

Profil HPV Genotyping dan Pap Smear LBC di MRCCC Siloam Hospitals Semanggi

Angeline Calista¹, Sony Sugiharto^{2*}

^{1,2}Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

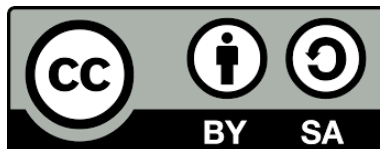
Received: June 18, 2025

Revised: August 20, 2025

Accepted: September 19, 2025

Available online: September 26, 2025

Keywords: cervical cancer, genotype, human papillomavirus, pap smear



This is an open-access article under the [CC BY-SA](#) license.

Copyright © 2025 by Author. Published by Medical Faculty and Health Sciences, Krida Wacana Christian University

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is the second most common malignancy among Indonesian women after breast cancer, with 36,964 cases and 20,708 deaths in 2022. Cervical cancer screening studies using HPV genotyping and pap smear LBC have already been conducted in Indonesia using different methods. **Purpose:** The objectives of this study were to determine the prevalence of HPV and its genotype distribution, as well as the cytological results, at MRCCC Siloam Hospitals Semanggi.

Methods: A descriptive study with a cross-sectional design was conducted using 599 samples selected by consecutive non-random sampling from 2023 to 2024. HPV genotyping was performed using the DiagCor GenoFlow™ HPV array test, and pap smear analysis was conducted using PathTezt™ liquid-based cytology. **Results:** This study found 18.2% patients positive for HPV, comprising 58.7% with high-risk HPV only, 23% with low-risk HPV only, and 18.3% with mixed HPV infection. Among all HPV-positive women, 53.2% had multiple HPV infections. The prevalence of high-risk HPV infection was 62.4%, with the most frequently detected genotypes being HPV-68, HPV-66, and HPV-52. The most frequent low-risk HPV infections were HPV-42, HPV-43, and HPV-44. Abnormal cytology results were found in 2.8% of patients, specifically ASC-US, LSIL, ASC-H, and AGC. **Conclusion:** The most prevalent HPV genotypes identified were HPV-68 and HPV-66. The study concludes that a positive HPV test is not always accompanied by abnormal cytology result. Therefore, HPV genotyping should be performed in conjunction with cytological examination for comprehensive screening.

1. PENDAHULUAN

Kanker serviks menempati urutan keempat kanker terbanyak pada perempuan setelah kanker payudara, kanker paru, dan kanker kolorektal, yaitu sebanyak 661.021 kasus. Kanker serviks juga menempati urutan keempat mortalitas, yaitu sebanyak 348.189 kasus di seluruh dunia berdasarkan data GLOBOCAN 2022.¹ Di Indonesia, kanker serviks menempati urutan kedua terbanyak pada populasi perempuan setelah kanker payudara, yaitu 36.964 kasus dengan angka mortalitas sebanyak 20.708 kasus pada tahun 2022.²

Penelitian Li dkk.³ menemukan bahwa DNA *Human Papillomavirus* (HPV) terdeteksi pada 64,3% *low-grade squamous intraepithelial lesions* (LSIL), 79.8% *high-grade squamous intraepithelial lesions* (HSIL), dan 89.7% kanker serviks. Penelitian Gandekon dkk.⁴ menemukan bahwa 32.8% perempuan yang aktif secara seksual terdeteksi positif HPV. Infeksi persisten HPV merupakan faktor penting terjadinya kanker serviks. Bila tidak terdapat progresi menuju keganasan, 80% infeksi HPV tidak dapat terdeteksi lagi dalam waktu 3 tahun.⁵

Diagnosis dini melalui program skrining merupakan strategi pencegahan kanker serviks yang dapat membantu menurunkan angka kejadian kanker serviks.⁶ Terdapat tiga prinsip skrining kanker serviks, yaitu secara molekuler dengan HPV *genotyping*; secara sitologi dengan pap smear konvensional dan *liquid-based cytology* (LBC); serta metode inspeksi visual dengan asam asetat (IVA).⁷ Penelitian Liang dkk.⁸ menyatakan bahwa pap smear LBC memiliki sensitivitas

*Corresponding author

E-mail addresses: marias@fk.untar.ac.id

47% dan spesifisitas 97%. HPV *genotyping* dengan metode *polymerase chain reaction* (PCR) memiliki sensitivitas sebesar 79% dan spesifisitas pemeriksaan sebesar 94%. Penelitian Raj dkk.⁹ menyatakan bahwa HPV *genotyping* dapat memprediksi 73% lesi prakanker dan kanker serviks.

Pedoman American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁰ pada tahun 2022 merekomendasikan bahwa skrining dilakukan pada perempuan berusia 25–65 tahun menyesuaikan dengan sumber daya yang ada. Salah satu modalitas skrining yang dilakukan di Indonesia adalah pap smear meskipun pemeriksaan yang direkomendasikan sebagai lini pertama berdasarkan pedoman ASCO adalah HPV *genotyping*. Hal ini disebabkan karena tidak semua daerah memiliki fasilitas HPV *genotyping*.^{10,11}

Penulis ingin mengetahui hasil yang ditunjukkan oleh metode skrining kanker serviks berupa HPV *genotyping* dan pap smear LBC yang masih terbatas di Indonesia, terutama untuk distribusi infeksi HPV dan hasil pap smear LBC. Penelitian serupa sudah dilakukan di Indonesia^{12,13} dengan metode HPV *genotyping* dan *liquid-based cytology* yang digunakan berbeda. Penelitian ini menggunakan PathTezt™ *liquid-based cytology* dan DiagCor GenoFlow™ HPV *array test* dengan sensitivitas 95% dan spesifisitas 95%.¹⁴

