

Penggunaan Gen *E6* Sebagai Target Deteksi *Human Papillomavirus* Tipe 11 dengan Metode *Polymerase Chain Reaction*

Mariana Wahjudi¹, Eko Setiawan^{2,3}, Elchemi N. Tofinastri¹

¹Fakultas Teknobiologi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ²Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ³Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) tipe 11 dapat menyebabkan penyakit *condyloma acuminata* yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker anogenital. Sampai saat ini, proses deteksi dini HPV kelompok *low risk*, termasuk untuk tipe 11 didasarkan pada metode *polymerase chain reaction* (PCR) umumnya pada gen *L1*. Namun terdapat kelemahan deteksi berdasarkan gen *L1* yaitu tidak tersisipnya gen ini pada genom pasien yang terinfeksi dan laju mutasinya tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mendesain primer berdasarkan urutan nukleotida gen *E6* dari HPV tipe 11 dan melakukan *pilot implementation* penggunaan primer pada spesimen apusan serviks pasien rawat jalan RSUD Bangil, Jawa Timur. Pembuatan primer untuk deteksi keberadaan virus HPV tipe 11 dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Primer3 Plus*, analisis dilakukan dengan *Oligoanalyzer 3.1* dan *BLASTn*, yang semuanya merupakan perangkat lunak *open source*. *Primer3 Plus* dan *BLASTn* dari *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), sedangkan *Oligoanalyzer 3.1* dari *Integrated DNA Technologies*. Optimasi suhu penempelan (*annealing*) primer untuk identifikasi gen *E6* HPV tipe 11 dilakukan pada gradien suhu 44–63°C. Proses *pilot implementation* primer dilakukan selama satu bulan pada pasien rawat jalan baru yang diduga terinfeksi HPV. Pasangan primer E11(+)/E11(-) telah dirancang, dengan urutan 5'-GTA AAG ATG CCT CCA CGT CT-3' dan 5'-CTA CTG TAG GTG CAT ATG CAG C-3', yang menempel dan memperbanyak area pada basa ke 8 - 268 dari gen *E6*. Pasangan primer tersebut memenuhi syarat sebagai primer ideal untuk deteksi HPV tipe 11 ditinjau dari berbagai parameter. Pada reaksi PCR dihasilkan hanya satu pita DNA berukuran ~260 bp pada gradien suhu antara 44–63°C dengan menggunakan *template* dari DNA pasien positif terinfeksi HPV tipe 11. Total terdapat empat pasien yang dirujuk oleh dokter selama periode pengambilan data untuk ditentukan kemungkinannya terinfeksi HPV. Satu di antara keempat pasien tersebut (B1) terdeteksi positif mengandung gen *L1* dari HPV pada PCR menggunakan primer GP5(+)/GP6(+). Berdasarkan deteksi dengan pasangan primer E11(+)/E11(-), keempat sampel tersebut mengandung HPV tipe 11. Dapat disimpulkan bahwa primer E11(+)/E11(-) yang didasarkan pada gen *E6* dapat mendeteksi keberadaan HPV tipe 11 lebih akurat dibandingkan primer yang didasarkan pada urutan gen *L1*.

Kata kunci: HPV tipe 11, primer GP5(+)/GP6(+), primer E11(+)/E11(-)

The Use of *E6* Gene as a Target of *Human Papillomavirus* Type 11 Detection Using *Polymerase Chain Reaction*

Abstract

The *Human Papillomavirus* (HPV) type 11 infection, potentially trigger *condyloma acuminata*, which is a risk factor of anogenital cancer. Recently, the low risk HPV groups, particularly type 11, was detected on the *L1* gene by polymerase chain reaction (PCR) method. Meanwhile, the weakness of using the *L1* sequence include its high mutation rate and the facts that the gene was not inserted into the human genome during infection. Therefore, this study aims to design primer pair, based on nucleotide sequence of the *E6* gene for type 11 HPV, and to conduct their implementation using the cervical swabs samples from RSUD Bangil, East Java, Indonesia. The *Primer3 Plus* software was used to design the primers and further analysed them using both *Oligoanalyzer 3.1* and *BLASTn* from NCBI. The annealing temperature of PCR was optimized at the gradient ranging from 44–63°C. The pilot implementation of primer was conducted approximately a month for new outpatients suspected of being infected with HPV. The primers pair, such as E11(+)/E11(-), designed into the following sequences: 5'-GTA AAG ATG CCT CCA CGT CT-3' and 5'-CTA CTG TAG GTG CAT ATG CAG C-3' were presented in the 8 to 288 *E6* gene. These were the ideal primers for type 11 HPV in terms of various parameters. Meanwhile, only one band of ~260-bp size appeared at the end of PCR on the annealing gradient temperature between 44–63°C using the total DNA obtained from patients infected with type 11 HPV as a template. A total of four patients were referred by doctors during the data collection period to test for the possibility of HPV infection. However, one of them (code B1) was detected positively for having the *L1* gene on PCR using the GP5(+)/GP6(+) primers. Based on the detection of *E6* gene using E11(+)/E11(-) primer, all the patients' samples contained type 11 HPV. In conclusion, the *E6* gene based-primers, such as E11(+)/E11(-), detected the presence of type 11 HPV more accurately compared to the *L1* sequence.

Keywords: Type 11 HPV, primer E11(+)/E11(-), primer GP5(+)/GP6(+)

Korespondensi: Dr. Dra. Mariana Wahjudi, M.Si., Fakultas Teknobiologi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur 60293, Indonesia, *email:* mariana_wahyudi@staff.ubaya.ac.id

Naskah diterima: 24 Maret 2020, Diterima untuk diterbitkan: 3 Agustus 2020, Diterbitkan: 29 September 2020

Pendahuluan

Human Papillomavirus (HPV) merupakan virus *deoxyribo nucleic-acid* (DNA) *non-enveloped* keluarga Papillomavirida yang pada umumnya menyebabkan kelainan medis pada daerah mucosal-genital.¹⁻³ Berdasarkan potensi dalam menyebabkan kanker serviks, HPV dapat dibagi menjadi dua kelompok besar yaitu *high-risk* HPV (antara lain tipe 16, 18, 31, 45, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 dan 70) dan *low-risk* HPV (antara lain tipe 6, 11, 42, 43 dan 44).^{1,4} Walaupun memiliki risiko rendah dalam menyebabkan kanker serviks, *low risk* HPV dapat menyebabkan penyakit lain yang mengganggu sistem reproduksi, antara lain *condyloma acuminata* atau yang secara umum dikenal dengan istilah “kutil kelamin”. Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pasien dengan kelainan *condyloma acuminata* mempunyai risiko tinggi untuk dapat menderita kanker anogenital termasuk kanker vulva, vagina, penis dan anus.^{5,6} Data penyakit kanker di Amerika Serikat dari tahun 1999 hingga 2015 menunjukkan bahwa insiden *non-cervical* HPV setiap tahun mengalami peningkatan. Insiden *oropharyngeal* SCC meningkat 2,7% per tahun untuk laki-laki dan 0,8% per tahun untuk perempuan.⁷ Tanpa deteksi dan terapi sejak dini, potensi terjadinya peningkatan angka kejadian sangat dikhawatirkan, baik insiden maupun prevalensi, kanker anogenital akan semakin tidak terkendali.⁸⁻¹⁰ Sebagai konsekuensi dari peningkatan tersebut, kajian beban pembiayaan kesehatan dari beberapa negara menunjukkan besarnya kebutuhan anggaran untuk tatalaksana penyakit yang disebabkan oleh HPV.¹¹⁻¹³

Upaya pencegahan dan terapi sejak dini perlu dioptimalkan untuk mencegah kejadian atau progresivitas penyakit yang lebih berbahaya. Keberadaan vaksin HPV terbukti dapat menurunkan angka kejadian terkait infeksi dan kanker HPV.¹⁴⁻¹⁶ Walaupun telah

terdapat kajian terkait implementasi vaksin HPV di Indonesia^{17,18}, namun sampai saat ini, besar kemungkinan program vaksinasi belum diimplementasikan secara optimal di seluruh wilayah Indonesia.¹⁹ Oleh karena itu, upaya deteksi dini infeksi HPV (termasuk infeksi HPV *low risk*) diharapkan mampu menjadi salah satu metode *early detection* yang akurat bagi infeksi HPV tipe 11. Beberapa studi terdahulu telah dilakukan oleh para peneliti untuk mendeteksi keberadaan HPV, di antaranya *Signal amplification assays*, *Microarray analysis*, *PapilloCheck®*, *Real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR), *Abbott real time PCR*, *COBAS® 4800 HPV test*, *HPV genome sequencing*, dan lain-lain.²⁰ Namun hingga saat ini, proses deteksi yang paling umum dilakukan yakni dengan menggunakan metode *polymerase chain reaction* (PCR). Metode PCR merupakan metode yang sensitif, akurat, ekonomis dan cenderung mudah untuk dilakukan apabila dibandingkan dengan metode-metode yang lainnya. Deteksi keberadaan HPV dengan menggunakan PCR telah berhasil dilakukan dalam beberapa penelitian terdahulu, terutama dengan cara mendesain pasangan primer yang secara spesifik mampu mendeteksi gen pada HPV. Walaupun demikian, secara umum primer yang telah didesain memiliki target deteksi virus HPV golongan *high risk* dan/atau mendeteksi lebih dari satu tipe HPV dalam sekali proses PCR. Salah satu contoh primer yang termasuk *broad primer* adalah GP5(+)/GP6(+). Pasangan primer ini dirancang untuk mendeteksi area *L1* HPV berdasarkan urutan genom tipe 6, 11, 16, 18, 31 dan 33, dan terbukti dapat mendeteksi setidaknya 27 genotip HPV.²¹ Kelemahan primer ini adalah mendeteksi satu kelompok virus, khususnya tipe *high risk*. Kelemahan lainnya adalah gen *L1* ini memiliki laju mutasi yang tinggi dan pada saat DNA HPV menyisip di genom manusia, sehingga kemungkinan besar HPV kehilangan sebagian besar daerah gen *E1*,

