

**EFEK KEMOTERAPI KOMBINASI PACLITAXEL - CISPLATIN TERHADAP  
KADAR ANTI MUELLERIAN HORMONE (AMH) OVARIUM PADA  
PENDERITA KARSINOMA SERVIKS**

*THE EFFECTS OF CHEMOTHERAPY OF PACLITAXEL – CISPLATIN COMBINATION ON THE  
LEVEL OF OVARY ANTI MUELLERIAN HORMONE (AMH) OF CERVICAL CARCINOMA  
PATIENTS*

**ANGGRAINY DWIFITRIANA KOUWAGAM**



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

**MAKASSAR**

**2013**

**EFEK KEMOTERAPI KOMBINASI PACLITAXEL-  
CISPLATIN TERHADAP KADAR AMH OVARIUM PADA  
PENDERITA KARSINOMA SERVIKS**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan Diajukan Oleh

**ANGGRAINY DWIFITRIANA KOUWAGAM**

**kepada**

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

## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

**Yang bertandatangan di bawah ini :**

**Nama : Anggrainy Dwifitriana Kouwagam**

**No. Pokok : P1507208119**

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

**Makassar, Oktober 2013**

**Yang menyatakan**

**Anggrainy Dwifitriana Kouwagam**

## TESIS

# EFEK KEMOTERAPI KOMBINASI PACLITAXEL-CISPLATIN TERHADAP KADAR AMH ( *ANTI MUELLERIAN HORMONE* ) OVARIUM PADA PENDERITA KARSINOMA SERVIKS

Disusun dan diajukan oleh :  
**ANGGRAINY DWIFITRIANA KOUWAGAM**  
Nomor Pokok : P1507208119

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 31 Oktober 2013  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

**Komisi Penasihat,**

**Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, SpOG(K),MARS**

Ketua

Ketua Program Studi Biomedik  
Pascasarjana

**Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D**

**dr. Telly Tessa, SpOG(K)**

Anggota

Direktur Program

**Prof. Dr. Ir. Mursalim**

## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga tesis ini dapat selesai sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan 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 kombinasi Paclitaxel-Cisplatin terhadap kadar AMH untuk menilai cadangan ovarium pada pasien karsinoma serviks, sehingga dapat diketahui seberapa aman pemberiannya terhadap resiko sitotoksik dan infertilitas. 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 Dr. dr. H. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG(K), MARS, dr. Telly Tessa, Sp.OG (K), dr. Retno B. Farid, Sp.OG(K), dr. Mansyur Arif Ph.D, Sp.PK(K) serta Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(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, Sp.OG (K) dan dr. Eddy Tiro, Sp.OG(K) yang telah membantu menentukan pilihan pendidikan spesialisasi saya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi. Kepada dr. Trika Irianta, Sp.OG(K) yang dengan ikhlas mendidik, memberi nasihat dan motivasi pada penyelesaian PPDS ini. Kepada Dr. dr. Hj. A. Mardiah Tahir, Sp.OG dan Dr. dr. H. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG(K), MARS selaku Kepala bagian dan Ketua Program Studi saat penulis mulai menjalani pendidikan spesialisasi. Kepada dr. H. Armyn A. Oesman, Sp.OG selaku penasehat akademik, dan kepada dr. Lenny Lisal, Sp.OG 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 Januari 2009, seluruh pegawai, dan bidan serta

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 sudah 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 dan sedalam-dalamnya kepada ayahanda Ir. Jinhard Kouwagam dan ibunda Rocella Singara untuk semua doa, kasih sayang, motivasi dan nasihat yang tidak pernah putus hingga saat ini. Kepada ayah dan ibu mertua, James Tjahyadi dan Merry Wijaya, kakak tercinta Dr. Adityawarman MK, SH, MKn dan drg. Julian Alodia Tiro, adik-adikku terkasih Ars. Adipradana TK, S.Ars, M.Sc, drg. Anggriana CK, Erick Wishnu dan Jennifer Melyssa, S.Kg, serta seluruh keluarga besarku atas semua dukungan dan doa yang diberikan selama ini.

Akhir kata, kepada yang tercinta, pendamping hidupku, dr. Albert Julyson Wishnu Cahyopoetro, ucapan terima kasih tak akan cukup untuk membalas semua kesabaran, pengertian, dukungan, doa dan cinta yang dicurahkan selama ini.

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

Makassar, Oktober 2013

**ANGGRAINY DWIFITRIANA KOUWAGAM**

## ABSTRAK

ANGGRAINY DWIFITRIANA KOUWAGAM. *Efek Kemoterapi Kombinasi Paclitaxel-Cisplatin Terhadap Kadar Anti Muellierian Hormone (AMH) Ovarium pada Penderita Karsinoma Serviks* (dibimbing oleh Nusratuddin Abdullah dan Telly Tessy)

Penelitian ini bertujuan menilai efek kemoterapi *Paclitaxel-Cisplatin* terhadap penurunan kadar serum *Anti Muellierian Hormone (AMH)* ovarium pada penderita karsinoma serviks.

Metode penelitian yang digunakan adalah metode kohort prospektif. Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo sejak 1 Agustus 2012 sampai dengan 31 Mei 2013. Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 16 penderita karsinoma serviks yang berusia 28-48 tahun. Pengukuran kadar AMH ovarium dilakukan terhadap semua sampel dan dilanjutkan dengan penilaian kadar AMH ovarium pada setiap seri pemberian kemoterapi sampai seri ketiga. Analisis data dilakukan secara statistik melalui penggunaan uji Wilcoxon dengan tingkat signifikansi 0,05.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan kadar median serum AMH ovarium penderita sebelum dan setelah kemoterapi *Paclitaxel-Cisplatin* adalah bermakna dengan nilai  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ). Demikian pula penurunan nilai kadar median serum AMH setelah kemoterapi *Paclitaxel-Cisplatin* pada tiap-tiap seri kemoterapi adalah bermakna dengan nilai  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ).

Kata kunci : kemoterapi, cadangan ovarium, AMH.



## ABSTRACT

**ANGGRAINY DWIFITRIANA KOUWAGAM.** *The Effects of Chemotherapy of Paclitaxel-Cisplatin Combination on the Level of Ovary Anti Muellierian Hormone (AMH) of Cervical Carcinoma Patients* (supervised by **Nusratuddin Abdullah, and Telly Tessa**).

The aim of this research is to analyze the effects of Paclitaxel-cisplatin on the decrease the level of ovary AMH serum of patients suffering cervical carcinoma.

The research method was kohort prospective, conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital from August 1, 2012 to May 31, 2013. This research measured the level of AMH of ovaries of 16 patients suffering cervical carcinoma aged 28-48 years, the ovary AMH level was evaluated each serial chemotherapy was given until the third serial. Statistics analysis using Wilcoxon test, significance level is 0.05.

The result indicates the lowering of serum median level of ovary AMH of the patients before after being treated with chemotherapy of Paclitaxel-Cisplatin is significant with  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ). As well as the lowering of the level of AMH serum median after being given Paclitaxel-Cisplatin to each serial of chemotherapy is significant with  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ).

Keywords: Chemotherapy, ovary reserve, AMH.

## DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesis Penelitian	7
E. Manfaat Penelitian	8
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Karsinoma Serviks	9

B. Kemoterapi	14
C. Kemoterapi Kombinasi	20
D. Cadangan Ovarium dan AMH	27
E. Kerangka Teori	35
III. KERANGKA KONSEP	
A. Identifikasi Variabel	37
B. Definisi Operasional	37
C. Kriteria Objektif	38
IV. METODOLOGI PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	39
B. Tempat dan Waktu Penelitian	39
C. Populasi dan Sampel Penelitian	39
D. Perkiraan Besar Sampel	40
E. Cara Pengambilan Sampel	41
F. Metode Pengumpulan Data	42
G. Alur Penelitian	44
H. Pengolahan dan Analisis Data	45
I. Aspek Etis	45
J. Personalia Penelitian	45
K. Waktu Penelitian	46
L. Anggaran Penelitian	46
V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	47

B. Pembahasan	55
VI. SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	65
B. Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66

## DAFTAR TABEL

nomor	halaman
1. Pembagian stadium kanker serviks menurut FIGO	11
2. Interpretasi hasil kadar AMH darah	30
3. Distribusi karakteristik umum sampel penelitian	48
4. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks Sebelum dan setelah di berikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin Seri pertama	50
5. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks Sebelum dan setelah di berikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua	50
6. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks sebelum dan setelah di berikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri Ketiga	51
7. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama dan seri kedua	52
8. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama dan seri ketiga	52
9. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks setelah kemoterapi paclitaxel-Cisplatin seri kedua dan seri ketiga	53

## DAFTAR GAMBAR

nomor		halaman
1.	Siklus sel	18
2.	Struktur kimia paclitaxel	24
3.	Struktur kimia cisplatin	26
4.	Sekresi AMH	30
5.	Kadar normal AMH berdasarkan umur	32
6.	Distribusi kelompok umur sampel penelitian	49
7.	Grafik perbandingan nilai median kadar serum AMH Ovarium pasien karsinoma serviks sebelum dan setelah Kemoterapi	54
8.	Grafik perbandingan nilai median kadar serum AMH Ovarium pasien karsinoma serviks sebelum dan setelah Kemoterapi berdasarkan umur pasien	55

## DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1. Naskah Penjelasan Untuk Responden (subjek)	70
2. Surat Persetujuan Mengikuti penelitian	72
3. Formulir Penelitian	74
4. Rekomendasi etik	76
5. Tabel Induk	77

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AMH	<i>Anti Muellierian Hormone</i>
AS	Amerika Serikat
CT	<i>Computed Tomography</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FDA	<i>The Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>The International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FSH	<i>Follicle-Stimulating Hormone</i>
IUAC	<i>International Union Against Cancer</i>
LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
MIF	<i>Muellerian Inhibiting Factor</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RPM	<i>Rotations per minute</i>
UICC	<i>The Union for International Cancer Control</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Di USA ada sekitar 800.000 penderita kanker baik laki-laki dan wanita usia reproduksi, banyak diantaranya memikirkan tentang status kesuburannya/fertilitasnya. Pengobatan-pengobatan kanker seperti kemoterapi dan radiasi bersifat mempertahankan usia hidup tetapi dapat menurunkan kesuburan akibat kerusakan sel telur. Kemungkinan kerusakan organ reproduksi tergantung pada usia, paparan jangka waktu kemoterapi, dan jenis obat kemoterapi. Oleh karena itu perlu usaha seperti pilihan pemeliharaan kesuburan sebelum dan sesudah pengobatan keganasan kanker. (Birmingham, 2007, Green dan Lainaki, 2006)

Sampai saat ini kanker serviks masih merupakan masalah kesehatan perempuan di Indonesia sehubungan dengan angka kejadian dan angka kematiannya yang tinggi. Di Indonesia, diperkirakan 40 ribu kasus baru kanker serviks ditemukan setiap tahunnya. Di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, frekuensi kanker serviks sebesar 76,2 % di antara Kanker ginekologi. Kanker serviks masih menduduki peringkat pertama kanker terbanyak di Indonesia yaitu sebesar 17,85% diikuti oleh kanker payudara yaitu sebesar 12,67%.

Jumlah keganasan serviks yang diberikan kemoterapi selama 7 bulan terakhir antara umur 20-45 di RS Wahidin sudirohusodo Makassar dan beberapa rumah sakit berjaring lainnya rata-rata 5-7 pasien.

Kemoterapi secara luas banyak digunakan untuk penyakit keganasan, dan terbukti dapat meningkatkan ketahanan hidup. Terdapat beberapa jenis kemoterapi berdasarkan cara kerjanya. Pemberiannya dapat tunggal maupun kombinasi. (Agustria, 2006, Mattle dkk., 2005)

Salah satu jenis kemoterapi kombinasi adalah Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin, yang diberikan maksimal 6 seri dan interval minimal 4 minggu. Kombinasi Paclitaxel-Cisplatin diindikasikan untuk penderita karsinoma serviks. (Rasjidi, 2007, Rauf, 2009)

Beberapa kepustakaan, menyebutkan komplikasi kemoterapi adalah komplikasi neurologis ,hematologis seperti lekopenia, anemia dan lain-lain. Sedikit data yang membicarakan komplikasi atau efek kemoterapi terhadap resiko sitotoksik dan infertilitas. (Agustria, 2006)

Infertilitas yang disebabkan oleh kemoterapi merupakan efek samping yang sering dijumpai pada wanita usia subur setelah terapi keganasan pada bagian onkologi hematologi, pediatrik, interna, bedah dan bidang lainnya. Dengan meningkatnya harapan hidup jangka panjang, upaya pertahanan atau pengembalian fertilitas setelah terapi yang menyebabkan efek sitotoksik telah menjadi hal yang penting bagi beberapa pasien kanker yang bertahan. Salah satu parameter adanya

sitotoksik adalah penurunan kadar hormon AMH (*Anti Mullerian Hormone*). (Binarwan dan Indra, 2006, Mattle dkk., 2005)

Secara luas, AMH diterima sebagai penanda klinis cadangan ovarium, atau jumlah oosit yang tersisa. Kadarnya dianggap sebagai penanda awal penurunan cadangan ovarium dan dapat menjadi prediksi yang baik terhadap respons ovarium yang lemah dimana sebelumnya dilakukan hiperstimulasi ovarium dan menampilkan variabilitas minimal intrasiklus dan antarsiklus, dibandingkan penanda cadangan ovarium lain seperti FSH, LH, Estradiol, Inhibin B. AMH diukur dengan kit komersial secara ELISA. (Anantasika, 2009, Binarwan dan Indra, 2006)

Kemungkinan kehamilan dan melahirkan anak dapat diupayakan dengan pembekuan oosit, embrio, atau korteks ovarium. Namun, masih sulit untuk memprediksi pasien-pasien manakah yang akan menjadi infertil akibat kemoterapi dan manakah yang akan mendapatkan manfaat dari prosedur-prosedur konservasi kesuburan atau fertilitas. (Andersen dkk., 2008)

Resiko deplesi atau kehilangan folikel ovarium akibat kemoterapi berkaitan dengan berbagai faktor dan hanya dapat diprediksi secara terbatas. Meningkatnya usia pasien berkorelasi dengan berkurangnya cadangan ovarium atau cadangan folikel, sehingga pasien-pasien yang lebih muda yang memiliki cadangan folikel yang lebih besar, lebih dapat bertahan terhadap kemoterapi tanpa menjadi infertil, dibandingkan dengan pasien-pasien yang lebih tua. Selain itu, obat kemoterapi spesifik, seperti

zat alkilasi memiliki efek sitotoksik yang berat dan meningkatkan resiko kegagalan ovarium iatrogenik. (Donnez dkk., 2004, Rosendahl dkk., 2010)

Kaitan antara AMH dan kemoterapi dilaporkan pada sebuah Studi kohort oleh Bedaiwy dimana kemoterapi (jenis kemoterapi yang kerjanya dalam siklus sel non spesifik) pada usia reproduktif kasus keganasan hematologi, keganasan muskuloskeletal serta keganasan jaringan lunak, selama pengamatan 1-3 tahun didapatkan hasil AMH menurun bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan menyimpulkan AMH merupakan petanda akut kerusakan fungsi gonad. (Bedaiwy dan Kubaney, 2009)

Penelitian ini akan menguji efek kemoterapi kombinasi Paclitaxel-Cisplatin terhadap cadangan ovarium yaitu kadar AMH, dimana AMH ini berkaitan erat dan merupakan penanda cadangan ovarium.

