

**PENILAIAN RESPON KLINIS PACLITAXEL CARBOPLATIN
PADA KARSINOMA SERVIKS STADIUM LANJUT**

*CLINICAL ASSESSMENT RESPONSE PACLITAXEL CARBOPLATIN IN
ADVANCED CERVICAL CARCINOMA*

AINUN JAMILA PALINRUNGI



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**PENILAIAN RESPON KLINIS PACLITAXEL CARBOPLATIN
PADA KARSINOMA SERVIKS STADIUM LANJUT**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan Diajukan Oleh

AINUN JAMILA PALINRUNGI

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Ainun Jamila Palinrunji

Nomor Mahasiswa : P 1507208037

Program Studi: Biomedik

Konsentrasi : Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya tersebut.

Makassar, Oktober 2013

Yang menyatakan

Ainun Jamila Palinrunji

HALAMAN PENGESAHAN

SEMINAR HASIL PENELITIAN

Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combined Degree)

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

**PENILAIAN RESPON KLINIS PACLITAXEL CARBOPLATIN
PADA KARSINOMA SERVIKS STADIUM LANJUT**

Disetujui untuk diseminarkan:

Nama : Ainun Jamila Palinrungi

Nomor Pokok : P1507208037

Hari/Tanggal : Kamis / Oktober 2013

Tempat : Ruang Pertemuan Pinang LT.2 RSWS

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.Dr.dr. Syahrul Rauf, Sp.OG.(K) Dr.dr. Efendi Lukas, Sp.OG.(K)

Mengetahui,

a.n. Koordinator Akademik PPDS Terpadu (Combined Degree)

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Sekretaris,

Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M (K)

NIP. 19611215 198803 2 001

PRAKATA

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Puji dan syukur kehadirat ALLAH SWT, atas segala rahmat dan Karunia-Nya, sehingga tesis ini dapat selesai. Penulisan tesis ini sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combined degree) Program Studi Biomedik, Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan sebagian kecil informasi ilmiah tentang efek pemberian kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin pada pasien karsinoma serviks stadium lanjut. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun bahasannya sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya.

Pada kesempatan ini perkenankan penulis dengan tulus dan hormat menyampaikan terima kasih kepada Prof.Dr.dr.H. Syahrul Rauf, SpOG (K), Dr.dr. Efendi Lukas, SpOG (K), dr. David Lotisna, SpOG (K), dr. Ulung Bahrn, SpPK (K),PhD serta Dr.dr.Idham Jaya Ganda, SpA(K) atas ketulusan dan kesabaran dalam meluangkan waktu menerima konsultasi dan memberikan bimbingan mulai dari pemilihan judul, pengembangan minat penelitian, pelaksanaan penelitian dan sampai penyusunan tesis ini selesai, juga untuk semua saran, kritikan dan masukan yang diberikan untuk kemajuan penelitian ini.

Terima Kasih dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan kepada Prof.Dr.dr.H.A. Arifuddin Djuanna, SpOG (K) dan dr. Putra Rimba, SpOG , yang

telah membantu menentukan pilihan pendidikan spesialisasi saya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi.

Kepada Prof.Dr.dr.H. Syahrul Rauf, SpOG (K) selaku penasehat akademik juga sebagai pembimbing tesis yang dengan ikhlas mendidik , memberi nasihat dan motivasi pada penyelesaian PPDS ini. Kepada dr.Trika Irianta, SpOG (K), yang dengan ikhlas mendidik dan memberi nasihat,kepada dr.Irnawati Bahar, SpOG, atas segala dukungan dan dorongan yang diberikan.

Terima kasih kepada kepala Bagian, Ketua Program Studi, serta seluruh staf pengajar bagian Obgin Unhas, guru dan panutan yang selalu sabar mendidik, memberi ilmu dan keterampilan serta telah membuka cakrawala pengetahuan penulis. Kepada Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi serta seluruh staf pengajar Program Biomedik Pascasarjana Unhas atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan. Kepada semua teman sejawat peserta PPDS-1 Obgin terutama angkatan 35 Juli 2008, seluruh pegawai, bidan dan paramedis di seluruh rumah sakit jejaring Bagian Obgin Unhas, atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih penulis haturkan kepada seluruh pasien karsinoma serviks yang telah bersedia ikut serta dalam penelitian ini, serta kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu dalam menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih yang setulus-tulusnya kepada ayahanda Prof.Dr.dr.H.Achmad M Palinrungi,SpB,SpU dan ibunda Hj.A.Achny Sulolipu, untuk semua doa dan kasih sayang, motivasi dan nasihat yang tidak pernah putus hingga saat ini, kepada ayah dan ibu mertua H.A.Iskandar Z,SE dan

Hj.Nurhudaya, Kepada kakak-kakak tercinta M.Kahar Akbar Palinrungi,ST, MT, Nugriyanti RH Palinrungi, SH,MKn dan dr.M.Asykar A Palinrungi,Sp.U, adikku terkasih dr.Andhiny Layla R Palinrungi.

Akhir kata kepada yang tercinta, pendamping hidupku, Andi Lolo Fharille,SH, anak-anakku tersayang A.M.Zaky Alfain,A.M.Ismail S Alfain dan A.Zahrah A Alfain,ucapan terima kasih tak akan cukup untuk membalas semua kesabaran, pengertian, dukungan dan doa serta cinta yang dicurahkan selama ini.

Semoga tesis ini dapat berguna bagi perkembangan Ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa yang akan datang.

Makassar, Oktober 2013

Ainun Jamila Palinrungi

ABSTRAK

AINUN JAMILA PALINRUNGI. *Penilaian Respon Klinis Paclitaxel carboplatin pada Karsinoma Serviks Stadium Lanjut* (dibimbing oleh Syahrul Rauf dan Efendi Lukas).

Penelitian ini bertujuan Untuk menilai respon klinis dan kadar antigen SCC sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi Paclitaxel-Carboplatin pada karsinoma serviks stadium lanjut.

Penelitian ini dilaksanakan mulai 1 Maret 2013 sampai 31 Agustus 2013 pada beberapa rumah sakit pendidikan Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, antara lain: RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. Pelamonia, RSI. Faisal, RSU. Labuang Baji, RSU. Bhayangkara, RSU. Stella Maris, RS. Hikmah, RS.Haji dan RSUD Gowa.

Penelitian ini merupakan penelitian *kohort prospektif* yang bertujuan mengetahui kadar antigen SCC serta respon klinik pada karsinoma serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin. Jumlah sampel penelitian 30 orang. Analisa data perubahan kadar antigen SCC dalam serum darah dan respon klinis sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel Carboplatin akan diuji perbedaannya dengan uji t-Student berpasangan, perubahan kadar antigen SCC dalam serum darah sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel Carboplatin berdasarkan stadium kanker akan diuji memakai *Wilcoxon signed rank test*, dan untuk perbandingan antara kadar antigen SCC dalam serum darah sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel Carboplatin berdasarkan stadium kanker akan diuji memakai uji *Mann-Whitney*.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan kadar antigen SCC dan respon klinis yang berbeda pada karsinoma serviks stadium lanjut sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin. ($P < 0.05$)

Kata kunci : Paclitaxel-Carboplatin, SCC, karsinoma serviks.

ABSTRACT

AINUN JAMILA PALINRUNGI. *Clinical response assessment carboplatin Paclitaxel in Advanced Stage Cervical Carcinoma* (led by Syahrul Rauf and Efendi Lukas).

This study aimed to assess the clinical response and SCC antigen levels before and after Paclitaxel-Carboplatin combination chemotherapy in advanced cervical carcinoma.

The research was conducted from March 1, 2013 until August 31, 2013 at a teaching hospital Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, among others: RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. Pelamonia, RSI. Faisal, RSU. Labuang Baji, RSU. Bayangkara, Stella Maris Hospitals, RS. Wisdom, and RS. Gowa.

This study is a prospective cohort study that aims to find the SCC antigen levels and clinical response in advanced cervical carcinoma given chemotherapy Paclitaxel-Carboplatin. Total sample of 30 people. Analysis of data changes SCC

antigen levels in blood serum and clinical response before and after chemotherapy Paclitaxel Carboplatin will be tested differences with unpaired Student's t-test, changes in levels of SCC antigen in the blood serum before and after chemotherapy Paclitaxel Carboplatin based on the stage of cancer will be tested using the Wilcoxon signed rank test, and for comparison between SCC antigen levels in blood serum before and after chemotherapy Paclitaxel Carboplatin based on the stage of cancer will be tested using the Mann-Whitney test.

The results showed there were differences in SCC antigen levels and clinical response are different in advanced cervical carcinoma before and after the administration of Paclitaxel-Carboplatin chemotherapy. ($P < 0.05$)

Keywords: Paclitaxel-Carboplatin, SCC, cervical carcinoma.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	
ix	
DAFTAR ISI	
x	
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3

C. Tujuan Penelitian	3
D. Hipotesis Penelitian	4
E. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Karsinoma Serviks.....	6
B. Petanda Tumor.....	22
C. ResponTerapi.....	26
BAB III KERANGKA KONSEP	28
A. Identifikasi Variabel	29
B. Definisi Operasional.....	29
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	31
A. Desain Penelitian.....	31
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
C. Populasi dan Sampel.....	31
D. Perkiraan Besar Sampel	33
E. Cara Pengambilan Sampel	33
F. Metode Pengumpulan Data	34
G. Alur Penelitian.....	36
H. Pengolahan dan Analisis Data	37
I. Aspek Etis.....	37
J. Personalia Penelitian	38

	K. Waktu Penelitian	38
	L. Anggaran Penelitian	38
BAB V	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	39
	A. Hasil Penelitian	39
	B. Pembahasan	46
BAB VI	SIMPULAN DAN SARAN.....	51
	A. Simpulan.....	51
	B. Saran.....	51
	DAFTAR PUSTAKA.....	52
	LAMPIRAN-LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Pembagian Stadium Karsinoma Serviks menurut FIGO	15
2.	Distribusi Karakteristik Umum Sampel Penelitian	40
3.	Perubahan kadar antigen SCC sebelum dan sesudah kemoterapi	41
4.	Perubahan Massa Tumor Sebelum dan Sesudah Kemoterapi	44
5.	Perbedaan Kadar Serum SCC Berdasarkan Stadium Kanker	45

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Perbandingan Kandungan Mineral HPV menginduksi profile rasi sel dengan merangsang <i>cdk-cyclin</i> , <i>c-myc</i> , <i>N-myc</i>	15
2.	Karakteristik Umum Sampel Penelitian	41
3.	Efek Terapi Terhadap Petanda Tumor Antigen SCC Berdasarkan Respon Klinik.	43
4.	Efek Terapi Terhadap massa Tumor Berdasarkan Respon Klinik	44

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor

1. Surat Persetujuan Mengikuti Penelitian
2. Formulir Penelitian
3. Rekomendasi Etik
4. Master Tabel Data Penelitian
5. Hasil Uji t-Student kadar antigen SCC pada karsinoma serviks stadium lanjut sebelum dan sesudah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin
6. Hasil Uji t-Student perubahan klinik massa tumor pada karsinoma serviks stadium lanjut sebelum dan sesudah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
SCC	Squamous Cell Carcinoma
PVB	Platinum (cisplastin), vincristin, bleomycin
HPV	Human Papilloma Virus
NIS	Neoplasma Intraepitelial Serviks
CIN	Cervical Intraepitelial Neoplasia
FIGO	Federation Internationale de Gynecologie et de Obstetrique
UICC	Union International Centre le Cancer
CCS	Cell Cycle Specific
CCSN	Cell Cycle-non Specific
TRI	Tera Radio Imunologik
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
KV	Koefisien Variasi
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9
CYFRA 21-1	Cytokeratin Fragment 21-1
MT	Massa Tumor
ng	Nanogram
ml	Mililiter
cm	centimeter

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Karsinoma serviks merupakan kanker kedua terbanyak pada perempuan diseluruh dunia dan menempati peringkat ketiga keganasan pada sistem genital (Jemal,2006). Data WHO menyebutkan karsinoma serviks diseluruh dunia sebanyak 530.000 kasus dan 275.000 kematian. Di Benua Eropa terdapat 52.000 kasus dan 27.000 kematian sedangkan dinegara berkembang terdapat 453.000 kasus (86%) dan 242.000 kematian (88%) (American Cancer society,2009; Arbyn,2011).

Karsinoma serviks masih merupakan permasalahan yang cukup besar di negara-negara yang sedang berkembang termasuk Indonesia karena insiden dan angka kematiannya yang cukup tinggi. Departemen Kesehatan Republik Indonesia memperkirakan insidensinya adalah 100/100.000 penduduk pertahun (Azis, 2000). Berdasarkan data dari 13 laboratorium patologi anatomi di Indonesia, menunjukkan frekuensi karsinoma serviks tertinggi (Azis,2000).Kanker ini menyerang 50 persen usia 35-55 tahun dan separuhnya dibawah 35 tahun. Setiap hari di Indonesia, menurut Yayasan Kanker Indonesia 41 wanita terdeteksi terkena kanker serviks.Menurut WHO, Indonesia termasuk negara dengan

insiden kanker serviks tertinggi di dunia dengan peluang 66% meninggal (Tempo,2011).

Di bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH antara tahun 2008 s/d 2010 didapatkan insidens karsinoma serviks sebanyak 322 kasus (50,4%) dari 638 kasus karsinoma ginekologi dan ditemukan 242 kasus stadium lanjut dengan kelompok usia terbanyak 40 – 50 tahun, sedangkan di Makassar terdapat 234 kasus baru karsinoma serviks (50,9%) dari 460 kasus baru kanker ginekologi yang ditemukan selama periode Mei 1999 – November 2001 di beberapa rumah sakit di Makassar dan sebagian diantaranya datang pada stadium lanjut (Amiruddin,2002).

