi hamil setelah menerima dosis pertama, pemberian dosis kedua dan/atau ketiga harus ditunda hingga masa kehamilan selesai.^{14,15} Analisis gabungan pada penggunaan vaksin bivalen di tahun 2014 menunjukkan tidak adanya peningkatan risiko abortus spontan dari sampel 914 wanita hamil yang menerima vaksinasi.¹⁶

Reaksi hipersensitivitas dapat timbul pada individu yang memiliki riwayat alergi terhadap komponen spesifik vaksin. Karena vaksin kuadriavalen dan nonavalen diproduksi menggunakan media *Saccharomyces cerevisiae*, penggunaannya menjadi kontraindikasi bagi individu dengan alergi ragi.^{2,14} Selain itu, vaksin bivalen tidak dianjurkan bagi pasien dengan riwayat syok

anafilaksis terhadap lateks, mengingat penutup spuit siap pakai (*pre-filled syringe*) mengandung bahan lateks pada bagian ujungnya.²

KESIMPULAN

Hingga saat ini, cakupan proteksi vaksin HPV masih terbatas pada tipe spesifik tertentu, sehingga pengembangan vaksin generasi baru dengan spektrum perlindungan yang lebih luas sangat diharapkan. Evaluasi dampak klinis vaksinasi terhadap seluruh spektrum penyakit akibat infeksi HPV masih memerlukan pengujian klinis lebih lanjut secara berkelanjutan. Di samping itu, pemanfaatan vaksin sebagai modalitas terapi menunjukkan potensi yang sangat menjanjikan, yang efektivitas serta keberhasilannya perlu dibuktikan melalui studi-studi lanjutan secara mendalam.

DAFTAR PUSTAKA

1. M E, Winer, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection. Dalam: Holmes KL, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, dkk., editor. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. hlm. 489–508.
2. Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Human Papillomavirus. Dalam: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. 14th ed. New York: Centers for Disease Control and Prevention; 2021. hlm. 165–78.
3. Cheng L, Wang Y, Du J. Human papillomavirus vaccines: An updated review. Vaccines. MDPI AG; 2020. hlm. 1–15. doi:10.3390/vaccines8030391
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Humoral Immune Response. Dalam: Basic immunology functions and disorders of the immune system. 5th ed. Canada: Elsevier Inc.; 2016. hlm. 187–9.
5. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, dkk. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. Front Immunol. 27 Januari 2022;12. doi:10.3389/fimmu.2021.805695 PubMed PMID: 35154080.
6. He W, Pan H, Lin B, Zhong X. Analysis of HPV vaccination willingness amongst HIV-negative men who have sex with men in China. Vaccines (Basel). 1 Oktober 2021;9(10):1–10. doi:10.3390/vaccines9101069
7. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. Kemenkes Tambah 3 Jenis Vaksin Imunisasi Rutin, Salah Satunya HPV.
8. Gao XH, Huo W, Chen HD. Viral diseases. Dalam: Gao XH, Chen HD, editor. Practical immunodermatology. Netherlands: Springer; 2017.
9. Stanley M. HPV - Immune response to infection and vaccination. Infectious Agents and Cancer. 2010. doi:10.1186/1750-9378-5-19
10. Petras M, Lesna IK. Immunogenicity of HPV Vaccination. Dalam: Smith HB, editor. Handbook on Human Papillomavirus. New York: Nova Biomedical Publishers; 2013.
11. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. J Infect Dis. 1 Oktober 2021;224:S367–78. doi:10.1093/infdis/jiaa621 PubMed PMID: 34590141.

12. Boda D, Docea AO, Calina D, Ilie MA, Caruntu C, Zurac S, dkk. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review). *Int. J. Oncol.* Spandidos Publications; 2018. hlm. 637–55. doi:10.3892/ijo.2018.4256 PubMed PMID: 29393378.
13. Stanley M. Human Papillomavirus Vaccine. Dalam: Bloom BR, Lambert PH, editor. *The Vaccine Book*. 2nd ed. London: Elsevier Inc; 2016. hlm. 245–63.
14. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. HPV Vaccine.
15. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Safety*. Springer International Publishing; 2018. hlm. 329–46. doi:10.1007/s40264-017-0625-z PubMed PMID: 29280070.
16. Angelo MG, David MP, Zima J, Baril L, Dubin G, Arellano F, dkk. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(5):466–79. doi:10.1002/pds.3554 PubMed PMID: 24644063.