Penelitian ini menjadi hal yang penting, mengingat jenis kemoterapi yang lain seperti Paclitaxel dan Cisplatin diketahui menurunkan kadar serum AMH. Penelitian mengenai efek kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin yang ditimbulkan belum pernah dilakukan di Indonesia khususnya di Makassar, sehingga menjadi dasar pemikiran bagi kami untuk melakukan penelitian ini.

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah pemberian kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin pada penderita karsinoma serviks mempunyai efek terhadap penurunan kadar serum AMH ovarium ?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan umum**

Menilai efek kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin terhadap penurunan kadar serum AMH ovarium.

### **2. Tujuan khusus**

1. Mengukur kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks sebelum diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin.
2. Mengukur kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama
3. Mengukur kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua.
4. Mengukur kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri ketiga.

5. Membandingkan kadar serum AMH ovarium pada pasien karsinoma serviks sebelum dan setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama.
6. Membandingkan kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks sebelum diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin dan setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua.
7. Membandingkan kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks sebelum diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin dan setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri ketiga.
8. Membandingkan kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama dan setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua.
9. Membandingkan kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama dan setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri ketiga.
10. Membandingkan kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua dan setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri ketiga.

#### **D. Hipotesis Penelitian**

1. Kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks yang belum mendapat kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin lebih tinggi dibandingkan yang mendapat kemoterapi seri pertama.
2. Kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks sebelum diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin lebih tinggi dibandingkan setelah diberikan kemoterapi seri kedua.
3. Kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks sebelum diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin lebih tinggi dibandingkan setelah diberikan kemoterapi seri ketiga.
4. Kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama lebih tinggi dibandingkan setelah diberikan kemoterapi seri kedua.
5. Kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama lebih tinggi dibandingkan setelah diberikan kemoterapi seri ketiga.
6. Kadar serum AMH ovarium pada penderita karsinoma serviks setelah diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua lebih tinggi dibandingkan setelah diberikan kemoterapi seri ketiga.

### **E. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai deskripsi efek kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin terhadap kadar AMH.
2. Dengan diketahuinya efek kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin terhadap kadar serum AMH, dapat diketahui seberapa aman pemberiannya pada wanita usia reproduksi dengan suatu keganasan terhadap resiko sitotoksik dan infertilitas.
3. Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam menguji efek kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin yang berhubungan resiko gonadotoksik dan infertilitas



## **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 sampai 30 tahun. Infeksi HPV ( *Human Papilloma Virus* ) terdeteksi pada 99,7% karsinoma serviks, sehingga infeksi HPV merupakan infeksi yang sangat penting dalam perjalanan penyakit karsinoma serviks. (Arbyn dkk., 2011)

Sampai saat ini kanker serviks masih merupakan masalah kesehatan perempuan di Indonesia sehubungan dengan angka kejadian dan angka kematiannya yang tinggi. Di Negara maju, angka kejadian dan angka kematian kanker serviks telah menurun karena suksesnya program deteksi dini.

Diperkirakan sebanyak 530.000 kasus baru di dunia pada tahun 2008 dan 85% terjadi di Negara berkembang. Di Indonesia, berdasarkan data dari Departemen Kesehatan, diperkirakan terdapat 90 – 100 kasus baru diantara 100.000 penduduk pertahunnya atau sekitar 180.000 kasus

baru pertahunnya dimana kanker serviks menempati urutan pertama dari kanker ginekologi. (Arbyn dkk., 2011, Rasjidi, 2007, Dinkes Propinsi Sulsel, 2008)

Secara histopatologi kanker serviks uteri terdiri dari beberapa jenis. Jenis yang paling sering ditemukan yaitu jenis karsinoma sel skuamosus (80-95%) sedangkan jenis adenokarsinoma ditemukan sebesar 10-15%. Beberapa tipe lain yang sangat jarang ditemukan adalah karsinoma *Glasy Cell*, karsinoma adenoskuamosus dan karsinoma adenoik kistik (Skates, 2004)

## **1. Gejala klinis**

Kanker serviks dini biasanya asimtomatik. Gejala awal yang biasa ditemukan adalah sekret vagina yang berwarna kecoklatan serta berbau. Perdarahan pervaginam abnormal dalam berbagai bentuk, termasuk perdarahan post koitus ataupun perdarahan post-menopause merupakan gejala yang paling sering ditemukan. Pada kasus lanjut dapat ditemukan nyeri punggung, nyeri pelvis, dan hematokesia akibat invasi parametrium maupun penyebaran ke dinding pelvis. (Olawaiye, 2007, Schorge dan Shaffer, 2008)

Menurut *International Federation of Obstetricians and Gynecologists*, perkembangan kanker serviks dibagi menjadi 5 stadium berdasarkan ukuran tumor, kedalaman penetrasi pada leher rahim dan penyebaran kanker di dalam maupun diluar leher rahim.

Tabel 1. Stadium kanker serviks menurut FIGO 2009 (Moodley, 2011)

Stadium 0	Karsinoma insitu, karsinoma intra epitelial
Stadium I	Karsinoma masih terbatas di serviks (penyebaran ke korpus uteri diabaikan)
Ia	Secara mikroskopis, kanker telah menginvasi jaringan (terjadi penetrasi). Ukuran invasi sel kanker : kedalaman $\leq 5$ mm, sedangkan lebarnya $\leq 7$ mm
Ia1	Invasi ke stroma dengan kedalaman $\leq 3$ mm dan lebar $\leq 7$ mm
Ia2	Invasi ke stroma dengan kedalaman $> 3$ mm tapi $\leq 5$ mm, lebar $\leq 7$ mm
Ib	Lesi terbatas di serviks atau secara mikroskopis lebih dari Ia
Ib1	Besar lesi secara klinis $\leq 4$ cm
Ib2	Besar lesi secara klinis $> 4$ cm
Stadium II	Telah melibatkan vagina, tetapi belum sampai 1/3 bawah atau infiltrasi ke parametrium belum mencapai dinding panggul.
IIa	Telah melibatkan vagina tapi belum melibatkan parametrium.
IIa1	Besar lesi secara klinis $\leq 4$ cm
IIa2	Besar lesi secara klinis $> 4$ cm
IIb	Infiltrasi ke parametrium, tetapi belum mencapai dinding panggul
Stadium III	Telah melibatkan 1/3 bawah vagina atau adanya perluasan sampai dinding panggul. Kasus dengan hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal dimasukkan dalam stadium ini, kecuali kelainan ginjal dapat dibuktikan oleh sebab lain
IIIa	Keterlibatan 1/3 bawah vagina dan infiltrasi parametrium belum mencapai dinding panggul.
IIIb	Perluasan sampai dinding panggul atau adanya hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal.
Stadium IV	Perluasan ke luar 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 peritonium, paru-paru atau tulang atau keterlibatan kelenjar getah bening supraklavikula, mediastinum atau paraaorta

Kanker serviks distaging secara klinis dan interpretasinya lebih dipilih dengan konfirmasi pemeriksaan pelvik bimanual di bawah anestesi. Sistem staging yang dipakai secara luas untuk kanker serviks adalah yang dikembangkan oleh *International Federation of Obstetricians and Gynecologists* (FIGO) bekerjasama dengan *World Health Organization* (WHO) serta *International Union Against Cancer* (IUAC). Stadium dini merujuk FIGO adalah stadium I sampai IIa sedangkan istilah stadium lanjut dimulai dari IIb. (Schorge dan Schaffer, 2008 ). Informasi yang diperoleh dari pencitraan berupa *Computed Tomography* (CT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) serta *Positron Emission Tomography* (PET) atau pun dari pembedahan dapat digunakan untuk menentukan keputusan penanganan tetapi tidak akan mengubah stadium. (Olawaiye, 2007 )

## **2. Penanganan karsinoma serviks**

Selelah diagnosis kanker serviks invasif ditegakkan secara pasti dengan pemeriksaan histologi, maka stadium penyakit ditentukan secara klinis, yang mencakup penilaian terhadap derajat penyebaran. Penilaian ini memungkinkan penentuan pilihan penanganan yang tepat. Pemeriksaan awal mencakup anamnesa serta pemeriksaan fisik. Perhatian penuh perlu diberikan pada pemeriksaan panggul, olen karena kanker serviks seringkali bersifat destruktif lokal sebelum mengalami metastase.

Pemeriksaan rektovaginal penting dilakukan untuk mengidentifikasi adanya nodul atau massa yang menunjukkan kemungkinan penyakit invasif lokal. (Moore, 2006)

Penilaian fungsi ginjal sangat penting dalam penentuan stadium kanker serviks. Obstruksi ureter unilateral atau pun bilateral dengan azotemia seringkali menunjukkan penyakit metastase serta prognosis yang buruk. (Hopkins dan Morley, 2003, Moore, 2006)

### **Karsinoma serviks stadium Ia**

Stadium Ia di diagnosis pertama kali secara mikroskopik dengan pemeriksaan biopsi yang diarahkan dengan kolposkopi yang selalu dikonfirmasi dengan pemeriksaan biopsi kerucut. Karena stadium ini disertai dengan risiko metastasis nodul yang rendah, maka prognosinya baik. Ketahanan hidup 5 tahun > 95% dengan penanganan yang tepat. (Moore, 2006, Schorge dan Schaffer, 2008 )

Terapi yang dianjurkan untuk stadium ini adalah histerektomi tanpa diseksi limfonodus pelvik. Biopsi kerucut yang adekuat dengan pemantauan ketat pada perempuan yang ingin mempertahankan fertilitasnya serta pemahaman atas potensial risiko progresivitasnya (Moore, 2006, Olawaiye, 2007 )

### **Karsinoma serviks stadium Ib dan IIa**

Stadium Ib dan IIa didiagnosis secara klinis dan dapat ditangani dengan pembedahan ataupun dengan radioterapi. Kedua jenis penanganan tersebut memberikan hasil yang serupa, dengan angka ketahanan hidup 5 tahun 80-90%. Pembedahan mencakup histerektomi radikal, termasuk mengangkat parametrium, ligamentum sakrouterina serta 2-3 cm puncak vagina serta diseksi limfonodus. Ooforektomi tidak

perlu dilakukan pada wanita premenopause. (Moore, 2006, Olawaiye, 2007, Schorge dan Schaffer, 2008 )

Radioterapi terdiri atas radioterapi *intracavitary* (penempatan sumber radiasi pada fomiiks dan cavum uteri) serta radiasi eksternal untuk penanganan terhadap nodus pelvik. Radioterapi pelvik juga dapat digunakan bila tumor ditemukan pada tepi spesimen histerektomi radikal atau pada limfonodus pelvik, karena tindakan tersebut dapat mengurangi kejadian rekurensi lokal. Adanya metastase limfonodus menurunkan ketahanan hidup secara dramatis. (Skates, 2004)

### **Karsinoma serviks stadium IIb, III dan IV**

Jika tumor telah mengalami penyebaran atau invasi ke organ lokal, maka terapi radiasi menjadi penanganan utama. Terapi ini memungkinkan angka ketahanan hidup lima tahun secara berurut adalah 65 % ,45 % dan kurang dari 20 % untuk stadium IIb, III dan IV. Pasien-pasien dengan metastase jauh (stadium IVb) juga memerlukan kemoterapi untuk mengontrol penyakit sistemik. (Skates, 2004 )

## **B. Kemoterapi**

### **1. Gambaran umum**

Kemoterapi adalah pemberian obat untuk membunuh sel kanker. Tidak seperti radiasi atau operasi yang bersifat lokal, kemoterapi merupakan terapi sistemik, yang berarti obat menyebar ke seluruh tubuh

dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar jauh atau metastase ke tempat lain. (Rasjidi, 2007 )

Tujuan Penggunaan Kemoterapi diantaranya adalah :

1. Terapi adjuvan: kemoterapi yang diberikan sesudah operasi, dapat sendiri atau bersamaan dengan radiasi, dan bertujuan untuk membunuh sel yang telah bermetastase.
2. Terapi neoadjuvan: kemoterapi yang diberikan sebelum operasi untuk mengecilkan massa tumor, biasanya dikombinasi dengan radioterapi.
3. Kemoterapi primer: digunakan sendiri dalam penatalaksanaan tumor, yang kemungkinan kecil untuk diobati, dan kemoterapi digunakan hanya untuk mengontrol gejalanya.
4. Kemoterapi induksi: digunakan sebagai terapi pertama dari beberapa terapi berikutnya.
5. Kemoterapi kombinasi: menggunakan 2 jenis atau lebih agen kemoterapi. (Rasjidi, 2007)

Pemberian kemoterapi juga diindikasikan pada pasien yang mengalami metastasis ekstrapelvik dan pada pasien yang mengalami rekurensi yang tidak di rekomendasikan untuk radiasi maupun pembedahan. Pada pasien yang mengalami rekurensi dan metastasis memberikan respon klinik yang komplis terhadap pemberian cisplatin yaitu sekitar 24% dari kasus.