E2, L1 dan L2.^{20,22,23}

Sampai saat ini, proses deteksi dini jenis HPV yang tergolong *low risk* belum banyak dikembangkan, termasuk untuk HPV tipe 11. Apabila hal tersebut tidak segera mendapat perhatian dari pemerintah dan akademisi, tidak menutup kemungkinan akan semakin banyak kasus infeksi HPV baru terdeteksi pada kondisi yang cenderung sudah parah. Lebih jauh, permasalahan ini dikhawatirkan akan semakin meningkatkan angka kejadian penyakit kanker di Indonesia.²⁴⁻²⁶ Peningkatan jumlah pasien kanker dapat menyebabkan peningkatan kebutuhan anggaran kesehatan di era implementasi sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dengan mempertimbangkan harga kemoterapi yang tidak murah dan durasi terapi yang cukup panjang.²⁷⁻³⁰

Metode deteksi HPV tipe 11 yang ada pada saat ini didasarkan pada metode PCR pada gen *L1* dari HPV. Penggunaan gen *L1* dalam proses identifikasi HPV memiliki kelemahan, yaitu gen *L1* kemungkinan besar tidak menyisip di genom manusia setelah virus menginfeksi manusia dan laju mutasinya tinggi. Hal-hal tersebut dapat menyebabkan tidak terdeteksinya HPV dengan primer yang didasarkan pada gen *L1*,^{21,31,32} dan gen *E1*.³³

Gen *E6* HPV terdapat pada daerah *early region* dari genom HPV pada umumnya, termasuk tipe 11. Gen *E6* merupakan gen yang sangat dibutuhkan oleh HPV untuk bertahan hidup, sehingga dapat meningkatkan kemungkinan tingginya tingkat replikasi gen *E6* pada saat virus menginfeksi sel inang, termasuk manusia, dan meningkatkan potensi untuk teridentifikasi pada proses pemeriksaan laboratorium.³⁴⁻³⁶ Selain itu, gen ini juga merupakan gen yang memiliki kemungkinan mengalami mutasi yang rendah sehingga primer yang telah dirancang memiliki jangka waktu pakai yang lama.^{24,34} Beberapa gen lain pada genom HPV lebih rentan mengalami mutasi sehingga dapat meningkatkan risiko kegagalan identifikasi oleh primer yang telah

tersedia sebagai akibat tidak dikenalnya gen yang mengalami mutasi. Berdasarkan hal-hal tersebut maka gen *E6* merupakan gen yang berpotensi besar sebagai target deteksi bagi HPV. Namun demikian, deteksi gen *E6* HPV tipe 11 tidak dapat dilakukan dengan metode lain yang lebih cepat dari PCR biasa, misalnya dengan metode *restriction fragment length polymorphism* (RFLP). Urutan gen *E6* sebagai target deteksi tidak memiliki sisi pengenalan enzim yang dapat digunakan untuk deteksi cepat secara RFLP. Berdasarkan hal-hal di atas, maka perancangan primer yang sangat spesifik untuk reaksi PCR biasa menjadi sangat penting.

Sampai saat ini, belum ditemukan bukti penelitian terpublikasi di Indonesia yang mengidentifikasi HPV tipe 11 pada spesimen apusan serviks menggunakan gen *E6* sebagai target identifikasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendesain primer berdasarkan urutan nukleotida gen *E6* HPV tipe 11 dan melihat kemungkinan ditemukannya HPV tipe 11 pada spesimen apusan serviks pasien rawat jalan di RSUD Bangil, Jawa Timur.

Metode

Penelitian ini dilakukan dalam tiga tahap, yaitu: desain primer untuk identifikasi gen *E6* HPV tipe 11 dan proses optimasi suhu penempelan (*Ta*) primer yang dilakukan di laboratorium Purifikasi dan Biologi Molekuler, Fakultas Teknobiologi, Universitas Surabaya, serta *pilot implementation* pendeteksian HPV tipe 11 yang dilakukan di klinik rawat jalan RSUD Bangil, Jawa Timur.

Perancangan primer untuk identifikasi gen *E6* HPV tipe 11

Pembuatan primer untuk deteksi keberadaan virus HPV tipe 11 dilakukan menggunakan perangkat lunak *Primer3 Plus*³⁷ dan *Primer-blast*.³⁸ Primer HPV tipe 11 dirancang dengan berdasarkan kriteria umum primer ideal^{39,40},

yaitu: 1) memiliki urutan basa yang spesifik dengan panjang primer antara 17-28 basa; 2) memiliki komposisi G dan C sebanyak 50–60%; 3) memiliki titik leleh (T_m) antara 55–75°C dan perbedaan T_m antara kedua primer [E11(+) dan E11(-)] tidak lebih dari 5°C; serta 4) memiliki kemungkinan *hairpin*, *primer dimer* dan *mispriming* yang rendah. Urutan DNA gen *E6* HPV tipe 11 didasarkan pada genom lengkap HPV tipe 11 isolat 29, dengan nomer akses GenBank LN833189.1. Primer pada penelitian ini dipesan dari Operon.

Ekstraksi total DNA pasien

Ekstraksi DNA dari apusan serviks pasien dilakukan sesuai prosedur Kit Ekstraksi DNA *ExGene SV Clinic*™ (Cat.no. GA-108-101, GeneAll Biotechnology Co. Ltd., Seoul, Korea). Secara singkat, tahapan ekstraksi dilakukan sebagai berikut: ujung sikat atau kapas apusan dilepaskan dari tangkainya, dimasukkan ke tabung mikrosentrifuge yang berisi 400 μL *phosphate buffer saline* (PBS). Sebanyak 20 μL RNase A (20 mg.ml⁻¹), dicampur dengan vortex dan diinkubasi pada suhu kamar selama 2 menit. Ke dalam tabung ditambahkan 20 μL Proteinase K (20 mg.ml⁻¹) dan 400 μL Buffer BL dan diinkubasi pada suhu 56°C selama 10 menit. Setelah itu sebanyak 400 μL etanol absolut ditambahkan ke dalamnya dan dicampur rata. Campuran dilewatkan kolom silika untuk mengikat DNA, kemudian disentrifugasi selama 1 menit pada 6000g. Kolom dicuci dengan 600 μL Buffer BW dengan sentrifugasi selama 1 menit pada 6000g kemudian diikuti dengan pencucian kolom dengan 700 μL Buffer TW dan disentrifugasi kembali selama 1 menit pada 6000g. Elusi dilakukan dengan 200 μL Buffer AE. Kadar DNA genomik ditentukan melalui metode nano-spektrometer.

Reaksi *polymerase chain reaction* (PCR)

Reaksi PCR secara umum dilakukan dalam

10 μL campuran reaksi berisi 5 μL 2X *GoTaq Green Master Mix* (Promega), 20 ng total DNA dan 1 μM masing-masing primer. Kondisi reaksi PCR diatur sebagai berikut: pre-denaturasi 94°C selama 5 menit, diikuti 30 siklus denaturasi 95°C selama 30 detik, suhu penempelan (T_a) sesuai hasil optimasi selama 30 detik dan pemanjangan rantai 72°C selama 1 menit. Reaksi disempurnakan dengan pemanjangan rantai akhir pada 72°C selama 10 menit. Proses PCR dilakukan pada mesin Labnet Multigene Optimax.

Kontrol untuk ekstraksi DNA dan reaksi PCR

Untuk memastikan bahwa sampel total DNA hasil ekstraksi mengandung DNA dengan kualitas yang baik untuk proses PCR, maka dilakukan reaksi PCR dengan primer NS1 dan primer 21. Primer ini menempel pada daerah 8S ribosomal N1 atau 45S pre-ribosomal N2 sel eukariot dengan produk ~590 bp. Reaksi PCR dilaksanakan dalam campuran reaksi PCR yang telah diuraikan di bagian sebelumnya dan dengan pengaturan kondisi PCR yang sama tetapi dengan suhu penempelan (T_a) 59°C sesuai hasil optimasi dengan primer tersebut.

Deteksi keberadaan HPV secara umum pada sampel DNA

Deteksi keberadaan HPV semua tipe dalam sampel total DNA hasil ekstraksi dilakukan dengan reaksi PCR menggunakan primer GP5(+)/GP6(+).^{21,41} Primer ini menempel pada daerah gen L1 semua tipe HPV. Reaksi PCR dilaksanakan dengan cara yang sama seperti di atas tetapi dengan suhu penempelan 51°C sesuai hasil optimasi yang telah dilakukan pada penelitian ini. Target mempunyai ukuran 150 pasang basa (pb).

Optimasi suhu penempelan PCR menggunakan pasangan primer hasil rancangan

Pada awalnya, dilakukan optimasi suhu penempelan (T_a) untuk mendapatkan kondisi

PCR menggunakan pasangan primer yang dirancang pada penelitian ini [primer E11(+) dan E11(-)]. Reaksi PCR dilakukan dalam campuran reaksi dan kondisi reaksi yang sama seperti telah diuraikan di atas. Optimasi suhu dilakukan pada gradien suhu antara 44°–63°C. Produk PCR memiliki kisaran ukuran 260 pb. Sebagai kontrol digunakan DNA dari sampel biopsy pasien yang positif mengidap HPV (kode K+1).