2. METODE

Penelitian ini merupakan studi deskriptif retrospektif dengan desain potong lintang menggunakan data sekunder rekam medis pasien MRCCC Siloam Hospitals Semanggi tahun 2023–2024. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara pada surat keputusan dengan nomor 507/KEPK/FK UNTAR/XII/2024. Populasi dalam penelitian ini adalah perempuan yang melakukan skrining kanker serviks di MRCCC Siloam Hospitals Semanggi pada tahun 2023–2024. Kriteria inklusi penelitian ini adalah perempuan yang melakukan HPV *genotyping* dan pap smear LBC di MRCCC Siloam Hospitals Semanggi tahun 2023–2024. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah perempuan yang melakukan HPV *genotyping* dan pap smear LBC sebagai *follow-up* kanker serviks. Jumlah sampel minimal dalam penelitian ini adalah 136 sampel. Metode pemilihan sampel dalam penelitian ini adalah *consecutive non-random sampling*, yaitu metode yang menggunakan semua sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 599 sampel di MRCCC Siloam Hospitals Semanggi tahun 2023–2024 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel serviks dilakukan dengan *cervical brush* dan dimasukkan ke dalam tabung PathTezt™ *liquid-based cytology* untuk dikirim ke laboratorium patologi anatomi untuk diagnosis sitologi dan laboratorium molekuler untuk pemeriksaan HPV DNA. Sampel diklasifikasikan sesuai sistem Bethesda (2014)¹⁵ dengan hasil sitologi sebagai berikut: NILM (*negative for intraepithelial lesion or malignancy*), ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*), ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*), LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*), HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion*), *Squamous cell carcinoma*, AGC (*atypical glandular cells*), AIS (*adenocarcinoma in situ*), dan *Adenocarcinoma*. Sampel HPV *genotyping* diambil dari tabung *liquid-based cytology* (PathTezt™) dan diperiksa dengan PCR-based test menggunakan DiagCor GenoFlow™ HPV *array test kit* untuk mengidentifikasi genotip HPV DNA. Ekstraksi HPV DNA, amplifikasi PCR, *flow-through hybridization*, dan interpretasi hasil. DiagCor GenoFlow™ dapat mendeteksi dan mendiferensiasi 17 genotip *high-risk* HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 dan 82) dan 16 genotip *low-risk* HPV (6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 70, 71, 72, 81 dan 84)¹⁴. Data yang diambil untuk penelitian ini dianalisis dengan program statistik SPSS versi 27. Data yang bersifat kategorik dijabarkan frekuensi dan proporsinya serta data yang bersifat numerik dijabarkan nilai tengah, nilai rerata, dan variasinya.

3. HASIL

Penelitian ini memperoleh 599 sampel dari data perempuan yang melakukan HPV *genotyping* dan pap smear LBC di MRCCC Siloam Hospitals Semanggi tahun 2023–2024. Rata-rata usia perempuan yang melakukan skrining kanker serviks di MRCCC Siloam Hospitals Semanggi

tahun 2023–2024 berusia $37,6 \pm 9,9$ tahun dengan perempuan termuda berusia 18 tahun dan perempuan tertua berusia 82 tahun. Perempuan yang melakukan skrining paling banyak berasal dari kategori usia 26–30 tahun sebanyak 132 orang (22%), kategori usia 31–35 tahun sebanyak 124 orang (20,7%), dan kategori usia 36–40 tahun sebanyak 101 orang (16,9%) (Tabel 1).

Tabel 1.

Karakteristik Usia Perempuan yang Melakukan HPV Genotyping dan Pap Smear LBC (N=599)

Kategori Usia	n	%	Mean $\pm$ SD	Median	Min; Maks
			37,6 $\pm$ 9,9	36	18; 82
≤ 25	39	6,5			
26–30	132	22			
31–35	124	20,7			
36–40	101	16,9			
41–45	89	14,9			
46–50	54	9			
51–55	23	3,8			
56–60	19	3,2			
61–65	11	1,8			
≥ 66	7	1,2			

Hasil HPV *genotyping* di MRCCC Siloam Hospitals Semanggi tahun 2023–2024 menemukan bahwa terdapat 109 perempuan (18,2%) yang terdeteksi positif HPV. Perempuan yang terdeteksi positif tersebut terdiri dari 64 perempuan (58,7%) yang terdeteksi *high-risk* HPV saja, 25 perempuan (23%) yang terdeteksi *low-risk* HPV saja, dan 20 perempuan (18,3%) yang mengalami *mixed infection* HPV, yaitu infeksi campuran antara *high-risk* dan *low-risk* HPV. Terdapat 58 perempuan (53,2%) yang mengalami *multiple infection* HPV, yaitu infeksi lebih dari satu genotip HPV. Terdapat 51 perempuan (46,8%) yang mengalami *single infection* HPV, yaitu infeksi dari satu genotip HPV saja. Prevalensi infeksi HPV paling banyak terdapat pada perempuan dalam kategori usia 26–30 tahun (29,3%). Prevalensi infeksi HPV paling sedikit terdapat pada perempuan dalam kategori usia ≥ 51 tahun (5,5%) (Tabel 2).

Tabel 2.

Hasil HPV Genotyping Berdasarkan Kategori Usia (N= 599)

Kategori Usia	Negatif HPV	Positif HPV	Murni HR-HPV	Murni LR-HPV	Mixed infection	Multiple infection	Single Infection
≤ 25	26 (66,7%)	13 (33,3%)	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0 (0%)	7 (53,8%)	6 (46,2%)
26–30	100 (75,8%)	32 (24,2%)	16 (50%)	7 (21,9%)	9 (28,1%)	18 (56,3%)	14 (43,8%)
31–35	104 (83,9%)	20 (16,1%)	16 (80%)	1 (5%)	3 (15%)	8 (40%)	12 (60%)
36–40	84 (83,2%)	17 (16,8%)	11 (64,7%)	5 (29,4%)	1 (5,9%)	9 (52,9%)	8 (47,1%)
41–45	77 (86,5%)	12 (13,5%)	5 (41,7%)	4 (33,3%)	3 (25%)	9 (75%)	3 (25%)
46–50	45 (83,3%)	9 (16,7%)	5 (55,6%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)
51–55	21 (91,3%)	2 (8,7%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	0 (0%)
56–60	19 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
61–65	9 (81,8%)	2 (18,2%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
≥ 66	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)

Keterangan:

HR-HPV = *high-risk* HPV, LR-HPV = *low-risk* HPV

Prevalensi infeksi *high-risk* HPV lebih besar dari pada *low-risk* HPV, yaitu sebanyak 136 genotip HPV (62,4%) dari total HPV yang terdeteksi. Infeksi *high-risk* HPV terbanyak dari sampel penelitian ini adalah HPV-68 (10,1%), HPV-66 (9,6%), dan HPV-52 (6,4%). Infeksi *low-risk* HPV terbanyak dari sampel penelitian ini adalah HPV-42 (6,9 %), HPV-43 (6,4%), dan HPV-44 (6,4%).

Tabel 3.