Serum *Squamous Cell Carcinoma Antigen* (SCC) dinilai dapat digunakan sebagai tumor marker kanker serviks jenis skuamosa. Prevalensi peningkatan kadar SCC meningkat sesuai dengan stadium penyakit. Pada stadium I hanya sebesar 30-40 % saja yang meningkat, pada stadium II 60-70%, sedangkan stadium III-IV 80-90 %. SCC juga berkorelasi dengan diferensiasi sel yang sedang dan buruk. SCC juga berhubungan dengan survival pasien, pasien dengan stadium I B dengan kadar SCC rendah lebih baik survivalnya dibandingkan dengan pasien yang mengalami peningkatan kadar SCC, 96% versus 70%. Penggunaan SCC untuk mengawasi kemungkinan terjadinya residif tumor kurang menguntungkan, karena kelebihan SCC bukan pada sensitivitasnya tetapi pada spesifitasnya (Chan, *et al.*, 2002).

Pada penelitian ini pemberian kemoterapi kombinasi Paclitaxel-Carboplatin, sebagaimana yang diharapkan pada kemoterapi umumnya terjadi toksisitas selektif, artinya menghancurkan sel kanker tanpa merusak jaringan normal. Pada umumnya antineoplastik menekan sel pertumbuhan atau proliferasi sel dan menimbulkan toksisitas, karena menghambat pembelahan sel normal yang proliferasinya cepat misalnya sumsum tulang, epitel germinativum, mukosa saluran cerna, folikel rambut dan jaringan limfosit. Terapi hanya dapat dikatakan berhasil baik, bila dosis yang digunakan dapat mematikan sel tumor yang ganas dan tidak terlalu mengganggu sel normal yang berproliferasi (Rasyidi, 2007). Sehingga perlunya diteliti tentang penilaian respon klinis Paclitaxel Carboplatin berdasarkan kadar antigen SCC.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas maka dapat dirumuskan masalah penelitian apakah ada perbedaan kadar SCC dan respon klinis sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi kombinasi Paclitaxel-Carboplatin pada karsinoma serviks stadium lanjut?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum:

Untuk menilai respon klinis dan kadar antigen SCC sebelum dan sesudah kemoterapi kombinasi Paclitaxel-Carboplatin pada karsinoma serviks stadium lanjut.

2. Tujuan Khusus:

- 1) Mengukur kadar antigen SCC sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin pada karsinoma serviks stadium lanjut.
- 2) Membandingkan respon klinis sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin pada karsinoma serviks stadium lanjut.

D. Hipotesis Penelitian

1. Kadar antigen SCC sesudah kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin lebih rendah dibandingkan sebelum kemoterapi pada karsinoma serviks stadium lanjut.
2. Respon klinis sesudah kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin lebih rendah dibandingkan sebelum kemoterapi pada karsinoma serviks stadium lanjut.
3. Terdapat hubungan antara kadar antigen SCC dengan gambaran klinik sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin pada karsinoma serviks uteri.

E. Manfaat Penelitian

1. Untuk memberikan informasi ilmiah tentang kadar petanda tumor antigen SCC dalam menilai respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi Paclitaxel- Carboplatin.
2. Untuk memberikan informasi tentang manfaat petanda tumor antigen SCC pada kanker serviks stadium lanjut serta kemungkinan penerapannya di Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam penanganan karsinoma serviks stadium lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Karsinoma Serviks

Karsinoma serviks adalah kanker primer dari serviks (kanalis servikalis dan atau porsio) dan merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada wanita. Kanker ini biasanya terjadi pada wanita yang telah berumur, tetapi bukti statistik menunjukkan bahwa kanker leher rahim dapat juga menyerang wanita yang berumur antara 20-30 tahun. Infeksi HPV (*Human Papiloma Virus*) terdeteksi pada 99,7% karsinoma serviks, sehingga infeksi HPV merupakan infeksi yang sangat penting dalam perjalanan penyakit karsinoma serviks (Arbyn, *et al.*, 2011).

Karsinoma serviks merupakan penyebab terbesar kematian dari kanker ginekologik di seluruh dunia, dimana setengah juta kasus di diagnosis setiap tahun. Dilaporkan insidens karsinoma serviks lebih tinggi di negara sedang berkembang, dan merupakan kasus yang sering dijumpai pada perempuan-perempuan di Asia, Afrika dan Amerika Selatan, akibat kurangnya program skrining pap smear yang dilakukan (Hacker, 2000; Rose, 2000, Movva, 2009).

Di Amerika Serikat terdapat 12.800 kasus baru pada tahun 2000 dan 4600 diantaranya meninggal akibat karsinoma serviks, *American Cancer Society* memperkirakan pada tahun 2009 di Amerika Serikat di

diagnosa 11.270 kasus baru karsinoma serviks dan 4.070 perempuan meninggal akibat karsinoma serviks (Garcia,2009).

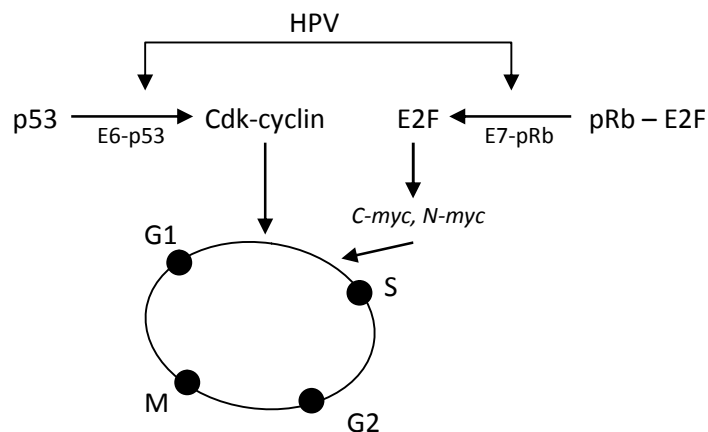
Di Indonesia dilaporkan jumlah karsinoma serviks baru adalah 100 per 100.000 penduduk per tahun dan menempati urutan teratas dari 10 kanker yang terbanyak pada perempuan. Tetapi berdasarkan data Globocan, IARC (2002), didapatkan estimasi insiden karsinoma serviks sebesar 16 per 100.00 perempuan, sedangkan berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker Ikatan Dokter Ahli Patologi Indonesia (IAPI), tahun 1998 di 13 rumah sakit, karsinoma serviks menduduki peringkat pertama dari seluruh kasus kanker sebesar 17,2% diikuti kanker payudara 12,2% (Dinas Kesehatan Sulawesi Selatan,2008).

FIGO melaporkan pada tahun 1998 menunjukkan kelompok usia 30 – 39 tahun dan 60 – 69 tahun sama banyaknya. Kelompok usia 30 – 39 tahun pada stadium Ia, sedang stadium Ib dan II pada kelompok usia 40 – 49 tahun. Kelompok usia 60-69 tahun merupakan proporsi tertinggi pada stadium II dan IV (Azis,2000).

1. Etiologi dan Patogenesis

Penyebab langsung dari karsinoma serviks belum diketahui. Beberapa bukti kuat kejadiannya mempunyai hubungan erat dengan sejumlah faktor ekstrinsik. Diantaranya yang penting yaitu insiden lebih tinggi pada mereka yang kawin dibanding yang tidak kawin, terutama pada gadis yang koitus pertama dialami pada usia amat muda (kurang 16 tahun) (Mardjikoen, 1999; Hart, 2000).

Insiden meningkat dengan tingginya paritas, jarak persalinan yang terlampau dekat (Krivak, 2002). Hubungan seksual yang sering berganti ganti pasangan, sosial ekonomi rendah, kebiasaan merokok (Szarewski, 2003), sering ditemukan pada wanita yang mengalami infeksi Human Papilloma Virus (HPV) tipe 16 dan 18, ditemukan juga pada wanita yang terinfeksi Herpes Simplex Virus-2 (HSV-2) (Kirwan, 2001; Elfgren, 2000; Marrazzo, 2000).



Gambar 1. HPV menginduksi proliferasi sel dengan merangsang *cdk-cyclin*, *c-myc*, *N-myc*.

Hilangnya fungsi *p53* menyebabkan proses apoptosis tidak berjalan. Saegusa, *et al.*, (1995), yang meneliti peranan *Bcl-2* mendapatkan peningkatan aktivitas imunologi *Bcl-2* pada NIS III dibandingkan dengan NIS I-II dan karsinoma invasif. Penelitian lain tentang *Bcl-2* juga mendapatkan penurunan aktivitas *Bcl-2* pada karsinoma serviks. Keadaan ini menunjukkan bahwa penurunan aktivitas apoptosis pada karsinoma serviks disebabkan peningkatan aktivitas dari antiapoptosis.

Peningkatan *Bcl-2* bukan berarti terjadi penurunan aktivitas apoptosis, karena mekanisme apoptosis dikontrol oleh banyak gen (Saegusa, 1995; Cheung, 2002). Tetapi indeks apoptosis pada karsinoma sel skuamosa, pada penelitian nampaknya justru menurun, dan ini dibuktikan oleh beberapa penelitian. Pada penelitian juga dijumpai adanya penurunan beberapa keluarga dari *Bcl-2*, antara lain *Bak*, *Caspase 3* dan *Caspase 6*.

Protein E₇ menghambat proses perbaikan sel melalui mekanisme yang berbeda. Pada proses regulasi siklus sel di fase G₀ dan G₁ tumor suppressor gene pRb berikatan dengan *E2F* ikatan ini menyebabkan *E2F* menjadi tidak aktif (*E2F* merupakan gen yang akan merangsang siklus sel melalui aktivasi proto-onkogen *c-myc*, *N-myc*). Masuknya protein E₇ ke dalam sel, menyebabkan terjadi ikatan E₇ dengan pRb, ikatan ini menyebabkan E2F bebas terlepas dan merangsang proto-onkogen *c-myc* dan *N-myc* yang selanjutnya akan terjadi proses transkripsi atau proses siklus sel. Kekuatan ikatan protein E₇ dengan pRb berbeda-beda diantara beberapa jenis virus HPV. Ikatan E₇ HPV tipe 6 dan 11 kurang kuat dibandingkan dengan E₇ HPV 16 ataupun 18. (Park T-W, 1995; Southern SA, 2000) Penelitian yang dilakukan pada sampel beberapa rumah sakit di Indonesia mendapatkan kejadian infeksi HPV tipe 16 sebesar 44%, tipe 18 sebesar 39% dan tipe 52 sebesar 14%. Sisanya sebesar 14% terdeteksi infeksi HPV multiple.

Penelitian identifikasi tipe HPV pada adenokarsinoma, didapatkan prevalensi HPV pada adenokarsinoma jenis musinosum, intestinal, endometrioid didapatkan 91% dan jenis adenosquamosa 100%. Sedangkan pada subtype non musinosum, *clear cell*, serosum, dan mesonepruk tidak dijumpai infeksi HPV. Kejadian HPV 16 (10%), HPV 52 (2%), HPV 35 (1%) (Pirog, 2000).

Gen lain yang diteliti antara lain *TSLC1* (Tumor Suppressor in Lung Cancer), pada lesi NIS III dan kanker serviks dijumpai hilangnya ekspresi *TSLC1* yang menyebabkan fungsi kontrol siklus hilang (Yang, 2006).

Lebih dari 20 tahun penelitian proses karsinogenesis karsinoma sel skuamosa serviks diteliti dan diamati sehingga ditemukan proses yang terjadi akibat pengaruh faktor karsinogen dan faktor serviks sendiri (Andrijono, 2003).

Human Papilloma Virus (HPV) yang didapatkan 90 – 95% pada karsinoma sel skuamos serviks merupakan faktor etiologi sehingga karsinoma serviks mempunyai beberapa faktor risiko yang umumnya terkait dengan suatu penyakit akibat hubungan seksual (Andrijono,2003). Infeksi *HPV* pada pasien dengan penyakit menular seksual dan perkembangan dari infeksi seperti tipe 16 dan 18 menyebabkan risiko terjadinya karsinoma serviks (The American College of Obgyn, 1999; Lopez,2002).

2. Karsinogenesis

Masuknya bahan yang dapat mengubah perantai sel secara genetik (mutagen) pada saat fase aktif metaplasia dapat menimbulkan sel-sel yang berpotensi ganas dan perubahan ini terjadi di SSK. Sel yang mengalami mutasi akan berkembang menjadi sel displastik, sehingga terjadinya kelainan epitel yang disebut displasia. Dimulai dari displasia ringan, sedang, berat dan karsinoma insitu kemudian berkembang menjadi karsinoma invasif. 60% displasia ringan dan sedang berkembang menjadi karsinoma invasif sedangkan displasia berat dan karsinoma insitu sebanyak 75%, dan waktu yang dibutuhkan untuk berkembang menjadi karsinoma invasif kira-kira 3 – 10 tahun.

Sel mampu melakukan pembelahan yang merupakan mekanisme proliferasi sel. Siklus sel berlangsung dengan mekanisme yang sangat kompleks, mekanisme pembentukan protein, aktivasi, penghentian, perbaikan protein atau protein yang rusak, istirahat, dan mekanisme lainnya. Berbagai mekanisme dan aktivasi ini pada siklus sel berlangsung dalam keadaan yang seimbang dan gangguan salah satu aktivitas akan menyebabkan gangguan fungsi dan siklus sel (Winkjosastro, 1999).

