

Literatur Review : Rapid Immunochromatography Sebagai Metode Skrining Kanker Serviks Berbasis Deteksi Onkoprotein HPV pada Urin

Ika Rahmawati Sutejo, Kiky Martha Ariesaka
Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Indonesia
e-mail: ikarahmawati.fk@unej.ac.id

Abstract

Cervical cancer still becomes the leading health problem, especially in developing countries. This cancer is the second most common cancer in Indonesian women. It is commonly caused by infection of Human Papillomavirus (HPV) type 16 and 18. It would show a better response to therapy if this cancer was detected earlier, but appropriate screening methods do not support this opportunity. Nowadays, pap smear and IVA are commonly used to detect cervical cancer, but they only recommend women who have had sexual intercourse. Both of them also require medical expertise, and pap smear is a high cost. Based on this problem, this paper describes a novel method for cervical cancer screening by using a rapid immunochromatography kit, which is more applicable, noninvasive, and affordable. This paper was a literature review (library research). Data obtained through the search engine using keywords: "Cervical Cancer," "HPV," "Urine," "Screening," "Lateral flow test," and "Rapid immunochromatography." The references were taken from reliable journals in the range of 2009 to 2019. Data was also taken from textbooks and the health institution official sites which support the analysis. This method detects the presence of oncoprotein E6 & E7 of HPV-16 and HPV-18 in urine using the antigen-antibody binding principle. The sensitivity and specificity test was done by comparing the kit's result with pap smear tests as a standard screening method and PCR HPV test on urine samples. We conclude that with further protocol development and standardization to achieve clinical sensitivity, this kit is a solution for noninvasive detection of high-risk cervical cancer so that treatment can be done immediately. The mortality rate due to cervical cancer can be reduced as much as possible.

Keywords: *cervical cancer, HPV 16 & 18, lateral flow test, noninvasive method, urine*

1. Pendahuluan

Kanker serviks hingga saat ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Kanker ini menempati urutan keempat paling sering terjadi pada wanita, dengan estimasi 567.847 kasus baru dan 311.365 kematian pertahun, 85% kasus terjadi di negara berkembang (Bray *et al.*, 2018; Cohen *et al.*, 2019; American Cancer Society, 2018). Tidak berbeda jauh, kasus kanker serviks di Indonesia berdasar survei Riskesdas tahun 2018 justru menempati peringkat kedua kanker terbanyak pada wanita setelah kanker payudara, dengan angka kejadian 23 per 100.000 penduduk dan angka kematian 17 per 100.000 penduduk. Indonesia menduduki posisi nomor 2 negara dengan kasus kanker serviks terbanyak di dunia dengan jumlah total penderita 32.469 kasus pertahun (Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan, 2018).

Kanker serviks menunjukkan keberhasilan terapi paling baik dibandingkan kanker lainnya jika dideteksi secara dini. Akan tetapi peluang ini tidak diimbangi adanya metode deteksi dini yang tepat untuk masyarakat. Pap smear dan Inspeksi Visual Asam asetat (IVA) sebagai metode deteksi dini kanker serviks yang ada saat ini masih memiliki beberapa kekurangan. Baik pap smear maupun IVA merupakan metode invasif yang hanya dianjurkan untuk wanita berusia lebih dari 21 tahun atau yang telah melakukan hubungan seksual. Selain itu, kedua tes ini memerlukan keahlian tenaga medis dan biaya yang diperlukan untuk tes pap smear juga cukup mahal (Cohen *et al.*, 2019; Benard *et al.*, 2014; Bray *et al.*, 2018).

Metode deteksi dini menggunakan sampel urin berpotensi menjawab kekurangan metode sebelumnya. Metode ini non invasif, praktis dan tidak terbatas usia. Beberapa penelitian yang telah dikembangkan adalah deteksi DNA Human Papillomavirus (HPV) pada sampel urin menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan sensitivitas metode deteksi DNA HPV urin dibandingkan dengan servikal atau vulva swab bervariasi dari 62% hingga 93,2% (Cuschieri *et al.*, 2011; Boers *et al.*, 2014; Sahasrabuddhe *et al.*, 2014; Bissett *et al.*,

2011). Angka ini menunjukkan deteksi DNA HPV sampel urin dapat dikembangkan sebagai metode skrining kanker serviks, namun ternyata kurang aplikatif dilakukan di layanan kesehatan karena prosedur pemeriksaan memerlukan alat canggih dan biaya mahal.