Distribusi Genotip HPV (N:218)

HPV	n	%
<i>High-risk</i>	136	62,4
• HPV-16	7	3,2
• HPV-18	10	4,6
• HPV-31	1	0,4
• HPV-33	4	1,8
• HPV-35	1	0,4
• HPV-39	8	3,7
• HPV-45	3	1,4
• HPV-51	10	4,6
• HPV-52	14	6,4
• HPV-53	7	3,2
• HPV-56	9	4,1
• HPV-58	10	4,6
• HPV-59	8	3,7
• HPV-66	21	9,6
• HPV-68	22	10,1
• HPV-82	1	0,4
<i>Low-risk</i>	82	37,6
• HPV-6	6	2,7
• HPV-11	2	0,9
• HPV-26	5	2,3
• HPV-40	3	1,4
• HPV-42	15	6,9
• HPV-43	14	6,4
• HPV-44	14	6,4
• HPV-54	5	2,3
• HPV-55	5	2,3
• HPV-57	1	0,4
• HPV-61	3	1,4
• HPV-70	2	0,9
• HPV-71	1	0,4
• HPV-72	1	0,4
• HPV-84	5	2,3

Hasil pemeriksaan pap smear LBC di MRCCC Siloam Hospitals Semanggi tahun 2023–2024 menemukan mayoritas perempuan (97,2%) memiliki hasil sitologi NILM. Hasil sitologi abnormal terdapat pada 17 perempuan (2,8%), yaitu ASC-US (1,2%), dan LSIL (0,8%), ASC-H (0,7%), dan AGC (0,2%). Tidak ditemukan hasil sitologi kanker serviks dalam penelitian ini (Tabel 4).

Tabel 4.

Hasil Pemeriksaan Pap Smear LBC (N= 599)

Hasil	n	%
NILM	582	97,2
ASC-US	7	1,2
LSIL	5	0,8
ASC-H	4	0,7
AGC	1	0,2

Keterangan:

NILM = negative for intraepithelial lesion or malignancy, ASC-US = atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H = atypical squamous cells cannot exclude an HSIL, AGC = atypical glandular cells

Infeksi HPV terdeteksi pada 97 perempuan (16,7%) dengan hasil sitologi NILM yang terdiri dari 56 perempuan (57,7%) murni terinfeksi *high-risk* HPV saja, 23 perempuan (23,7%) murni terinfeksi *low-risk* HPV saja, 18 perempuan (18,6%) mengalami *mixed infection* HPV, 54 perempuan (55,7%) mengalami *multiple infection* HPV, dan 43 perempuan (44,3%) mengalami *single infection* HPV. Infeksi HPV terdeteksi pada 3 perempuan (42,9%) dengan hasil sitologi ASC-US yang terdiri dari 1 perempuan (33,3%) murni terinfeksi *high-risk* HPV saja, 1 perempuan (33,3%) murni terinfeksi *low-risk* HPV saja, 1 perempuan (33,3%) mengalami *mixed infection* HPV, 2 perempuan (66,7%) mengalami *multiple infection* HPV, dan 1 perempuan (33,3%) mengalami *single infection* HPV. Infeksi HPV terdeteksi pada 5 perempuan (100%) dengan hasil sitologi LSIL yang terdiri dari 3 perempuan (60%) murni terinfeksi *high-risk* HPV saja, 1 perempuan (20%) murni terinfeksi *low-risk* HPV saja, 1 perempuan (20%) mengalami *mixed infection* HPV, 2 perempuan (40%) mengalami *multiple infection* HPV, dan 3 perempuan (60%) mengalami *single infection* HPV. Infeksi HPV terdeteksi pada 3 perempuan (75%) dengan hasil sitologi ASC-H yang terdiri dari 3 perempuan (100%) murni terinfeksi *high-risk* HPV saja dan merupakan *single infection* HPV. Infeksi HPV terdeteksi pada 1 perempuan (100%) dengan hasil sitologi AGC yang terdiri dari 1 perempuan (100%) murni terinfeksi *high-risk* HPV saja dan merupakan *single infection* HPV (Tabel 5).

Tabel 5.

Hasil HPV Genotyping Berdasarkan Hasil Pap Smear LBC (N= 599)

Hasil Sitologi	Negatif HPV	Positif HPV	Murni HR-HPV	Murni LR-HPV	Mixed infection	Multiple infection	Single Infection
NILM	485 (83,3%)	97 (16,7%)	56 (57,7%)	23 (23,7%)	18 (18,6%)	54 (55,7%)	43 (44,3%)
ASC-US	4 (57,1%)	3 (42,9%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)
LSIL	0 (0%)	5 (100%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	3 (60%)
ASC-H	1 (25%)	3 (75%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
AGC	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Total	490 (81,8%)	109 (18,2%)	64 (58,7%)	25 (23%)	20 (18,3%)	58 (53,2%)	51 (46,8%)

Keterangan:

HR-HPV = *high-risk* HPV, LR-HPV = *low-risk* HPV, NILM = *negative for intraepithelial lesion or malignancy*, ASC-US = *atypical squamous cells of undetermined significance*, LSIL = *low-grade squamous intraepithelial lesion*, ASC-H = *atypical squamous cells cannot exclude an HSIL*, AGC = *atypical glandular cells*

4. PEMBAHASAN

Penelitian ini menemukan bahwa perempuan yang melakukan HPV *genotyping* dan pap smear LBC paling banyak terdapat pada kategori usia 26–30 tahun sebanyak 132 orang (22%), kategori usia 31–35 tahun sebanyak 124 orang (20,7%), dan kategori usia 36–40 sebanyak 101 orang (16,9%). Penelitian Mishra dkk.¹⁶ di India pada tahun 2019–2021 dengan 217 responden menemukan bahwa perempuan yang melakukan skrining kanker serviks paling banyak terdapat pada kategori usia 31–40 tahun (45,62%). Pada penelitian ini, bila dibandingkan dengan penelitian Mishra dkk. didapatkan bahwa perempuan yang melakukan skrining kanker serviks pada kategori usia 31–40 sebanyak 225 orang (37,6%). Penemuan ini kurang sesuai dengan penelitian Hernández-Rosas dkk.¹⁷ di Meksiko pada tahun 2017 yang menemukan bahwa perempuan yang melakukan skrining kanker serviks paling banyak terdapat pada kategori usia 41–45 tahun sebanyak 221 orang (22,21%). Usia rata-rata perempuan yang melakukan HPV *genotyping* dan pap smear LBC pada penelitian ini adalah 37,6 tahun. Penemuan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wulandari dkk.¹² di Indonesia pada tahun 2022 yang menemukan bahwa usia rata-rata perempuan yang melakukan skrining kanker serviks berusia 38 tahun. Penemuan ini kurang sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hernández-Rosas dkk.¹⁷ yang menemukan bahwa usia rata-rata perempuan yang melakukan skrining kanker serviks berusia 44,4 tahun.