Siklus sel terdiri atas dua fase aktif, yaitu fase M (mitosis) dan fase S (sintesis). Fase antara akhir mitosis dan dimulainya proses mitosis selanjutnya dikenal dengan Interfase. Interfase dibagi dalam periode waktu yang dikenal sebagai fase Gap 1 (G1) Sintesis (S), dan Gap2 (G2). Fase G1 adalah fase persiapan sel untuk melakukan replikasi sel. Terjadi

pembentukan berbagai RNA dan protein yang berperan dan diperlukan untuk proses replikasi DNA. Permulaan proses replikasi DNA ini terjadi pada saat peralihan fase akhir G1 ke fase S. Selama fase S, jumlah DNA keseluruhan akan bertambah dari diploid $2n$ hingga replikasi komplet menjadi tetraploid ($4n$). Fase G2 yaitu waktu antara akhir fase S sampai terjadi mitosis atau pembelahan. Fase akhir dari fase proliferasi adalah fase mitosis (M), merupakan fase tersingkat. Pada fase M terjadi pembelahan DNA yang telah berduplikasi komplet, proses ini akan menghasilkan 2 sel anak dengan kromosom diploid ($2n$). Kejadian di atas merupakan kejadian yang berurutan secara teratur dari suatu fase, dapat terjadi bila fase sebelumnya sudah selesai dilaksanakan. Mekanisme ini dikontrol oleh mekanisme intra maupun ekstraseluler yang belum dipahami hingga saat ini. Selama siklus sel berlangsung akan melewati dua *checkpoints* yaitu G1/S dan G2/M. Tanda batas G1/S sebagai tanda batas sel yang mengalami perbaikan kerusakan DNA. *Checkpoints* ini menjamin bahwa DNA berduplikasi dengan akurat dan reparasi dari kromosom terjadi dengan benar (Rubin, 2004).

Dalam siklus sel terdapat protein yang bekerja menghentikan suatu aktivitas siklus sel. Penghentian siklus sel bertujuan untuk memberi kesempatan sel tersebut memperbaiki protein atau gen yang mengalami kerusakan (Motoyama, 2004).

Tumor Supresor Gene (TSG) adalah gen yang pada keadaan normal (fisiologis) berfungsi mengontrol siklus sel dengan menghambat

siklus sel. Bila TSG bermutasi, gen TSG akan kehilangan fungsi menghambat siklus sel. Berdasarkan "*Hypothesis Knudson*" yang menduga bahwa di dalam sel normal terdapat suatu gen yang mengatur siklus sel melalui penghambatan terhadap perkembangan dan pertumbuhan sel. Dengan demikian, bila faktor atau gen supresi tersebut hilang, akan timbul percepatan siklus sel. Konsep tersebut merupakan salah satu hipotesis pada proses karsinogenesis. Salah satu bentuk TSG adalah Gen P53 sebagai suatu regulator transkripsi (Winkjosastro, 1999).

Gen P53 berlokasi pada kromosom 17p13.1 yang berfungsi sebagai gen supresor. P53 dalam keadaan non mutan disebut sebagai *wild type P53*. Deteksi *Wild type p53* sangat sulit sehingga yang terdeteksi adalah tipe mutan p53. *Wild type p53* terdiri atas tetramer, atau empat subunit atau empat turunan yang identik dan dirakit sehingga membentuk molekul p53. Gen p53 akan berfungsi normal bila keempat subunitnya dalam keadaan normal. Berarti bila satu subunit tersebut defek, maka gen p53 tidak dapat berfungsi normal. Defek pada p53 umumnya berupa mutasi (*point mutation*, delesi, insersi), substitusi satu asam amino pada satu sub unit akan menimbulkan gangguan fungsi gen p53. Gen p53 bisa pula inaktif pada keadaan lainnya, misalnya karena ikatan dengan onkogen virus atau 7 onkoprotein virus antara lain E6 yang merupakan onkoprotein HPV (Pernoll, 2001).

3. Gejala Klinik

Gejala awal dari karsinoma serviks adalah keputihan dan perdarahan yang keluar dari vagina. Gejala khas adalah yang paling sering ditemukan yaitu perdarahan pervaginam abnormal dalam berbagai bentuk, termasuk perdarahan post koitus ataupun perdarahan post menopause (Disaia,1993; Shafi, 1999).

Perdarahan abnormal merupakan gejala yang paling sering ditemukan pada karsinoma serviks. Gejala lainnya penurunan berat badan, anemia yang berat. Pada tingkat yang lebih lanjut ditemukan gejala nyeri punggung, nyeri pelvik, gangguan miksi dan defekasi akibat invasi parametrium maupun penyebaran ke dinding pelvis(Olawaiye, 2007, Schorge,2008).

Data dari surveilans, epidemiologi dan registrasi di Amerika Serikat terdapat 8 % wanita yang didiagnosis kanker serviks dengan metastasis yang terjadi pada tahun 1988 -2003. Untuk Stadium 0- IB1 dan sebagian stadium IIA, penanganan dengan pembedahan, terapi radiasi atau keduanya tergantung dari keadaan umum pasien. Stadium I dan stadium II-IV A ditangani dengan konkaren kemoradiasi (Monk, *et al.*, 2008).

4. Penyebaran

Penyebaran yang utama ialah invasi langsung kedalam jaringan dan secara limfogen. Penyebaran melalui pembuluh limfe ke kelenjar pada ligamentum latum, daerah iliaka, daerah obturatorius, parasakral dan

paraaortik. Dengan berlanjutnya proses tumor, makin banyak pula kelenjar limfe yang terkena. Penyebaran langsung dapat pula terjadi ke daerah parametrium, korpus uteri, vagina, rektum dan vesika urinaria. Pertumbuhan yang bersifat invasif pada jaringan sekitarnya akan menyebabkan berbagai kelainan tergantung organ yang terkena. Hidroureter, hidronefrosis dan kegagalan fungsi ginjal dapat terjadi (Markam, 2000).

Menurut Taylor (dikutip dari Srijadi) kelenjar yang sering terkena adalah kelenjar iliaka komunis, obturatorius, parasakral dan paraaortik. Kelenjar parasakral, parametrial, inguinal dan kelenjar limfe yang jauh jarang terkena.

5. Diagnosis

Diagnosis karsinoma serviks ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis serta pemeriksaan histopatologis yang kemudian ditunjang dengan pemeriksaan laboratorium (pemeriksaan fungsi hati, fungsi ginjal), pemeriksaan foto rontgen (toraks dan pielografi intravena) serta pemeriksaan endoskopi vesika urinaria dan rektum (Drug Index, 2002).

6. Klasifikasi Histopatologi

Secara histopatologi karsinoma serviks terdiri dari beberapa jenis. Paling sering ditemukan jenis karsinoma sel skuamus sekitar 80 – 95% sedang jenis adenokarsinoma ditemukan 10 – 15%. Beberapa tipe lain

yang sangat jarang ditemukan adalah karsinoma *glassy cell*, karsinoma adenoskuamus dan karsinoma adenoid kistik.

Karsinoma sel skuamus terjadi pada SSK dan hampir seluruhnya tanpa keratinisasi. Hal ini disebabkan epitel berlapis serviks dan epitel torak selapis endoserviks merupakan epitel yang tidak berkeratin. Sel tumor bentuk pleimorf, rasio inti sitoplasma meninggi. Inti hiperkromatik, membran inti kasar dan aktivitas mitosis dapat ditemukan. Secara makroskopik pada tingkat lanjut dapat ditemukan bentuk yang khas menyerupai bunga kubis dikenal sebagai bentuk eksofitik dan juga ditemukan adanya ulkus. Berdasarkan derajat differensiasi sel dibagi dalam 3 jenis, yaitu differensiasi baik, sedang dan buruk.

Adenokarsinoma berasal dari pertumbuhan ganas epitel kelenjar endoserviks. Pada pemeriksaan mikroskopik terlihat susunan kelenjar yang tidak teratur dengan inti yang hiperkromatik, besar, ireguler dan basofilik. Pada tingkat lanjut kelenjar tersusun lebih berdekatan, inti hiperkromatik, kasar, ireguler dan eosinofilik. Sel tumor telah menembus membran basalis dan menginfiltrasi stroma sekitarnya, struktur tersebut berdiferensiasi baik. Differensiasi jelek dimana struktur kelenjar sama sekali tidak teratur sehingga sulit menentukan jenisnya (Sarjadi, 1992).

Jenis histopatologi dianggap sebagai salah satu faktor prognosis. Differensiasi yang buruk memberi prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan yang berdiferensiasi baik. Jenis histopatologi adenokarsinoma sering diperdebatkan karena dianggap memberi

prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan karsinoma sel skuamus (Adrijono, 2003).

7. Stadium Klinik

Pemeriksaan untuk menentukan stadium klinik dilakukan secara bimanual dan rektal. Stadium klinik yang digunakan adalah pembagian berdasarkan *The Federation Internationale de Gynaecologie et d Obstetrique* (FIGO) dan pembagian stadium ini digunakan oleh *Union International Centre le Cancer* (UICC) (Krivak, *et al.*, 2002)

Tabel 1. Stadium Karsinoma Serviks menurut FIGO (Moodley, 2011)

Stadium	Perluasan
0	Karsinoma insitu. Neoplasia Intra epitelial (NIS)
I	I Karsinoma masih terbatas di serviks. (penyebaran ke korpus uteri diabaikan)
	Ia Secara mikroskopik kanker telah menginvasi jaringan (Terjadi penetrasi) ukuran invasi sel kanker : kedalaman 5mm, sedangkan lebarnya 7mm
	I a1 Invasi ke stroma tidak lebih dari 5 mm dan lebar lesi tidak lebih dari 7 mm.
	I a2 Invasi ke stroma 3 mm tapi 5mm, lebar 7 mm.
	Ib Lesi terbatas di serviks atau secara mikroskopis lebih dari 1a
	Ib1 Besar lesi secara klinis 4 cm
	Ib2 Besar lesi secara klinis 4 cm
II	Telah melibatkan vagina, tetapi belum sampai 1/3 bawah atau infiltrasi ke parametrium belum mencapai dinding panggul.
	Ila Telah melibatkan vagina, tapi belum melibatkan parametrium
	Ila1 Besar lesi secara klinis 4mm
	Ila2 Besar lesi secara klinis 4mm
III	Telah melibatkan 1/3 distal vagina, atau adanya perluasan ke dinding panggul. Kasus dengan hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal dimasukkan dalam stadium ini , kecuali kelainan ginjal dapat dibuktikan oleh sebab lain.

	IIIa	Telah mencapai 1/3 distal vagina dan infiltrasi parametrium belum mencapai dinding panggul
	IIIb	Perluasan sampai dinding panggul atau telah terdapat hidronefrosis/ gangguan fungsi ginjal.
IV		Perluasan keluar organ reproduktif
	IVa	Keterlibatan mukosa kandung kemih atau mukosa rektum dan atau meluas sampai diluar pelvis minor.
	IVb	Metastase jauh atau telah keluar dari rongga panggul. termasuk peritoneum, paru-paru atau tulang atau keterlibatan kelenjar getah bening supraklavikula, mediastinum atau paraaorta.

8. Penanganan

Pengobatan utama karsinoma serviks adalah operasi, radioterapi dan kemoterapi atau gabungan ketiganya tergantung pada luas dan stadium penyakit. Pada karsinoma serviks stadium lanjut, kemoterapi dan radioterapi merupakan pengobatan yang utama. Pilihan pengobatan tergantung pada kondisi penderita serta tenaga dan fasilitas yang tersedia (Sarjadi,1992;Hartono, Djuanna,1999; Olawaiye,2007).

1) Operatif

Pembedahan terbatas pada pasien karsinoma serviks stadium I dan IIA. Histerektomi total pada stadium Ia1 dan Ia2 bila fungsi organ tidak diperlukan lagi sekaligus pengangkatan puncak vagina. Histerektomi radikal dan limfadenektomi pelvik bilateral dilakukan pada stadium Ib dan Ila (Hartono,1999).

2) Radioterapi

Radioterapi pada karsinoma serviks diberikan atas tujuan kuratif dan paliatif. Tujuan kuratif adalah mematikan sel-sel ganas pada serviks uteri dan yang menjalar pada jaringan parametrium serta kelenjar getah bening pelvis dengan tetap mempertahankan keutuhan jaringan sehat disekitarnya (Kartodarsono, 1999).

Untuk kasus-kasus karsinoma serviks stadium lanjut, terapi pilihan adalah radioterapi yang diberikan secara kombinasi yaitu eksternal dan intrakaviter, terutama untuk stadium IIb sampai IVa, sedangkan untuk stadium IVb dilakukan kemoterapi saja atau dengan kombinasi radioterapi lokal (Bristow,2000).

3) Kemoterapi

Pemberian obat sitostatika untuk mengecilkan tumor sebelum operasi atau radiasi yang disebut dengan istilah *Neoadjuvant Chemotherapy/Radiotherapy*. Kemoterapi diharapkan memiliki toksisitas selektif artinya menghancurkan sel kanker tanpa merusak sel jaringan normal. Pada umumnya antineoplastik menekan sel pertumbuhan atau proliferasi sel dan menimbulkan toksisitas, karena menghambat pembelahan sel normal yang proliferasinya cepat misalnya sumsum tulang, epitel germinativum, mukosa saluran cerna, folikel rambut dan jaringan limfosit. Terapi hanya dikatakan berhasil baik, bila dosis yang digunakan dapat mematikan sel tumor yang ganas dan tidak terlalu mengganggu sel normal yang berproliferasi. (Rose,2000;Rasyidi, 2007).

Paclitaxel

Paclitaxel (*Paxus*[®], *Taxol*[®], *Anzantac*[®]) merupakan obat yang sangat penting, yang direkomendasikan oleh FDA untuk terapi utama ataupun terapi tambahan pada kanker ovarium jenis epitelial dan metastase kanker mammae. Obat ini juga dapat dipakai untuk tumor solid lainnya termasuk karsinoma serviks dan endometrium. Obat ini merupakan campuran yang diambil dari kulit kayu cemara (*taxus baccata*), sifatnya tidak larut dalam air, dengan rumus molekul C₄₇H₈₁NO₁₄, dengan berat molekul 853,9.

Mekanisme kerjanya berupa racun pada spindel mitosis, yang menyebabkan gangguan polxymerase dari monomer tubulin dan mencegah tahapan polymerase, yang akhirnya akan menyebabkan sel beristirahat dan mati.