Pemberian kemoterapi pada kanker serviks sebelum histerektomi radikal disebut kemoterapi neoadjuvan. Salah satu kombinasi yang sering digunakan adalah Paclitaxel-Cisplatin. Pemberian kemoterapi sebelum pembedahan memberikan respon klinik yang komplit sekitar 17-44%. Pemberian kemoterapi sebelum operasi juga menurunkan jumlah limfonodus pelvis yang positif dan pada beberapa penelitian memperlihatkan usia harapan hidup meningkat 2-3 tahun. Pada karsinoma serviks tingkat lanjut yang diterapi dengan terapi radiasi disebut kemoradiasi.

Pendekatan terapi kemoterapi didasarkan atas sensitivitas sel-sel serviks terhadap bahan kemoterapi dan kemampuan obat kemoterapi dapat mengurangi metastasis sistemik secara mikroskopik. (Birmingham, 2007, Rauf, 2009)

### **Cara kerja kemoterapi**

Suatu sel normal akan berkembang mengikuti siklus pembelahan sel yang teratur. Beberapa sel akan membelah diri dan membentuk sel baru dan sel yang lain akan mati. Sel yang abnormal akan membelah diri dan berkembang secara tidak terkontrol, yang pada akhirnya akan terjadi suatu massa yang dikenal sebagai tumor. (Anderson, 2010)

Siklus sel secara sederhana dibagi menjadi 5 tahap yaitu:

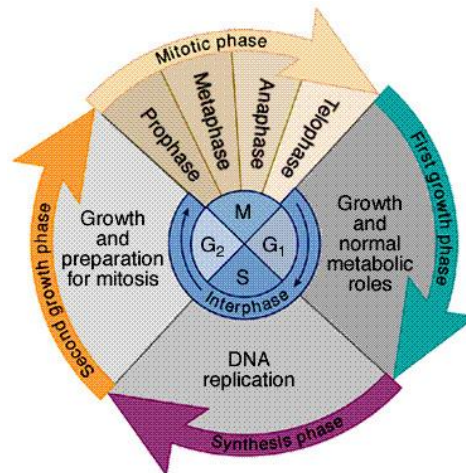
b. Fase G1, pada saat ini diproduksi enzim untuk sintesis DNA dan RNA.

Fase ini berlangsung 4-24 jam.



- c. Fase S, disebut sebagai fase sintesis. Pada fase ini mulai terjadi sintesis DNA. Fase ini berlangsung 10-20 jam.
- d. Fase G2 (premitosis), pada fase ini terjadi sintesis RNA dan protein seluler. Fase ini berlangsung 2-10 jam
- e. Fase M, terjadi mitosis sel, terjadi pembelahan sel dari 1 sel akan terbentuk 2 sel anak yang selanjutnya akan masuk ke G2. Fase ini berlangsung 30-60 menit.
- f. Fase G0, sel-sel yang tidak aktif akan masuk ke fase G0 dimana proses makro-molekuler relatif tidak aktif sehingga sel tersebut tidak sensitif terhadap kemoterapi.

Siklus sel sangat penting dalam kemoterapi sebab obat kemoterapi mempunyai target dan efek merusak yang berbeda bergantung pada siklus selnya. Obat kemoterapi aktif pada saat sel sedang bereproduksi (bukan pada fase G0), sehingga sel tumor yang aktif merupakan target utama dari kemoterapi. Namun, oleh karena sel yang sehat juga bereproduksi, maka tidak tertutup kemungkinan mereka juga akan terpengaruh oleh kemoterapi, yang akan muncul sebagai efek samping. (Anderson, 2010, Rasjidi, 2007)



**Gambar 1. Siklus sel**

### **Efek kemoterapi pada ovarium**

Pada dasarnya ovarium usia muda mengandung lebih banyak folikel dibandingkan dengan wanita usia tua. Hal ini membuat usia muda lebih resisten dan toleran terhadap dosis tinggi kemoterapi sebelum menjadi kegagalan ovarium prematur. (Bedaiwy dan Kubaney, 2009)

Secara teori, penekanan folikel ovarium sebelum terapi kanker dapat melawan efek pengobatan kanker, tetapi masih sedikit bukti didapatkan mengenai hal ini. (Bedaiwy dan Kubaney, 2009)

Namun demikian, setiap regimen kemoterapi mempunyai toksisitas yang berbeda terhadap fungsi ovarium. Misalnya kemoterapi golongan alkilating seperti cyclofosamid dan bisulfan, jenis kemoterapi ini sering digunakan pada keganasan usia muda dengan resiko kegagalan ovarium dengan *odd ratio* (OR)= 4.0, pemakaian cisplatin = 0.8, alkaloid =1.2.antimetabolit OR < 1. Pada sebuah studi didapatkan peningkatan

dosis cyclofosamid pada tikus menimbulkan kerusakan pada folikel, resiko lebih tinggi lagi bila diberikan radiasi.

Efek kerusakan pada folikel ovarium dilaporkan paling berat pada radiasi dan kemoterapi golongan obat kemoterapi alkilasi seperti cyclophosphamide, mechlorethamine, chlorambucil, dan melphalan. (Birmingham, 2007, Larsen dkk., 2010)

### **Respon objektif dari suatu kemoterapi**

Pemberian kemoterapi dapat menyebabkan regresi tumor sehingga regresi tumor dapat digunakan sebagai ukuran efektifitas pengobatan. Regresi tumor dapat dievaluasi dengan berbagai cara (Agustria, 2006, Rasjidi, 2007) :

#### **1. Regresi ukuran tumor**

- Respon komplit : hilang massa tumor pada 2 kali pemeriksaan berselang 4 minggu.
- Respon parsial : berkurangnya ukuran tumor yaitu diameter terbesar dan diameter perpendikuler sebesar 50% atau lebih tanpa ada pertumbuhan lesi baru selama 4 minggu.
- Tumor stabil (stable disease) : berkurangnya ukuran tumor kurang dari 50%.
- Lesi progresif : ukuran tumor meningkat lebih dari 50%.

## 2. Produk tumor

Pada beberapa kanker ukuran tumor tidak dapat dievaluasi sehingga dapat digunakan pengukuran produksi tumor untuk mengevaluasi respon tumor.

## 3. Evaluasi keadaan klinis penderita

## 4. Perubahan status penampilan penderita

### **C. Kemoterapi Kombinasi**

Beberapa faktor yang penting dari sitostatika terhadap keberhasilan pemberian kemoterapi: pemberian kemoterapi itu sendiri, meliputi dosis efek samping serta faktor resistensi obat. Upaya menurun risiko terjadinya resistensi adalah dengan memberikan kemoterapi kombinasi yang diberikan meliputi kombinasi tiga atau lebih jenis sitostatika. Kemoterapi memberi respon terapi yang lebih baik dibandingkan kemoterapi tunggal. kejadian resistensi juga lebih kecil, pada kemoterapi kombinasi tetapi menimbulkan efek samping yang lebih besar.

Angka respon kemoterapi karsinoma serviks dari agen Paclitaxel-Cisplatin pada 41 pasien yang dilakukan oleh Rose,dkk didapatkan sebanyak 5 (12,2%) pasien dengan respon lengkap dan 14 (34,1%) pasien dengan respons parsial sehingga didapatkan *response rate* sebesar 46,3% dengan nilai *95% confidence interval* sebesar 30,7% - 62,6%. ( Rose dkk., 1999 )

## 1. Paclitaxel

Paclitaxel atau Taxol merupakan obat yang sangat penting, yang direkomendasikan FDA untuk terapi utama ataupun terapi tambahan pada kanker ovarium jenis epithelial dan metastase kanker mammae. Obat ini juga dapat dipakai untuk tumor solid lainnya termasuk kanker serviks dan endometrium. Obat ini diperoleh dari kulit tanaman *Taxus brevifolia*. Aktivitas anti-kanker dari tanaman *Taxus brevifolia* ditemukan dalam suatu program *screening* skala besar di *National Cancer Institute* AS pada tahun 1963. Spesies *Taxus* yang termasuk dalam familia *Taxaceae*, selain *T. brevifolia* adalah *Taxus baccata* L, dan *T. Cuspidata* Sieb. Satu-satunya jenis *Taxus* yang terdapat di Indonesia adalah *T. sumatrana* L, dengan daerah penyebaran hanya di Taman Nasional Kerinci ( Jambi ), Bengkulu dan Sulawesi Tengah. Seluruh bagian tumbuhan *Taxus* termasuk *T. Sumatrana* mengandung aktivitas biologi sebagai anti kanker. Paclitaxel tidak larut dalam air, dengan rumus molekul  $C_{47}H_{81}NO_{14}$ , dan berat molekul 853,9.

Paclitaxel tergolong dalam *microtubule-hyperpolymerizing agents*. Molekul Taxol di dalam tubuh akan berinteraksi dengan tubulin. Tubulin merupakan komponen dominan dalam microtubule, berbentuk seperti silinder dan merupakan bagian dari sistem kerangka sel. Komponen tersebut sangat vital dalam proses mitosis atau pembelahan sel. Interaksi Taxol dengan tubulin akan membentuk ikatan Taxol-tubulin sehingga menciptakan sel yang stabil yang berakibat terhalangnya perubahan

formasi protein. Taxol juga disebut sebagai penstabil mitosis, karena jika taxol membentuk ikatan dengan tubulin maka protein akan kehilangan fleksibilitasnya dan microtubule tak akan bisa dirombak lebih lanjut. Studi lain memperlihatkan bahwa Taxol hanya berikatan dengan tubulin yang telah terpolimerisasi dalam suatu rantai protofilamen yang biasa terdapat pada sel kanker, bukan dengan protein bebas. Dengan merusak struktur stabilitas sitoplasma mikrotubula, paclitaxel melindungi sintesis DNA yang dimulai waktu *growth factor*. Paclitaxel menghambat sel-sel yang tersisa pada fase interfase G0/G1 dan G2/M pada siklus sel. Sel-sel yang terekspose paclitaxel mengalami apoptosis dan nekrosis seluler.

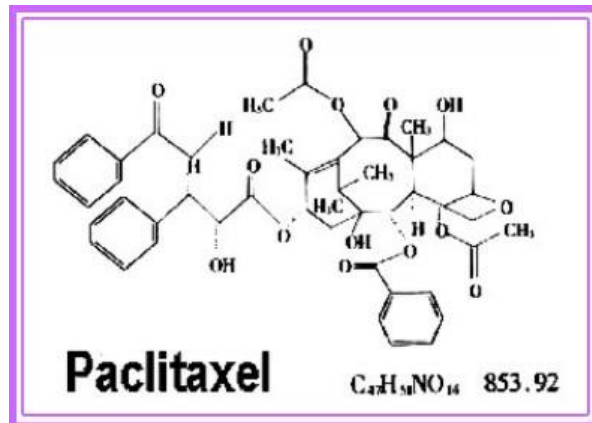
Selain itu Taxol juga menginduksi program kematian sel (apoptosis) dengan mengikat dan memblok fungsi apoptosis inhibitor protein Bcl-2 ( B-cell leukemia 2). Sebuah karakteristik umum dari sel-sel kanker adalah cepatnya pembelahan sel-sel kanker. Untuk itu, sitoskeleton sel mengalami restrukturisasi (penyusunan kembali) yang cepat. Paclitaxel adalah terapi yang efektif untuk kanker yang agresif karena memiliki efek berlawanan dengan proses pembelahan sel dengan mencegah restrukturisasi ini.

Semua pasien yang akan diberi paclitaxel harus dipremedikasi untuk mencegah reaksi hipersensitivitas yang berat. Regimen yang direkomendasikan adalah dexametason 20 mg per oral diberikan 12 dan 6 jam sebelum paclitaxel; ditambah diphenhydramine 50 mg iv 30-60 menit sebelum paclitaxel; dan cimetidine 300 mg atau ranitidine 50 mg atau

famotidine 20 mg iv 30-60 menit sebelum paclitaxel. Pemberian obat ini adalah dengan diencerkan dengan NS 0,9%, D5%, sampai mencapai kadar 0,3-1,2 mg/ml. Sediaan ini akan stabil dalam suhu kamar sampai 27 jam. Pemberiannya melalui infuse line khusus dengan membrane filter yang tidak lebih besar dari 0,22m untuk menyaring partikel dari campuran paclitaxel. Meskipun partikel itu tidak menurunkan potensi obat ini, cairan yang mengandung banyak partikel tidak boleh digunakan.