Pedoman skrining kanker serviks ASCO¹⁰ menyatakan bahwa skrining kanker serviks berkala dimulai pada perempuan berusia 25 tahun pada sumber daya maksimal dan diprioritaskan untuk perempuan berusia 30–49 tahun jika sumber daya terbatas. Perempuan dalam kategori usia ini termasuk dalam rentang usia reproduksi efektif di mana perempuan berada dalam usia subur dan melakukan aktivitas seksual. Nabhan dkk.¹⁸ menemukan bahwa rentang usia reproduksi efektif perempuan, yaitu usia di mana perempuan sudah memiliki kemampuan untuk bereproduksi dan melakukan kegiatan seksual, di seluruh dunia adalah pada usia 30–39 tahun. WHO mengklasifikasikan perempuan usia reproduktif, yaitu rentang usia *menarche* hingga *menopause*, adalah perempuan berusia 15–49 tahun.^{18,19} Prevalensi terbanyak perempuan yang melakukan skrining kanker serviks pada penelitian ini merupakan perempuan yang termasuk dalam usia reproduktif.

Prevalensi infeksi HPV secara keseluruhan yang ditemukan di penelitian ini adalah 18,2%. Prevalensi infeksi HPV yang ditemukan ini berbeda dengan penelitian-penelitian lainnya. Penelitian Noori dkk.²⁰ di Iraq pada 2017–2022 menemukan prevalensi keseluruhan infeksi HPV pada perempuan yang datang ke klinik ginekologi sebesar 22%. Penelitian yang dilakukan oleh Utami dkk.¹³ di Indonesia pada 2012–2022 menemukan prevalensi keseluruhan infeksi HPV pada perempuan yang datang ke klinik ginekologi sebesar 12,71%. Penelitian Wang dkk.²¹ di Republik Rakyat Tiongkok pada 2016–2019 menemukan prevalensi keseluruhan infeksi HPV pada perempuan yang melakukan skrining kanker serviks sebesar 28,95%. Prevalensi yang berbeda-beda ini dapat disebabkan oleh perbedaan waktu dan tempat penelitian, keadaan sosioekonomi, dan lokasi geografis.¹³

Penelitian ini menemukan bahwa berdasarkan pengelompokan usia, prevalensi terbesar infeksi HPV adalah pada perempuan dalam kategori usia 26–30 tahun, yaitu sebanyak 32 orang (29,3%) dari 109 perempuan yang positif HPV. Prevalensi infeksi HPV menurun pada perempuan berusia ≥51 tahun, yaitu sebanyak 6 orang (5,5%) dari 109 perempuan yang positif HPV. Hal ini sesuai dengan temuan Babi dkk.²² yang menemukan prevalensi terbesar infeksi HPV pada perempuan dalam kategori usia 26–30 tahun, yaitu 25%, dan prevalensi infeksi HPV terendah ada pada perempuan dalam kategori usia ≥51 tahun, yaitu sebesar 6,8%. Perempuan yang aktif secara seksual memiliki prevalensi infeksi HPV yang lebih tinggi²³. Penelitian ini juga menemukan bahwa prevalensi infeksi HPV terbesar berada pada perempuan yang berada dalam usia reproduksi efektif. Hal ini kurang sesuai dengan temuan Luo dkk.²⁴ di Republik Rakyat Tiongkok pada 2016–2019 yang menemukan prevalensi terbesar infeksi HPV adalah pada perempuan berusia >60 tahun, yaitu sebesar 23%. Penelitian Yan dkk.²⁵ di Republik Rakyat Tiongkok pada 2016–2020

menemukan puncak usia bimodal di mana infeksi HPV ditemukan terbanyak pada kelompok usia <20 tahun dan 61–70 tahun. Hal ini dapat disebabkan melemahnya imunitas tubuh seiring bertambahnya usia, di mana terjadi penurunan sel T CD8+ dan sel B CD19+ yang berperan dalam sistem imun adaptif.²⁶ *Clearance* infeksi HPV mengalami penurunan sehingga bersifat persisten pada perempuan yang lebih tua.²⁷

Infeksi *high-risk* HPV yang terdeteksi pada penelitian ini berjumlah 62,4% dari total infeksi HPV. Temuan ini sesuai dengan penemuan Nikolic dkk.²⁸ di Rusia pada 2014–2023 bahwa prevalensi infeksi *high-risk* HPV (62,3%) lebih besar daripada *low-risk* HPV (37,7%). Penelitian Wang dkk.²¹ menemukan bahwa prevalensi infeksi *high-risk* HPV (87,28%) lebih besar daripada *low-risk* HPV (12,72%). Infeksi *high-risk* HPV memiliki prevalensi lebih besar karena sifat molekulernya, yaitu reseptor yang digunakan virus dan manifestasi onkoprotein E6 dan E7. *Low-risk* HPV dan *high-risk* HPV menggunakan reseptor yang berbeda untuk menginfeksi sel inang. HPV-6 melekat ke sel basal serviks menggunakan molekul integrin $\alpha 6 \beta 1$ dan $\alpha 6 \beta 4$, sementara HPV-16 dan HPV-33 menggunakan heparan sulfat di permukaan sel. Onkoprotein E6 dan E7 merusak kaskade pengatur siklus sel inang dengan mengikat dan mendegradasi dua protein penekan tumor, p53 dan pRB, serta *cell cyclins* dan *cyclin-dependent kinases*. Ikatan antara protein E6 dengan protein p53 menyebabkan degradasi yang cepat melalui ligase ubiquitin.²⁹

Protein p53 menginduksi permeabilitas membran mitokondria secara langsung dan merangsang aliran faktor proapoptosis. Pelepasan sitokrom-C mitokondria terjadi karena interaksi protein p53 dengan protein Bax dan Bak. Terbentuk apoptosom dalam sitoplasma sel dengan adhesi sitokrom-C ke Apaf-1 sehingga mengaktifasi *caspase*. Mekanisme ini merupakan mekanisme apoptosis intrinsik.³⁰ Fungsi utama p53, yaitu G1 arrest, apoptosis, dan perbaikan DNA terganggu akibat berikatan dengan protein E6.²⁹