Semua pasien yang diberi Paclitaxel harus dipremedikasi untuk mencegah reaksi hipersensitivitas yang berat. Regimen yang direkomendasikan adalah Dexametason 20 mg/oral diberikan 12 dan 6 jam sebelum paclitaxel; ditambah diphenhidramin 50 mg iv 30-60 menit sebelum paclitaxel; dan cimetidin 300 mg atau ranitidine 50 mg atau famotidin 20 mg iv 30-60 menit sebelum paclitaxel. Pemberian obat ini adalah dengan diencerkan dengan NS 0,9%, D5%,RD5%, sampai mencapai kadar 0,3-1,2 mg/ml. Sediaan ini akan stabil dalam suhu kamar sampai 27 jam. Pemberiannya melalui iv khusus dengan membrane filter yang tidak lebih besar dari 0,22 μ untuk menyaring partikel dari campuran

paclitaxel. Dosis anjuran yang direkomendasikan oleh FDA adalah 175 mg/m² diberikan selama 4 jam dan diulang setiap 4 minggu.

Efek samping yang muncul dari terapi Paclitaxel adalah berupa alopesia, mielosupresi (terutama netropenia), sindroma mialgia dan artralgia yang kadang muncul setelah 3-4 hari pasca pemberian obat dan dapat diatasi dengan pemberian analgetik. Efek yang jarang terjadi seperti mual dan muntah sehingga anti emetik tidak mutlak dibutuhkan, demikian juga efek kardi toksik. Aritmia asimtomatik dan bradikardi kadang-kadang muncul selama terapi, tapi tidak membutuhkan penambahan terapi secara khusus. (Rasyidi I, 2007)

Carboplatin

Secara kimiawi Carboplatin termasuk golongan *alkylating agent*, direkomendasikan pada pasien dengan karsinoma ovarium epithelial lanjut, karsinoma serviks dan endometrium yang sudah metastase. Rumus molekulnya adalah C₆H₁₂N₂O₇Pt dengan berat molekul 371,25. Daya larut dalam air adalah 14mg/ml kira-kira 10 kali lipat dari cisplatin.

Mekanisme molekuler antitumor dari platinum tidak diketahui secara pasti, tetapi yang pasti adalah titik tangkap utamanya adalah pada DNA. Kerja Carboplatin tidak tergantung pada siklus sel, tetapi efeknya terlihat paling maksimal pada fase S dari siklus sel.

Carboplatin umumnya diberikan secara infus singkat selama 15 menit atau lebih dalam larutan NS 0,9% atau D5%, dapat juga diberikan dengan pengenceran dalam 500 cc cairan dan diberikan iv selama 30

menit sampai 1 jam dan diulang setiap 4 minggu. Carboplatin bersifat nefrotoksik sehingga memerlukan hidrasi pre dan post terapi. Sebelum pemberian kemoterapi diperlukan penilaian filtrasi glomerulus yang adekuat baik dengan metode kedokteran nuklir maupun penilaian berdasarkan kadar serum kreatinin atau volume urin 24 jam.

Efek samping yang muncul berupa mielosupresif, mual dan muntah sering terjadi sehingga diperlukan pemberian anti emetik. Efek nefrotoksik juga pernah dilaporkan, alopecia jarang terjadi demikian pula reaksi hipersensitivitas jarang terjadi (Rasyidi, 2007)

B. Petanda Tumor

Dalam menangani karsinoma serviks kita sering dihadapkan pada berbagai tantangan antara kesulitan memantau respon pengobatan, khususnya untuk dapat mendeteksi secara dini keadaan residif. Banyak penelitian telah dilakukan sebagai usaha untuk mengatasi masalah tersebut antara lain dengan penemuan petanda tumor (Nawir, 2004).

Petanda tumor adalah zat-zat yang secara khusus diproduksi oleh sel kanker dan dilepaskan kedalam darah atau cairan tubuh dalam jumlah yang dapat dideteksi. Antigen sebagai petanda tumor ini dapat diukur dengan pemeriksaan imunologik dan secara hipotetik kadarnya sebanding dengan populasi sel ganas atau massa tumor. Sampai batas tertentu, petanda tumor ini dapat dipakai untuk penapis diagnosis, penentuan

prognosis, penentuan stadium dan klasifikasi tumor (Wijaya, 1992; Chan,2002).

1. Sintesis dan Sekresi Petanda Tumor

Petanda tumor merupakan produk sel-sel tubuh sebagai respon terhadap proses keganasan. Setelah disintesis dan diproduksi, petanda tumor ini akan dilepaskan ke peredaran darah, cairan dan jaringan tubuh sehingga secara kuantitatif (biokimia dan imunokimiawi) kadar dapat diperiksa (Julizir, 1996).

2. Kegunaan Petanda Tumor

Dengan perkembangan metodologi pemeriksaan dan makin spesifiknya antibodi monoklonal yang dipakai, dewasa ini telah banyak petanda tumor yang ditemukan. Petanda tumor ini dapat digunakan untuk (Julizir, 1996):

1. Deteksi dini atau uji saring untuk kanker primer.
2. Diagnosis
3. Menentukan tingkat keganasan sebelum dilakukan terapi
4. Deteksi adanya kekambuhan dan metastasis
5. Evaluasi prognosis
6. Pemantauan respons terhadap terapi

3. Metode Penentuan Kadar Petanda Tumor dengan Tera Imunospesifik Enzimatik (ELISA).

Pada umumnya petanda tumor merupakan suatu protein yang oleh sifatnya dapat ditentukan dengan metode reaksi secara imunologik. Prinsip dasar pemeriksaan ini adalah reaksi antara antigen dan antibody. Beberapa pemeriksaan imunodiagnostik petanda tumor seperti imunodifusi radial serta imunoelektroforesis telah mulai ditinggalkan karena dianggap kurang peka. Saat ini telah dikembangkan suatu metode yang lebih sensitif dan spesifik yaitu penentuan secara reaksi imunologik bertanda (Arifuddin, 2005).

Teknik pemeriksaan ELISA berdasarkan tera imunologik berlabel. Cara pemeriksaan dengan menggunakan enzim sebagai labelnya sehingga memberikan beberapa keuntungan antara lain: 1). Tidak menimbulkan bahaya reaksi terhadap pemeriksa, 2) relatif lebih murah dan mudah, 3) peralatan yang diperlukan sangat minimal, 4) waktu pemeriksaan sangat singkat (Samad, 2002).

4. Waktu Pemeriksaan Petanda Tumor

Untuk memperoleh hasil optimal pada penggunaan petanda tumor, maka pemeriksaan harus ditentukan tepat waktu secara klinis dan diperiksa dengan memakai metode yang memiliki *koefisien variasi* (KV) yang cukup kecil, sehingga pada waktu diagnosis maupun pemantauan terapi, dimana diperlukan pemeriksaan secara seri, dapat diandalkan

artinya kenaikan atau penurunan hasil dapat menggambarkan keberhasilan terapi atau menunjukkan adanya kekambuhan dan bukan karena variasi hasil pemeriksaan itu sendiri (Julizir, 1996).

Pemeriksaan pertama harus dilakukan sebelum operasi atau sebelum terapi dimulai dan pemeriksaan berikutnya harus dilakukan sebelum penderita meninggalkan rumah sakit. Sebab penanganan selanjutnya tergantung dari hasil pemeriksaan ini (Julizir, 1996).

5. Jenis Petanda Tumor Antigen Squamous Cell Carcinoma (SCC)

Pada penelitian ini petanda tumor yang digunakan adalah antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC). Pada tahun 1977, antigen SCC secara langsung ditemukan dari karsinoma serviks yang merupakan molekul glikoprotein dengan berat molekul 48.000 dalton. Dengan pewarnaan imunoperoxidase, antigen SCC dijumpai pada sitoplasma dan membran sel karsinoma serviks. Namun demikian didapatkan juga intensitas rendah pada jaringan serviks yang normal. Dengan teknik pewarnaan imunoperoxidase intensitas kandungan antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) berbeda-beda menurut jenis histopatologi karsinoma serviks. Kenyataan ini menimbulkan dugaan adanya perbedaan tingkat sekresi diantara masing-masing jenis histopatologi karsinoma serviks (Kamono, 1993; Julizir, 1996)

Antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) mencapai sirkulasi darah dengan cara sekresi kematian sel. Metabolisme antigen *Squamous*

Cell Carcinoma (SCC) terjadi dihati sehingga merusak faal hati, sehingga perlu juga diperhitungkan dalam menilai kadar petanda tumor ini. Antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) adalah petanda tumor yang merupakan subfraksi kompleks TA-4 antigen. Karsinoma sel skuamosa merupakan jenis karsinoma serviks yang terbanyak dijumpai dan dalam perkembangannya menghasilkan antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC). Tinggi rendahnya kadar antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) pada penderita karsinoma serviks, ada hubungannya dengan aktifitas sel-sel karsinoma dan jenis sel karsinoma dengan keratinisasi atau non keratinisasi sehingga antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) dapat pula dipakai sebagai suatu petanda tumor (Kampono dan Nuranna, 1993).

Antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) bermanfaat untuk diagnosis karsinoma sel skuamosa dari serviks, juga untuk menilai perluasan penyakit dan pemantauan setelah pengobatan. Pada kejadian residif, pengukuran secara serial kadar serum antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) menunjukkan kenaikan titer mendahului gejala klinik 1-24 jam (Kampono dan Nuranna, 1993; Plante, 1996).

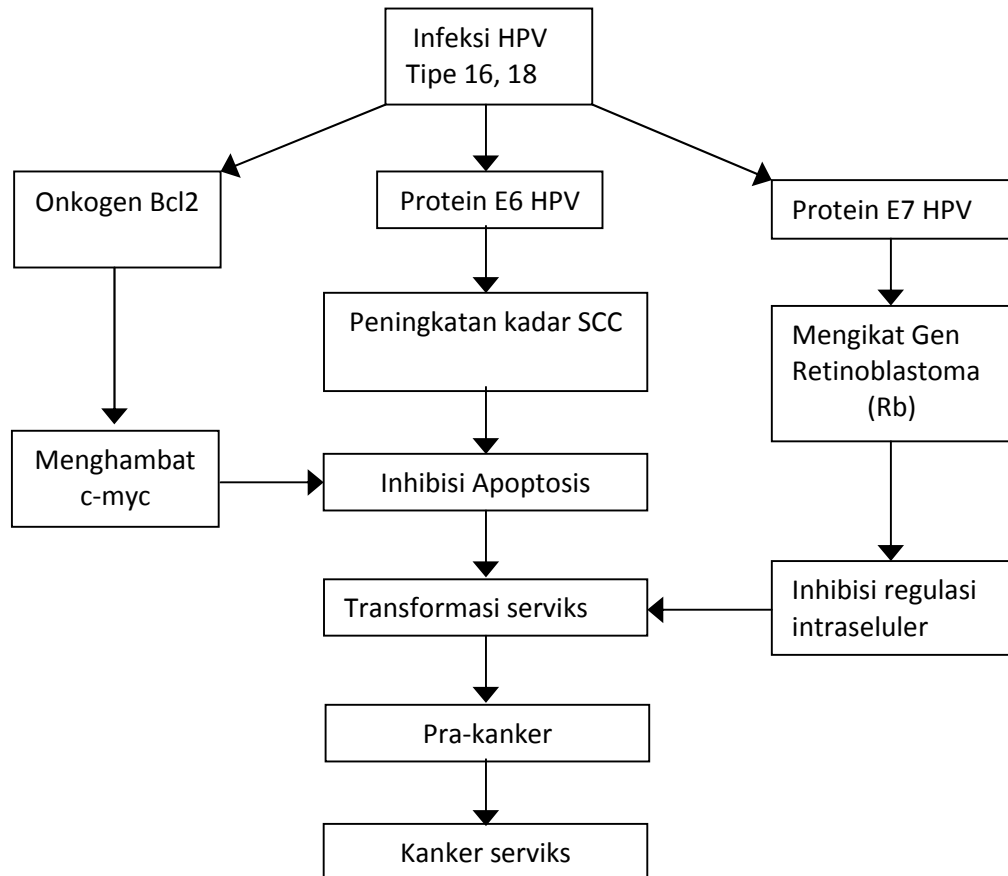
Kadar antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) meningkat hampir pada semua karsinoma serviks. Pada stadium lanjut, kadar antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) meningkat terutama pada jenis sel skuamosa dengan pertandukan. Ada kecenderungan dengan semakin buruknya derajat differensiasi mempunyai hubungan dengan semakin tingginya kadar antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC). Berbagai

penelitian mendapatkan nilai normal antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) atau nilai batas normal adalah 2,5-3,5 ng/ml (Plante M, 1996) tetapi peneliti lain mengambil batas 4 ng/ml (Chan, *et al.*, 2002).