Oleh karena bahaya hipersensitivitas dari obat ini, dokter harus menemani selama pemberian paclitaxel. Reaksi biasanya muncul 15 menit setelah pemberian. Reaksi yang utama adalah pelepasan histamin dengan gejala kulit muka kemerahan, urtikaria, dan sesak napas. Apabila terjadi reaksi hipersensitivitas, segera hentikan pemberian paclitaxel, diulang pemberian dexametason 20 mg iv dan 50 mg diphenhidramin im. Setelah 15-20 menit paclitaxel dapat diberikan kembali dengan infus perlahan dan diawasi ketat. Apabila terjadi reaksi hipersensitivitas yang berat seperti bronkospasme, hipotensi, dan edema laring, sebaiknya paclitaxel tidak dilanjutkan pemberiannya. Selain reaksi hipersensitivitas, ada efek samping lainnya berupa alopesia, mielosupresi (terutama netropenia). Sindroma mialgia atau atralgia kadang-kadang muncul setelah 3-4 hari pemberian obat, dan dapat diatasi dengan pemberian analgetik. Efek yang jarang terjadi seperti mual dan muntah sehingga antiemetik tidak selalu diperlukan, demikian juga dengan efek kardiotoxik. Aritmia asimtomatik dan bradikardi kadang-kadang muncul

selama terapi, tetapi tidak membutuhkan penambahan terapi secara khusus (Rasjidi, 2007, Rauf, 2009, Rose dkk., 1999 )



**Gambar 2. Struktur kimia paclitaxel**

## 2. Cisplatin

Cisplatin (Platinol, cis-diamminedichloroplatinum II) adalah obat primer pada kanker ovarium, serviks, dan endometrium. Rumus molekulnya adalah  $PtCl_2H_2N_2$ , dengan berat molekul 300. Larut dalam air pada konsentrasi 1 mg/ml. Hanya cis-isomer yang aktif sebagai terapi.

Cisplatin bekerja dengan cara menghambat sintesis DNA. Efek antitumor dari cisplatin berhubungan dengan ikatan pada DNA yang pada akhirnya mempengaruhi dan mengganggu replikasi DNA. Cisplatin adalah obat kemoterapi kanker yang berbasis logam platinum. Cisplatin bekerja sebagai anti kanker dengan cara menempelkan diri pada DNA sel kanker dan mencegah pertumbuhannya. (Rasjidi, 2007, Rauf, 2009, Rose dkk., 1999 )

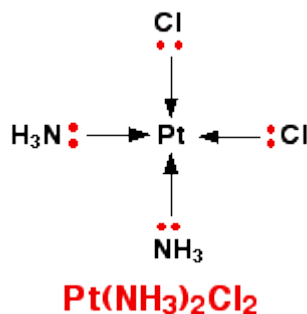


Cisplatin dapat diberikan secara intravena atau intraperitoneal. Cisplatin hanya boleh dicampur dengan cairan yang mengandung 0,9% atau lebih sodium chlorida, sebab stabilitas obat berhubungan langsung dengan konsentrasi dari garam. Bila obat ini dicampurkan ke dalam cairan dextrose, dari analisis kromatografi didapatkan obat ini relatif tidak stabil dan akan terjadi dekomposisi dalam waktu 2 jam. Pemberian obat ini tidak boleh memakai jarum atau infus set yang mengandung bahan aluminium karena obat ini akan cepat bereaksi dengan aluminium. Hal ini yang akan menyebabkan potensinya berkurang dan terbentuknya presipitat hitam.

Untuk melindungi dari efek nefrotoksik, output urin harus tetap dimonitor selama pemberian obat ini. Beberapa cara yang digunakan adalah pemberian rehidrasi 1-2 liter sebelumnya atau pemberian diuresis. Obat ini diberikan secara infus selama 6-8 jam, dan produksi urin harus dipantau sampai 24 jam pasca pemberiannya.

Suatu studi retrospektif oleh Levin dan Hryniuk melaporkan bahwa efektivitas cisplatin berhubungan erat dengan dosisnya. Dosis yang direkomendasikan adalah 20 mg/m<sup>2</sup>/hari selama 5 hari dan diulang 3 atau 4 minggu kemudian, 100-120 mg/m<sup>2</sup> IV setiap 3 sampai 4 minggu, atau 100mg/m<sup>2</sup> pada hari 1 dan hari ke 8 diulang setiap 20 hari. Dosis 3 mingguan adalah 50-100 mg/m<sup>2</sup> sebagai agen tunggal atau dalam kombinasi yang diindikasikan pada kanker serviks, kanker ovarium, kanker endometrium.

Efek utama dari cisplatin adalah nefrotoksik yang berhubungan dengan dosisnya, sehingga perlu dievaluasi kadar ureum/kreatininnya. Efek ini biasanya muncul pada hari ke 10 sampai 20, tetapi kerusakan ini bersifat reversibel. Ototoksisitas, yang ditandai dengan ketidakmampuan mendengar suara dengan frekuensi tinggi (di atas frekuensi bicara normal). Gejala hipomagnesia kadang muncul pada pemberian cisplatin sehingga perlu disiapkan pemberian magnesium (oral atau intravena). Efek mual dan muntah sering terjadi dan biasanya muncul pada jam pertama setelah pemberian dan menetap selama 24-48 jam. Bahkan pernah dilaporkan efek ini tetap berlangsung sampai 3-5 hari, sehingga diperlukan suatu antiemetik yang kuat. (Rose dkk., 1999, Rybak dkk., 2007 )



**Gambar 3. Struktur kimia cisplatin**

### **3. Cara pemberian kemoterapi kombinasi Paclitaxel-Cisplatin**

- Pasang infus dan kateter tetap
- Hidrasi cairan Dextrose 5% → 500 cc → guyur
- Hidrasi cairan Dextrose 5% 500 cc + 1 ampul neurobion 5000 → guyur
- Injeksi Diphenhidramin 50 mg → IM ( 5 cc )

- Injeksi Dexamethason 1 ampul→IV
- Injeksi Lasix 1 ampul →IV
- Injeksi Narvoz 1 ampul →IV
- Paclitaxel.....mg/ 300 cc NaCl 0,9% → 60 tetes/ menit
- Cisplatin.....mg/200 cc NaCl 0,9% →guyur
- Hidrasi Dextrose 5% → 1000 cc→guyur
- Injeksi Lasix 1 ampul→IV
- Awasi tanda vital pasien
- Maintenance RL→ 20 tetes/ menit
- Jika muntah, injeksi Narvoz 1 ampul/8 jam/IV

#### **D. Cadangan Ovarium dan AMH (*Anti Muellierian Hormone*)**

Cadangan ovarium adalah jumlah dan kualitas oosit yang tersisa dalam ovarium pada suatu waktu. Seiring dengan bertambahnya umur, jumlah oosit wanita menurun hingga akhirnya hampir habis pada saat menopause, dan kepekaan terhadap stimulasi gonadotropin menurun. Oosit wanita berada dalam folikel, tersimpan pada fase sel folikel primordial, ini disebut sebagai cadangan ovarium.

Cadangan ovarium wanita pada usia yang sama tidaklah selalu sama, oleh karena itu diperlukan adanya pemeriksaan-pemeriksaan untuk menentukan cadangan ovarium. Pemeriksaan cadangan ovarium diperlukan untuk menentukan respon ovarium dan meramalkan angka kehamilan yang akan didapat. Hal ini penting untuk menentukan dosis,

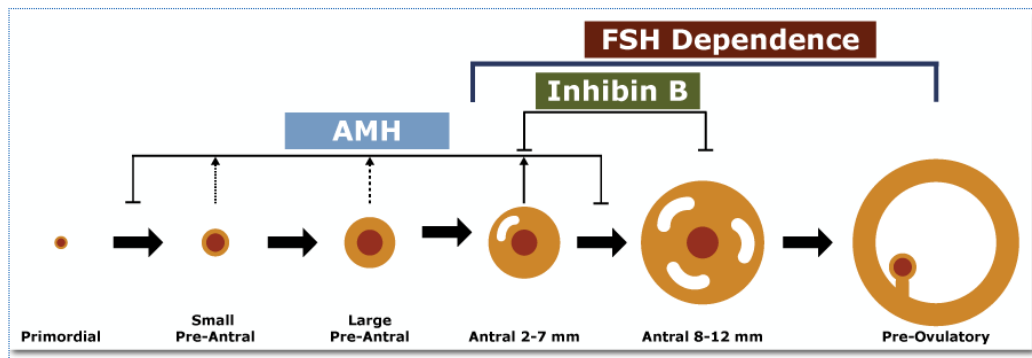
macam protokol stimulasi, dan konseling pada pasangan infertil sebelum masuk pada program teknik fertilitas berbantu.

Jumlah oosit wanita sudah mulai menurun sejak sebelum lahir. Pada umur kehamilan 20 minggu, janin wanita memiliki 7 juta oosit, tinggal 2 juta saat lahir, dan jumlah ini terus berkurang seiring dengan bertambahnya umur, sampai tinggal sangat sedikit yang tersisa saat menopause. Selain umur, faktor lain yang mempengaruhi cadangan ovarium diantaranya adalah kemoterapi, radiasi, pembedahan ovarium (kistektomi, ooforektomi), genetik atau faktor kekebalan (autoimmune).

Ada beberapa test untuk pemeriksaan cadangan ovarium yaitu pemeriksaan AMH (*Anti Mullerian Hormone*), inhibin B, FSH (*Follicle Stimulating Hormone*), dan estradiol. Pada penelitian ini kami membatasi pada AMH. Secara luas AMH diterima sebagai penanda klinis cadangan ovarium, dan jumlah oosit yang tersisa. Kadarnya dianggap sebagai penanda awal penurunan cadangan ovarium dan merupakan prediksi yang baik terhadap respons ovarium yang lemah yang sebelumnya dilakukan hiperstimulasi ovarium dan menampilkan variabilitas minimal intrasiklus dan antarsiklus, dibandingkan petanda lain seperti FSH, LH, estradiol, Inhibin B. AMH diukur dengan kit komersial AMH, Pemeriksaan ini berdasarkan prinsip ELISA. Namun demikian semua ahli fertilitas masih menganjurkan untuk menggabungkan dengan test lainnya. (Anantasika, 2009, Binarwan dan Indra, 2006, Larsen dkk., 2010)

AMH dikenal juga sebagai *Muellerian Inhibiting Factor* (MIF), merupakan protein hormon, secara struktur berkenaan dengan inhibin dan aktivin, dan famili dari *transforming growth factor- $\beta$* . Pada manusia, gen AMH berada pada kromosom 19p13.3 dan gen AMHR2 yang merupakan reseptornya ada pada kromosom 12. AMH tak dapat diukur pada wanita sampai usia pubertas. AMH dikeluarkan oleh sel granulosa ovarium saat usia reproduksi dan mengontrol pembentukan folikel primer dengan menghambat pengambilan folikel berlebihan akibat pengaruh FSH. AMH diproduksi dalam Folikel primer setelah folikel primordial tahap lanjut. Pada tahap ini folikel-folikel berukuran mikroskopis dan tak dapat dilihat oleh pemeriksaan ultrasonografi. AMH juga bermanfaat dalam penegakan diagnosa sindroma ovarium polikistik maupun kegagalan prematur ovarium. (Andersen dkk., 2008, Donnez dkk., 2004, Steinera, 2009)

Produksi AMH tertinggi saat tahap preantral dan tahap dini antral (kurang lebih diameter 4 mm), produksinya menurun dan berhenti saat folikel tumbuh lebih besar. Hampir tak ada produksi AMH pada folikel manusia saat folikel berukuran lebih dari 8 mm. Oleh karena itu kadar AMH sangat konstan sehingga test kadar AMH dapat dilakukan setiap saat siklus menstruasi. (Marca dkk., 2009)



Gambar 4. Sekresi AMH

Penelitian menunjukkan bahwa ukuran diameter folikel yang tumbuh sangat dipengaruhi oleh ukuran sisa folikel primer sehingga kadar AMH dianggap sebagai refleksi/cerminan ukuran cadangan ovarium . Wanita dengan kadar AMH normal, semakin tinggi kadar AMH semakin baik terhadap stimulasi ovarium dalam program fertilisasi invitro dan secara umum mempunyai jumlah ovum yang lebih serta menyumbang kesuksesan program fertilisasi invitro. (Donnez dkk., 2004, Visser dkk., 2006)

Tabel 2. Interpretasi hasil kadar AMH darah

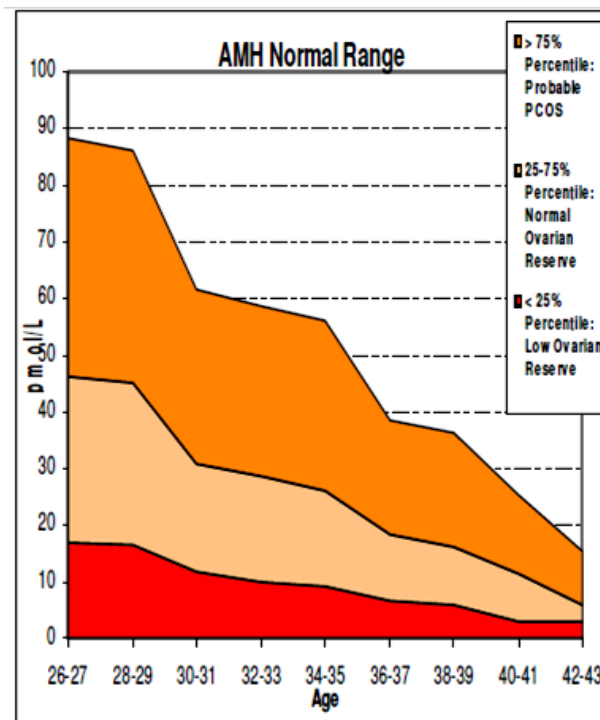
Interpretasi	Kadar AMH darah
Tinggi (sering pada PCOS)	Lebih dari 3.0 ng/ml
Normal	Lebih dari 1.0 ng/ml
Normal rendah	0.7 - 0.9 ng/ml
Rendah	0.3 - 0.6 ng/ml
Sangat rendah	Kurang dari 0.3 ng/ml

Penentuan AMH juga berguna dalam diagnosis fertilitas dan menjadi petunjuk terhadap cadangan ovarium serta untuk identifikasi wanita yang mungkin perlu pertimbangan pemeliharaan kesuburan (*fertility preservation*), misalnya pembekuan sel telur. Namun demikian, pengukuran AMH mungkin dapat menyesatkan seperti pada temuan kadar tinggi yang terjadi pada sindrom polikistik ovarium, sehingga kadar tersebut harus dihubungkan dengan pemeriksaan sonografi transvaginal pada ovarium serta melakukan penghitungan folikel antral.