Protein E6 HPV meningkatkan produksi protein c-IAP2 yang menyebabkan sel resisten terhadap apoptosis.³⁰ Protein E7 HPV berikatan dengan produk gen retinoblastoma, pRb, yang terhipofosforilasi. Pengikatan ini mengganggu integritas kompleks antara pRb dan E2F-1 sehingga melepaskan E2F-1. Protein ini memfasilitasi sintesis protein yang dibutuhkan sel untuk memasuki fase S siklus sel. Inaktivasi p53 dan pRb mengakibatkan ketidakstabilan genom dan proliferasi sel yang tidak terputus sehingga mengarah pada perkembangan keganasan.²⁹ Protein E6 *low-risk* HPV tidak mampu berikatan dengan p53 sehingga *low-risk* HPV tidak memicu perkembangan kanker seperti *high-risk* HPV.²⁹ Protein E7 *low-risk* HPV memiliki struktur yang berbeda dengan *high-risk* HPV, yaitu perubahan residu asam aspartat menjadi glisin pada pRb *binding site*. Perubahan ini menyebabkan berubahnya afinitas protein E7 pada *low-risk* HPV.³¹

Penelitian ini menemukan genotip *high-risk* HPV dengan prevalensi terbesar, yaitu HPV-68 (10,1%), HPV-66 (9,6%), dan HPV-52 (6,4%). HPV-68 ditemukan di penelitian Wang dkk.²¹ sebanyak 1,23% dan di penelitian Hernández-Rosas dkk.¹⁷ sebanyak 1,6%. HPV-66 ditemukan di penelitian Wang dkk.²¹ sebanyak 0,64% dan di penelitian Hernández-Rosas dkk.¹⁷ sebanyak 3,10%. HPV-52 ditemukan di penelitian Wang dkk.²¹ sebanyak 20,93% dan di penelitian Hernández-Rosas dkk.¹⁷ sebanyak 2,2%. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Wang dkk.³², Babi dkk.²², dan Nikolic dkk.²⁸ yang menemukan HPV-16 sebagai *high-risk* HPV dengan prevalensi terbesar.

Penelitian ini menemukan genotip *low-risk* HPV dengan prevalensi terbesar, yaitu HPV-42 (6,9%), HPV-43 (6,4%), dan HPV-44 (6,4%). HPV-42 ditemukan di penelitian Wang dkk.²¹ sebanyak 2,23% dan di penelitian Hernández-Rosas dkk.¹⁷ sebanyak 0,1%. HPV-43 ditemukan di penelitian Wang dkk.²¹ sebanyak 1,71%. HPV-44 ditemukan di penelitian Wulandari dkk.¹² sebanyak 1,4%. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian Wang dkk.²¹ yang menemukan HPV-81 (3,35%) sebagai *low-risk* HPV dengan prevalensi terbesar ataupun penelitian Hernández-Rosas dkk.¹⁷ yang menemukan HPV-6 (8,5%) sebagai *low-risk* HPV dengan prevalensi terbesar.

Genotip HPV dengan prevalensi terbesar pada penelitian ini tidak terdapat pada vaksin HPV nonavalen kecuali HPV-52. Semua vaksin HPV mengandung *virus-like protein* (VLP) berupa DNA rekombinan dan teknologi kultur sel dair protein struktural L1 HPV dan berfungsi memberi

kekebalan terhadap *high-risk* HPV tipe 16 dan 18; vaksin kuadrivalen dan mengandung tambahan VLP HPV tipe 6 dan 11; dan vaksin nonavalen mengandung tambahan VLP HR-HPV tipe 31, 33, 45, 52, dan 58.³³

Penelitian ini menemukan 2,8% hasil sitologi abnormal dan 97,2% hasil sitologi NILM dengan pap smear LBC. Penelitian lainnya menemukan hasil sitologi NILM yang lebih besar pada skrining kanker serviks dengan persentase yang berbeda-beda. Penelitian Hernández-Rosas dkk.¹⁷ menemukan 3,4% hasil sitologi abnormal dan 96,6% hasil sitologi NILM. Penelitian Mishra dkk.¹⁶ menemukan 17,06% hasil sitologi abnormal dan 82,94% hasil sitologi NILM. Penelitian Odeh dkk.³⁴ menemukan 21,16% hasil sitologi abnormal dan 78,84% hasil sitologi NILM. Penelitian Tao dkk.³⁵ di Republik Rakyat Tiongkok pada 2017–2021 menemukan 11,5% hasil sitologi abnormal dan 88,5% hasil sitologi NILM.

Hasil sitologi abnormal yang ditemukan pada penelitian ini adalah ASC-US (1,2%), LSIL (0,8%), ASC-H (0,7%), dan AGC (0,2%). Hasil sitologi abnormal yang ditemukan pada penelitian Hernández-Rosas dkk.¹⁷ adalah ASC-US (1,6%), LSIL (1%), HSIL (0,5%), dan AIS (0,3%). Penelitian Mishra dkk.¹⁶ menemukan hasil sitologi abnormal, yaitu ASC-US (0,92%) dan LSIL (2,78%). Hasil sitologi abnormal yang ditemukan pada penelitian Odeh dkk.³⁴ adalah ASC-US (12,5%), LSIL (6,7%), HSIL (0,96%), dan ASC-H (0,96%). Hasil sitologi abnormal yang ditemukan pada penelitian Tao dkk.³⁵ adalah ASC-US (7,1%), LSIL (3,1%), HSIL (0,8%), AGC (0,3%), ASC-H (0,2%), SCC (0,1%), AIS (0,04%). Hasil sitologi abnormal ini dapat mengalami progresivitas ke tingkatan yang lebih tinggi. Seong dkk.³⁶ menemukan bahwa kemungkinan progresivitas ASC-US ke HSIL dalam 36 bulan adalah sebesar 17,6% dan kemungkinan progresivitas LSIL ke HSIL dalam 36 bulan adalah sebesar 25,7%.