C. Respon Terapi

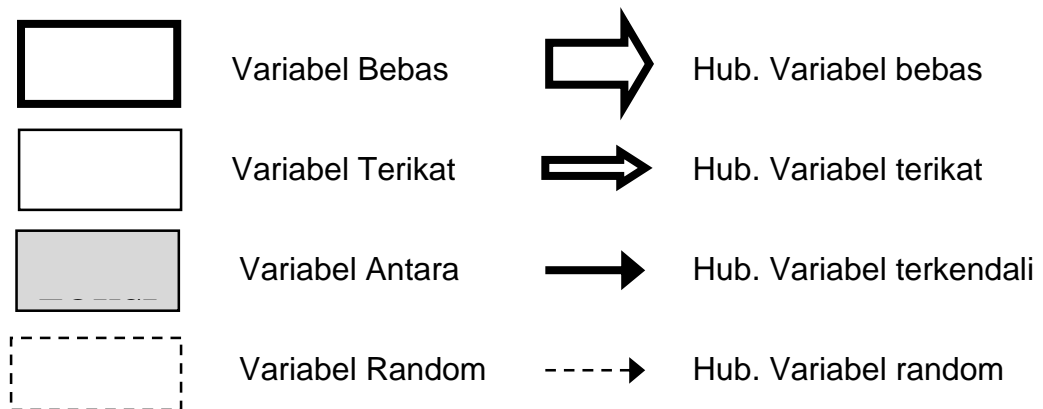
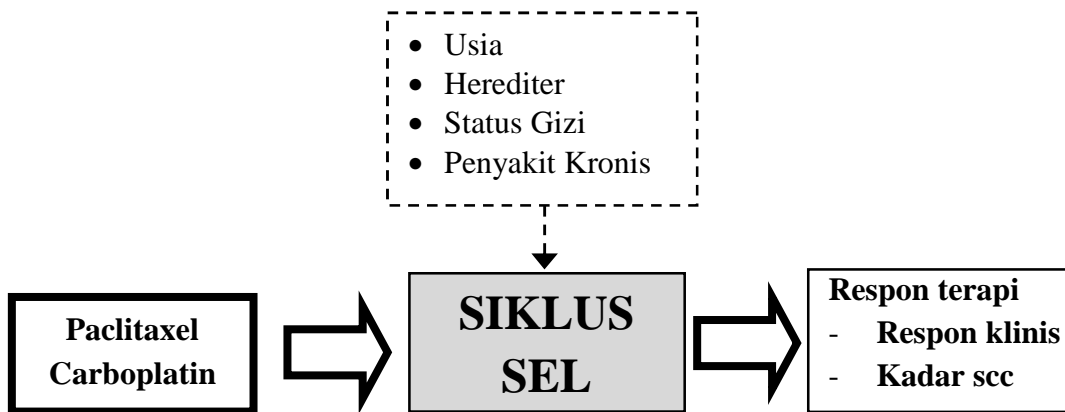
Respon terapi dinilai berdasarkan kriteria WHO sesuai pemeriksaan histopatologi yaitu respon komplit, respon parsial, tidak ada respon dan progresif. Respon komplit didefinisikan sebagai hilangnya semua sel-sel kanker. Respon parsial adalah berkurangnya sel kanker 50% dari sebelum terapi. Tidak ada respon adalah berkurangnya sel kanker < 50% atau terjadi peningkatan pertumbuhan 25% sebelum terapi. Progresif adalah bertambahnya pertumbuhan sel kanker 25% sebelum terapi (WHO, 1979).

D. Kerangka Teori



BAB III

KERANGKA KONSEP



A. Identifikasi Variabel

Dalam penelitian ini beberapa variabel penelitian dapat diidentifikasi berdasarkan skala dan perannya sebagai berikut:

1. Variabel bebas : Obat kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin
2. Variabel terikat : Kadar antigen SCC dan manifestasi klinis
3. Variabel antara : Siklus sel
4. Variabel random :
 - Usia
 - Status gizi
 - Penyakit kronik
 - Herediter

B. Defenisi Operasional

1. Kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin
Pengobatan dengan menggunakan kombinasi obat yang terdiri dari Paclitaxel dan Carboplatin, dibeikan secara intravena maksimal 6 seri dengan interval minimal 4 minggu.
2. Karsinoma serviks : suatu penyakit dengan ditemukannya sel-sel ganas pada serviks dengan pemeriksaan histopatologis yang asalnya primer dari serviks.
3. Karsinoma serviks stadium lanjut : karsinoma serviks yang berada pada stadium IIB *bulky* – IVB berdasarkan sistem FIGO.

4. Stadium karsinoma serviks : stadium klinik yang ditetapkan berdasarkan sistem FIGO dan penentuan stadium yang dilakukan oleh divisi Onkologi Obgin FK UNHAS.
5. Respon komplit : hilangnya semua sel-sel karsinoma secara klinis dan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologis.
6. Respon parsial : berkurangnya sel kanker 50% dari sebelum terapi.
7. Tidak ada respon: berkurangnya sel kanker < 50% atau terjadi peningkatan pertumbuhan 25% dari sebelum terapi.
8. Progresif: bertambahnya pertumbuhan sel kanker > 25% dari sebelum terapi
9. Antigen SCC : Petanda tumor yang merupakan subfraksi TA-4 antigen yang dihasilkan oleh kanker serviks. Kadar antigen SCC diukur dengan menggunakan metode pemeriksaan ELISA, dikatakan abnormal jika kadarnya lebih dari 2,5 ng/ml.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah *kohort prospektif* yang bertujuan mengetahui kadar antigen SCC serta respon klinik pada karsinoma serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Maret 2013 - Agustus 2013 di beberapa rumah sakit pendidikan Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, antara lain: RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. Pelamonia, RSI. Faisal, RSU. Labuang Baji, RSU. Bhayangkara, RSU. Stella Maris, RS. Hikmah, RS.Haji dan RSUD Gowa.

C. Populasi dan Sampel

1. Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah penderita kanker serviks stadium lanjut yang datang kepoliklinik maupun pasien yang masuk langsung di RSUP.Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring lainnya yang dipakai sebagai tempat pendidikan Obstetri dan Ginekologi di

makassar untuk mendapatkan kemoterapi. Diagnosis karsinoma serviks ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinik dan pemeriksaan histopatologi.

2. Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah penderita karsinoma serviks stadium lanjut yang mendapat pengobatan kemoterapi. Pemilihan sampel dilaksanakan secara *consecutive sampling* yaitu semua penderita karsinoma serviks stadium lanjut yang memenuhi kriteria inklusi akan diambil sebagai sampel.

a. Kriteria inklusi:

- 1) Semua wanita dengan hasil pemeriksaan klinis dan histopatologis menderita karsinoma serviks stadium lanjut.
- 2) Belum pernah mendapat kemoterapi maupun radioterapi.
- 3) Bersedia diberikan kemoterapi dengan menandatangani informed consent secara tertulis.

b. Kriteria eksklusi:

- 1) Penderita menolak ikut dalam penelitian ini.
- 2) Penderita meninggal dunia atau tidak melanjutkan pengobatan.
- 3) Pemeriksaan darah untuk petanda tumor tidak dapat dibaca.

c. Besar sampel:

Besar sampel penelitian, diperoleh sesuai perhitungan rumus sebagai berikut:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot P \cdot Q}{d^2(N-1) + Z^2 \cdot P \cdot Q}$$

Keterangan rumus:

n = perkiraan besar sampel

N = jumlah penderita karsinoma serviks

P = 0,1 (prevalensi karsinoma serviks stadium

lanjut)

Z = 1,96 (deviasi normal pada alpha 0,05)

Q = 1 – P

d = 0,01 (tingkat ketelitian)

Pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel 30 kasus.

D. Cara Pengambilan Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah penderita karsinoma serviks stadium lanjut yang mendapat pengobatan kemoterapi. Pemilihan sampel dilaksanakan secara *consecutive sampling* yaitu semua penderita karsinoma serviks stadium lanjut yang memenuhi kriteria inklusi.

E. Pengambilan Data

Dilakukan pencatatan identitas serta hasil pemeriksaan yang mencakup anamnesis dan pemeriksaan fisis, biopsi, pemeriksaan darah

lengkap dan radiologis pada penderita karsinoma serviks saat dalam perawatan persiapan kemoterapi.

F. Metode Pengumpulan Data

1. Alat dan bahan yang digunakan:
 - a. Surat persetujuan penelitian
 - b. Lembaran kuesioner
 - c. Semprit steril 5 cc
2. Cara kerja:
 - a. Dilakukan pencatatan identitas serta hasil pemeriksaan sesuai dengan formulir penelitian yang telah dibuat pada penderita saat dalam perawatan persiapan pemberian kemoterapi. Kemudian dilakukan anamnesis terhadap penderita dengan menggunakan daftar isian yang telah disiapkan.
 - b. Pengambilan spesimen darah vena diambil sesaat sebelum mendapat pengobatan kemoterapi Paclitaxe-ICarboplatin dan setelah 3 minggu mendapatkan kemoterapi seri III, sesuai dengan protokol penatalaksanaan yang berlaku di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
 - c. Setiap penderita diambil darah vena kubiti 6 cc dengan semprit steril . Darah dibiarkan membeku pada suhu kamar (tidak lebih dari 24 jam) kemudian diputar dengan kecepatan 1500-2000 rpm selama 5 menit. Selanjutnya supernatan (serum) yang

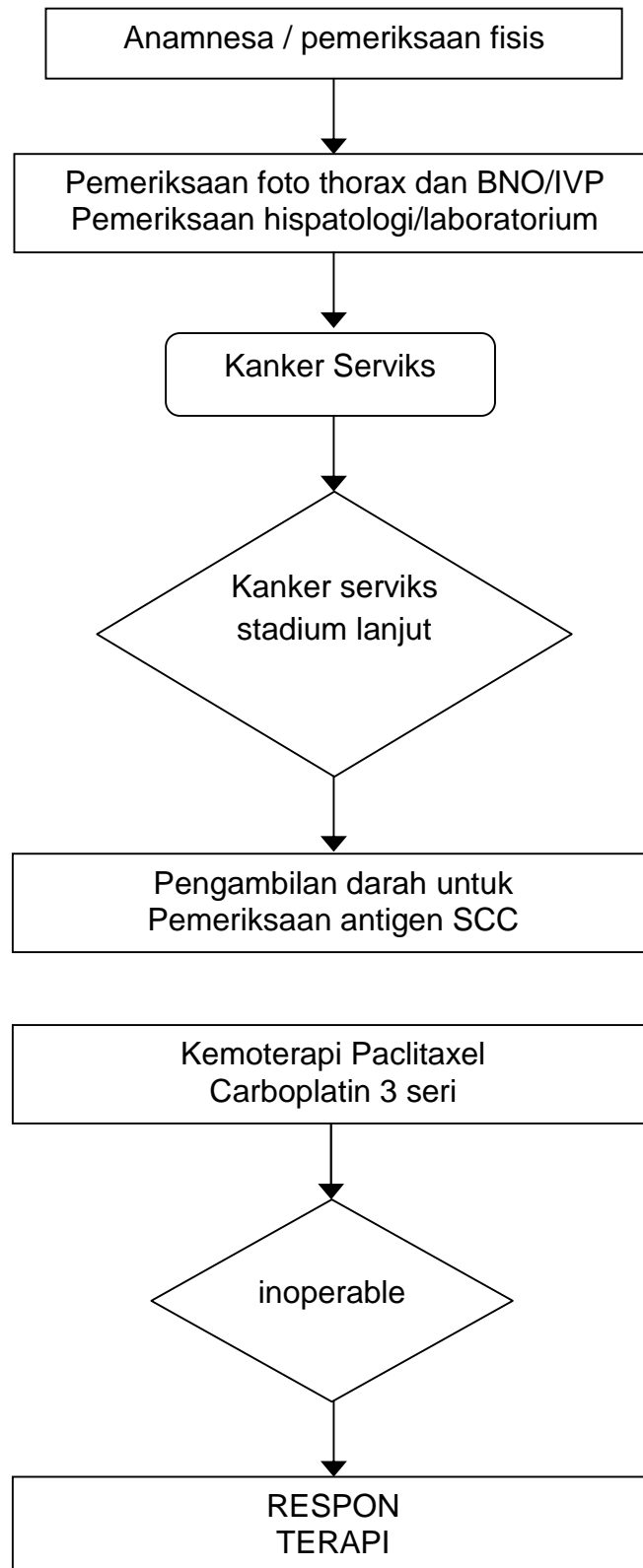
diperoleh dipindahkan kedalam tabung steril yang lain dan dibekukan dalam lemari pendingin dengan temperatur -20°C sampai pemeriksaan dilakukan. Pemeriksaan antigen SCC dilakukan dengan menggunakan metode ELISA di laboratorium Prodia Makassar.

3. Teknik pemeriksaan antigen SCC

Pemeriksaan kadar antigen SCC dilakukan dengan teknik imunoenzimatik menggunakan reagens IMX SCC yang berisi Anti Antigen SCC. Prosedur pemeriksaan antigen SCC dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- 1) Siapkan reaksi sel pada karosel sel.
- 2) Teteskan 4 tetes kontrol Low, Medium, High pada masing masing reaksi sel dengan pipet sampel 200 ul.
- 3) Masukkan karosel ke dalam alat IMX.
- 4) Kemudian reagen dikocok secara perlahan-lahan, jangan sampai ada gelembung.
- 5) Tempatkan reagen kedalam alat IMX.
- 6) Penilaian dilakukan secara komputerasi.

d. Penderita kanker serviks stadium lanjut sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel Carboplatin dinilai besar massa tumor dengan pemeriksaan dalam.

G. ALUR PENELITIAN

H. Pengolahan dan Analisis Data

Perubahan kadar antigen SCC dalam serum darah dan respon klinis sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel Carboplatin akan diuji perbedaannya dengan uji t-Student berpasangan dengan interval kepercayaan 95% ($p < 0,05$) menggunakan program SPSS versi 16.

Perubahan kadar antigen SCC dalam serum darah sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel Carboplatin berdasarkan stadium kanker akan diuji memakai *Wilcoxon signed rank test* dengan interval kepercayaan 95% ($p < 0,05$) menggunakan program SPSS versi 16.

Sedangkan untuk perbandingan antara kadar antigen SCC dalam serum darah sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel Carboplatin berdasarkan stadium kanker akan diuji memakai uji *Mann-Whitney* dengan interval kepercayaan 95% ($p < 0,05$) menggunakan program SPSS versi 16.

I. Aspek Etis

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*Ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran UNHAS. Semua penderita diberikan penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Bila karena suatu alasan, penderita berhak mengundurkan diri dari penelitian.

J. Jadwal Penelitian

1. Persiapan : 2 minggu
2. Pengumpulan data : 24 minggu
3. Pengolahan data : 2 minggu
4. Penulisan pelaporan : 2 minggu
5. Seminar hasil penelitian : 2 minggu

K. Personalia Penelitian

- Pelaksana : dr. Ainun Jamila Palinrungi
- Pembantu Pelaksana : Sejawat PPDS Obgin FK-UNHAS
- Pembimbing pertama : Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG. (K)
- Pembimbing Kedua : Dr.dr. Efendi Lukas, Sp.OG. (K)
- Pembimbing Statistik : Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A. (K)
- Pembimbing Patologi Klinik : dr. Ulang Bahrin, SpPK (K), Ph.D.