Kegunaan kadar serum AMH sebagai ukuran cadangan ovarium akhir-akhir ini ditunjukkan pada wanita muda penderita keganasan setelah mendapatkan kemoterapi dan radioterapi. Mereka mengalami efek samping pada sebagian ovarium yaitu berdampak pada hilangnya folikel primordial, tambahan pula kehilangan sebagian cadangan ovarium. Hal ini dicerminkan oleh peningkatan kadar FSH dan penurunan volume ovarium. Walaupun demikian kadar serum AMH menurun pada pasien-pasien ini. Hal ini mendukung penggunaan kadar serum AMH sebagai petanda untuk prediksi atau peramalan awal terhadap cadangan ovarium. (Andersen dkk., 2008, Binarwan dan Indra, 2006, Steinerja, 2009, Donnez dkk., 2004)

Cadangan folikel AMH juga dipengaruhi oleh usia dan riwayat operasi pengangkatan ovarium. Meningkatnya usia pasien berkorelasi dengan berkurangnya AMH, sehingga pasien-pasien yang lebih muda yang memiliki cadangan folikel yang lebih besar, lebih dapat bertahan

terhadap kemoterapi tanpa menjadi infertil, dibandingkan dengan pasien-pasien yang lebih tua. (Birmingham, 2007, Marca dkk., 2009)



Gambar 5. Kadar normal AMH berdasarkan umur

### Pemeriksaan AMH dengan ELISA

Pelat mikro yang disediakan dalam kit ini telah dilapisi dengan antibodi monoklonal spesifik untuk AMH. Standar atau sampel tersebut kemudian ditambahkan ke tabung pelat mikro yang sesuai dengan antibody poliklonal biotin-terkonjugasi persiapan khusus untuk AMH. Selanjutnya, avidin konjugasi Horseradish Peroksidase (HRP) ditambahkan kelempong setiap tabung dan diinkubasi. Maka solusi TMB substrat ditambahkan ke setiap tabung. Hanya tabung yang mengandung



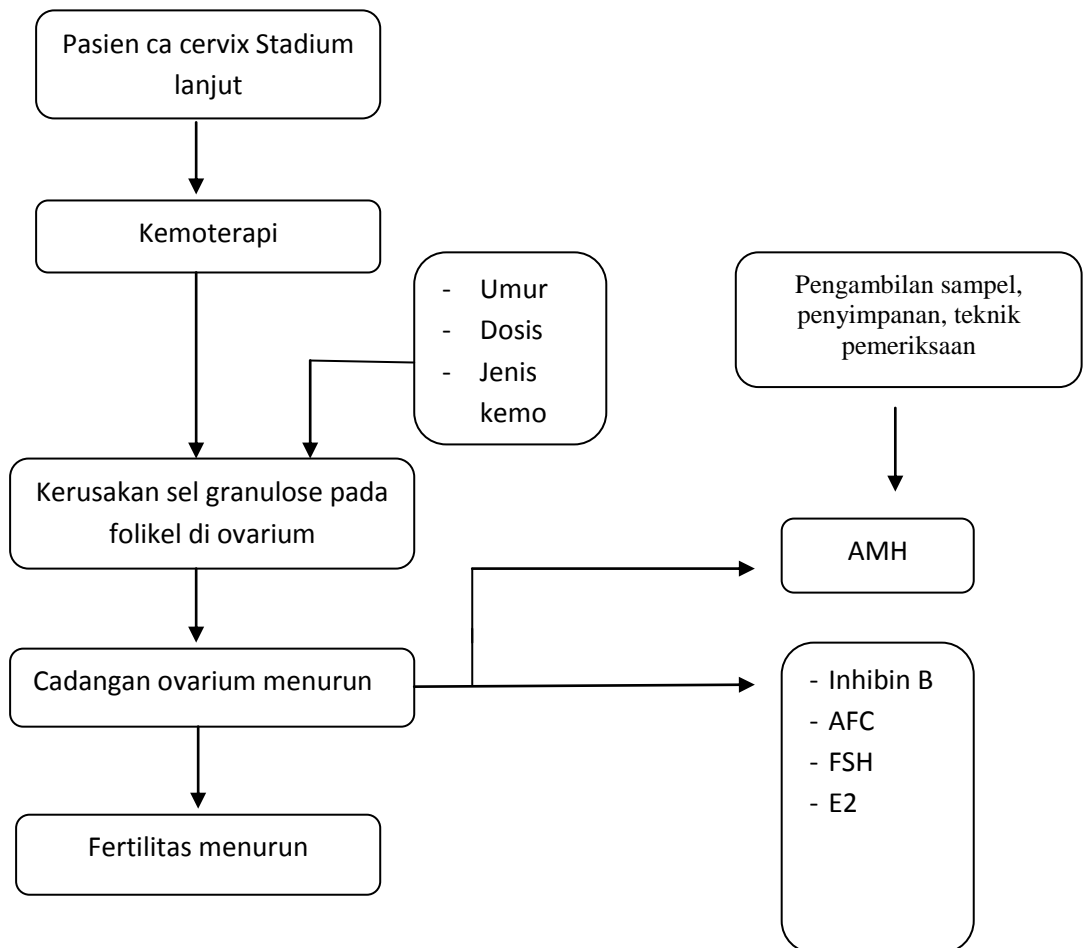
AMH, biotin-terkonjugasi antibodi dan enzim-terkonjugasi avidin akan menunjukkan perubahan warna. Paraenzim-substrat reaksi dihentikan dengan penambahan larutan asam sulfat dan perubahan warna diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang  $450\text{nm}\pm 10\text{nm}$ . Konsentrasi AMH dalam sampel adalah kemudian ditentukan dengan membandingkan O.D.dari sampel kekurva standar. (Cusabio Biotech, 2011)

Prosedur kerja :

1. Siapkan semua reagen, standar kerja dan sampel
2. Siapkan 7 tabung untuk pengenceran standar dan 1 tabung kosong. Masukkan 100 uL pengenceran standar dan tabung yang kosong, kemudian ditutup dan di inkubasi selama 2 jam dengan suhu  $37^{\circ}\text{C}$
3. Tambahkan 100 uL reagen A kedalam setiap tabung lalu inkubasi selama 1 jam pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  setelah tabung di tutup
4. Aspirasi dan cuci 3 kali
5. Tambahkan 100 uL reagen B kedalam setiap tabung lalu inkubasi selama 30 menit pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  setelah tabung di tutup
6. Aspirasi dan cuci 5 kali
7. Tambahkan 90 uL cairan solusi substrat kedalam setiap tabung dan tutup dengan plat baru. Inkubasi selama 10 sampai 15 menit dengan suhu  $37^{\circ}\text{C}$ . Lindungi dari cahaya. Cairan akan menjadi biru dengan penambahan substrat tersebut.

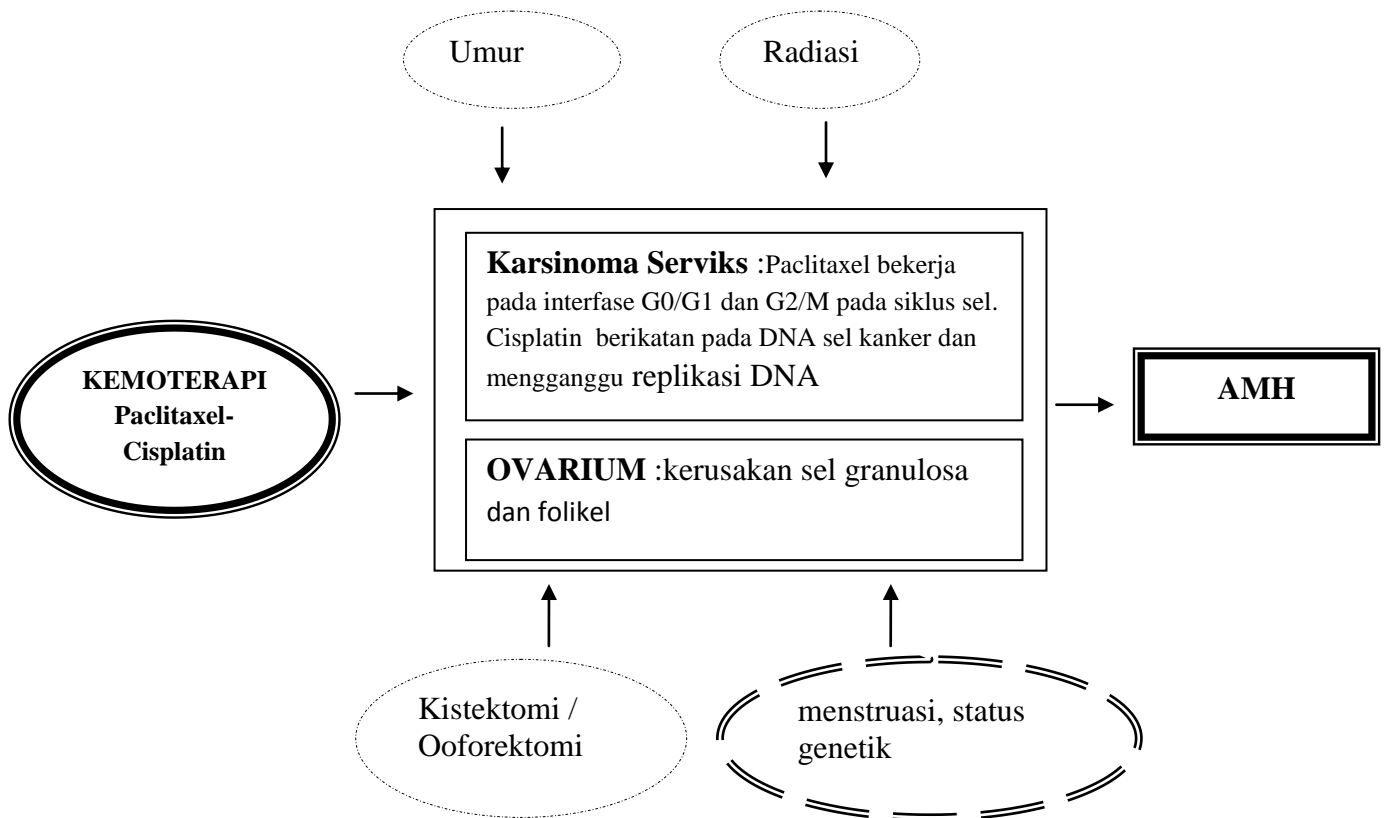
8. Tambahkan 50 uL *Stop Solution* (asam sulfat) kedalam semua tabung. Cairan akan berubah menjadi warna kuning.
9. Tentukan densitas optik dari setiap tabung. Menggunakan mikroplat, pembacaan dimulai 450 n

## E. Kerangka Teori



### BAB III

### KERANGKA KONSEP



Keterangan :

 Variabel bebas

 Variabel tergantung

 Variabel kendali/kontrol

 Variabel antara

 Variabel random

## **A. Identifikasi Variabel**

Dalam penelitian ini beberapa variabel dapat diidentifikasi berdasarkan peran dan skalanya :

1. Variabel bebas adalah Kemoterapi kombinasi Paclitaxel-Cisplatin
2. Variabel tergantung adalah Kadar serum AMH
3. Variabel kendali/kontrol terdiri dari umur, radiasi, kistektomi/ooforektomi.
4. Variabel antara : Karsinoma serviks (Paclitaxel bekerja pada interfase G0/G1 dan G2/M pada siklus sel. Cisplatin berikatan pada DNA sel kanker dan mengganggu replikasi DNA) dan ovarium (kerusakan sel granulose dan folikel)
5. Variabel random : Menstruasi dan status genetika

## **B. Definisi Operasional**

1. Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin: Pengobatan menggunakan kombinasi obat anti kanker terdiri dari Paclitaxel dan Cisplatin, diberikan secara intra vena maksimal 6 seri dengan interval minimal 4 minggu.
2. Karsinoma serviks adalah : Penderita Karsinoma Serviks usia 20-48 th yang akan diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin
3. AMH adalah : hormon yang diukur melalui pengambilan serum darah subyek, menggunakan kit AMH dengan satuan pengukuran ng/ml
4. Pengukuran Sebelum kemoterapi : pengukuran AMH sebelum diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin

5. Pengukuran Sesudah kemoterapi : Pengukuran yang dilakukan minimal 4 minggu setelah pemberian kemoterapi seri pertama, minimal 4 minggu setelah pemberian kemoterapi seri kedua dan minimal 4 minggu setelah pemberian kemoterapi seri ketiga,

### **C. Kriteria Objektif**

1. Kadar AMH :

- Tinggi : > 3.0 ng/ml
- Normal : > 1.0 ng/ml
- Normal rendah : 0.7-0.9 ng/ml
- Rendah : 0.3 – 0.6 ng/ml
- Sangat rendah : < 0.3 ng/ml

## **BAB IV**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **A. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif untuk mengetahui apakah ada perbedaan antara kadar hormon AMH pada karsinoma serviks sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin.