Infeksi HPV terdeteksi pada 16,7% perempuan dengan hasil sitologi NILM yang terdiri dari 57,7% pasien murni terinfeksi *high-risk* HPV saja, 23,7% pasien murni terinfeksi *low-risk* HPV saja, 18,6% pasien mengalami *mixed infection* HPV, 55,7% pasien mengalami *multiple infection* HPV, dan 44,3% pasien mengalami *single infection* HPV. Infeksi HPV dapat hilang dengan sendirinya. Infeksi HPV dapat ditemukan pada 11,7% perempuan di seluruh dunia dengan hasil sitologi NILM. Prevalensi HPV di perempuan Asia Tenggara dengan hasil sitologi NILM mencapai 14%.³⁷ Penelitian Odeh dkk.³⁴ menemukan infeksi HPV terdeteksi pada 54,9% perempuan dengan hasil sitologi NILM yang terdiri dari 22,2% perempuan murni terinfeksi *high-risk* HPV saja, 44,4% perempuan murni terinfeksi *low-risk* HPV saja, 33,3% perempuan mengalami *mixed infection* HPV, 62,2% perempuan mengalami *multiple infection* HPV, dan 37,8% perempuan mengalami *single infection* HPV. Penelitian Tao dkk.³⁵ menemukan infeksi HPV terdeteksi pada 18,3% perempuan dengan hasil sitologi NILM yang terdiri dari 21,1% perempuan mengalami *multiple infection* HPV dan 78,9% perempuan mengalami *single infection* HPV. Berdasarkan penelitian Duong dkk.³⁸, infeksi HPV memiliki *clearance rate* sebanyak 65,8% pada 5 tahun dan 68,5% selama 7 tahun setelah terdeteksi. Infeksi HPV yang persisten akan menimbulkan perubahan pada inti sel berupa kelainan atipik (ASC-US dan ASC-H) sampai displasia serviks ringan sampai berat (LSIL dan HSIL).²⁷ Infeksi persisten HPV-16 dan HPV-58 meningkatkan risiko perkembangan HSIL.³⁶

Infeksi HPV terdeteksi pada 42,9% perempuan dengan hasil sitologi ASC-US yang terdiri dari 33,3% perempuan murni terinfeksi *high-risk* HPV saja, 33,3% perempuan murni terinfeksi *low-risk* HPV saja, 33,3% perempuan mengalami *mixed infection* HPV, 66,7% perempuan mengalami *multiple infection* HPV, dan 33,3% perempuan mengalami *single infection* HPV. Penelitian Odeh dkk.³⁴ menemukan infeksi HPV terdeteksi pada 76,9% perempuan dengan hasil sitologi ASC-US yang terdiri dari 40% perempuan murni terinfeksi *high-risk* HPV saja, 30% perempuan murni terinfeksi *low-risk* HPV saja, 30% perempuan mengalami *mixed infection* HPV, 50% perempuan mengalami *multiple infection* HPV, dan 50% perempuan mengalami *single infection* HPV. Penelitian Tao dkk.³⁵ menemukan infeksi HPV terdeteksi pada 61,3% perempuan dengan hasil sitologi ASC-US yang terdiri dari 34,6% perempuan mengalami *multiple infection* HPV dan 65,4% perempuan mengalami *single infection* HPV.

Infeksi HPV terdeteksi pada semua perempuan (100%) dengan hasil sitologi LSIL yang terdiri dari 60% perempuan murni terinfeksi *high-risk* HPV saja, 20% perempuan murni terinfeksi *low-*

risk HPV saja, 20% perempuan mengalami *mixed infection* HPV, 40% perempuan mengalami *multiple infection* HPV, dan 60% perempuan mengalami *single infection* HPV.³⁷ Penelitian Odeh dkk.³⁴ menemukan infeksi HPV terdeteksi pada 85,7% perempuan dengan hasil sitologi LSIL yang terdiri dari 66,7% perempuan murni terinfeksi *high-risk* HPV saja, 16,7% perempuan murni terinfeksi *low-risk* HPV saja, 16,7% perempuan mengalami *mixed infection* HPV, 50% perempuan mengalami *multiple infection* HPV, dan 50% perempuan mengalami *single infection* HPV. Penelitian Tao dkk.³⁵ menemukan infeksi HPV terdeteksi pada 87,9%% perempuan dengan hasil sitologi LSIL yang terdiri dari 43,5% perempuan mengalami *multiple infection* HPV dan 56,5% perempuan mengalami *single infection* HPV.

Infeksi HPV terdeteksi pada 75% perempuan dengan hasil sitologi ASC-H yang terdiri dari 100% perempuan murni terinfeksi *high-risk* HPV saja dan merupakan *single infection* HPV. Penelitian Odeh dkk.³⁴ menemukan infeksi HPV terdeteksi pada 100% perempuan dengan hasil sitologi LSIL yang terdiri dari 100% perempuan mengalami *mixed infection* HPV dan merupakan *multiple infection* HPV. Penelitian Tao dkk.³⁵ menemukan infeksi HPV terdeteksi pada 87,2% perempuan dengan hasil sitologi ASC-H yang terdiri dari 23,9% perempuan mengalami *multiple infection* HPV dan 76,1% perempuan mengalami *single infection* HPV.

Infeksi HPV terdeteksi pada semua perempuan (100%) dengan hasil sitologi AGC yang terdiri dari 100% murni terinfeksi *high-risk* HPV saja dan merupakan *single infection* HPV. Penelitian Tao dkk.³⁵ menemukan infeksi HPV terdeteksi pada 24% perempuan dengan hasil sitologi AGC yang terdiri dari 16,2% perempuan mengalami *multiple infection* HPV dan 83,8% perempuan mengalami *single infection* HPV.

Terdapat perbedaan temuan prevalensi *multiple infection* dan *single infection* HPV serta keterkaitannya dengan abnormalitas serviks. Penelitian Luo dkk.³⁹ di Republik Rakyat Tiongkok pada 2016–2023 menemukan bahwa *multiple infection* HPV meningkatkan risiko HSIL. Penelitian Chaturvedi dkk.⁴⁰ di Kosta Rika menemukan bahwa *multiple infection* HPV meningkatkan risiko HSIL namun tidak memiliki bukti adanya efek sinergis. Penelitian Li dkk.⁴¹ di Republik Rakyat Tiongkok pada 2014–2022 menemukan bahwa abnormalitas serviks tidak berkaitan dengan *multiple infection* HPV melainkan berkaitan dengan patogenisitas genotip HPV. Penelitian Iacobone dkk.⁴² di Italia pada 2006–2014 menemukan bahwa *single infection* HPV berhubungan secara signifikan dengan peningkatan risiko HSIL. Penemuan ini sesuai dengan teori bahwa terdapat satu genotip HPV yang berperan sebagai *leading effector* untuk menimbulkan abnormalitas serviks, bahkan pada *multiple infection*.⁴² Peran *multiple infection* dan *single infection* HPV dalam abnormalitas serviks tidak dianalisis dalam penelitian ini sehingga perbedaan mekanisme patogenik keduanya tidak dapat diklarifikasi.