Pilot implementation deteksi adanya HPV tipe 11 pada apusan serviks pasien rawat jalan Pilot implementation identifikasi keberadaan HPV tipe 11 pada pasien rawat jalan baru yang diduga terinfeksi HPV dilakukan selama satu bulan periode pengumpulan sampel (14 Oktober–13 November 2016) dari RSUD Bangil. Penelitian ini dilaksanakan dengan persetujuan dari Direktur RSUD Bangil, Kabupaten Pasuruan, sesuai surat izin etik dengan nomor 445.1/2251/424.079/2016. Apusan serviks yang digunakan pada penelitian ini merupakan bagian dari sampel yang diambil dokter untuk pemeriksaan rutin. Dengan kata lain, tidak terdapat pengambilan sampel secara khusus untuk tujuan penelitian. Penentuan pasien dan proses pengambilan apusan serviks pasien dilakukan oleh dokter yang bertanggung jawab merawat pasien. Reaksi PCR dilakukan dalam campuran reaksi yang sama seperti di atas pada pengaturan reaksi PCR dengan Ta 57,6°C menggunakan pasangan primer hasil rancangan pada penelitian ini [E11(+) dan E11(-)]. Sebagai kontrol digunakan DNA hasil ekstraksi dari specimen yang berasal dari apusan bukal perempuan yang tidak terjangkit HPV (kode N1), dan dari biopsy pasien yang terinfeksi HPV (kode K+1).

Visualisasi produk PCR

Produk PCR ditentukan ukurannya dengan cara pemisahan fragmen DNA berdasarkan ukurannya pada elektroforesis gel agarosa.

Untuk produk PCR yang berukuran 150 pb dan 260 pb maka digunakan gel agarosa dengan konsentrasi 2% (b/v) dengan standar ukuran nukleotida *pre-stained* 100 pb (NEB), sedangkan produk PCR berukuran 590 pb, proses elektroforesis pada gel agarosa konsentrasi 1% (b/v) dengan standar ukuran nukleotida BenchTop DNA Markers (Promega).

Hasil

Desain primer untuk identifikasi gen *E6* pada HPV terdapat pada urutan 8-268 pb. Dari urutan basa tersebut, dipilih 20 urutan basa pertama yang kemudian digunakan sebagai primer E11(+), yaitu: 5'-GTA AAG ATG CCT CCA CGT CT - 3', dan 22 basa komplemen untuk digunakan sebagai primer E11(-), yaitu: 5'-CTA CTG TAG GTG CAT ATG CAG C -3'. Produk PCR diperkirakan akan memiliki ukuran sekitar 260 pb. Hasil analisis dengan menggunakan perangkat lunak BLASTn dari NCBI menunjukkan bahwa kedua primer tersebut dapat menempel pada daerah gen *E6* HPV tipe 11 (Tabel 1). Primer E11(+) dan E11(-) memiliki nilai *E-value* terendah 0,22 dan 0,022; dengan *percentage identity* dan *query cover* dari kedua primer tersebut sebesar 100%, sedangkan *gap value* 0. Nilai *E-value* merupakan nilai yang menunjukkan tingkat kemungkinan sekuen tidak sesuai dengan sekuen yang dianalisis, yaitu sekuen gen utuh *E6* HPV tipe 11 hasil pencarian perangkat lunak dari basis data. Semakin besar nilai *E-value* menunjukkan tingkat ketidaksesuaian antara sekuen primer dengan urutan target yang semakin besar. Pada analisis primer ini, nilai *E-value* tersebut tidak 0 disebabkan jumlah nukleotida yang dianalisis 20 dan 22 pb sedangkan urutan gen utuh *E6* HPV tipe 11 di basis data berukuran sekitar 452 pb.^{42,43} Selain itu, nilai dari *gap* yang rendah (*gap value*=0) mengindikasikan tidak terdapatnya *gap* di antara urutan basa

Tabel 1 Area Penempelan Primer pada Gen E6 HPV tipe 11

Nama Primer	Arah	Target	Sequence ID	Daerah Penempelan		
E11(+)/(-)	Forward	Gen E6 HPV tipe 11	LN833189.1	Query 1	GTAAAGATGCCTCCACGTCT	20
				Sbjct 8	GTAAAGATGCCTCCACGTCT	27
	Reverse			Query 1	CTACTGTAGGTGCATATGCAG	21
				Sbjct 268	CTACTGTAGGTGCATATGCAG	248
GP5(+)/GP6(+)	Forward	Gen L1 HPV	LC155240.1	Query 8	TTTGTACTGTGGTAGATACTAC	30
				Sbjct 1	TTTGTACTGTGGTAGATACTAC	23
	Reverse			Query 9	GAAAAATAAAGTAAATCATATTC	33
				Sbjct 139	GAAAAATAAAGTAAATCATATTC	115
NS1/21	Forward	18s rDNA	NR003286.2	Query 6	CATATGCTTGTCTC	19
				Sbjct 24	CATATGCTTGTCTC	37
	Reverse			Query 1	AATATACGCTATTGGAGCTGG	21
				Sbjct 652	AATATACGCTATTGGAGCTGG	632

Keterangan:

- GP5(+)/GP6(+) : primer untuk identifikasi keberadaan HPV secara general
- NS 1/21 : primer untuk konfirmasi keberadaan DNA manusia secara umum

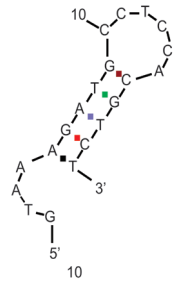
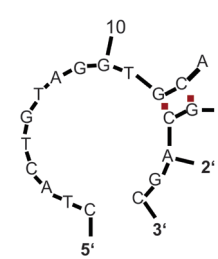
pada saat primer melekat pada gen E6 karena semua basa primer sama dengan urutan basa komplemennya pada gen E6 HPV tipe 11.⁴⁴ Nilai *percentage identity* dari kedua primer 100% menunjukkan kemiripan 100% antara sekuen basa primer dengan urutan gen E6 HPV tipe 11. Hasil analisis dengan perangkat lunak BLASTn menunjukkan persentase *query cover* yang tinggi yang artinya seluruh basa primer dalam penelitian ini sama dengan basa yang terdapat pada urutan basa tertentu gen E6 HPV tipe 11.

Hasil analisis kualitas primer dengan menggunakan program *OlygoAnalyzer 3.1* menunjukkan bahwa kandungan GC untuk primer E11(+) dan E11(-) masing-masing adalah 50%, sedangkan suhu leleh (*Tm*) untuk primer E11(+) dan E11(-) berturut-turut adalah 58,4°C dan 62,1°C. Hasil analisis terkait kemungkinan terjadinya struktur *hairpin* pada kedua primer tersebut menunjukkan struktur sekunder ini kemungkinan bisa terjadi pada *Tm* kurang dari 22,9°C untuk primer E11(+) dan kurang dari 42,8°C untuk primer E11(-) (Tabel 2). Kemungkinan terjadinya *self-dimer* dan *hetero-dimer* pada kedua primer

tersebut kurang dari 4, dan memenuhi syarat sebagai primer ideal. Analisis *mispriming* pada genom manusia dilakukan dengan BLASTn dari NCBI menggunakan basis data DNA yang terdapat pada *GenBank*. Hasil analisis menunjukkan bahwa primer E11(+) menunjukkan tidak terdapat *mispriming* dengan nilai kurang dari 40% sedangkan primer E11(-) antara 40–50%. Walaupun sebagian nukleotida dari masing-masing primer masih memiliki komplementasi pada genom manusia, namun lokasi penempelan tidak memungkinkan dihasilkannya produk nontarget selama proses PCR. Misalnya, penempelan kedua primer sangat berjauhan, arah pemanjangan rantai sejajar dan penempelan sebagian basa yang hanya terjadi pada *Tm* rendah.

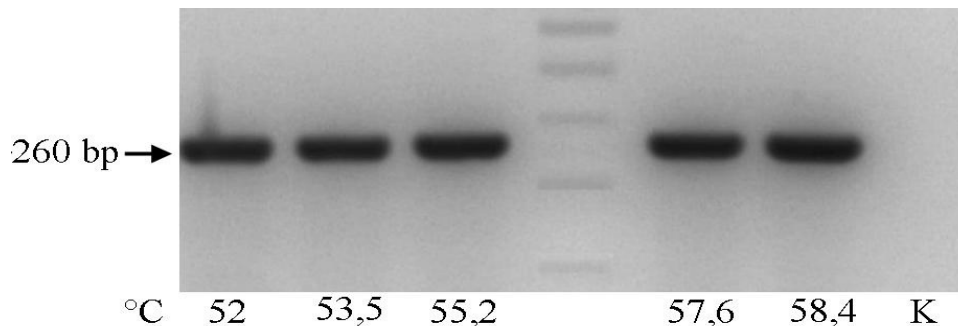
Optimasi suhu penempelan (*Ta*) reaksi PCR menggunakan pasangan primer E11(+) /E11(-) dilakukan pada beberapa variasi suhu penempelan (*Ta*). Pada awalnya, dilakukan skrining *Ta* pada rentang suhu yang lebar, di sekitar suhu *Tm* kedua primer, yaitu 58,4°C dan 62,1°C. Berdasarkan hasil optimasi, didapatkan *Ta* yang baik untuk menghasilkan

Tabel 2 Karakteristik Primer E11(+) dan E11(-)

Karakteristik	Primer E11(+)	Primer E11(-)
Urutan basa	5'-GTAAAGATGCCTCCACGTCT-3'	5'-CTACTGTAGGTGCATATGCAGC-3'
Jumlah basa	20 pb	22 pb
Titik leleh (T _m)	58,4°C	62,1°C
% GC	50	50
<i>Hairpin</i>		
<i>Selfpriming</i>	Tidak ada, kurang dari 4	Tidak ada, kurang dari 4
<i>Primer dimer</i>	Tidak ada, kurang dari 3	Tidak ada, kurang dari 3
<i>Mispriming</i> pada genom manusia dan virus	Score <40% Posisi tidak memungkinkan terbentuknya produk nontarget	Score 40–50%

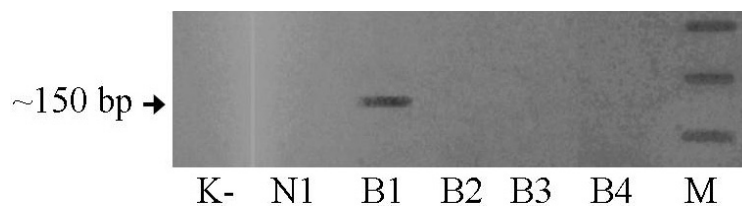
amplikon berkisar antara 52–61°C (data tidak disertakan). Lalu dilakukan penelusuran Ta optimum pada rentang suhu tersebut, yang disebar pada 12 posisi sampel di mesin PCR. Sebanyak lima tabung sampel diletakkan pada lima posisi berbeda di antara 12 suhu tersebut. Berdasarkan tampilan pada mesin PCR, kelima suhu dari posisi tabung tersebut adalah: 52°C; 53,5°C; 55,2°C; 57,6°C dan

58,4°C. Hasil visualisasi dapat dilihat pada Gambar 1 yang menunjukkan adanya satu pita tebal pada semua variasi suhu dengan ukuran yang sama yaitu sekitar 260 bp. Pada hasil visualisasi tersebut, semua pita memiliki ketebalan dengan intensitas yang relatif sama sehingga kemudian suhu 57,6°C digunakan sebagai suhu penempelan pada reaksi PCR yang menggunakan primer E11(+)/E11(-).