Meninjau tingginya mortalitas kanker serviks, besarnya peluang menekan angka kejadian kanker tersebut melalui deteksi dini, ditambah terbatasnya akses masyarakat di negara berkembang terhadap metode skrining, maka diperlukan suatu metode deteksi yang tepat untuk masyarakat. Salah satu metode deteksi yang menjadi solusi masalah tersebut adalah uji *immunochromatography* dalam bentuk *lateral flow test* atau tes strip untuk mendeteksi antigen HPV dari sampel urin.

Uji *immunochromatography* dalam bentuk *lateral flow test* dapat mendeteksi adanya target dalam sampel cairan tanpa peralatan khusus atau mahal. Tes ini banyak digunakan untuk diagnosis medis. Metode ini dapat digunakan untuk pengujian kualitatif dan semi-kuantitatif. Tes ini sederhana, ekonomis dan cepat, hasilnya dapat diketahui dalam waktu sekitar 5-30 menit. Prinsip kerja tes ini, setiap ligan dapat terikat dengan sensor warna visual kemudian menghasilkan pembacaan positif atau negatif. Contoh penerapan uji *immunochromatography* paling umum ditemukan saat ini adalah tes kehamilan (Yetisen *et al.*, 2013).

Tujuan penelitian ini membahas uji *immunochromatography* dalam bentuk *lateral flow test* atau tes strip untuk mendeteksi antigen HPV dari sampel urin. Kajian pustaka dari sejumlah jurnal ditujukan untuk menelaah proses konstruksi, mekanisme kerja alat, validitas serta kendala penggunaan metode ini dari penelitian yang telah ada. Kajian ini memberi wawasan adanya potensi metode pengujian ini dikembangkan dan diaplikasikan di Indonesia.

2. Metode

Penulisan karya ilmiah ini menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses*). Pada bagian perencanaan, analisis dan sintesis data berdasar prinsip PICOS (*Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, and Study design*).

Penulis menggunakan mesin pencari PubMed, Science Direct, Plos One, Medline, dan Google Scholar dengan kata kunci: *Cervical cancer, screening, rapid immunochromatography, HPV, lateral flow test, urine.*

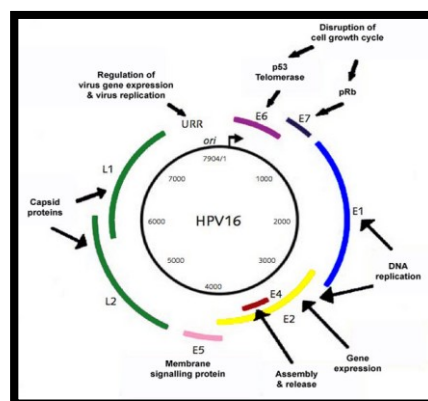
Terdapat 226 artikel berbahasa Inggris yang didapatkan dari mesin pencari, kemudian dilakukan eksplorasi judul, abstrak dan kata kunci untuk mengeksklusi jurnal ilmiah yang tidak relevan. Jurnal ilmiah menjalani proses eksklusi jika tahun publikasi melebihi 10 tahun, sehingga yang digunakan adalah jurnal terbitan tahun 2009 s/d sekarang. Proses pemilihan literatur menghasilkan 35 artikel sesuai dengan topik yang dibahas, sesuai dengan kata kunci dan rentang tahun yang ditetapkan. Proses ekstraksi data dibantu dengan mengelompokkan jurnal berdasar topik pembahasan seperti terlihat pada Tabel 1.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Peran HPV pada Patofisiologi Kanker Serviks