5. SIMPULAN

Prevalensi infeksi HPV yang ditemukan pada penelitian ini adalah 18,2%. Penelitian ini menemukan *high-risk* HPV berjumlah 62,4% dari total infeksi HPV dengan genotip terbanyak, yaitu HPV-68 (10,1%), HPV-66 (9,6%), dan HPV-52 (6,4%). *Low-risk* HPV berjumlah 37,6% dari total infeksi HPV dengan genotip terbanyak, yaitu HPV-42 (6,9%), HPV-43 (6,4%), dan HPV-44 (6,4%). Hasil pemeriksaan sitologi menemukan 97,2% hasil sitologi NILM dan 2,8% hasil sitologi abnormal, yaitu ASC-US (1,2%), dan LSIL (0,8%), ASC-H (0,7%), dan AGC (0,2%). Persentase hasil sitologi abnormal didapatkan lebih kecil dari infeksi HPV, hal ini dapat disebabkan oleh infeksi HPV yang belum menimbulkan kelainan sitologi. HPV *genotyping* dapat menemukan infeksi HPV yang lebih awal dibandingkan hasil sitologi abnormal pada pemeriksaan pap smear LBC. Infeksi HPV dapat hilang dengan sendirinya atau persisten sehingga pada perempuan yang terdeteksi HPV positif perlu dilakukan HPV *genotyping* dan pap smear ulang berkala untuk mendeteksi abnormalitas hasil sitologi (lesi prakanker).

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara dan MRCCC Siloam Hospitals Semanggi atas kesempatan dan dukungan yang diberikan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik tanpa kendala. Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Tarumanagara atas dukungan dana untuk penelitian ini.

7. DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024 Feb 12 [cited 2024 Jul 29];74(3):229–63. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2022 Indonesia. [cited 2024 Jul 29]; Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheet.pdf>
3. Li J, Gao JJ, Li N, Wang YW. Distribution of human papillomavirus genotypes in western China and their association with cervical cancer and precancerous lesions. *Arch Virol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jul 29];166(3):853–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00705-021-04960-z>
4. Gandekon C, Sidi Imorou R, Zohoncon T, Gomina M, Ouedraogo A, Traore I, et al. Prevalence of oncogenic human papillomavirus genotypes among sexually active women in Parakou (Benin, West Africa). *Journal of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2024 Aug 1];8(4):102. Available from: <https://doi.org/10.11648/j.jgo.20200804.16>
5. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Aug 8];22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100293>
6. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jan 30 [cited 2024 Aug 2];395:575–90. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30068-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30068-4)
7. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2024 Aug 14]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
8. Liang LA, Einzmann T, Franzen A, Schwarzer K, Schauburger G, Schriefer D, et al. Cervical cancer screening: comparison of conventional pap smear test, liquid-based cytology, and human papillomavirus testing as stand-alone or cotesting strategies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jul 29];30(3):474–84. Available from: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1003>
9. Raj S, Srivastava M. Comparative analysis of HPV DNA and LBC for screening of cervical cancer in women with unhealthy cervix. *The New Indian Journal of OBGYN* [Internet]. 2022 Feb [cited 2024 Oct 7];8(2):166–73. Available from: <https://doi.org/10.21276/obgyn.2022.8.2.4>
10. Shastri SS, Temin S, Almonte M, Basu P, Campos NG, Gravitt PE, et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified guideline update. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 23];1–24. Available from: <https://doi.org/10.1200/GO.22.00217>
11. Ekawati FM, Listiani P, Idaiani S, Thobari JA, Hafidz F. Cervical cancer screening program in Indonesia: is it time for HPV-DNA tests? Results of a qualitative study exploring the stakeholders' perspectives. *BMC Womens Health* [Internet]. 2024 Feb 16 [cited 2024 Sep 24];24(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-024-02946-y>

12. Wulandari D, Meidyandra RW, Andrijono. Genotype profiles of high-risk human papillomavirus in women of reproductive age: a community-based study. PLoS One [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Apr 12];18(7). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287399>
13. Utami TW, Nuranna L, Rahman SA, Irzami R, Utama A, Purwoto G, et al. A decade data of HPV genotypes in metropolitan regions of Indonesia: paving the way for a national cervical cancer elimination strategy. J Gynecol Oncol [Internet]. 2025 Mar 2 [cited 2025 Sep 5];36. Available from: <https://doi.org/10.3802/jgo.2025.36.e85>
14. Wong FKY, Ching JCY, Chow JKF. Comparison of the DiagCor GenoFlow human papillomavirus array test and roche linear array HPV genotyping test. Open Virol J [Internet]. 2010 Sep 22 [cited 2025 Jun 6];4:169–74. Available from: <https://doi.org/10.2174/1874357901004010169>
15. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology. 3rd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015.
16. Mishra R, Bisht D, Gupta M. Primary screening of cervical cancer by pap smear in women of reproductive age group. J Family Med Prim Care [Internet]. 2022 Sep [cited 2025 May 12];11(9):5327–31. Available from: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_68_22
17. Hernández-Rosas F, Orozco-Hernández E, Maza-Sánchez L, Salgado-García PC, Navarro-Vidal E, León-Bautista MP de. Prevalence and correlation of human papillomavirus genotypes with clinical factors in cervical samples from Mexican women. Exp Biol Med [Internet]. 2021 Aug 28 [cited 2025 Apr 3];246(1):48–56. Available from: <https://doi.org/10.1177/1535370220959747>
18. Nabhan AF, Mburu G, Elshafeey F, Magdi R, Kamel M, Elshebiny M, et al. Women's reproductive span: a systematic scoping review. Hum Reprod Open [Internet]. 2022 Feb 11 [cited 2025 Apr 12];2022(2). Available from: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac005>
19. WHO. Women of reproductive age (15-49 years) population (thousands) [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 12]. Available from: [https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/MCA/women-of-reproductive-age-\(15-49-years\)-population-\(thousands\)](https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/MCA/women-of-reproductive-age-(15-49-years)-population-(thousands))
20. Noori RA, Salih A, Noor A, Alhar HANK, Fatlawi SNM Al, Al-Janabi AA, et al. Prevalence and genotype distribution of HPV in gynecological patients: a cross-sectional study. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory [Internet]. 2024 Nov [cited 2025 Mar 29];(1):7–11. Available from: <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v3i1.2341>
21. Wang L, Chen G, Jiang J. Genotype distribution and prevalence of human papillomavirus infection in women in northern Jiangsu Province of China. Cancer Manag Res [Internet]. 2021 Sep 22 [cited 2025 May 15];13:7365–72. Available from: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S332769>
22. Babi A, Issa T, Gusmanov A, Akilzhanova A, Issanov A, Makhmetova N, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection and genotype distribution among Kazakhstani women with abnormal cervical cytology. Ann Med [Internet]. 2024 Jan 18 [cited 2025 Mar 30];56(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2304649>
23. Yamaguchi M, Sekine M, Hanley SJB, Kudo R, Hara M, Adachi S, et al. Risk factors for HPV infection and high-grade cervical disease in sexually active Japanese women. Sci Rep [Internet]. 2021 Feb 3 [cited 2025 Sep 2];11(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82354-6>
24. Luo Q, Zeng X, Luo H, Pan L, Huang Y, Zhang H, et al. Epidemiologic characteristics of high-risk HPV and the correlation between multiple infections and cervical lesions. BMC Infect Dis [Internet]. 2023 Oct 7 [cited 2025 May 14];23(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08634-w>
25. Yan X, Shen L, Xiao Y, Wang Q, Li F, Qian Y. Prevalence, characteristics, and distribution of HPV genotypes in women from Zhejiang Province, 2016–2020. Virol J [Internet]. 2021 Oct 20 [cited 2025 Sep 2];18(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01676-z>