Gambar 1 Produk Hasil PCR Menggunakan Primer E11(+) dan E11(-) pada Beberapa Suhu Penempelan (52°; 53,5°; 55,2°; 57,6° dan 58,4°C) dan *Template* DNA Genomik dari Sampel Biopsy Pasien Terinfeksi HPV

Keterangan: M: *marker* 100 bp (NEB); K-: hasil PCR tanpa DNA *template*



Gambar 2 Produk Hasil PCR DNA Genomik dari Sampel Pasien Didiagnosis Terinfeksi HPV Menggunakan Primer GP5(+) dan GP6(+). Sampel B1 Menunjukkan Hasil Positif

Keterangan: K-: PCR tanpa DNA *template*; N1: sampel DNA orang sehat; B1, B2, B3 dan B4: sampel DNA dari apusan vagina pasien terdiagnosis HPV; M: *marker* 100 bp (NEB)

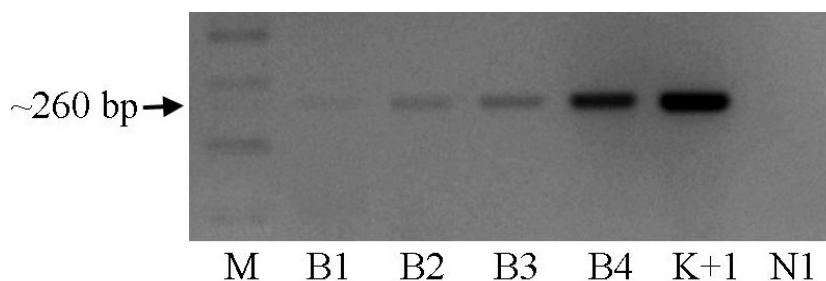
Total terdapat empat (4) pasien yang dirujuk oleh dokter selama periode pengambilan data untuk diidentifikasi kemungkinan terinfeksi HPV. Sampel dari pasien tersebut diberi kode B1, B2, B3, dan B4. Hasil analisis PCR menggunakan primer NS 1/21 menunjukkan bahwa DNA dari spesimen berhasil diekstraksi (gambar tidak ditampilkan) dan dalam kondisi baik untuk proses PCR. Deteksi keberadaan HPV secara umum dilakukan menggunakan primer GP5(+)/GP6(+). Dari hasil visualisasi (Gambar 2), diketahui bahwa hanya terdapat 1 pita yang berukuran ~150 bp dari ekstrak DNA spesimen B1. Selain spesimen B1, tidak terdapat pita DNA pada spesimen sampel yang lain. Hal ini mengindikasikan bahwa hanya sampel B1 yang kemungkinan positif mengidap HPV.

Hasil analisis PCR dengan menggunakan primer E11(+)/E11(-) menunjukkan adanya pita berukuran ~260 pb untuk seluruh sampel

(B1-B4) namun pita untuk sampel B1 tampak tidak terlalu jelas (Gambar 3), sedangkan untuk sampel orang sehat (N1) sama sekali tidak terdapat pita hasil PCR pada proses visualisasi. Hasil ini menunjukkan bahwa sampel dari keempat pasien (B1–B4) positif mengandung HPV tipe 11.

Pembahasan

Penelitian ini berhasil mendapatkan primer *forward* dan *reverse* [E11(+)/E11(-)] yang secara spesifik mampu mengidentifikasi area gen *E6* HPV tipe 11. Hingga saat ini deteksi HPV tipe 11 dilakukan menggunakan metode PCR yang pada umumnya menggunakan gen *L1* dari HPV sebagai target amplifikasi. Penggunaan gen *L1* dalam proses identifikasi HPV memiliki beberapa permasalahan. Salah satu masalah terpenting adalah gen *L1* kemungkinan besar tidak menyisip di genom



Gambar 3 Deteksi Keberadaan HPV Tipe 11 DNA Genomik dari Sampel Pasien secara PCR Menggunakan Primer E11(+) dan E11(-). Semua Sampel Pasien Terdiagnosis HPV Menunjukkan Hasil Positif

Keterangan: M: *marker* 100 bp (NEB); B1, B2, B3 dan B4: sampel DNA dari apusan vagina pasien terdiagnosis HPV; K+1: PCR dengan DNA dari sampel biopsy pasien HPV; N1: sampel orang sehat

manusia setelah virus menginfeksi manusia sehingga seringkali tidak teridentifikasi pada pasien. Permasalahan lain penggunaan gen *L1* ialah tingginya laju mutasi yang menyebabkan kemungkinan HPV menjadi tidak terdeteksi dengan primer yang telah dirancang dan digunakan.^{20,22,34,45}

Primer didesain untuk menempel pada 20 basa pertama dan 22 basa terakhir pada urutan 8-268 pb dari gen *E6* yang dimiliki oleh HPV tipe 11. Daerah target pada genom HPV tipe 11 ini dipilih sebagai area penempelan primer karena memiliki urutan yang unik sebagai primer.⁴⁶ Urutan kedua primer ini spesifik pada gen HPV tipe 11, tidak menempel pada DNA manusia (hasil sesuai analisis hasil pensejajaran dengan metode BLASTn³⁸ pada basis data *GenBank*; data tidak ditampilkan). Dengan demikian pasangan primer hasil desain ini ideal, yaitu penempelan hanya pada gen *E6* HPV tipe 11 dan kemungkinan terjadinya *false positive* selama reaksi PCR sangat kecil.

Beberapa parameter yang mengindikasikan hal tersebut adalah rendahnya nilai *E-value* dan *gap value* serta tingginya nilai *percentage identity* dan *query cover*. Nilai *E-value* primer E11(+) dan E11(-) dalam penelitian ini terbukti rendah. Terbukti bahwa keseluruhan sekuen primer berkomplemen dengan sekuen pasangannya pada gen *E6* dari HPV tipe 11. Selain itu, nilai *gap* yang rendah (*gap value*=0) mengindikasikan tidak terdapatnya *gap* pada saat primer melekat pada gen *E6* karena semua basa sama dengan urutan gen *E6* HPV tipe 11.³⁸ Nilai *percentage identity* menunjukkan kemiripan antara sekuen basa primer dengan urutan gen *E6* HPV tipe 11. Basa primer dalam penelitian ini mempunyai 100% kemiripan dengan urutan gen *E6* HPV tipe 11. Selain itu, hasil analisis dengan BLASTn menunjukkan persentase *query cover* yang tinggi yang artinya seluruh basa primer dalam penelitian ini sama dengan basa yang terdapat pada beberapa urutan nukleotida pada gen *E6* HPV tipe 11.

Panjang primer dibuat sebanyak 20 basa untuk E11(+) dan 22 basa untuk E11(-) dengan tujuan untuk menjaga agar primer memiliki urutan nukleotida yang mencukupi untuk mencapai tingkat spesifisitas primer yang tinggi dan persentasi GC yang sesuai untuk membantu kekuatan pengikatan primer ke DNA *template*. Perbedaan T_m di antara keduanya tidak terlalu besar sehingga pengaturan suhu T_m reaksi PCR bisa tepat. Nilai ΔG , ΔH dan ΔS pada analisis kemungkinan terjadinya *hairpin* menunjukkan angka yang mendekati angka nol. Hal tersebut menunjukkan kemungkinan terjadinya *hairpin* pada primer yang relatif rendah. Selain itu, semua kemungkinan bentuk *hairpin* dari primer yang dirancang pada penelitian ini memiliki nilai T_m yang jauh lebih rendah dari perkiraan suhu penempelan primer ke target gen. Dengan kata lain, primer ini masih tetap bisa digunakan pada suhu penempelan tanpa risiko terjadinya *hairpin*. Hasil analisis terkait kemungkinan *self-dimer* pada kedua primer menunjukkan nilai ΔG pada masing-masing primer memiliki nilai minus yang berarti kemungkinan terjadinya *self-dimer* masing-masing primer yang kecil. Parameter *hetero-dimer* yang diuji pada penelitian ini bertujuan untuk menunjukkan kemungkinan primer E11(+) ataupun primer E11(-) mampu menempel satu sama lain. Nilai ΔG berdasarkan hasil analisis *hetero-dimer* menunjukkan nilai rendah yang berarti kemungkinan terjadinya *hetero-dimer* sangat kecil. Berdasarkan parameter-parameter yang sudah dijelaskan, maka pasangan primer E11(+)/(-) tepat digunakan sebagai primer untuk deteksi HPV tipe 11.³⁸