Kanker serviks ditandai dengan perubahan abnormal sel-sel serviks. Pada zona transformasi serviks, sel-sel senantiasa membelah dan menjadikannya lokasi rawan terjadinya perubahan lesi prakanker. Infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) yang ditransmisikan melalui hubungan seksual merupakan faktor risiko berkembangnya kanker serviks. Terdapat lebih dari 100 tipe HPV dan setidaknya 13 diantaranya menyebabkan kanker. Genus *Alpha-papillomavirus* (diantaranya meliputi tipe 31, 10, 61, 2, 26, 53, 18, 7, 16, 6, 34, 1, 54) bertanggung jawab terhadap lesi mukosa dan kutaneus pada manusia dan primata (Morshed *et al.*, 2014). Dua tipe HPV yaitu tipe 16 dan 18 merupakan jenis *high risk* penyebab 70% kanker serviks (Society, 2016). Tabel 1. Ringkasan Jurnal berdasar Topik Kajian

Struktur genom HPV memiliki tiga regio fungsional pengkodean (Faridi *et al.*, 2011). E merupakan gen mengkode *early viral function* yang terdiri dari E1, E2, E4-E7 dan mewakili 50% genom. L merupakan gen yang mengkode *late viral function*, terdiri dari L1 dan L2 serta mewakili 40% genom. LCR merupakan sebuah regio kontrol yang panjang, terletak antara E dan L, mewakili 10% genom (Gambar 1).



Gambar 1. Struktur Genom HPV (Morshed *et al.*, 2014)

Sel epitel normal mengalami mikroabrasi sehingga partikel virus masuk dan menginfeksi. Infeksi HPV menyebar ke sel-sel epitel bersamaan diferensiasi sel. HPV kemudian mengintegrasikan genomnya ke sel host dan terjadi delesi gen E2 virus. Delesi gen E2 menyebabkan overekspresi E6 & E7. Protein E6 dan E7 memiliki peran utama dalam transformasi menjadi malignan melalui inhibisi tumor supresor gen, yaitu p53 dan pRb. E6 melakukan koneksi dengan protein aksesori (AP), yang berperan sebagai ligase ubiquitin, menyebabkan protein p53 proteolisis dan kehilangan semua fungsinya, seperti terhentinya siklus sel setelah fase G1, apoptosis, dan perbaikan DNA tidak terjadi. Sementara itu protein E7 berikatan dan menginaktivasi protein pRb, menyebabkan hilangnya kontrol atas siklus sel. Sel host menjadi immortal dan membelah terus-menerus tidak terkontrol (Morshed *et al.*, 2014; Faridi *et al.*, 2011; Cohen *et al.*, 2019).

3.2 Konstruksi *Immunochromatography Kit*

Tes *immunochromatography* juga disebut *lateral flow test* atau tes strip. Merupakan pengembangan teknologi yang digunakan dalam tes aglutinasi lateks. Pertama kali dicetuskan tahun 1956 oleh Singer dan Plotz. Prinsip kerja tes ini setiap ligan dapat terikat dengan sensor warna visual kemudian direpresentasikan secara kualitatif atau semi-kuantitatif. Prinsip *immunochromatography* sama seperti metode ELISA. Perbedaannya adalah reaksi

imunologis dilakukan pada kertas *chromatograph* dengan gaya kapilaritas. Untuk sistem ini, terdapat dua jenis antibodi spesifik terhadap antigen yang digunakan. Salah satu antibodi terdapat di *test line* pada kertas kromatografi, dan yang lainnya akan berikatan dengan label emas koloid dan terletak pada *conjugate pad*. Sampel diaplikasikan pada *sample pad* dan bergerak menuju *conjugate pad*, antigen dalam sampel membentuk ikatan dengan antibodi berlabel koloid emas. Sampel kemudian bergerak dan membuat kontak dengan antibodi pada membran/*test line*, diikuti pembentukan kompleks imun dengan antibodi, sehingga menghasilkan garis merah. Penampilan merah pada membran menunjukkan adanya antigen yang terikat di sampel. Serangkaian proses untuk mendeteksi ada tidaknya antigen berupa onkoprotein ini berlangsung dalam waktu maksimal 15 menit (Yetisen *et al.*, 2013).