L. Anggaran Penelitian

Semua biaya yang diperlukan dalam penelitian ini seluruhnya ditanggung oleh peneliti.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Jenis penelitian ini adalah *kohort prospektif* yang bertujuan mengetahui kadar antigen SCC serta respon klinik pada karsinoma serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin. Penelitian dimulai bulan Maret 2013 dan berakhir Agustus 2013. Dari 70 sampel yang dioperasi dan di *follow up* hanya 30 sampel yang memenuhi kriteria penelitian. Dimana pemilihan sampel dilaksanakan secara *consecutive sampling* yaitu semua penderita karsinoma serviks stadium lanjut yang memenuhi kriteria inklusi. Kemudian sampel Dilakukan pencatatan identitas serta hasil pemeriksaan yang mencakup anamnesis dan pemeriksaan fisis, biopsi, pemeriksaan darah lengkap dan radiologis pada penderita karsinoma serviks saat dalam perawatan persiapan kemoterapi.

Penilaian hasil penelitian untuk kadar antigen SCC serta respon klinik pada karsinoma serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin dilakukan dengan menggunakan metode ELISA di laboratorium Prodia Makassar sebagai berikut:

1. Karakteristik Sampel

Hasil karakteristik pasien menurut umur, pendidikan, paritas, stadium, kontrasepsi dan jumlah pernikahan dapat dilihat pada tabel 2:

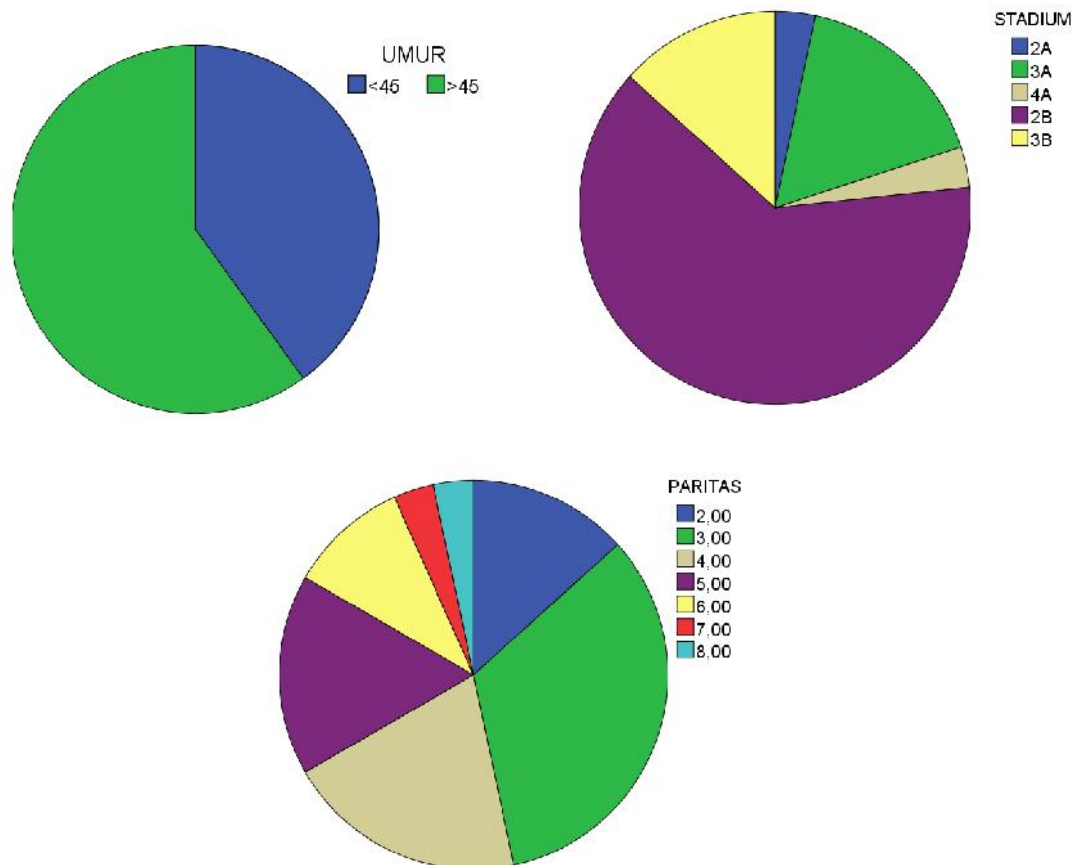
Tabel 2. Distribusi Karakteristik Umum Sampel Penelitian

No.	Karakteristik	Jumlah	
		N	%
1	Umur (tahun)		
	<45	12	40
	>45	18	60
2	Pendidikan		
	Tidak sekolah	3	10
	SD	12	40
	SMP	7	23
	SMA	5	17
	Perguruan tinggi	3	10
3	Berapa kali menikah		
	Tidak menikah	0	0
	1 kali	22	73
	>1 kali	8	27
4	Paritas		
	0	0	0
	1	0	0
	2	4	13
	3	10	33
	4	6	21
	>4	10	33
5	Kontrasepsi		
	Tidak KB	10	33
	Pil	8	27
	IUD	5	17
	Suntik	7	23
6	Stadium klinis		
	Stadium Awal (IIa dan II b)	20	66
	Stadium Akhir (IIIa, IIIb dan IVa)	10	34

Sumber: Data Primer yang Diolah, 2013.

Pada Tabel 2. menunjukkan bahwa mayoritas pasien yang menderita karsinoma serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi

Paclitaxel-Carboplatin adalah berusia > 45 tahun yakni sebanyak 18 orang (60%) dan sisanya sebanyak 12 orang (40%) berusia <45 tahun.



Gambar 2. Karakteristik Umum Sampel Penelitian

Menurut skala pendidikan, sampel terbanyak berpendidikan SD yakni sebanyak 12 orang (40%). Berdasarkan berapa kali menikah, terbanyak pada satu kali menikah yakni 22 orang (73%). Berdasarkan paritas terbanyak pada paritas 3 yakni 10 orang (33%). Sedangkan berdasarkan alat kontrasepsi kebanyakan yang tidak memakai alat

kontrasepsi yakni sebanyak 10 orang (33%). Dan berdasarkan stadium terbanyak pada stadium IIB yakni sebanyak 19 orang (63%).

2. Perubahan Kadar Antigen SCC Sebelum dan Sesudah Kemoterapi.

Hasil perubahan kadar antigen SCC sebelum dan sesudah kemoterapi dapat dilihat pada tabel 3:

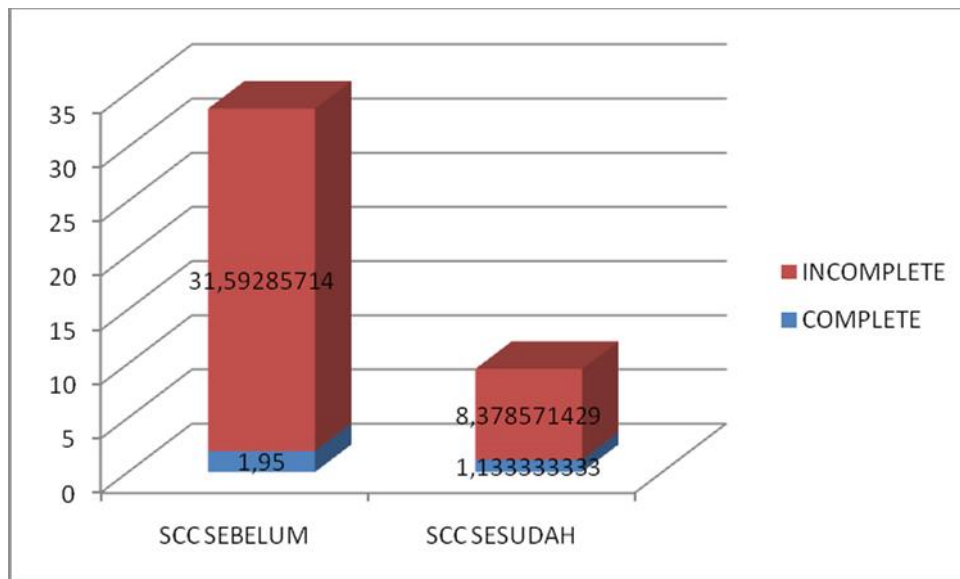
Tabel 3. Perubahan kadar antigen SCC sebelum dan sesudah kemoterapi.

Kadar SCC	N	Minimum	Maksimum	Rerata	Simpang Baku
Sebelum Terapi	30	0,70	158	22,09	38,92
Sesudah Terapi	30	0,00	30	5,70	8,65

Uji t Student ($p=0,000$)

Uji Wilcoxon Signed Rank ($p=0.000$)

Kadar antigen SCC sebelum kemoterapi terendah sebesar 0,70 ng/ml dan tertinggi sebesar 158 ng/ml dengan nilai rerata $22,09 \pm 38,92$ ng/ml. Nilai terendah kadar antigen SCC sesudah kemoterapi sebesar 0,00 ng/ml dan tertinggi sebesar 30 ng/ml dengan nilai rerata $5,70 \pm 8,65$ ng/ml. Hasil uji koefisien korelasi adalah 0,738 (nilai sig = $0,000 < 0,05$) yang berarti bahwa data sebelum dan sesudah terapi sangat kuat.



Gambar 3. Efek Terapi Terhadap Petanda Tumor Antigen SCC Berdasarkan Respon Klinik.

Gambar 3. diatas menunjukkan efek sebelum dan sesudah terapi terhadap petanda tumor antigen SCC berdasarkan respon klinik. Dimana respon komplit sebelum terapi rata-rata berkisar 1,95 ng/ml dan sesudah terapi menjadi 1,13 ng/ml. Sedangkan pada respon inkomplit sebelum terapi rata-rata berkisar 31,59 ng/ml dan sesudah terapi menjadi 8,37 ng/ml. Dimana dengan uji statistik t-student diperoleh hubungan yang bermakna ($p=0,000$).

3.Perubahan Massa Tumor Sebelum dan Sesudah Kemoterapi.

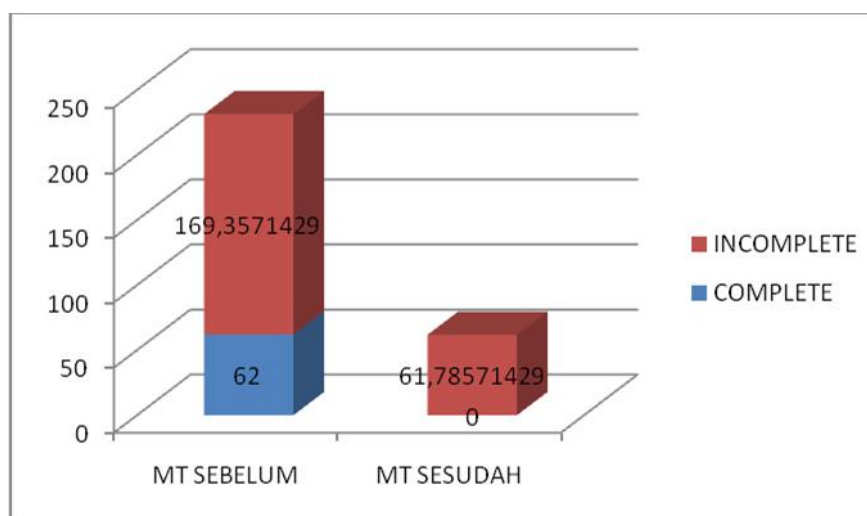
Hasil massa tumor sebelum dan sesudah kemoterapi dapat dilihat pada tabel 4:

Tabel 4. Perubahan Massa Tumor Sebelum dan Sesudah Kemoterapi.

Massa Tumor	N	Minimum	Maksimum	Rerata	Simpang Baku
MT Sebelum Terapi	30	30	480	1,82	163,48
MT Sesudah Terapi	30	0	480	1,20	156,62

Uji t Student ($p=0,000$)Uji Wilcoxon Signed Rank ($p=0.000$)

Perubahan klinik massa tumor sebelum terapi terendah sebesar 30 cm^3 dan tertinggi sebesar 480 cm^3 dengan nilai rerata $1,82 \pm 163,48 \text{ cm}^3$. Sedangkan setelah kemoterapi terendah sebesar 0 cm^3 dan tertinggi 480 cm^3 dengan nilai rerata $1,20 \pm 156,62 \text{ cm}^3$.



Gambar 4. Efek Terapi Terhadap massa Tumor Berdasarkan Respon Klinik.

Gambar 4. diatas menunjukkan efek sebelum dan sesudah terapi terhadap massa tumor berdasarkan respon klinik. Dimana respon komplit sebelum terapi rata-rata berkisar 62 cm^3 dan sesudah terapi menjadi 0 cm^3 . Sedangkan pada respon inkomplit sebelum terapi rata-rata berkisar

139,36 cm³ dan sesudah terapi menjadi 61,78cm³. Dimana dengan uji statistik t-student diperoleh hubungan yang juga bermakna ($p=0,000$).

1. Analisis Kadar Serum SCC berdasarkan Stadium Kanker

Tabel 5. Perbedaan Kadar Serum SCC Berdasarkan Stadium Kanker.

	Stadium Kanker	N	%	Mean	SD	P*
SCC (ng/ml)	Awal	6	20	18,08	108,5	0,0421
	Lanjut	24	80	14,85	356,5	

Mann-Whitney test($p<0.05$)

Dari tabel 5. didapatkan nilai kadar serum SCC stadium awal (N=6) adalah sebesar 18,08ng/ml (SD±108,5) sedangkan pada stadium lanjut (N=24) sebesar 14,84ng/ml (SD±356,5). Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar SCC stadium awal dan lanjut dengan $p=0,0421$ ($p<0,05$).

Tabel 6. Perbedaan Kadar Serum SCC Berdasarkan Stadium Kanker.