Hasil analisis dengan menggunakan primer GP5(+)/GP6(+) menunjukkan bahwa hanya spesimen B1 yang mengandung HPV. Namun, setelah spesimen dideteksi menggunakan primer E11(+)/(-), diketahui bahwa seluruh sampel (B1–B4) positif mengandung HPV tipe 11. Perbedaan tersebut kemungkinan disebabkan oleh adanya perbedaan primer

yang digunakan. Primer GP5(+)/GP6(+) merupakan primer yang mengamplifikasi sebagian kecil *open reading frame* (ORF) gen *L1* dari HPV^{21,41}, sedangkan primer E11(+)/(-) merupakan primer yang mengamplifikasi sebagian dari ORF gen *E6* pada HPV tipe 11. Pada saat HPV menginfeksi sel epitel dari serviks, kemungkinan besar HPV kehilangan sebagian besar daerah gen *E1*, *E2*, *L1* dan *L2*,^{20,22,23,34-36} sehingga terdapat kemungkinan bahwa setelah HPV menginfeksi sel manusia, gen-gen tersebut tidak dapat teramplifikasi melalui reaksi PCR. Hal inilah yang dapat menyebabkan *false negative* pada hasil deteksi keberadaan HPV yang menggunakan primer GP5(+)/GP6(+). Kemungkinan yang terjadi adalah pada pasien B2, B3 dan B4, DNA HPV telah menyisip pada genom pasien sedangkan pada pasien B1 proses invasi sedang terjadi. Dari hasil tersebut, terbukti kelemahan penggunaan primer yang menarget gen *L1* (primer GP5(+)/GP6(+)), yaitu dapat tidak dihasilkan ampikon jika DNA virus telah menyisip pada genom manusia. Dengan kata lain, hasil PCR dengan target gen *E6* ini memberikan hasil yang lebih akurat tentang keberadaan HPV tipe 11 jika dibandingkan menggunakan primer yang menarget gen *L1* untuk tujuan *early detection*. Hal ini perlu dibuktikan dengan ekspresi mRNA dari *E6* ini.

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi langkah awal untuk mengatasi permasalahan terkait keberadaan alat yang memiliki tingkat akurasi yang baik untuk deteksi HPV *low risk*. Sebagaimana anjuran dari *World Health Organization* (WHO), kebijakan “*screen and treat*” perlu diupayakan di negara dengan penghasilan rendah dan menengah (*low-middle income countries*; LMICs), termasuk Indonesia, untuk menekan beban yang disebabkan oleh penyakit terkait HPV.^{24,27,47,48} Anjuran tersebut sangat perlu segera diimplementasikan di LMICs dengan mempertimbangkan bahwa pada *setting* tersebut sering kali ditemukan

masyarakat yang memiliki *health literacy* dan kewaspadaan yang rendah terkait penyakit HPV termasuk *condyloma acuminata* dan kanker anogenital.⁴⁹⁻⁵¹ Dengan adanya deteksi infeksi awal termasuk infeksi HPV *low risk* yang merupakan salah satu faktor risiko dari kanker serviks diharapkan dapat mempercepat inisiasi pemberian terapi dan mencegah temuan kanker serviks baru di Indonesia. Temuan primer yang berdasar pada urutan nukleotida gen *E6* HPV tipe 11 dalam penelitian ini dapat ditindaklanjuti melalui proses integrasi dengan sistem teknologi guna menghasilkan *point-of-care* untuk deteksi HPV yang cepat dan murah sehingga meningkatkan cakupan jumlah individu dan wilayah yang mendapat layanan *screening* infeksi HPV di Indonesia.^{17,52,53}

Salah satu keterbatasan penggunaan gen *E6* sebagai target identifikasi adalah keterbatasan pengujian tingkat ekspresi mRNA *E6* pada masing-masing pasien. Jumlah ekspresi ini diperlukan untuk menentukan infeksi HPV yang transien atau persisten.³⁴ Oleh karena itu, diperlukan metode PCR kuantitasi seperti *quantitative-real-time* PCR untuk dapat menjawab permasalahan tersebut. Selain itu, keterbatasan lainnya yaitu keterbatasan untuk deteksi apakah genom virus sudah berada pada posisi “menyisip” atau belum. Konsekuensi akibat keterbatasan tersebut adalah risiko ketidakmampuan identifikasi jenis HPV secara tepat yang berdampak pada pemberian terapi yang tidak tepat sepenuhnya. Dengan demikian, penelitian lebih lanjut terkait desain primer yang mampu membedakan virus secara akurat perlu dilakukan sebagai upaya untuk mengoptimalkan upaya identifikasi sedini mungkin di kemudian hari.

Simpulan

Melalui penelitian ini telah berhasil didesain primer yang memenuhi kriteria primer yang baik untuk mendeteksi keberadaan *Human*

Papillomavirus (HPV) tipe 11. Primer tersebut juga telah berhasil mengidentifikasi adanya infeksi HPV tipe 11 pada empat pasien rawat jalan baru yang diduga terinfeksi HPV di RSUD Bangil, Jawa Timur. Primer hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk mengidentifikasi infeksi HPV tipe 11 pada sampel pasien yang lebih banyak lagi sebagai bentuk upaya identifikasi paparan sedini mungkin. Dengan demikian, upaya pencegahan yang tepat dan tindakan kuratif dapat dilakukan secara optimal.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada pimpinan dan staff RSUD Bangil, khususnya direktur dan seluruh dokter di ruang klinik *Obstetrics and Gynaecology*.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Fernandes JV, de Araújo JMG, Fernandes TM. Biology and natural history of human papillomavirus infection. *Open Access J Clin Trials*. 2013;5(1):1–12. doi: 10.2147/OAJCT.S37741
2. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2016;25(S1):2–23. doi: 10.1002/rmv.1822
3. Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
4. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889–99. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
5. Cho CY, Lo YC, Hung MC, Lai CC, Chen CJ, Wu KG. Risk of cancer in patients with genital warts: A nationwide, population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2017;12(8):1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0183183
6. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: A danish study of nearly 50000 patients with genital warts. *J Infect Dis*. 2012;205(10):1544–53. doi: 10.1093/infdis/jis228
7. Dyne EA Van, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in human papillomavirus—Associated Cancers—United States, 1999–2015. *Weekly I*. 2018;67(33):918–24. doi: 10.15585/mmwr.mm6733a2
8. Duan R, Qiao Y, Clifford G, Zhao F. Cancer burden attributable to human papillomavirus infection by sex, cancer site, age, and geographical area in China. *Cancer Med*. 2020;9(1):374–84. doi: 10.1002/cam4.2697
9. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2017;12(1):1–10. doi: 10.1186/s13027-017-0129-6
10. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE, Ba FS, Trimble DD, Chiao EY. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):278–309. doi: 10.1016/j.ajo

- g.2015.03.034
11. Ong KJ, Checchi M, Burns L, Pavitt C, Postma MJ, Jit M. Systematic review and evidence synthesis of non-cervical human papillomavirus-related disease health system costs and quality of life estimates. *Sex Transm Infect.* 2019;95(1):28–35. doi: 10.1136/sextrans-2018-053606
 12. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowy DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine.* 2012;30(42):6016–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056
 13. Östensson E, Silfverschiöld M, Greiff L, Ascitto C, Wennerberg J, Lydryp ML, et al. The economic burden of human papillomavirus-related precancers and cancers in Sweden. *PLoS One.* 2017;12(6):1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0179520
 14. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(5):325–39. doi: 10.1093/jnci/dj p534
 15. Choi H. Can quadrivalent human papillomavirus prophylactic vaccine be an effective alternative for the therapeutic management of genital warts? An exploratory study. *Int Braz J Urol.* 2019;45(2):361–8. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0355
 16. Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Diez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine.* 2017;35(25):3342–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.080
 17. Agustina R, Dartanto T, Sitompul R, Susiloretni KA, Suparmi, Achadi EL, et al. Universal health coverage in Indonesia: concept, progress, and challenges. *Lancet.* 2019;393(10166):75–102. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31647-7
 18. Kosen S, Andrijono A, Ocviyanti D, Indriatmi W. The cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(7):2011–7. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.7.2011
 19. Health Technology Assessment (HTA) and Pharmacoeconomics Research Center, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada. Post-introduction evaluation of HPV vaccine programme in Indonesia, 2018. [Diunduh pada: 26 Juli 2020]. Tersedia dari: https://www.who.int/docs/default-source/searo/indonesia/hpv-evaluation-vaccine-programme-post-introduction-final-report-nov2018.pdf?sfvrsn=9b63f1e9_2
 20. Abreu ALP, Souza RP, Gimenes F, Consolaro MEL. A review of methods for detect human papillomavirus infection. *Virol J.* 2012;9(1):1–9. doi: 10.1186/1743-422X-9-262
 21. de Roda Husman AM, Walboomers JMM, van den Brule AJC, Meijer CJLM, Snijders PJF. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol.* 1995;76(4):1057–62. doi: 10.1099/0022-1317-76-4-1057
 22. Yue Y, Yang H, Wu K, Yang L, Chen J, Huang X, et al. Genetic Variability in L1 and L2 Genes of HPV-16 and HPV-58 in Southwest China. *PLoS One.* 2013;8(1):1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0055204
 23. Xu J, Tan L, Wang T, Cui F, Ding X, Wan Q, et al. Genetic variability of human papillomavirus type 51 E6, E7, L1 and L2 genes in Southwest China. *Gene.* 2019;690:99–112. doi: 10.1016/j.gene.2018.12.032