Antigen yang digunakan adalah protein E6 dari HPV-16 dan HPV-18. Pemilihan protein E6 dibandingkan protein lainnya dikarenakan protein ini merupakan onkogen paling berperan dalam transformasi malignansi kanker serviks. Kanker ini memasuki fase aktif ketika protein E6 mulai bekerja (Morshed *et al.*, 2014). Sementara alasan pemilihan dua tipe HPV tersebut dikarenakan HPV tipe 16 dan 18 merupakan tipe yang paling banyak menyebabkan kanker serviks (Society, 2016).

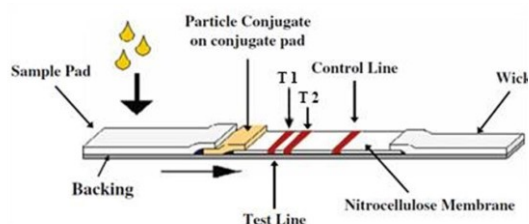
Untuk memproduksi protein rekombinan E6 dari HPV-16 dan HPV-18, complementary DNA (cDNA) yang terkait protein E6 HPV-16 secara terpisah dikloning ke dalam vektor pGEX-4T-1 yang mengandung situs pembelahan trombin. Produk gen diekspresikan sebagai protein rekombinan *glutathione S-transferase* (GST)-E6 pada bakteri *E. coli* BL21 dan sel produk hasil kultur dipanen. Fusi protein yang telah dipurifikasi kemudian dipotong oleh trombin menghasilkan protein E6. Protein E6 dihitung menggunakan metode *Bicinchoninic Acid* (BCA). Langkah tersebut diulang untuk menghasilkan antigen protein E6 HPV-18 hingga didapatkan keseluruhan protein

rekombinan yang dibutuhkan (Yetisen *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2009).

Untuk mendapatkan antibodi monoklonal digunakan mencit sebagai hewan coba. Produksi antibodi monoklonal tersebut berdasarkan *10-mouse protocol*, menggunakan lima mencit SW dan lima mencit BALB/c. Antigen yang telah dibuat selanjutnya diinjeksikan sebanyak 8 mg total (4 mg untuk imunisasi dan booster/4 mg untuk screen). Mencit diberi perlakuan selama 5 minggu (satu kali imunisasi dan dua kali booster). Evaluasi dilakukan hingga didapatkan tiga mencit yang berespon baik. Ketiga mencit ini diberikan booster lagi sebanyak dua kali lalu sel limpanya ditanam untuk fusi hibridoma hingga dihasilkan antibodi yang diinginkan (Brown, 2009).

Langkah berikutnya yaitu proses pelabelan. Pelabelan antibodi paling umum menggunakan partikel koloid emas. Alasan pemilihan partikel emas sebagai label antibodi tersebut yaitu prosedur persiapan lebih mudah, harga lebih terjangkau dan intensitas warna lebih jelas (Chun, 2009). Pemilihan diameter berdasarkan pada penelitian sebelumnya yang membuktikan diameter 33,4 nm menghasilkan intensitas warna paling jelas pada uji *immunochromatography* (Safenkova *et al.*, 2012).

Sample pad berfungsi sebagai tempat pengaplikasian sampel. Sampel akan mengalami beberapa perlakuan, diantaranya filtrasi, perubahan pH, dan pengikatan komponen yang mengganggu prosedur. *Conjugate pad* berfungsi sebagai tempat konjugasi antara antibodi yang mengikat partikel emas dengan antigen pada sampel. *Nitrocellulose* (NC) *membrane* merupakan tempat terjadinya reaksi. Pada *test line* di NC *membrane* diletakkan antibodi yang telah disiapkan sebanyak 1 μ L. Antibodi protein E6 HPV-16 diletakkan pada T1 dan antibodi protein E6 HPV-18 pada T2 (Kim *et al.*, 2009). *Control line* mengandung antibodi spesifik terhadap konjugat partikel emas. Wick merupakan tempat menampung sisa aliran sampel yang terbuat dari bahan selulose-fiber (Gambar 2).