Stadium Kanker	SCC (ng/ml)						P
	Sebelum		Sesudah		Perubahan		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Awal	18,08	108,5	17,75	106,05	0,33	2,45	0,701
Lanjut	14,85	356,5	14,94	358,50	0,09	2	0,048

Wilcoxon Signed Rank Test($p<0.05$)

Dari tabel 6. didapatkan kadar serum SCC stadium awal sebelum kemoterapi adalah 18,08ng/ml (SD±108,5) dan setelah kemoterapi 17,75ng/ml (SD±106,05). Dan berdasarkan uji *Wilcoxon Signed Rank* tidak ada perbedaan yang signifikan dengan nilai $p=0,701$ ($p>0,05$). Sedangkan untuk nilai kadar serum SCC stadium lanjut sebelum kemoterapi sebesar 14,85ng/ml (SD±365,5) dan setelah kemoterapi sebesar 14,94ng/ml (SD±358,5). Dan berdasarkan uji *Wilcoxon Signed*

Rank terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p=0,048$ ($p<0,05$). Jadi dapat dikatakan bahwa terdapat perubahan kadar serum SCC pada pasien karsinoma serviks yang mendapatkan kemoterapi, dimana setelah mendapatkan kemoterapi jumlah kadar serum SCC menjadi lebih kecil dibandingkan sebelum mendapatkan kemoterapi.

B.Pembahasan

Hasil penelitian pada 30 sampel kasus karsinoma serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin, menurut karakteristik umur terbanyak pada usia >45 tahun yaitu sebanyak 18 orang (60%) dengan usia termuda adalah 32 tahun dan tertua adalah 64 tahun dengan rata-rata 48 tahun. Hasil ini sesuai dengan hasil yang diperoleh oleh Samad (2002) dan Dappi (2005), yaitu penderita karsinoma serviks berumur 45 tahun dengan usia termuda 35 tahun dan tertua dengan umur 64 tahun. Di Amerika Serikat menurut Moore, *et al.*, (2007), mengatakan bahwa insiden kanker serviks ditemukan dengan umur rata-rata 52 tahun.

Paritas terbanyak penderita kanker serviks pada penelitian ini adalah paritas 3 yakni 10 orang (33%). Hal yang sama ditemukan dalam penelitian Samad (2002) dan Dappi (2005) yaitu pada paritas 3 sebesar 58,06% dan 46,7%. Hal senada di ungkapkan oleh Sawaya dan Berlian *dalam* Kampono dan Nurana (1993), yang mengatakan bahwa pada paritas > 5 mempunyai risiko terkena kanker serviks cukup bermakna, hal

ini berhubungan dengan trauma serviks yang berulang dan faktor hormonal yang dapat merangsang terjadinya perubahan neoplastik.

Kanker serviks pada penelitian ini terbanyak pada stadium IIB yakni 19 orang (63%). Hal ini sesuai dengan temuan Arifuddin (2005), sebesar 51,6%.

Suatu kemoterapi akan sensitif terhadap sel yang berada dalam fase aktif. Sel-sel kanker lebih banyak berada pada fase aktif dibandingkan dengan sel normal yang sebagian besar berada pada fase tidak aktif (fase G0) (Saleh, 2006). Tabel 3. menunjukkan kadar SCC sebelum dan sesudah terapi pengobatan dimana kadar antigen terendah sebelum terapi diperoleh kadar 0,70 ng/ml dan terbesar dengan kadar 158 ng/ml. Sedangkan kadar antigen terendah yang diperoleh sesudah terapi adalah 0,00 ng/ml atau tidak ada sama sekali dan terbesar dengan kadar 30 ng/ml. Dengan t-test diperoleh hubungan bermakna sebelum dan sesudah kemoterapi ($p < 0,000$). Hal yang sama didapatkan Nawir (2004) dalam penelitiannya bahwa kadar antigen SCC sebelum terapi terendah 0,60 ng/ml dan tertinggi 60,70 ng/ml. Sedangkan setelah terapi terendah 0,30 ng/ml dan tertinggi 2,40 ng/ml dengan uji statistik diperoleh hubungan yang bermakna.

Gambar 2. menunjukkan efek sebelum dan sesudah terapi terhadap petanda tumor antigen SCC berdasarkan respon klinik. Dimana respon komplit sebelum terapi rata-rata berkisar 1,95 ng/ml dan sesudah terapi menjadi 1,13 ng/ml. Sedangkan pada respon inkomplit sebelum

terapi rata-rata berkisar 31,59 ng/ml dan sesudah terapi menjadi 8,37 ng/ml. Dimana dengan uji statistik t-student diperoleh hubungan yang bermakna ($p=0,000$).

Lopez, *et al.*,(2008),menyatakan bahwa pasien yang menunjukkan respon terhadap pemberian kemoterapi kadar antigen SCC akan menurun setelah pemberian satu atau dua siklus. Lebih lanjut dikatakan bahwa dari penelitiannya dari 120 pasien yang dipantau 60% memiliki kadar antigen SCC yang bermakna secara statistik akan menurun secara cepat pada mereka yang respon terhadap pemberian kemoterapi.

Pertumbuhan sel kanker mengikuti suatu pola yang disebut sebagai pertumbuhan Gompertz. Disebutkan pula bahwa jika massa tumor makin membesar, waktu ganda yang dibutuhkan akan semakin panjang. Ketika suatu kanker kecil dan nonpalpabel, pertumbuhannya eksponensial. Ketika suatu tumor berada pada fase eksponensial dari pertumbuhan Gompertz, sel-sel tersebut lebih sensitif terhadap kemoterapi karena sebagian besar sel berada dalam fase aktif siklus sel. Oleh karenanya sel-sel metastasis lebih sensitif terhadap kemoterapi dibandingkan tumor primer. Pada penelitian ini yang kebanyakan berada pada stadium lanjut, maka perubahan akan semakin signifikan seperti yang ditunjukkan pada tabel 4. bahwa perubahan klinik massa tumor sebelum terapi terendah sebesar 30 cm^3 dan tertinggi sebesar 480 cm^3 dengan nilai rerata $1,82 \pm 163,48 \text{ cm}^3$. Sedangkan setelah kemoterapi terendah sebesar 0 cm^3 dan tertinggi 480 cm^3 dengan nilai rerata $1,20 \pm 156,62 \text{ cm}^3$. Analisis dengan

uji t-student menunjukkan adanya hubungan yang bermakna ($p < 0,000$). Artinya bahwa terdapat perubahan klinik yang signifikan sesudah kemoterapi ditandai dengan berkurangnya massa tumor, pada penelitian ini dari 30 sampel telah terdapat perbaikan berarti meskipun masih ada yang menunjukkan respon parsial/inkomplit.

Tujuan penggunaan obat kemoterapi terhadap kanker adalah untuk menghambat atau mencegah multiplikasi sel kanker, menghambat metastasis dan invasi. Pada semua kanker, sel-sel tumor yang bermetastasis, sel yang tidak tampak secara makroskopis atau yang tidak terangkat seluruhnya secara operatif (*suboptimal debulking*) itulah yang menjadi target kemoterapi. Efek kerja kemoterapi memiliki spesifitas terhadap fase dan siklus sel. Paclitaxel bekerjanya pada fase pembelahan sel (fase M) dan carboplatin bekerja pada fase sintesis DNA (fase S) dimana siklus sel otomatis akan terganggu dan akan menginduksi suatu apoptosis. Kedua efek ini akan saling menguatkan dan meningkatkan efektifitas kemoterapi terhadap kanker. Seperti yang terlihat pada tabel 5 dan 6. yang menunjukkan bahwa kadar SCC sebelum dan sesudah kemoterapi berdasarkan stadium kanker terdapat penurunan kadar antigen. Uji Wilcoxon diperoleh hubungan yang bermakna dimana nilai $p = 0,048$ ($p < 0,05$). Hasil ini sama dengan hasil yang diperoleh oleh Dappi (2005), yang menyatakan bahwa perbandingan antara kadar antigen SCC sebelum dan sesudah pemberian didapatkan hubungan yang bermakna.

Dimana antigen SCC sebelum terapi akan menurun setelah diberikan terapi.

Pada penelitian ini menilai respon kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin dengan kadar pertanda tumor antigen SCC, tidak menilai respon terapi berdasarkan jenis histopatologi terutama keratinisasi dan non keratinisasi, ini merupakan kelemahan dari penelitian ini.

BAB VI

Simpulan dan Saran

A . Simpulan

Terdapat perbedaan kadar antigen SCC dan respon klinis yang berbeda pada karsinoma serviks stadium lanjut sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin.

B. Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai angka ketahanan hidup pada pasien kanker serviks yang telah di kemoterapi terutama pada kasus yang operable.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan pada kasus yang *non operable* apakah bisa *operable* setelah diberikan second line kemoterapi.
3. Perlu penelitian lanjutan mengenai respon terapi berdasarkan jenis histopatologi terutama keratinisasi dan non keratinisasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Andrijono. 2003. **Kanker serviks. dalam: Sinopsis kanker ginekologi.** Jakarta: Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI; Hal 14-35.
- Amiruddin, Rauf S, Rimba P, dan Djuanna AA. 2002. **Karakteristik Kanker Ginekologi Beberapa Rumah Sakit di Makassar Periode Mei 1999-November 2001.** Dalam: Kumpulan Makalah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan XIII Malang Tanggal 1-4 Juli 2002. Makassar: Bagian Obstetri dan FKUH.
- Arbyn, M. 2011. **Epidemiology of HPV and cervical cancer.** HPV and cervical cancer in worldwide health problem. Brussels. 2011. p.1-10.
- Arifuddin, S. 2005. **Respon terapi dan Efek Toksik Kemoterapi Neoadjuvant bleomycin, oncovin, mitomycin-C dan cisplatin (B)MP) pada kanker Serviks Stadium Lanjut.** Tesis. Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH, Makassar.
- Azis MF. 2000. **Skrining dan deteksi dini kanker serviks.** In: Ramli M, Umbas R, Punogoro SS, editors. Deteksi dini kanker. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; p. 97-112.
- Azis MF. 2001. **Masalah pada kanker serviks.** In: Majalah cermin dunia kedokteran. Jakarta: Grup PT. Kalbe Farma;133:5-8.
- Bellone S, Frera G, and Landolfi G. 2007. **Overexpression of epidermal growth factor type-1 receptor (EGF-R1) in cervical cancer: implications for cetuximab-mediated therapy in recurrent/metastatic disease.** *Gynecol Oncol*;106:513-520.
- Brave M, Dagher R, and Farrell A. 2006. **Topotecan in combination with cisplatin for the treatment of stage IVB, recurrent, or persistent cervical cancer.** *Oncology (Williston Park)*;20:1401-1404, 1410.
- Bristow RF, and Montz FJ. 2000. **Cervical cancer.** In: Rasom SB, editor. Practical strategies in in obstetrics and gynaecology. Philadelphia: WB Saunders company;p.458-68.
- Buda A, Fossati R, and Colombo N. 2005. **Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell**

- cervical carcinoma:** the SNAP01 (Studio Neo-adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol*;23:4137-4145.
- Chan YM, Ng TY, Ngan HYS, and Wong LC. 2002. **Monitoring of serum Squamous Cell Carcinoma Antigen Level In invasive Cervical Cancer: Is it cost Effective?** *Gynecol.Oncol*;86: 10-3.
- Chi DS, Abu-Rustum NR, and Hoskins WJ. 2003. **Cancer of the cerviks.** In: Rock JA, Jones HW, editors. Text book of the linde's operative gynecology. 9th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;hal 1373-444.
- Dappi, R. 2005. **Peranan Pertanda Tumor Antigen Squamos Cell Carcinoma (SCC) dan Carcino Embryonic Antigen (CEA) pada kanker Cerviks Stadium Lanjut.** Tesis. Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH, Makassar.
- Darmaja IGN, Suwiyoga K, dan Artha IGA. 2004. **Risiko lesi intraepitel skuamosa serviks derajat tinggi pada penderita terinfeksi virus human papilloma 16 dan 18.** *Cermin dunia kedokteran*; 145:13-6.
- Dinkes Provinsi Sulsel. 2008. **Deteksi Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara.** www.dinkes-sulsel.go.id. Updated on Apr 21, 2008.
- Dobrowsky W, Huigol NG, and Jayatilake RS. 2005. **AK-2123 (Sanazol) as a radiation sensitizer in the treatment of stage III cancer cervix: initial results of an IAEA multicentre randomized trial.** *J Cancer Res Ther.* 2005;1:75-78.
- Drug index (professional) – Mytomicin; [6 screen]. 2002. Available at: [URL:http://www.becancer.be.ca/HPL/GrugDatabase/DrugIndexALP/ro/Mitomycin.htm](http://www.becancer.be.ca/HPL/GrugDatabase/DrugIndexALP/ro/Mitomycin.htm). Accessed January 10th.
- Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, and Gonzalez A. 2001. **A phase II study of gemcitabine and cisplatin combination as induction chemotherapy for untreated locally advanced cervical carcinoma.** *Ann Oncol*;12:541-547.
- Eddy GL, Bundy BN, and Creasman WT. 2007. **Treatment of (“bulky”) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic / para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group.** *Gynecol Oncol*;106:362-369.
- Goncalves A, Fabbro M, and Lhomme C. 2008. **A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients**

with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*;108:42-46.