24. Tjalma WAA, Depuydt CE. Cervical cancer screening: Which HPV test should be used-L1 or E6/E7? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):45–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.06.027
25. World Health Organization. Cancer country profiles: United States of America, 2014. [Diunduh pada: 25 Juli 2018]. Tersedia dari: http://www.who.int/cancer/country-profiles/usa_en.pdf?ua=1
26. Wahidin M, Noviani R, Hermawan S, Andriani V, Ardian A, Djarir H. Population-based cancer registration in indonesia. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2012;13(4):1709–10. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.4.1709
27. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar (Riskesdas); 2013. [Diunduh pada: 26 Juli 2020]. Tersedia dari: <https://www.kemkes.go.id/resources/download/genernal/HasilRiskesdas2013.pdf>
28. Pimenta JM, Galindo C, Jenkins D, Taylor SM. Estimate of the global burden of cervical adenocarcinoma and potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination. *BMC Cancer.* 2013;13:553. doi: 10.1186/1471-2407-13-553
29. Arbyn M, Castellsagué X, de sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2675–86. doi: 10.1093/annonc/mdr015
30. Pendrith C, Thind A, Zaric GS, Sarma S. Costs of cervical cancer treatment: Population-based estimates from Ontario. *Curr Oncol.* 2016;23(2):e109–15. doi: 10.3747/co.23.2598
31. Carvalho N de O, del Castillo DM, Perone C, Januário JN, de Melo VH, Filho GB. Comparison of HPV genotyping by type-specific PCR and sequencing. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105(1):73–8. doi: 10.1590/S0074-02762010000100011
32. Tao X, Zheng B, Yin F, Zeng Z, Li Z, Griffith CC, et al. Polymerase chain reaction human papillomavirus (HPV) detection and HPV genotyping in invasive cervical cancers with prior negative HC2 test results. *Am J Clin Pathol.* 2017;147(5):477–83. doi: 10.1093/ajcp/axq027
33. Suzhai K, Sandhaus E, Kolkman-Uljee SM, Lemaitre M, Truffert JC, Dirks RW, et al. A novel strategy for human papillomavirus detection and genotyping with sybrgreen and molecular beacon polymerase chain reaction. *Am J Pathol.* 2001;159(5):1651–60. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63012-X
34. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. 2010;10(8):550–60. doi: 10.1038/nrc2886
35. Zhang L, Yang B, Zhang A, Zhou A, Yuan J, Wang Y, Sun L, et al. Association between human papillomavirus type 16 E6 and E7 variants with subsequent persistent infection and recurrence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion after conization. *J Med Virol.* 2016;88(11):1982–8. doi: 10.1002/jmv.24541
36. Tomaić V. Functional roles of E6 and E7 oncoproteins in HPV-induced malignancies at diverse anatomical sites *Cancers.* 2016;8(10):95. doi: 10.3390/cancers8100095
37. Untergasser A, Nijveen H, Rao X, Bisseling T, Geurts R, Leunissen JAM. Primer3Plus, an enhanced web interface to Primer3. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(2):71–4. doi: 10.1093/nar/gkm306
38. Ye J, Coulouris G, Zaretskaya I, Cutcutache I, Rozen S, Madden TL. Primer-BLAST: A tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. *BMC Bioinformatics.* 2012;13:134. doi: 10.1186/1471-2105-13-134
39. Dieffenbach CW, Lowe TMJ, Dveksler GS. General concepts for PCR primer

- design. *Genome Res.* 1993;3:S30–7.
40. Hyndman DL, Mitsuhashi M. PCR primer design. *Methods Mol Biol.* 2003;226:81–8. doi: 10.1385/1-59259-384-4:81
41. Erhart SMM, Rivero ERC, Bazzo ML, Onofre ASC. Comparative evaluation of the GP5+/6+, MY09/11 and PGMY09/11 primer sets for HPV detection by PCR in oral squamous cell carcinomas. *Exp Mol Pathol.* 2016;100(1):13–6. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.11.024
42. Yuan H, Zhou D, Wang J, Schlegel R. Divergent human papillomavirus associated with recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Genome Announc.* 2013;1(4):2013. doi: 10.1128/genomeA.00474-13
43. Kocjan BJ, Gale N, Boltežar IH, Seme K, Komlos KF, Hosnjak L, et al. Identical human papillomavirus (HPV) genomic variants persist in recurrent respiratory papillomatosis for up to 22 years. *J Infect Dis.* 2013;207(4):583–7. doi: 10.1093/infdis/jis733
44. Boratyn GM, Camacho C, Cooper PS, Coulouris G, Fong A, Ma N, et al. BLAST: A more efficient report with usability improvements. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(W1):29–33. doi: 10.1093/nar/gkt282
45. Yu Y, Jin D, Hu S, Zhang Y, Zheng X, Zheng J, et al. A novel tuberculosis antigen identified from human tuberculosis granulomas. *Mol Cell Proteomics.* 2015; 14(4):1093–103. doi: 10.1074/mcp.M114.045237
46. Untergasser A, Cutcutache I, Koressaar T, Ye J, Faircloth BC, Memm M, et al. Primer3-new capabilities and interfaces. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(15):1–12. doi: 10.1093/nar/gks596
47. Toliman PJ, Kaldor JM, Tabrizi SN, Vallely AJ. Innovative approaches to cervical cancer screening in low- and middle-income countries. *Climacteric.* 2018;21(3):235–8. doi: 10.1080/13697137.2018.1439917
48. Kunckler M, Schumacher F, Kenfack B, Catarino R, Viviano M, Tincho E, et al. Cervical cancer screening in a low-resource setting: a pilot study on an HPV-based screen-and-treat approach. *Cancer Med.* 2017;6(7):1752–61. doi: 10.1002/cam4.1089
49. Catarino R, Petignat P, Dongui G, Vassilakos P. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: Emerging technologies and policy choices. *World J Clin Oncol.* 2015;6(6):281–90. doi: 10.5306/wjco.v6.i6.281
50. Parra S, Carranza E, Coole J, Hunt B, Smith C, Keahey P, et al. Development of low-cost point-of-care technologies for cervical cancer prevention based on a single-board computer. *IEEE J Transl Eng Heal Med.* 2020;8:8978694. doi: 10.1109/JTEHM.2020.2970694
51. Allen-Leigh B, Uribe-Zúñiga P, León-Maldonado L, Brown BJ, Lorincz A, Salmeron J, et al. Barriers to HPV self-sampling and cytology among low-income indigenous women in rural areas of a middle-income setting: A qualitative study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):1–11. doi: 10.1186/s12885-017-3723-5
52. Jaspers L, Budiningsih S, Wolterbeek R, Henderson FC, Peters AAW. Parental acceptance of human papillomavirus (HPV) vaccination in Indonesia: A cross-sectional study. *Vaccine.* 2011;29(44):7785–93. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.107
53. Toh ZQ, Licciardi PV, Russell FM, Garland SM, Batmunkh T, Mulholland EK. Cervical cancer prevention through HPV vaccination in low- and middle-income countries in Asia. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2017;18(9):2339–43. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.9.2339



HOME LOGIN REGISTER SEARCH CURRENT ARCHIVES ANNOUNCEMENTS CONTACT CITATIONS

ABOUT ABOUT

Home > Vol 9, No 3 (2020)

Jurnal Farmasi Klinik Indonesia/Indonesian Journal of Clinical Pharmacy (Indones J Clin Pharm, IJCP) (ISSN=2252-6218, e-ISSN=2337-5701) is a scientific publication on all aspect of clinical pharmacy. It is published 4 times a year by Universitas Padjadjaran to provide a forum for clinicians, pharmacists, and other healthcare professionals to share best practice, encouraging networking and a more collaborative approach in patient care.

IJCP is intended to feature quality research articles in clinical pharmacy to become scientific guide in fields related to clinical pharmacy. It is a peer-reviewed journal and publishes original research articles, review articles, case reports, commentaries, and brief research communications on all aspects of clinical pharmacy. It is also a media for publicizing meetings and news relating to advances in clinical pharmacy in the regions. The journal welcomes papers in the following categories: original research articles, review articles, case reports, commentaries, and brief research communications. All submissions will be peer-reviewed by experts.

IJCP is re-accredited by National Journal Accreditation (ARJUNA) managed by Ministry of Research, Technology and Higher Education of the Republic of Indonesia (RISTEKDIKTI) in 2019 with Second Grade (Peringkat 2/Sinta 2, valid from 2019-2023) (No. 30/E/KPT/2019). IJCP added the number of articles in each edition from 5 to 8 articles starting March 2015 edition. This was done to improve journal quality and accommodate the demandwriters who submit the best articles both from within and outside the country.



ONLINE SUBMISSIONS

FOCUS AND SCOPE

AUTHOR GUIDELINES

PUBLICATION ETHICS

EDITORIAL TEAM

PEER-REVIEWERS

SUBSCRIPTION/ORDER

INDEXING

ABOUT THE JOURNAL

USER

Username

Password

Remember me

Login

PAuS Login

RSS-FEED

Search :

Keywords...

Search Scope

All

Search

Browse

- ▶ By Issue
- ▶ By Author
- ▶ By Title
- ▶ Other Journals
- ▶ Categories

NOTIFICATIONS

- ▶ View
- ▶ Subscribe

LANGUAGE

English

Change

MANUSCRIPT TEMPLATE



Announcements

No announcements have been published.