Gambar 2. Komponen kit (Van Amerongen *et al.*, 2018)

2.3 Penggunaan dan Interpretasi Kit

Cara penggunaan kit ini sebagai berikut: pertama sampel urin diaplikasikan pada *sample pad*, kemudian sampel berdifusi melewati *conjugate pad* yang mengandung partikel emas yang telah dikonjugasi dengan antibodi spesifik. Molekul konjugat tersebut mendeteksi antigen protein HPV dengan membentuk kompleks konjugat-antigen. Kompleks konjugat-antigen berdifusi melalui NC *membrane* hingga melewati *test line* dan *control line*. *Test line* mengandung antibodi spesifik yang mengikat kompleks konjugat-antigen. *Control line* mengandung antibodi yang akan mengikat konjugat, mengindikasikan bahwa konjugat telah berdifusi melewatinya. Sisa aliran sampel akan diserap oleh pad terakhir yaitu *wick/absorbent pad* yang sekaligus berfungsi mencegah aliran balik sampel (Bahadır & Sezgintürk, 2016; Van Amerongen *et al.*, 2018).

Hasil pembacaan dikatakan positif jika *test line* dan *control line* mengalami perubahan warna. Hasil positif dapat menunjukkan seseorang berpotensi tinggi mengalami kanker serviks. Hasil positif ini tidak langsung menunjukkan seseorang pasti mengalami kanker serviks karena positif di sini berarti telah ditemukan antigen HPV-16 dan atau HPV-18. Hasil dikatakan negatif jika hanya didapatkan perubahan warna pada *control line*, yang berarti tidak ditemukan onkogen HPV. Interpretasi pembacaan hasil kit ini terangkum pada Gambar 3 (Van Amerongen *et al.*, 2018; Bahadır & Sezgintürk, 2016).

	Ilustrasi	T ₁	T ₂	Control	Interpretasi
Negatif		-	-	+	tidak menyingkirkan kemungkinan kanker serviks
Positif HPV-16		+	-	+	berpotensi kanker serviks
Positif HPV-18		-	+	+	berpotensi kanker serviks
Positif HPV-16 dan HPV-18		+	+	+	berpotensi kanker serviks
Invalid		+/-	+/-	-	hasil pemeriksaan tidak dapat ditentukan

Gambar 3. Interpretasi hasil pemeriksaan

2.4 Sensitivitas dan Spesifisitas Uji dengan Menggunakan Sampel Urin

Deteksi HPV menggunakan sampel urin berpotensi digunakan dalam deteksi kanker serviks (Espen *et al.*, 2013). Sampling noninvasif ini dapat menjadi alternatif cara deteksi yang mudah, praktis, dan dapat diaplikasikan untuk remaja yang belum menikah. Deteksi HPV dalam urin dimungkinkan karena adanya eksfoliasi epitel serviks atau lesi genital lainnya (Sahasrabudde *et al.*, 2014).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui potensi penggunaan urin sebagai sampel deteksi onkogen HPV. Penelitian tersebut dilakukan dengan membandingkan sensitivitas urin dengan sampel hasil swab serviks menggunakan metode PCR untuk mendeteksi DNA HPV. Hasilnya didapatkan data bervariasi seperti terangkum dalam Tabel 2. Penelitian tersebut menunjukkan indeks kappa sensitivitas sampel urin jika dibandingkan dengan sampel serviks bervariasi dari yang terendah 0,550 hingga 0,930. Hasil tersebut menunjukkan urin berpotensi digunakan sebagai sampel untuk mendeteksi HPV, karena indeks kappa mendekati 1 menunjukkan perbandingan

sensitivitas kedua uji relatif sama; lebih dari 0,75 menunjukkan sangat baik dan antara 0,40 hingga 0,75 dikatakan cukup (Sahasrabuddhea, 2014; Bissett, 2011; dan Cuschieri, 2011).