#### **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo yang merupakan rumah sakit pendidikan bagian Obstetri dan Ginekologi FK-UNHAS. Penelitian dimulai bulan Agustus 2012 sampai jumlah sampel terpenuhi.

#### **C. Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **1. Populasi penelitian**

Populasi pada penelitian ini adalah wanita penderita karsinoma serviks yang akan diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin sebanyak 3 seri oleh onkolog-ginekolog di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

## 2. Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah semua anggota populasi yang memenuhi kriteria sebagai berikut :

### a. Kriteria Inklusi

1. Semua penderita karsinoma serviks yang akan diberikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin
2. Umur 20 Tahun sampai dengan 48 tahun
3. Bersedia diberikan 2 macam kemoterapi dengan menandatangani *informed consent* secara tertulis.

### b. Kriteria Eksklusi

1. Penderita dengan *Premature ovarian failure*.
2. Penderita sudah mendapatkan kemoterapi
- 3 Penderita yang pernah terapi radiasi daerah pelvik
- 4 Penderita tumor sel granulosa.
- 5 Pernah menjalani Ooforektomi.
- 6 Penderita tidak menyelesaikan siklus kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama sampai seri ketiga

## **D. Perkiraan Besar Sampel**

Besar sampel penelitian ini dan tingkat ketelitian yang dikehendaki serta ketetapan relatif yang diinginkan sesuai perhitungan rumus (rumus sampel Komparatif numerik 2 kelompok berpasangan) sebagai berikut :



$$N1 = N2 = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 S^2}{(X1 - X2)^2}$$

Keterangan :

- N1 = Perkiraan besar sampel sebelum kemoterapi  
N2 = Perkiraan besar sampel setelah kemoterapi  
Z $\alpha$  = Konstanta kesalahan tipe I sebesar 5 % , yaitu 1,64  
Z $\beta$  = Konstanta kesalahan tipe II sebesar 10 % , yaitu 1,28  
S = Nilai standar deviasi normal (1,96) pada alpha 0,05 = 2  
X1-X2 = Selisih Minimal yang dianggap bermakna = 1,5

Perkiraan besar sampel adalah 16 orang.

### E. Cara Pengambilan Sampel

Cara pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive random sampling*, yaitu semua subyek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan sampel dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi. Seluruh penderita diberikan *Informed Consent* sebelum diambil sampel penelitian. Sampel darah diambil pada bagian ventral daerah fossa cubiti. Darah diambil sebanyak 6 cc lalu dikirim ke Laboratorium Prodia untuk diperiksa dengan KIT AMH.

## F. Metode Pengumpulan Data

### 1. Alokasi subyek

Subyek yang memenuhi kriteria sampel penelitian dikelompokkan menjadi 4 kelompok yaitu kelompok sebelum kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin, kelompok setelah Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama, kelompok setelah Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua dan kelompok setelah Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri ketiga.

### 2. Cara penelitian

#### a. Persiapan mengikuti penelitian

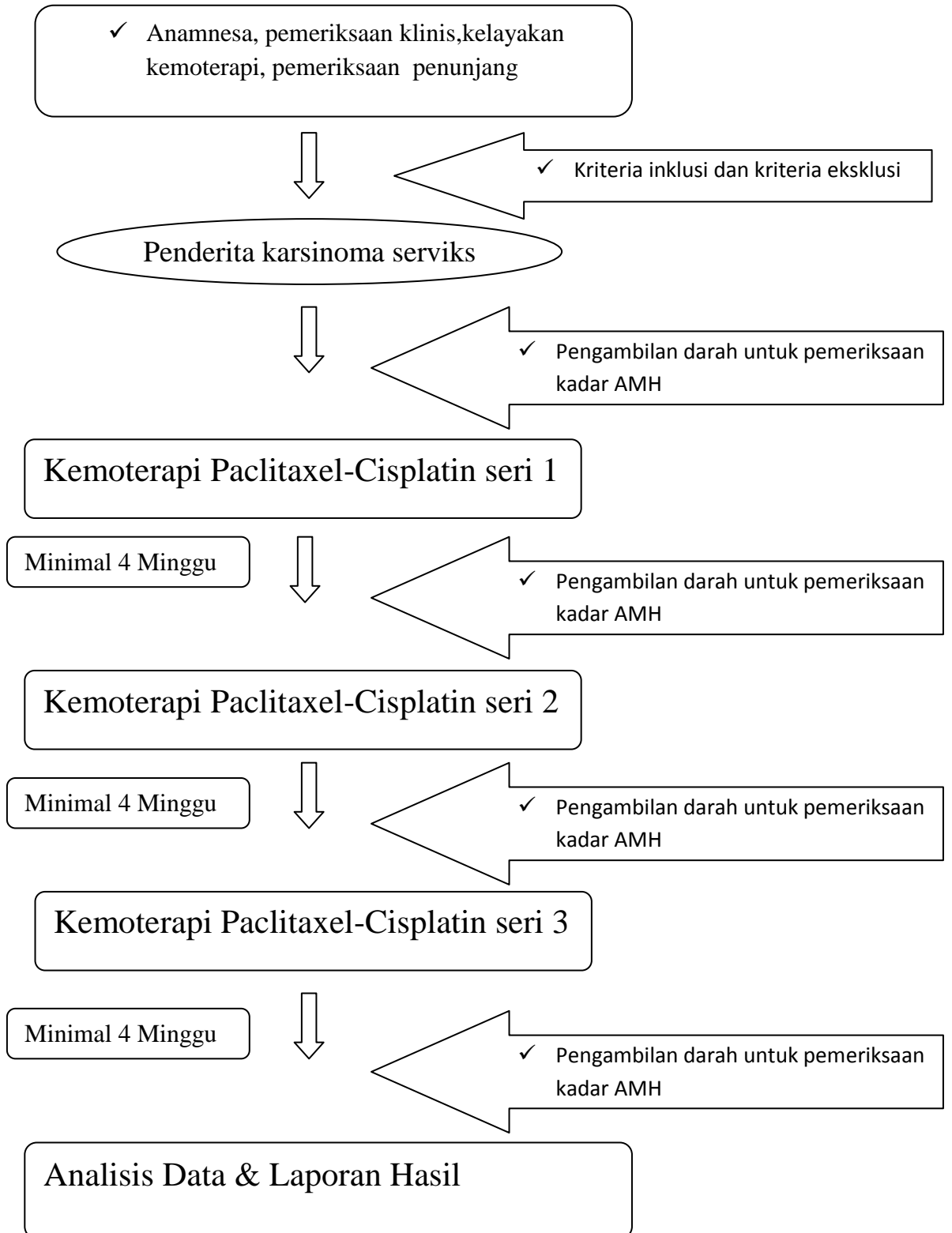
Peneliti menjelaskan tentang maksud dan tujuan penelitian kepada penderita yang ikut serta dalam penelitian, sebelumnya peserta yang setuju ikut serta dalam penelitian ini menandatangani formulir persetujuan yang telah disediakan.

#### b. Prosedur pengambilan sampel

Sampel darah diambil pada bagian ventral daerah fossa cubiti, dengan menggunakan *Vacuntainer Red Top Tube* dari vena cubiti. Darah diambil sebanyak 6 cc lalu dikirim Laboratorium Prodia untuk dilakukan sentrifuge 1000 RPM selama 15 menit untuk memisahkan serum darah. Serum yang belum diperiksa disimpan didalam lemari pendingin dengan suhu  $-20^{\circ}\text{c}$  di Laboratorium Prodia. Setelah sampel mencukupi dikirim ke Laboratorium Prodia Jakarta untuk dilakukan pemeriksaan Anti Mullerian Hormon dengan teknik ELISA menggunakan kit AMH

- c. Persiapan Lembar persetujuan mengikuti penelitian, Lembar Kuesioner dan alat tulis, KIT AMH ,Pencatatan kadar AMH

## G. Alur Penelitian



## **H.Pengolahan dan Analisis Data**

Kadar AMH serum sebelum dan sesudah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin akan diuji perbedaannya dengan uji Wilcoxon menggunakan  $p \leq 0.05$  dengan interval kepercayaan 95% dengan menggunakan software statistik komputer.

## **I.Aspek Etis**

Sebelum penelitian ini dilakukan peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Kepada semua pasien dijelaskan maksud dan tujuan penelitian secara lisan, kemudian diminta kesediaan serta persetujuan tertulis (*Informed Consent*) secara sukarela dan apabila karena suatu alasan tertentu, pasien berhak mengundurkan diri dari penelitian.

## **J.Personalia Penelitian**

Pelaksana : dr. Anggrainy D.Kouwagam  
Pembantu pelaksana : Sejawat PPDS Obgin FK-UNHAS  
Pembimbing Pertama : DR.dr.H.Nusratuddin Abdullah, SpOG(K), MARS  
Pembimbing Kedua : dr. Telly Tessa, SpOG(K)  
Pembimbing statistik : Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)

### **K. Waktu Penelitian**

Pengumpulan data : 50 minggu

Pengolahan dan analisa data : 4 minggu

Seminar hasil penelitian : 2 minggu

### **L. Anggaran Penelitian**

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

## **BAB V**

### **HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

#### **A. Hasil Penelitian**

##### **1. Karakteristik sampel penelitian**

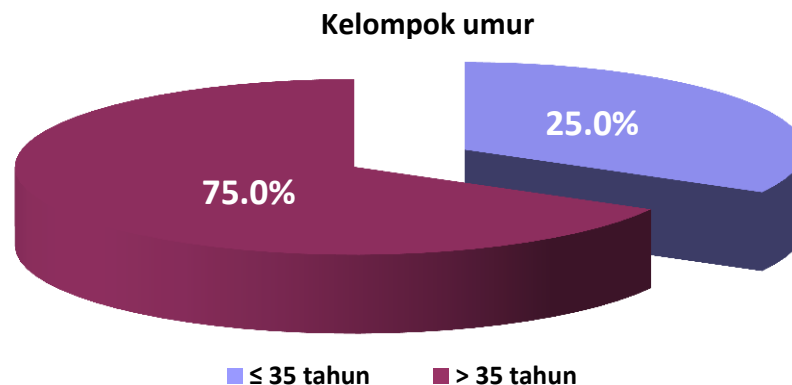
Penelitian ini berlangsung sejak Agustus 2012 sampai Mei 2013, diperoleh jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 16 sampel. Dilakukan pemeriksaan kadar *Anti Muellierian Hormone* (AMH) di laboratorium Prodia Makassar. Gambaran karakteristik 16 penderita kanker serviks dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Distribusi karakteristik umum sampel penelitian

No	KARAKTERISTIK	Jumlah	
		N	%
1	<b>Umur (tahun)</b>		
	<35	4	25
	>35	12	75
2	<b>Pendidikan</b>		
	SD	9	56.3
	SMP	4	25
	SMA	2	12.5
	Perguruan tinggi	1	6.3
3	<b>Pekerjaan</b>		
	IRT	13	81.3
	Wiraswasta	2	12.5
	PNS	1	6.3
4	<b>Paritas</b>		
	Primipara	0	0
	Multipara	16	100
5	<b>Tipe histopatologi</b>		
	Adenokarsinoma	5	31.3
	Karsinoma sel squamosa	11	68.8
	Total	16	100

Di dapatkan rerata usia sampel penelitian 40.62 ( $\pm$  6.67) tahun rentang usia 28 – 48 tahun. Sebanyak 12 (75,0%) dari 16 pasien berada pada kelompok usia > 35 tahun dan 4 (25,0%) berada pada rentang usia  $\leq$  35 tahun (gambar 4).





Gambar 6. Distribusi kelompok umur sampel penelitian

Didapatkan sampel menurut pendidikan terbanyak adalah SD sejumlah 9 (56.3%) kasus, pekerjaan terbanyak adalah ibu rumah tangga ( IRT ) sejumlah 13 (81.3%) kasus, semua kasus merupakan multipara (100%) dan tipe histopatologi terbanyak adalah karsinoma sel squamosa sejumlah 11 (68.8%) kasus

## **2. Analisa kadar serum *Anti Muellierian Hormone* pada sampel penelitian**

Distribusi data AMH pada penelitian ini terdistribusi tidak normal (uji shapiro wilk < 0.05) sehingga di gunakan uji komparatif variabel numerik distribusi tidak normal, dua kelompok berpasangan yaitu uji wilcoxon.

Tabel 4. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks sebelum dan setelah di berikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama

Kadar serum AMH Ovarium (ng/ml)	Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin		P
	Sebelum Kemoterapi	Setelah Kemoterapi seri I	
Rerata	3.34	2.81	
Median	2.54	1.99	
Standar Deviasi	2.98	2.75	0.001
Rentangan	0.18 – 9.82	0.22 – 9.19	

Data primer. Nilai p dengan uji wilcoxon

Tabel 4 menunjukkan bahwa kadar serum AMH ovarium penderita sebelum kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin, didapatkan nilai median 2.54 ng/ml dan setelah terapi seri pertama adalah 1.99 ng/ml. Uji Wilcoxon memperlihatkan nilai kemaknaan  $p=0.001$  ( $p<0.05$ ), yang artinya terdapat perbedaan median kadar serum AMH ovarium bermakna sebelum dan setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin.