[More Announcements...](#)

Vol 9, No 3 (2020)

Table of Contents

Original Research

Hubungan Kejadian Infeksi Carbapenem Resistant Acinetobacter baumannii dengan Penggunaan Antibiotika Golongan Karbapenem pada Pasien di Rumah Sakit St. Carolus

doi: 10.15416/ijcp.2020.9.3.189

Yovita E. Lestari, Retnosari Andrajati, Angela C. M. Nusatia

PDF
(BAHASA
INDONESIA)
189–197

Glycemic Control and Its Factor in Type 2 Diabetic Patients in Jakarta

doi: 10.15416/ijcp.2020.9.3.198

Maifitrianti Maifitrianti, Nora Wulandari, Muthoh Haro, Sifah F. Lestari, Anisa Fitriani

PDF
198–204

Penggunaan Gen E6 Sebagai Target Deteksi Human Papillomavirus Tipe 11 dengan Metode Polymerase Chain Reaction

doi: 10.15416/ijcp.2020.9.3.205

Mariana Wahjudi, Eko Setiawan, Elchemy N. Tofinastri

PDF
(BAHASA
INDONESIA)
205–218

Pengaruh Lama Penggunaan Kombinasi ARV (TDF+3TC+EFV) terhadap Jumlah Sel CD4+ Pasien HIV/AIDS

doi: 10.15416/ijcp.2020.9.3.219

Emma P. Yunita, Sri Winarsih, Nisa R. Deasury

PDF
(BAHASA
INDONESIA)
219–228

Case Report

Ginekomastia Terkait Efavirenz: Laporan Dua Kasus Pasien HIVdoi **10.15416/ijcp.2020.9.3.229***Nurfitri Bustamam, Indra Setiawan, Laura Hotdiana*PDF
(BAHASA
INDONESIA)
229–236**Laporan Kasus: Perbaikan Kadar Prolaktin pada Makroadenoma Hipofisis dengan Terapi Bromokriptin dan EETA**doi **10.15416/ijcp.2020.9.3.237***Ni Putu A. D. Gayatri, Hanik B. Hidayati*PDF
(BAHASA
INDONESIA)
237–244

REFERENCES TOOLS

EndNote

MENDELEY

VISITOR

Visitors

ID 89,405	JP 230
US 8,283	NL 224
IN 795	GB 175
AU 404	MY 171
KR 349	CN 169
SG 241	BR 119

Pageviews: 369,778

FLAG counter



Review

Efek Toksik Merkuri dalam Krim Pencerah Wajah dari Perspektif Klinisdoi **10.15416/ijcp.2020.9.3.245***Retno Haryanti, Auliya A. Suwantika, Marline A. Bratadiredja*PDF
(BAHASA
INDONESIA)
245–254**Pengetahuan, Sikap, dan Praktik Tenaga Kesehatan terhadap Penyakit Tuberkulosis: Sebuah Review**doi **10.15416/ijcp.2020.9.3.255***Idzni R. E. Yahya, Rano K. Sinuraya, Irma M. Puspitasari*PDF
(BAHASA
INDONESIA)
255–270

Indonesian Journal of Clinical Pharmacy is indexed by



IJCP by Universitas Padjadjaran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

000057302

[View My Stats](#)



HOME LOGIN REGISTER SEARCH CURRENT ARCHIVES ANNOUNCEMENTS CONTACT CITATIONS

ABOUT ABOUT

Home > Archives > Vol 9, No 3 (2020)

DOI: <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.3>

Table of Contents

Original Research

Hubungan Kejadian Infeksi Carbapenem Resistant Acinetobacter baumannii dengan Penggunaan Antibiotika Golongan Karbapenem pada Pasien di Rumah Sakit St. Carolus

doi 10.15416/ijcp.2020.9.3.189

Yovita E. Lestari, Retnosari Andrajati, Angela C. M. Nusatia

PDF
(BAHASA
INDONESIA)
189–197

Glycemic Control and Its Factor in Type 2 Diabetic Patients in Jakarta

doi 10.15416/ijcp.2020.9.3.198

Maifitrianti Maifitrianti, Nora Wulandari, Muthoh Haro, Sifah F. Lestari, Anisa Fitriani

PDF
198–204

Penggunaan Gen E6 Sebagai Target Deteksi Human Papillomavirus Tipe 11 dengan Metode Polymerase Chain Reaction

doi 10.15416/ijcp.2020.9.3.205

Mariana Wahjudi, Eko Setiawan, Elchemy N. Tofinastri

PDF
(BAHASA
INDONESIA)
205–218

Pengaruh Lama Penggunaan Kombinasi ARV (TDF+3TC+EFV) terhadap Jumlah Sel CD4+ Pasien HIV/AIDS

doi 10.15416/ijcp.2020.9.3.219

Ema P. Yunita, Sri Winarsih, Nisa R. Deasury

PDF
(BAHASA
INDONESIA)
219–228

Case Report

Ginekomastia Terkait Efavirenz: Laporan Dua Kasus Pasien HIV

doi 10.15416/ijcp.2020.9.3.229

Nurfitri Bustamam, Indra Setiawan, Laura Hotdiana

PDF
(BAHASA
INDONESIA)
229–236

Laporan Kasus: Perbaikan Kadar Prolaktin pada Makroadenoma Hipofisis dengan Terapi Bromokriptin dan EETA

doi 10.15416/ijcp.2020.9.3.237

Ni Putu A. D. Gayatri, Hanik B. Hidayati

PDF
(BAHASA
INDONESIA)
237–244

Review

Efek Toksik Merkuri dalam Krim Pencerah Wajah dari Perspektif Klinis

doi 10.15416/ijcp.2020.9.3.245

Retno Haryanti, Auliya A. Suwantika, Marline A. Bratadiredja

PDF
(BAHASA
INDONESIA)
245–254

Pengetahuan, Sikap, dan Praktik Tenaga Kesehatan terhadap Penyakit Tuberkulosis: Sebuah Review

doi 10.15416/ijcp.2020.9.3.255

Idzni R. E. Yahya, Rano K. Sinuraya, Irma M. Puspitasari

PDF
(BAHASA
INDONESIA)
255–270

Indonesian Journal of Clinical Pharmacy is indexed by



ONLINE SUBMISSIONS

FOCUS AND SCOPE

AUTHOR GUIDELINES

PUBLICATION ETHICS

EDITORIAL TEAM

PEER-REVIEWERS

SUBSCRIPTION/ORDER

INDEXING

ABOUT THE JOURNAL

USER

Username

Password

Remember me

Login

PAuS Login

RSS-FEED

Search :

Keywords...

Search Scope

All

Search

Browse

- ▶ By Issue
- ▶ By Author
- ▶ By Title
- ▶ Other Journals
- ▶ Categories

NOTIFICATIONS

- ▶ View
- ▶ Subscribe

LANGUAGE

English

Change

MANUSCRIPT TEMPLATE



IJCP by Universitas Padjadjaran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

000057301

[View My Stats](#)

REFERENCES TOOLS



VISITOR

Visitors

ID 89,399	JP 230
US 8,283	NL 224
IN 795	GB 175
AU 404	MY 171
KR 349	CN 169
SG 241	BR 119

Pageviews: 369,761





HOME LOGIN REGISTER SEARCH CURRENT ARCHIVES ANNOUNCEMENTS CONTACT CITATIONS

ABOUT ABOUT

Home > About the Journal > Editorial Team

Editor in Chief

Keri Lestari, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Editorial Board

Henk-Jan Guchelaar, Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Leiden University, Netherlands
Maarten J. Postma, Department of Pharmacy, University of Groningen, Netherlands
Hiroshi Koyama, Department of Public Health, Gunma University, Japan
Syed AS. Sulaiman, School of Pharmaceutical Sciences, Universiti Sains Malaysia, Malaysia
Debabrata Banerjee, Department of Pharmacology, Rutgers University, United States
Dyah Aryani Perwitasari, Faculty of Pharmacy Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia
Elin Yulinah Sukandar, School of Pharmacy, Institut Teknologi Bandung, Indonesia
Zullies Ikawati, Faculty of Pharmacy Universitas Gadjah Mada, Indonesia
Uly Adhie Mulyani, Ministry of Health of Republic of Indonesia, Indonesia
Ajeng Diantini, Faculty of Pharmacy Universitas Padjadjaran, Indonesia
Tri Hanggono Achmad, Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Indonesia
Budi Setiabudiawan, Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Indonesia
Ida Parwati, Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Indonesia
Dedy Almasdy, Faculty of Pharmacy Universitas Andalas, Indonesia
Rizky Abdulah, Faculty of Pharmacy Universitas Padjadjaran, Indonesia

Indonesian Journal of Clinical Pharmacy is indexed by



IJCP by Universitas Padjadjaran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

000057301

[View My Stats](#)

[ONLINE SUBMISSIONS](#)

[FOCUS AND SCOPE](#)

[AUTHOR GUIDELINES](#)

[PUBLICATION ETHICS](#)

[EDITORIAL TEAM](#)

[PEER-REVIEWERS](#)

[SUBSCRIPTION/ORDER](#)

[INDEXING](#)

[ABOUT THE JOURNAL](#)

USER

Remember me

RSS-FEED

Search :

Search Scope

All

Browse

- [▶ By Issue](#)
- [▶ By Author](#)
- [▶ By Title](#)
- [▶ Other Journals](#)
- [▶ Categories](#)

NOTIFICATIONS

- [▶ View](#)
- [▶ Subscribe](#)

LANGUAGE

English

MANUSCRIPT TEMPLATE



REFERENCES TOOLS



VISITOR

Visitors

ID 89,399	JP 230
US 8,283	NL 224
IN 795	GB 175
AU 404	MY 171
KR 349	CN 169
SG 241	BR 119

Pageviews: 369,761





HOME LOGIN REGISTER SEARCH CURRENT ARCHIVES ANNOUNCEMENTS CONTACT CITATIONS

ABOUT ABOUT

Home > About the Journal > **Editorial Policies**

Focus and Scope
Section Policies
Publication Ethics
Publication Frequency
Open Access Policy
Plagiarism Screening
Author Fees
Subscription/Order
Abstracting and Indexing

Focus and Scope

The aim of IJCP is to become a media for the publication of articles on clinical pharmacy and related practice-oriented subjects in the pharmaceutical sciences. The scope of the journal is clinical pharmacy, its research and its application. The editors therefore welcome contributions on the following topics:

Clinical Pharmacy
Pharmaceutical Care
Pharmacotherapy
Rational therapeutics
Evidence-based practice
Pharmacoepidemiology
Pharmacogenetics
Clinical Pharmacokinetics
Clinical Biochemistry
Clinical Microbiology
Pharmacoeconomics
Safety, cost-effectiveness and clinical efficacy of drugs
Drug Interactions
Drug Utilization
Drug Prescribing
Drug Information
Health Services Research
Medication management
Herbal medicines as a complementary therapy
Other clinical aspects of pharmacy

Section Policies

Original Research

Open Submissions Indexed Peer Reviewed

Case Report

Open Submissions Indexed Peer Reviewed

Review

Open Submissions Indexed Peer Reviewed

Brief Research Communication

Open Submissions Indexed Peer Reviewed

Publication Ethics

The following statements describe ethical behavior of all parties involved in the act of publishing an article for Indonesian Journal of Clinical Pharmacy (IJCP), i.e.: the author, the editor, and the peer reviewer.