Tabel 1. Data perbandingan sensitivitas sampel urin terhadap sampel serviks

Sampel 1	Sampel 2	Jumlah Subyek	Metode	Deteksi	Indeks kappa
Urin	Cairan serviks	72	PCR	DNA HPV	0,550
Urin	Cairan serviks	100	PCR-RFLP	DNA HPV	0,640
Urin	Cairan serviks	264	PCR	DNA HPV	0,781
Urin	Cairan serviks	50	PCR	DNA HPV	0,800
Urin	Cairan serviks	90	PCR	DNA HPV	0,905
Urin	Cairan serviks	333	RT-PCR	DNA HPV	0,930

Sumber: Sahasrabuddhea, 2014; Bissett, 2011; dan Cuschieri, 2011

Penelitian lain melibatkan 124 wanita sebagai sampel, bertujuan membandingkan sensitivitas *lateral flow tes* atau metode *rapid immunocromatography* ini pada urin. Sampel vagina yang dikumpulkan mandiri dan swab serviks oleh dokter menunjukkan onkoprotein E6 HPV16/18 tidak terdeteksi pada kasus karsinoma in situ/ lesi prakanker CIN II dan terdeteksi pada tingkat rendah pada kasus lesi prakanker CIN III (de Oliveira *et al.*, 2020).

Sensitivitas uji *rapid immunocromatography* meningkat pada kondisi karsinoma invasif, yaitu onkogen terdeteksi 70% pada sampel swab serviks, 55% pada sampel vagina mandiri dan 52% pada sampel urin, dengan spesifisitas 91-99% pada ketiga sampel (de Oliveira *et al.*, 2020). Dibandingkan dengan metode deteksi pap smear yang mempunyai sensitivitas 50,1%; spesifisitas 93,1%, dan IVA yang mempunyai sensitivitas 90%; spesifisitas 37% (Consul *et al.*, 2012).

Penelitian ini menyimpulkan deteksi antigen HPV dengan sampel urin memiliki sensitivitas hasil bervariasi, disebabkan kurangnya standarisasi protokol pengambilan urin. Pengambilan urin yang dimaksud adalah pemilihan jenis sampel urin yang digunakan, yaitu urin pengosongan awal atau acak.

Alasan urin dapat digunakan sebagai sampel deteksi HPV berbasis antigen adalah

lapisan sel superfisial serviks terkelupas dan bercampur dengan sekresi vagina, mengalir melalui vagina dan terkumpul di ostium uretra, sebelum akhirnya mengalir tersiram urin. Dengan demikian, aliran awal urin seharusnya mengandung konsentrasi mucus dan debris terbanyak, sedangkan waktu pengumpulan urin, pagi atau sewaktu tidak berpengaruh (de Oliveira *et al.*, 2020).

4. Simpulan dan Saran

4.1 Simpulan

Sampel urin merupakan spesimen deteksi kanker serviks secara noninvasif yang dapat diterima baik oleh perempuan. Rapid *immunochromatography* dengan lateral flow kit untuk mendeteksi antigen E6 dan E7 HPV 16/18 merupakan metode non invasif, biaya terjangkau, dan direkomendasikan pada negara berkembang dengan keterbatasan akses masyarakat pada metode skrining. Metode rapid *immunochromatography* ini sensitif mendeteksi antigen HPV 16/18 pada karsinoma serviks stadium invasif.

4.2 Saran

Diperlukan adanya protokol pengumpulan spesimen urin terbaik dan standarisasi metode untuk meningkatkan sensitivitas uji dan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar.

Daftar Pustaka

- American Cancer Society. (2018). *Key Statistic for Cervical Cancer*. American Cancer Society.
- Bahadır, E. B., & Sezgintürk, M. K. (2016). Lateral flow assays: Principles, designs and labels. In *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.06.006>
- Benard, V. B., Thomas, C. C., King, J., Massetti, G. M., Doria-Rose, V. P., Saraiya, M., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Vital signs: cervical cancer incidence, mortality, and screening - United States, 2007-2012. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*.