Tabel 5. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks sebelum dan setelah di berikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua

Kadar serum AMH Ovarium (ng/ml)	Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin		P
	Sebelum Kemoterapi	Setelah Kemoterapi seri 2	
Rerata	3.34	2.36	
Median	2.54	1.49	
Standar Deviasi	2.98	2.24	0.000
Rentangan	0.18 – 9.82	0.14 – 7.42	

Data primer. Nilai p dengan uji Wilcoxon

Tabel 5 menunjukkan bahwa kadar serum AMH ovarium penderita sebelum kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin, didapatkan nilai median sebelum terapi 2.54 ng/ml dan setelah terapi seri kedua adalah 1.49 ng/ml. Uji wilcoxon memperlihatkan nilai kemaknaan 0.000 ( $p < 0.05$ ), yang artinya terdapat perbedaan median kadar serum AMH ovarium bermakna sebelum terapi dan setelah terapi kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua.

Tabel 6. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks sebelum dan setelah di berikan kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri ketiga

Kadar serum AMH Ovarium (ng/ml)	Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin		P
	Sebelum Kemoterapi	Setelah Kemoterapi seri 3	
Rerata	3.34	2.07	
Median	2.54	1.37	
Standar Deviasi	2.98	2.01	0.000
Rentangan	0.18 – 9.82	0.06 – 6.15	

Data primer. Nilai p dengan uji Wilcoxon

Tabel 6 menunjukkan bahwa kadar serum AMH ovarium penderita sebelum kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin, didapatkan nilai median sebelum terapi 2.54 ng/ml dan setelah terapi seri ketiga adalah 1.37 ng/ml. Uji Wilcoxon memperlihatkan nilai kemaknaan 0.000 ( $p < 0.05$ ), yang artinya terdapat perbedaan median kadar serum AMH ovarium bermakna sebelum kemoterapi dan setelah terapi kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri ketiga.

Tabel 7. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama dan seri kedua

Kadar serum AMH Ovarium (ng/ml)	Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin		P
	Setelah Kemoterapi Seri 1	Setelah Kemoterapi seri 2	
Rerata	2.81	2.36	0.000
Median	1.99	1.49	
Standar Deviasi	2.75	2.24	
Rentangan	0.22 – 9.19	0.14 – 7.42	

Data primer. Nilai p dengan uji Wilcoxon

Tabel 7 menunjukkan nilai signifikansi kadar serum AMH ovarium penderita setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama dan seri kedua sebesar 0.000 ( $p < 0.05$ ), yang artinya terdapat perbedaan median kadar serum AMH ovarium bermakna setelah kemoterapi seri pertama dan setelah terapi kemoterapi seri kedua.

Tabel 8. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama dan seri ketiga

Kadar serum AMH Ovarium (ng/ml)	Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin		P
	Setelah Kemoterapi Seri 1	Setelah Kemoterapi seri 3	
Rerata	2.81	2.07	0.000
Median	1.99	1.37	
Standar Deviasi	2.75	2.01	
Rentangan	0.22 – 9.19	0.06 – 6.15	

Data primer. Nilai p dengan uji Wilcoxon

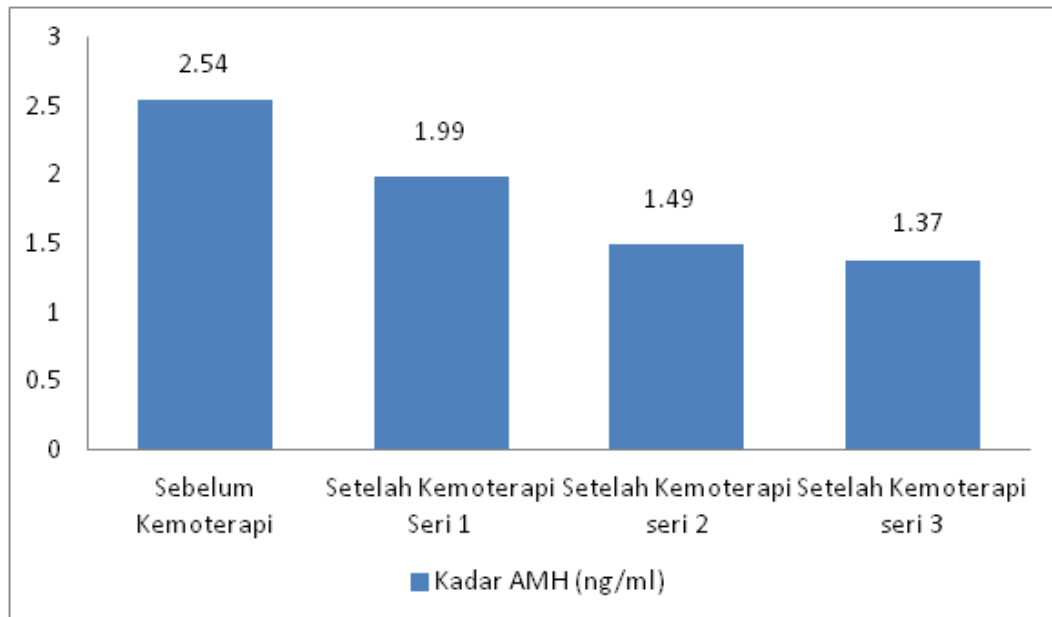
Tabel 8 menunjukkan nilai signifikansi kadar serum AMH ovarium penderita setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri pertama dan seri ketiga sebesar 0.000 ( $p < 0.05$ ), yang artinya terdapat perbedaan median kadar serum AMH ovarium bermakna pemberian kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin pada seri pertama dan seri ketiga.

Tabel 9. Kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua dan seri ketiga

Kadar serum AMH Ovarium (ng/ml)	Kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin		P
	Setelah Kemoterapi Seri 2	Setelah Kemoterapi seri 3	
Rerata	2.36	2.07	
Median	1.49	1.37	
Standar Deviasi	2.24	2.01	0.000
Rentangan	0.14 – 7.42	0.06 – 6.15	

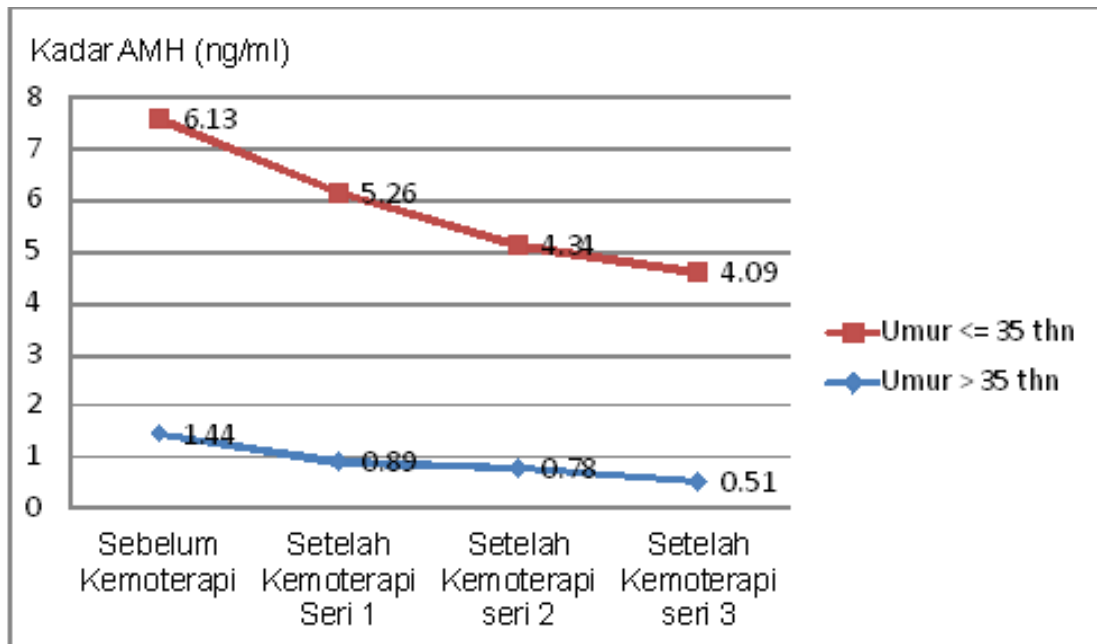
Data primer. Nilai p dengan uji Wilcoxon

Tabel 9 menunjukkan nilai signifikansi kadar serum AMH ovarium penderita setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin seri kedua dan seri ketiga sebesar 0.010 ( $p < 0.05$ ), yang artinya terdapat perbedaan median kadar serum AMH ovarium bermakna setelah pemberian kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin pada seri kedua dan setelah terapi seri ketiga.



Gambar 7. Grafik perbandingan nilai median kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks sebelum dan setelah kemoterapi

Gambar 7 menunjukkan perbandingan nilai median kadar serum AMH ovarium penderita sebelum dan setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin dimana didapatkan adanya penurunan nilai median kadar serum AMH sebelum kemoterapi dibandingkan dengan nilai kadar serum AMH setelah kemoterapi seri 1, seri 2 dan seri 3.



Gambar 8. Grafik perbandingan nilai median kadar serum AMH ovarium pasien karsinoma serviks sebelum dan sesudah kemoterapi berdasarkan umur pasien

Gambar 8 memperlihatkan nilai median kadar serum AMH lebih tinggi pada pasien dengan usia  $\leq 35$  tahun dibandingkan pasien dengan usia  $> 35$  tahun.

## B. Pembahasan

### 1. Karakteristik sampel penelitian

Penelitian ini berlangsung sejak Agustus 2012 sampai Mei 2013, Diperoleh jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 16 sampel. Dilakukan pemeriksaan kadar AMH di laboratorium Prodia Makassar. Di dapatkan rerata usia sampel penelitian 40.62 (SD 6.67)

tahun rentang usia 28 – 48 tahun. Sebanyak 12 (75,0%) dari 16 pasien berada pada kelompok usia > 35 tahun dan 4 (25,0%) berada pada rentang usia ≤ 35 tahun. Jumlah pasien yang didiagnosis karsinoma serviks di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2008-2011 sebanyak 429 orang (stadium II b – IV). Tahun 2008 pasien karsinoma serviks umur < 35 tahun sebanyak 37 orang, tahun 2009 sebanyak 26 orang, tahun 2010 sebanyak 29 orang dan tahun 2011 sebanyak 30 orang.

Pasien dengan usia > 35 tahun pada tahun 2008 sebanyak 79 orang, tahun 2009 sebanyak 82 orang, tahun 2010 sebanyak 91 orang dan tahun 2011 sebanyak 75 orang. Tidak jauh berbeda dengan prevalensi kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya khususnya yang mendapat kemoterapi paclitaxel-cisplatin pada tahun 2006 sebanyak 8 (6,2%) dari 130 pasien, tahun 2007 sebanyak 25 (27,5%) dari 91 pasien, tahun 2008 sebanyak 67 (57,3%) dari 117 dan 2009 sebanyak 43 (45,6%) dari 79 pasien.

Pada penelitian ini didapatkan sampel data dengan distribusi karakteristik berdasarkan tingkat pendidikan terbanyak adalah SD sejumlah 9 (56.3%) kasus, pekerjaan terbanyak adalah ibu rumah tangga ( IRT ) sejumlah 13 (81.3%) kasus, paritas multipara 16 ( 100%) kasus dan tipe histopatologi terbanyak adalah karsinoma sel squamosa sejumlah 11 (68.8%) kasus. Di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo pada tahun 2008 – 2011 juga didapatkan pasien karsinoma serviks terbanyak pada multipara



sebesar 352 orang, dengan jenis histopatologi terbanyak yaitu karsinoma sel skuamosa sebesar 145 orang.

## **2. Analisa kadar serum *Anti Muellierian Hormon* pada sampel penelitian**

Pada penelitian ini menggunakan kadar AMH sebagai penanda cadangan ovarium pada pasien yang diberikan kemoterapi. AMH dapat menjadi prediktor yang baik karena produksi AMH tidak dipengaruhi oleh mekanisme umpan balik pada poros hipotalamus-hipofise-ovarium sehingga kadarnya dalam serum tidak terlalu berfluktuasi. ( Vet dkk., 2002).

Dari 16 sampel pada penelitian ini, didapatkan sebanyak 7 sampel dengan kadar AMH yang tinggi sebelum dilakukan kemoterapi ( $> 3.0$  ng/ml), 2 sampel mempunyai kadar AMH rendah ( $0.3 - 0.6$  ng/ml) dan 1 sampel mempunyai kadar AMH sangat rendah ( $< 0.3$  ng/ml). Kadar AMH yang sangat tinggi pada umumnya dijumpai pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik sedangkan kadar AMH yang rendah pada penelitian ini disebabkan karena usia sampel  $> 45$  tahun.

Hasil analisis pada tabel 4, tabel 5 dan tabel 6 menunjukkan bahwa penurunan kadar serum AMH ovarium penderita sebelum dan setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin adalah bermakna  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ). Demikian pula hasil yang didapatkan pada tabel 7, tabel 8 dan tabel 9 menunjukkan penurunan kadar serum AMH setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin pada masing-masing seri adalah bermakna  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ).

Penelitian yang dilakukan oleh Sait dkk (2004), menyimpulkan bahwa pemberian obat kemoterapi Paclitaxel Cisplatin yang diberikan pada hewan coba menunjukkan penurunan yang bermakna dalam jumlah folikel-folikel primordial.