Duties of authors

Reporting standards

Authors of reports of original research should present an accurate account of the work performed as well as an objective discussion of its significance. Underlying data should be represented accurately in the paper. A paper should contain sufficient detail and references to permit others to replicate the work. Fraudulent or knowingly inaccurate statements

ONLINE SUBMISSIONS

FOCUS AND SCOPE

AUTHOR GUIDELINES

PUBLICATION ETHICS

EDITORIAL TEAM

PEER-REVIEWERS

SUBSCRIPTION/ORDER

INDEXING

ABOUT THE JOURNAL

USER

Username

Password

Remember me

Login

PAuS Login

RSS-FEED

Search :

Keywords...

Search Scope

All

Search

Browse

- ▶ By Issue
- ▶ By Author
- ▶ By Title
- ▶ Other Journals
- ▶ Categories

NOTIFICATIONS

- ▶ View
- ▶ Subscribe

LANGUAGE

English

Change

MANUSCRIPT TEMPLATE



constitute unethical behavior and are unacceptable. Review and professional publication articles should also be accurate and objective, and editorial opinion works should be clearly identified as such.

Data access and retention

Authors may be asked to provide the raw data in connection with a paper for editorial review, and should be prepared to provide public access to such data, if practicable, and should in any event be prepared to retain such data for a reasonable time after publication.

Originality and plagiarism

The authors should ensure that they have written entirely original works, and if the authors have used the work and/or words of others, that this has been appropriately cited or quoted. Plagiarism takes many forms, from passing off another's paper as the author's own paper, to copying or paraphrasing substantial parts of another's paper (without attribution), to claiming results from research conducted by others. Plagiarism in all its forms constitutes unethical publishing behavior and is unacceptable. Indonesian Journal of Clinical Pharmacy have a Turnitin Application. Turnitin also offers iThenticate, a plagiarism detection service for commercial markets, and WriteCheck, a suite of formative tools for writers.

Multiple, redundant or concurrent publication

An author should not in general publish manuscripts describing essentially the same research in more than one journal or primary publication. Submitting the same manuscript to more than one journal concurrently constitutes unethical publishing behavior and is unacceptable. In general, an author should not submit for consideration in another journal a previously published paper. Publication of some kinds of articles (e.g. clinical guidelines, translations) in more than one journal is sometimes justifiable, provided certain conditions are met. The authors and editors of the journals concerned must agree to the secondary publication, which must reflect the same data and interpretation of the primary document. The primary reference must be cited in the secondary publication.

Acknowledgement of sources

Proper acknowledgment of the work of others must always be given. Authors should cite publications that have been influential in determining the nature of the reported work. Information obtained privately, as in conversation, correspondence, or discussion with third parties, must not be used or reported without explicit, written permission from the source. Information obtained in the course of confidential services, such as refereeing manuscripts or grant applications, must not be used without the explicit written permission of the author of the work involved in these services.

Authorship of the paper

Authorship should be limited to those who have made a significant contribution to the conception, design, execution, or interpretation of the reported study. All those who have made significant contributions should be listed as co-authors. Where there are others who have participated in certain substantive aspects of the research project, they should be acknowledged or listed as contributors. The corresponding author should ensure that all appropriate co-authors and no inappropriate co-authors are included on the paper, and that all co-authors have seen and approved the final version of the paper and have agreed to its submission for publication.

Hazards and human or animal subjects

If the work involves chemicals, procedures or equipment that have any unusual hazards inherent in their use, the author must clearly identify these in the manuscript. If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the manuscript contains a statement that all procedures were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines and that the appropriate institutional committee(s) has approved them. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Ethical Approval

We require every research article submitted to *IJCP* to include a statement that the study obtained ethics approval (or a statement that it was not required), including the name of the ethics committee(s) or institutional review board(s), the number/ID of the approval(s), and a statement that participants gave informed consent before taking part.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed. Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

(These guidelines are based on Elsevier policies and COPE's Best Practice Guidelines for Journal Editors)

Duties of the Editorial Board

Publication decisions

The editor of a peer-reviewed *IJCP* is responsible for deciding which of the articles submitted to the journal should be published. The validation of the work in question and its importance to researchers and readers must always drive such decisions. The editor may be guided by the policies of the journal's editorial board and constrained by such legal requirements as shall then be in force regarding libel, copyright infringement and plagiarism. The editor may confer with other editors or reviewers in making this decision.

Fair play

An editor should evaluate manuscripts for their intellectual content without regard to race, gender, sexual orientation, religious belief, ethnic origin, citizenship, or political philosophy of the authors.

Confidentiality

The editor and any editorial staff must not disclose any information about a submitted manuscript to anyone other than the corresponding author, reviewers, potential reviewers, other editorial advisers, and the publisher, as appropriate.

Disclosure and conflicts of interest

Unpublished materials disclosed in a submitted manuscript must not be used in an editor's own research without the express written consent of the author. Privileged information or ideas obtained through peer review must be kept

REFERENCES TOOLS

EndNote



VISITOR



confidential and not used for personal advantage. Editors should recuse themselves (i.e. should ask a co-editor, associate editor or other member of the editorial board instead to review and consider) from considering manuscripts in which they have conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships or connections with any of the authors, companies, or (possibly) institutions connected to the papers. Editors should require all contributors to disclose relevant competing interests and publish corrections if competing interests are revealed after publication. If needed, other appropriate action should be taken, such as the publication of a retraction or expression of concern.

Involvement and cooperation in investigations

An editor should take reasonably responsive measures when ethical complaints have been presented concerning a submitted manuscript or published paper, in conjunction with the publisher (or society). Such measures will generally include contacting the author of the manuscript or paper and giving due consideration of the respective complaint or claims made, but may also include further communications to the relevant institutions and research bodies, and if the complaint is upheld, the publication of a correction, retraction, expression of concern, or other note, as may be relevant. Every reported act of unethical publishing behavior must be looked into, even if it is discovered years after publication.

(These guidelines are based on based on Elsevier policies and COPE's Best Practice Guidelines for Journal Editors)

Duties of reviewers

Contribution to editorial decisions

Peer review assists the editor in making editorial decisions and through the editorial communications with the author may also assist the author in improving the paper. Peer review is an essential component of formal scholarly communication, and lies at the heart of the scientific method.

Promptness

Any selected referee who feels unqualified to review the research reported in a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should notify the editor and excuse himself from the review process.

Confidentiality

Any manuscripts received for review must be treated as confidential documents. They must not be shown to or discussed with others except as authorized by the editor.

Standards of objectivity

Reviews should be conducted objectively. Personal criticism of the author is inappropriate. Referees should express their views clearly with supporting arguments.

Acknowledgement of sources

Reviewers should identify relevant published work that has not been cited by the authors. Any statement that an observation, derivation, or argument had been previously reported should be accompanied by the relevant citation. A reviewer should also call to the editor's attention any substantial similarity or overlap between the manuscript under consideration and any other published paper of which they have personal knowledge.

Disclosure and conflict of interest

Unpublished materials disclosed in a submitted manuscript must not be used in a reviewer's own research without the express written consent of the author. Privileged information or ideas obtained through peer review must be kept confidential and not used for personal advantage. Reviewers should not consider manuscripts in which they have conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships or connections with any of the authors, companies, or institutions connected to the papers.

(These guidelines are based on based on Elsevier policies and COPE's Best Practice Guidelines for Journal Editors).

Publication Frequency

Indonesian Journal of Clinical Pharmacy is currently published quarterly (March, June, September and December).

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Plagiarism Screening

All manuscripts submitted to Indonesian Journal of Clinical Pharmacy are screened using **Turnitin** to detect the possibilities of plagiarism.

Author Fees

Submission to and publication in Indonesian Journal of Clinical Pharmacy are free of charges.

Subscription/Order

Subscription form for ordering journal hardcopy can be downloaded here. The filled and signed subscription form should be sent to our official mail (editorial@ijcp.or.id) with subject: Order Journal. Payment should be made via preferred methods stated in the form upon receiving invoice from our Editorial Office. The order shall be executed only if the the proof of payment has been sent to the mail accordingly.

Abstracting and Indexing

Indonesian Journal of Clinical Pharmacy (IJCP) is indexed and abstracted in:

1. Garuda (DIKTI)
2. Indonesian Scientific Journal Database (ISJD)
3. Sinta (Science and Technology Index)
4. Google Scholar
5. CrossRef/DOI (Digital Object Identifier)
6. Directory of Open Access Journal (DOAJ)
7. Index Copernicus International (ICI)

Indonesian Journal of Clinical Pharmacy is indexed by



IJCP by **Universitas Padjadjaran** is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License



000057301

[View My Stats](#)

[clear](#)

Search results for : "Jurnal Farmasi Klinik Indonesia" with Sinta Score S2

Page 1 of 1 | Total Records : 1

No	Journal Name	Impact	H5-Index	Citations (5 Years)	H-Index	Citations
1	Jurnal Farmasi Klinik Indonesia Universitas Padjadjaran ISSN : 2337-5701 P-ISSN : 2337-5701  	0.66	10	505	10	517

Page 1 of 1 | Total Records : 1



Copyright © 2017
 Kementerian Riset dan Teknologi / Badan Riset dan Inovasi Nasional
 (Ministry of Research and Technology / National Agency for Research and Innovation)
 All Rights Reserved.