26. Chang ST, Chuang YF, Li AH, Fan YT, Liao MR, Chen IY, et al. Age-dependent immune profile in healthy individuals: an original study, systematic review and meta-analysis. *Immunity and Ageing* [Internet]. 2024 Oct 29 [cited 2025 Sep 2];21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12979-024-00480-x>
27. Welby S, Rosillon D, Feng Y, Borys D. Progression from human papillomavirus (HPV) infection to cervical lesion or clearance in women (18–25 years): Natural history study in the control arm subjects of AS04-HPV-16/18 vaccine efficacy study in China between 2008 and 2016. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2022 Jan 24 [cited 2024 Aug 15];21(3):407–13. Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2021077>
28. Nikolic N, Basica B, Strbac M, Terzic L, Patric A, Kovacevic G, et al. Prevalence of carcinogenic genotypes of HPV-infected women in a ten-year period (2014–2023) in Vojvodina, Serbia. *Medicina (Lithuania)* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Mar 30];60(6). Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina60060922>
29. Jee B, Yadav R, Pankaj S, Shahi SK. Immunology of HPV-mediated cervical cancer: current understanding. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2020 Aug 27 [cited 2024 Aug 16];40(5):359–78. Available from: <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1811859>
30. Sravani AB, Ghate V, Lewis S. Human papillomavirus infection, cervical cancer and the less explored role of trace elements. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Aug 16];201(3):1026–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03226-2>
31. Heck D V, Yee CL, Howley PM, Munger K. Efficiency of binding the retinoblastoma protein correlates with the transforming capacity of the E7 oncoproteins of the human papillomaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1992 May 15 [cited 2025 Sep 5];89:4442–6. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2359344>
32. Wang J, Tang D, Wang J, Zhang Z, Chen Y, Wang K, et al. Genotype distribution and prevalence of human papillomavirus among women with cervical cytological abnormalities in Xinjiang, China. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2019 Aug 3 [cited 2025 Mar 30];15(7–8):1889–96. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1578598>
33. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update) [Internet]. Vol. 97, *Weekly epidemiological record*. 2022 Dec [cited 2024 Nov 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
34. Odeh HI, Al-Badi SR, Karima B, Saeed TA, Rahamathullah N, Ibrahim EH, et al. Exploring the prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes in pap smear samples of women in northern region of United Arab Emirates (UAE): HPV direct flow chip system-based pilot study. *PLoS One* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 May 19];18(9 September). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286889>
35. Tao X, Zhang H, Wang S, Chen T, Cong Q, Wang L, et al. Prevalence and carcinogenic risk of high-risk human papillomavirus subtypes in different cervical cytology: a study of 124,251 cases from the largest academic center in China. *J Am Soc Cytopathol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 May 19];10(4):391–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2021.03.006>
36. Seong J, Ryou S, Lee JG, Yoo M, Hur S, Choi BS. Enhanced disease progression due to persistent HPV-16/58 infections in Korean women: a systematic review and the Korea HPV cohort study. *Virol J* [Internet]. 2021 Sep 17 [cited 2025 Sep 5];18(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01657-2>
37. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2025 Mar 30];202(12):1789–99. Available from: <https://doi.org/10.1086/657321>
38. Duong LM, Tran DN, Pham TT, Vo TH, Tran H Do, Lam TTT, et al. Transition of DNA-HPV over time in HPV-infected women: a 7-year cohort study. *Medical Journal of Indonesia* [Internet]. 2024 Jul 2 [cited 2024 Aug 15]; Available from: <https://doi.org/10.13181/mji.oa.247340>

39. Luo Q, Zhang H, Zeng X, Han N, Ma Z, Luo H. HPV specificity and multiple infections and association with cervical cytology in Chongqing, China: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2024 Aug 9 [cited 2025 Sep 5];24(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09693-3>
40. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, Rodríguez AC, Quint W, Schiffman M, et al. Human papillomavirus infection with multiple types: Pattern of coinfection and risk of cervical disease. *Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2025 Sep 5];203(7):910–20. Available from: <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/infdis/jiq139>
41. Li J, Lai H, Qin H, Zhou D, Zhao Y, Sheng X. Current status of high-risk HPV infection and correlation with multiple infections in cervical lesions in Western Guangzhou. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2024 Apr 17 [cited 2025 Sep 5];11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1252073>
42. Iacobone AD, Bottari F, Radice D, Preti EP, Franchi D, Vidal Urbinati AM, et al. Distribution of high-risk human papillomavirus genotypes and multiple infections in preneoplastic and neoplastic cervical lesions of unvaccinated women: a cross-sectional study. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Sep 5];23(4):259–64. Available from: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000487>