- Hart DMK, Norman J, Callander R, and Ramsden I. 2000. **Desease of the cervix.** In: Home T, Urquhart J, Affleck F, Farley J, editors. *Gynaecology ilustrated.* 5th ed. New York: Churchill Livingstone; p. 191-209.
- Julizir AY. 1996. **Pemeriksaan petanda tumor SCC antigen dan TPS antigen untuk respons radioterapi pada penderita karsinoma sel skuamosa stadium III B.** Tesis. Jakarta. Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI.
- Krivak TC, Mc. Broom JW, and Elkas JC. 2002. **Cervical and vaginal cancer.** In: Berek JS, editor. *Text book of Novak's gynecology.* 13th ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; p.1199 – 244.
- Kampono N, and Nuranna L. 1993. **Terapan klinik penanda tumor pada penatalaksanaan kanker ginekologik.** Dalam: *Warta himpunan kimia klinik Indonesia.* Jakarta: Bagian Patologi Klinik FKUI RSCM. p.46-9.
- Long HJ III. 2007. **Management of metastatic cervical cancer: review of the literature.** *J Clin Oncol.* 2007;25:2966-2974. Garcia AA. *Cervical Cancer.* eMedicine Obstetrics and Gynecology. Updated on Aug 26, 2009.
- Lopez A, Kudelka AD, Edwards CI, and Kavanagh JJ. 2008. **Carcinoma of the uterine cervix;** [24 screen]. Available from: URL: <http://www.cancernetwork.com/textbook/morev.htm>. Accessed January 10,2008.
- Markam M. 2000. **Chemotetrapi.** In: Copeland IJ, Jarrel A, editors. *Text Book of gynaecology.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; p.1463-64.
- McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, and Moore DH. 2006. **Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study.** *Gynecol Oncol*;101:296-304.
- Monk BJ, Sill M, and McMeekin S. 2008. **A randomized phase III trial of 4 cisplatin (CIS) containing doubler combinations in stage IVB, recurrent or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study [abstract].** *J Clin Oncol*;26(May 20 suppl). Abstract LBA5504.

- Moore KN, Herzog TJ, and Lewin S. 2007. **A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin / paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer.** *Gynecol Oncol*;105:299-303.
- Morris M, Eifel PJ, and Lu J. 1999. **Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer.** *N Engl J med.* 1999;340;1137-1143.
- Nawir N. 2004. **Evaluasi kadar penderita tumor antigen SCC dalam menilai respon kemoterapi terhadap penderita kanker serviks stadium lanjut.** Tesis. Makassar. Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH.
- Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomized trials. *Eur J Cancer.* 2003;39;2470-2486.
- Olawaiye AB. 2007. **Gynecologic Oncology: Cervical Cancer.** In Danakas GT, editor. Practical Guide to The Care of The Gynecologic/Obstetric Patient. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier 2007. P.290-92.
- Peters WA III, Liu PY, and Barrett RJ. 2000. **Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix.** *J Clin Oncol.* 2000;18;1606-1613.
- Plante M. 1996. **Role of tumor marker's.** In: Cervical cancer and preinvasive neoplasia. New york: Lipincott- Raven.p. 371-8.
- Rose PG. 2000. **Chemotherapy for cervical cancer.** In: Deppe G, Baker VV, editors. Gynaecology oncology- principle and practice of chemotherapy. New York; Oxford University Press; 2000.p.150-69
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, and Maiman MA.1999.**Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.** *N Engl J Med.*340;1144-1153.
- Saleh, AZ. 2006. **Kemoterapi.** Dalam Azis, M.F., Andrijono, saifuddin, A.B. **Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi.** Edisi

- Pertama. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirodihardjo, Jakarta. p. 359-375.
- Samad, A. 2002. **Peranan Pertanda Tumor Antigen Squamos Cell Carcinoma (SCC) dan Carcino Embryonic Antigen (CEA) pada kanker Cerviks.** Tesis. Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH, Makassar.
- Schorge JO, and Schaffer JI. 2008. **Gynecologic Oncology: Cervical Cancer.** In: Williams Gynecology. Philadelphia: McGrawHill, 2008. Ch. 27,30.
- Sugiyama T, Hasuo Y, Nishida T, and Kamura T. 2001. **Impact on survival following successful neoadjuvant chemotherapy and radical surgery for stage IIB bulky and stage IIIB cervical cancer.** *Gynecol Oncol*;81:330-331.
- Symonds RP, Habeshaw T, and Reed NS. 2000. **The Scottish and Manchester randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer.** *Eur J Cancer*. 2000;35:994-1001.
- Tanaka T, Kokawa K, and Umesaki N. 2005. **Preoperative chemotherapy with irinotecan and mitomycin for FIGO stage IIIB cervical squamous cell carcinoma: a pilot study.** *Eur J Gynaecol Oncol*;26:605-607.
- Tempo Online. 2011. **Tipe baru virus kanker serviks.** <http://majalah.tempointeraktif.com> Diakses tanggal 10 Januari 2011.
- Wadler S, Levy D, and Frederickson HL. 2004. **A phase II trial of interleukin-12 in patients with advanced cervical cancer: clinical and immunologic correlates.** Eastern Cooperative Oncology Group study E1E96. *Gynecol Oncol*;92:957-964.
- Wenzel LB, Huang H, and Cella D. 2008. **Quality of life results of a randomized phase III trial of 4 cisplatin (Cis) containing doublet combinations in stage IVB cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study [abstract].** *J Clin Oncol*;26(May 20 suppl). Abstract 5529.
- Wijaya A. 1992. **Petanda tumor untuk diagnosis, uji saring dan pemantauan terapi kanker.** Program pustaka prodia, seri petanda tumor 02.Jakarta: Laboratorium klinik Prodia.p 1-27.

Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, and Choy DT. 1999. **Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer.** *J Clin Oncol*;17:2055-2060.

WHO. 1979. **Handbook for reporting Results for Cancer Treatment.** Geneva, p. 14-27.

Wright JD, Viviano D, and Powell MA. 2006. **Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer.** *Gynecol Oncol*;103:489-493.

Lampiran 1

SURAT PERSETUJUAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

Dengan ini menyatakan bahwa setelah saya mendapatkan penjelasan serta memahami sepenuhnya maksud dan tujuan penelitian yang berjudul:

PENILAIAN RESPON KLINIK PACLITAXEL CARBOPLATIN PADA KARSINOMA SERVIKS STADIUM LANJUT

Maka saya menyatakan setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini. Untuk itu saya bersedia dan tidak keberatan mematuhi semua ketentuan yang berlaku dalam penelitian ini dan memberikan keterangan yang sebenarnya.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Makassar,.....2013

Saksi/Peneliti,

Yang bersangkutan,

dr. Ainun Jamila Palinrungi

(.....)

Telp : 081355519973/0411-2430347

Alamat : Jl.Sunu Komp UNHAS Baraya Blok AX-8,Makassar

<p>DISETUJUI OLEH KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAK. KEDOKTERAN UNHAS Tgl</p>
--

Lampiran 2

FORMULIR PENELITIAN**PENILAIAN RESPON KLINIK PACLITAXEL CARBOPLATIN PADA
KARSINOMA SERVIKS STADIUM LANJUT****I. IDENTITAS PASIEN**

Nama :

Rumah sakit/No.Reg :

Tanggal masuk rumah sakit :

Perujuk :

Pekerjaan :

Pendidikan :

Pekerjaan suami :

Alamat :

Suku bangsa :

No.Hp/telp :

II. DATA UMUM PASIEN

1. Umur :.....tahun

2. Status perkawinan :1.tidak
2.kawin 3.janda

3. Umur pertama kali menikah
:.....tahun

4. Berapa kali menikah :a.1 kali
b.>1 kali

5. Lama perkawinan
:.....

6. GPA
:.....

7. Berat badan/tinggi badan
:.....

8. Tekanan darah
:.....mmHg

9. Tanggal pemberian kemoterapi
neoadjuvan :.....

10. Tanggal operasi
:.....

11.

III. DATA KLINIS PASIEN PRA KEMOTERAPI

1. Keadaan umum :a. Baik b.Sedang c.Lemah

2. Keluhan :

3. Nafsu makan :a.berkurang b.tetap c.bertambah

4. Riwayat penyakit :

5. Riwayat operasi :
6. Riwayat pemakaian kontrasepsi :
 - a. pil
 - b. IUD
 - c. suntikan
 - d. Kondom
 - e. implan(susuk)
 - f. Diafragma
 - g. Kontap
 - h. KB alam.....
 - i. Lainnya.....
7. Riwayat papsmear :
 - a. Tidak pernah
 - b. Pernah (hasil terakhir:.....)
8. Riwayat penyakit dalam keluarga :
9. Riwayat merokok : a.ya (.....batang/hari) b. tidak
10. Riwayat keputihan : a.ya b. tidak
11. Ukuran massa tumor (cm) diserviks :x.....x.....cm
12. Stadium klinik :
 - a. IA IB (1 2)
 - b. IIA IIB
 - c. IIIA IIIB
13. Hasil pemeriksaan PA (biopsi) :

IV. DATA LABORATORIUM PRA KEMOTERAPI

1. Hb :gr%
2. LED :
3. Kadar leukosit :
4. Kadar eritrosit :
5. Albumin/Globulin :
6. LFT :
7. Trombosit :
8. Kadar Antigen SCC :

V. DATA LABORATORIUM PASCA KEMOTERAPI

1. Hb :gr%
2. LED :
3. Kadar leukosit :
4. Kadar eritrosit :
5. Albumin/Globulin :
6. LFT :
7. Trombosit :
8. Kadar Antigen SCC :
9. Ukuran tumor sesudah kemoterapi :
10. Keluhan Perdarahan : kali ganti pembalut/ hari
11. Keluhan nyeri :
12. Respons terhadap kemoterapi neoadjuvan :
 - a. Respon komplit
 - b. Respon inkomplit/parsial
 - c. Tidak ada respon

Lampiran 3. Master Tabel Data Penelitian

NO	NAMA	UMUR (Tahun)	PENDIDIKAN	PARITAS	STATUS PERNIKAHAN	STADIUM KANKER	KONTRASEPSI	SCC 1 (mg/mL)	SCC 2 (mg/mL)	MT 1 (cm3)	MT 2 (cm3)	RESPON
1	Ny. "H"	48	-	5	1	2B	Tidak KB	2,8	1,5	400	120	INCOMPLETE
2	Ny. "H"	54	SD	3	1	3B	Tidak KB	120,7	2,8	480	480	TIDAK ADA
3	Ny. "A"	56	SD	5	1	2B	Tidak KB	9,5	2,9	60	60	TIDAK ADA
4	Ny. "E"	32	SMA	2	2	2B	PIL	4,8	2,5	168	168	TIDAK ADA
5	Ny. "MY"	40	SMA	3	2	2B	IUD	1,2	0,5	60	0	COMPLETE
6	Ny. "IM"	48	SD	3	1	2B	PIL	0,7	2,9	90	90	TIDAK ADA
7	Ny. "AS"	35	SMP	3	1	2B	IUD	6,7	3	60	12	INCOMPLETE
8	Ny. "J"	53	SMP	3	2	3B	Tidak KB	1,8	1,6	480	480	TIDAK ADA
9	Ny. "A"	60	SD	4	2	2B	PIL	1,9	1,4	60	60	TIDAK ADA
10	Ny. "C"	64	SD	3	1	3B	PIL	11,2	3,5	80	24	INCOMPLETE
11	Ny. "D"	38	SMP	4	1	3B	Tidak KB	1,5	1,2	80	0	COMPLETE
12	Ny. "HL"	30	S1	2	1	2B	IUD	3,2	2,3	240	240	TIDAK ADA
13	Ny. "H"	43	S1	3	1	2A	PIL	1,9	1,4	40	0	COMPLETE
14	Ny. "MH"	47	SMA	4	1	2B	Tidak KB	1,9	0,9	56	0	COMPLETE
15	Ny. "R"	38	SD	5	1	3A	Suntik	98,3	19,7	30	16	INCOMPLETE
16	Ny. "S"	59	SD	8	2	2B	Suntik	0,8	0,6	192	192	TIDAK ADA
17	Ny. "IR"	42	S1	3	1	3A	Tidak KB	1,8	1,3	40	0	COMPLETE
18	Ny. "M"	53	SD	5	2	3A	PIL	2,7	1,4	480	120	INCOMPLETE
19	Ny. "S"	40	SD	4	1	4A	Suntik	60,9	30,2	480	480	TIDAK ADA
20	Ny. "S"	43	SMP	6	1	3B	Suntik	10,1	2,5	480	480	TIDAK ADA
21	Ny. "S"	47	SMP	2	1	2B	Suntik	27,9	2,9	60	24	INCOMPLETE

22	Ny. "R"	42	SMP	3	1	3A	PIL	158,6	30,5	384	144	INCOMPLETE
23	Ny. "R"	42	-	5	2	2B	Tidak KB	30,7	15,5	192	96	INCOMPLETE
24	Ny. "T"	53	-	3	1	2B	IUD	26,6	3,6	192	96	INCOMPLETE
25	Ny. "J"	62	SMP	2	1	2B	PIL	6,5	3,5	96	32	INCOMPLETE
26	Ny. "A"	47	SMA	4	1	2B	Tidak KB	3,4	1,5	96	0	COMPLETE
27	Ny. "F"	47	SMA	7	2	2B	Suntik	4,2	2,8	105	45	INCOMPLETE
28	Ny. "M"	52	SD	6	1	2B	IUD	6,9	3,2	192	96	INCOMPLETE
29	Ny. "I"	48	SD	6	1	2B	Tidak KB	2,5	0,7	60	24	INCOMPLETE
30	Ny. "S"	52	SD	4	1	2A	Suntik	56,7	25,5	40	16	INCOMPLETE

Lampiran 4. Hasil Uji t-Student kadar antigen SCC pada karsinoma serviks stadium lanjut sebelum dan sesudah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin.

T-Test

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SSC_BEFORE	22.0900	30	38.91722	7.10528
	SSC_AFTER	5.6967	30	8.65143	1.57953

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SSC_BEFORE & SSC_AFTER	30	.738	.000

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SSCBEFORE SSC_AFTER	1.63933E1	33.05486	6.03497	4.05044	28.73622	2.716	29	.011

Lampiran 5. Hasil Uji t-Student perubahan klinik massa tumor pada karsinoma serviks stadium lanjut sebelum dan sesudah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Carboplatin.

T-Test

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 MT_BEFORE	1.8243E2	30	163.48272	29.84772
MT_AFTER	1.1983E2	30	156.62432	28.59556

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 MT_BEFORE & MT_AFTER	30	.854	.000

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 MT_BEFORE - MT_AFTER	6.26000E1	86.64975	15.82001	30.24445	94.95555	3.957	29	.000