- Bissett, S. L., Howell-Jones, R., Swift, C., De Silva, N., Biscornet, L., Parry, J. V., Saunders, N. A., Nathan, M., Soldan, K., Szarewski, A., Cuzick, J., & Beddows, S. (2011). Human papillomavirus genotype detection and viral load in paired genital and urine samples from both females and males. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.22167>
- Boers, A., Bosgraaf, R. P., van Leeuwen, R. W., Schuurin, E., Heideman, D. A., Massuger, L. F., Verhoef, V. M., Bulten, J., Melchers, W. J., van der Zee, A. G., Bekkers, R. L., & Wisman, G. B. (2014). DNA methylation analysis in self-sampled brush material as a triage test in hrHPV-positive women. *British Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.392>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Brown, M. C. (2009). Antibodies: Key to a Robust Lateral Flow Immunoassay. In *Lateral Flow Immunoassay*. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-240-3_4
- Chun, P. (2009). Colloidal Gold and Other Labels for Lateral Flow Immunoassays. In *Lateral Flow Immunoassay*. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-240-3_5
- Cohen, P. A., Jhingran, A., Oaknin, A., & Denny, L. (2019). Cervical cancer. In *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
- Consul, S., Agrawal, A., Sharma, H., Bansal, A., Gutch, M., & Jain, N. (2012). Comparative study of effectiveness of Pap smear versus visual inspection with acetic acid and visual inspection with Lugol's iodine for mass screening of premalignant and malignant lesion of cervix. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.103143>
- Cuschieri, K., Nandwani, R., McGough, P., Cook, F., Hogg, L., Robertson, C., & Cubie, H. (2011). Urine testing as a surveillance tool to monitor the impact of HPV immunization programs. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.22183>
- de Oliveira, C. M., Musselwhite, L. W., de Paula Pantano, N., Vazquez, F. L., Smith, J. S., Schweizer, J., Belmares, M., Possati-Resende, J. C., de Andrade Vieira, M., Longatto-Filho, A., & Guerreiro Fregnani, J. H. T. (2020). Detection of HPV E6 oncoprotein from urine via a novel immunochromatographic assay. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232105>
- Faridi, R., Zahra, A., Khan, K., & Idrees, M. (2011). Oncogenic potential of human papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. In *Virology Journal*. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-269>
- Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan. (2018). *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kim, J. H., Cho, I. H., Seo, S. M., Kim, J. S., Oh, K. H., Kang, H. S., Kim, I. G., & Paek, S. H. (2009). Immunochromatographic analysis for HPV-16 and 18 E7 proteins as a biomarker of cervical cancer caused by human papillomavirus. *Bulletin of the Korean Chemical Society*.

Jurnal Kesehatan

Author(s) : Ika Rahmawati Sutejo, Kiky Martha Ariesaka

- <https://doi.org/10.5012/bkcs.2009.30.12.2999>
- Morshed, K., Polz-Gruszka, D., Szymański, M., & Polz-Dacewicz, M. (2014). Human Papillomavirus (HPV) - Structure, epidemiology and pathogenesis. In *Otolaryngologia Polska*.
<https://doi.org/10.1016/j.otpol.2014.06.001>
- Safenkova, I., Zherdev, A., & Dzantiev, B. (2012). Factors influencing the detection limit of the lateral-flow sandwich immunoassay: A case study with potato virus X. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*.
<https://doi.org/10.1007/s00216-012-5985-8>
- Sahasrabuddhe, V. V., Gravitt, P. E., Dunn, S. T., Brown, D., Allen, R. A., Eby, Y. J., Smith, K., Zuna, R. E., Zhang, R. R., Gold, M. A., Schiffman, M., Walker, J. L., Castle, P. E., & Wentzensen, N. (2014). Comparison of human papillomavirus detections in urine, vulvar, and cervical samples from women attending a colposcopy clinic. *Journal of Clinical Microbiology*.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01623-13>
- Society, A. C. (2016). Cervical Cancer What is cervical cancer? *American Cancer Society*.
- Van Amerongen, A., Veen, J., Arends, H. A., & Koets, M. (2018). Lateral flow immunoassays. In *Handbook of Immunoassay Technologies: Approaches, Performances, and Applications*.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811762-0.00007-4>
- Yetisen, A. K., Akram, M. S., & Lowe, C. R. (2013). Paper-based microfluidic point-of-care diagnostic devices. In *Lab on a Chip*.
<https://doi.org/10.1039/c3lc50169h>