Demikian pula penelitian yang dilakukan oleh Li dkk (2012), menyimpulkan bahwa pemberian cisplatin bermakna menurunkan kadar AMH. Efek cisplatin pada korteks ovarium menyebabkan perubahan apoptosis dan fibrosis pada sel granulosa folikel primordial, dengan akibat peningkatan jumlah folikel yang rusak. Cisplatin juga mempengaruhi sel pregranulosa sehingga menyebabkan perubahan apoptosis. Peningkatan kerusakan folikel primordial membawa dampak berkurangnya cadangan ovarium. ( Stovall dan McGee, 2010 )

Pada Studi kohort, Bedaiwy dan Kubaney (2009) melaporkan kemoterapi (jenis kemoterapi yang kerjanya dalam siklus sel non spesifik) pada usia reproduktif kasus keganasan hematologi, keganasan muskuloskeletal serta keganasan jaringan lunak, pada pengamatan 1-3 tahun didapatkan hasil AMH menurun bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan menyimpulkan AMH merupakan penanda akut kerusakan fungsi gonad.

Studi yang dilakukan oleh Anderson dan Cameron (2010), melaporkan bahwa AMH dapat memprediksi aktivitas jangka panjang ovarium pada wanita yang mendapat kemoterapi. Penelitian ini dilakukan terhadap 35 wanita yang mendapat kemoterapi untuk kanker payudara

dan didapatkan hasil adanya penurunan kadar AMH yang bermakna ( $p < 0.01$ ) selama 5 tahun (nilai AMH 0.66(SD 0.17) ng/ml, menjadi 0.29 (SD 0.07) ng/ml).

Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Morse dkk (2013), terhadap wanita muda (usia 0 – 18 tahun) penderita keganasan hematologi dimana mereka mendapatkan penurunan kadar AMH dalam 3 bulan pertama sesudah mendapatkan kemoterapi. Penelitian oleh Morse menyimpulkan bahwa AMH dapat menjadi penanda yang relevan dari fungsi ovarium pada wanita muda baik sebelum maupun sesudah pubertas.

Mekanisme sitotoksik atau deplesi folikel belum diketahui secara pasti. Namun diduga kemoterapi maupun radiasi menurunkan vaskularisasi ovarium dan perubahan genetik kemudian menyebabkan perubahan sintesis dari fungsi ovarium. ( Green dan Lainaki, 2006)

Penurunan cadangan ovarium pada pasien yang diberikan obat kemoterapi dapat disebabkan karena obat-obat kemoterapi merusak sel-sel primordial granulosa dan sel granulosa yang sedang berkembang. Sehingga kerusakan yang terus-menerus pada folikel yang sedang berkembang akan mengakibatkan perekrutan folikel menjadi lebih cepat selanjutnya akan menyebabkan kelelahan folikel prematur primordial. (Rosendahl dkk., 2010, Stovall dan McGee, 2010)

Toksisitas agen kemoterapi pada ovarium bervariasi secara signifikan. Studi invitro menunjukkan bahwa Paclitaxel menginduksi

apoptosis pada sel granulose dan menimbulkan kerusakan pada folikel primordial sehingga menyebabkan keterlambatan dalam maturasi oosit.

Dari beberapa golongan kemoterapi, yang paling toksik terhadap ovarium adalah golongan *alkylating agent*. Oleh karena adanya satu atau lebih gugus alkil pada DNA dan menyebabkan apoptosis. Cisplatin termasuk dalam kemoterapi kelas *alkylating agent*, tipe logam berat. Antineoplastik kelas ini bekerja terutama berinteraksi dengan DNA. Obat ini terdiri dari *unstable alkyl* yang bereaksi dengan nukleofilik pada beberapa komponen organik penting seperti asam nukleat, protein dan asam amino. Interaksi ini merupakan mekanisme utama efek sitotoksik. (Markman, 2003) Secara *in vitro*, pemberian kemoterapi cisplatin pada korteks ovarium manusia menyebabkan perubahan apoptosis dan fibrosis pada sel granulosa folikel primordial, dengan akibat peningkatan jumlah folikel yang rusak. Secara *in vivo*, terjadi peningkatan kerusakan folikel primordial, yang membawa dampak berkurangnya cadangan ovarium, infertilitas, dan menopause dini. Pada pasien muda, yang memiliki cadangan folikel awal lebih besar, pemberian kemoterapi memberi dampak yang ringan pada fertilitas dan produksi estrogen. Tetapi tetap saja wanita ini masih beresiko mengalami menopause dini oleh karena jumlah folikel yang berkurang berkaitan dengan dosis kumulatif kemoterapi. Meiorow melaporkan bahwa penggunaan *alkylating agent* meningkatkan risiko menopause dini sebesar 4,5 kali lipat. (Meiorow dan Nugent, 2001, Meiorow dkk., 2007) *Alkylating agent* lainnya seperti siklofosfamid, melphalan dan chlorambucil

juga merupakan kelas kemoterapi yang menyebabkan kerusakan gonad. (Stovall dan McGee, 2010)

Beberapa penelitian pada hewan juga telah dilakukan untuk melihat efek kemoterapi terhadap cadangan ovarium. Penelitian oleh Yucebilgin dkk (2004), pada 30 tikus umur 5-6 minggu, berat 60-100 g, dilakukan randomisasi dibagi dalam tiga kelompok masing-masing sepuluh ekor tikus. Kelompok satu diberikan Paclitaxel 7,5 mg/kg IP, kelompok dua diberikan Cisplatin 5 mg/kg IP dan kelompok tiga sebagai kontrol diberikan NaCl 0,9% IP. Satu minggu setelah perlakuan dilakukan bedah ovarium. Hasilnya, jumlah folikel primordial pada kelompok yang diberikan paclitaxel dan cisplatin menurun secara signifikan dibandingkan kelompok yang diberikan NaCl 0,9%. Tidak didapatkan perbedaan pada kelompok yang diberikan paclitaxel dan cisplatin.

Penelitian oleh Turkyilmaz dkk (2008), pada 40 ekor wistar albino manor, berat 200-250 g dibagi empat kelompok. Kelompok satu sebagai kontrol diberikan NaCl 0,9% IP. Kelompok dua diberikan Paclitaxel 7,5 mg/kg IP, kelompok tiga diberikan Cisplatin 5 mg/kg IP dan kelompok empat diberikan Paciltaxel 7,5 mg/kg IP dan Cisplatin 5 mg/kg IP. Satu minggu setelah pemberian kemoterapi dilakukan ooforektomi. Hasilnya menyimpulkan pada pemberian kemoterapi tunggal dan kombinasi paclitaxel dan cisplatin menyebabkan penurunan jumlah folikel primordial, primer, sekunder dan tersier. Penurunan paling signifikan pada kelompok yang diberikan kombinasi kemoterapi.

Pada Gambar 7 kami memperlihatkan perbandingan nilai rata-rata kadar serum AMH ovarium penderita sebelum dan setelah kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin dimana didapatkan adanya penurunan nilai median kadar serum AMH sebelum kemoterapi dibandingkan dengan nilai kadar serum AMH setelah kemoterapi seri 1, seri 2 dan seri 3. Kadar AMH sebelum kemoterapi sebesar 2.54 menurun menjadi 1.37 sesudah kemoterapi seri ketiga. Kadar AMH yang kami dapatkan sesudah kemoterapi seri ketiga masih dalam batas normal.

Pada gambar 8 kami memperlihatkan nilai median kadar serum AMH lebih tinggi pada pasien dengan usia  $\leq 35$  tahun dibandingkan pasien dengan usia  $> 35$  tahun. Resiko untuk kegagalan ovarium setelah kemoterapi juga meningkat seiring dengan meningkatnya umur pasien, diperkirakan karena ukuran kelompok folikel residual menurun secara progresif seiring bertambahnya umur dan kerusakan yang disebabkan oleh kemoterapi tersebut menjadi meningkat. Sebagai contoh satu dosis siklofosfamide yang secara seragam menyebabkan amenorea pada wanita diatas 40 tahun, hanya terjadi pada setengah wanita yang lebih muda. Namun demikian, wanita secara individu masing-masing berbeda secara signifikan dalam hal sensitivitas atau kecenderungan terjadinya kerusakan gonad akibat agent kemoterapi. Penggunaan lebih dari satu regimen dibandingkan obat tunggal akan mempersulit usaha untuk memprediksi kemungkinan kegagalan ovarium akibat kemoterapi. (Sperroff dan Fritz, 2011)

Keterbatasan dari penelitian ini yaitu kami tidak melihat bagaimana kadar AMH pada akhir siklus kemoterapi dan bagaimana pemulihan cadangan ovarium sesudah kemoterapi.

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Dillon dkk (2013), mencoba memperlihatkan faktor-faktor yang berhubungan dengan pemulihan cadangan ovarium sesudah kemoterapi. Penelitian yang dilakukan pada 46 wanita berusia 15 – 35 tahun ini mendapatkan hasil bahwa setelah 3 bulan pertama kadar AMH turun sebesar 89 %. Sesudah 9 bulan pengamatan didapatkan bahwa hanya 4 (9%) dari 46 peserta yang memperlihatkan kadar AMH yang sudah kembali ke *baseline* sedangkan 9 (20%) dari 46 peserta tidak memperlihatkan pemulihan kadar AMH. Mereka juga mendapatkan adanya hubungan yang bermakna antara pemulihan kadar AMH dengan kadar AMH sebelum terapi. Peserta yang memulai terapi dengan kadar AMH < 2.0 ng/ml memperlihatkan angka pemulihan sebesar 2.6 % perbulan, sedangkan pada mereka yang memulai terapi dengan kadar AMH ≥ 2.0 ng/ml memperlihatkan angka pemulihan sebesar 11.9 % perbulan ( $p = 0,003$ ). Mengenai hubungan antara pemulihan kadar AMH dengan penggunaan kemoterapi agen *alkylating*, mereka mendapatkan pemulihan nilai AMH sebesar 4.9 % perbulan pada kelompok yang menggunakan agen *alkylating* dibandingkan kelompok kontrol yaitu sebesar 13.4 % perbulan tetapi hal ini tidak bermakna secara statistik ( $p = 0,062$ ).

Kemoterapi pada pasien kanker nampaknya memperlihatkan adanya gangguan fungsi reproduksi, oleh karena itu diperlukan usaha-usaha mempertahankan kesuburan terutama pada wanita yang terdiagnosa kanker pada usia muda. Usaha yang dapat dilakukan misalnya dengan melakukan *cryopreservation* terhadap jaringan ovarium sebelum seluruh folikel primordial rusak akibat kemoterapi. (Anderson dan Cameron, 2010, Visser dkk., 2006)

Kemungkinan untuk meminimalkan kerusakan gonad dengan pemberian *Gonadotropin-releasing hormone agonists* (GnRHAs) selama kemoterapi juga dapat dipertimbangkan. Mekanisme kerja dari GnRHAs diduga dengan cara mengurangi perfusi ovarium dan menghambat folikel-folikel memasuki tahap pertumbuhan. Saat ini, bukti ilmiah yang menjelaskan mekanisme proteksi dari GnRHAs masih sangat kurang,

Penilaian cadangan ovarium selain dengan pengukuran kadar AMH juga dapat dilakukan dengan pengukuran Serum FSH, konsentrasi estradiol, inhibin B, volume ovarium atau jumlah folikel antral. Dengan diketahuinya efek kemoterapi terhadap cadangan ovarium diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk melakukan pemeliharaan kesuburan sebelum dilakukan kemoterapi terutama pada pasien karsinoma yang berusia muda.



## **BAB VI**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Simpulan**

Terdapat penurunan yang bermakna kadar *Anti Muellierian Hormone* (AMH) ovarium sesudah kemoterapi kombinasi Paclitaxel-Cisplatin pada pasien karsinoma serviks.

#### **B. Saran**

Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan jenis karsinoma lain yang masih membutuhkan fungsi fertilitas serta regimen kemoterapi yang berbeda, sehingga dapat menjadi dasar pemberian terapi untuk mempertahankan fertilitas pada pasien yang mendapat kemoterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agustria, Z.S. 2006. *Kemoterapi*, Jakarta, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Anantasika, A. 2009. Cadangan Ovarium. dalam Samsulhadi, dan Hendarto, H. (Ed), *Induksi Ovulasi & Stimulasi Ovarium*. Sagung Seto : Jakarta.
- Andersen, C.Y., Rosendahl, M., Byskov, A.G., Loft, A., Ottosen, C. dan Dueholm, M. 2008. Two Successful Pregnancies Following Autotransplantation of Frozen/Thawed Ovarian Tissue. *Hum Reprod*, 23: 2266-2272.
- Anderson, P. 2010. Cell Cycles: Interphase, Mitosis, Cytokinesis., St. Rosemary Educational Institution.
- Anderson, R.A. dan Cameron, D.A. 2010. Prediction of Ovarian Function After Chemotherapy for Breast Cancer. *Abstracts of the 26th Annual Meeting of ESHRE*. Rome, Italy.
- Arbyn, M., Castellsague, X. dan Sanjose, S.D. 2011. Worldwide Burden of Cervical Cancer in 2008. *Annals of Oncology*, 22: 2675-2686.
- Bedaiwy, M. dan Kubaney, G. 2009. Effect of Cell Cycle Specificity of Chemotherapeutic Agents on The Gonadal Functions a Pediatric Cancer Population : Role of Anti-Mullerian Hormone (AMH). 44-45.
- Binarwan, H. dan Indra, N.C. 2006. Penilaian Fungsi Ovarium. *Fertilisasi in vitro dalam praktek klinik*. Puspa swara.
- Birmingham, A. 2007. Cancer and Fertility Preservation. *American Society for Reproductive Medicine*, 1-2.
- Cusabio Biotech. 2011. Antimuellerian Hormone Kit.
- Dillon, K.E., Sammel, M.D. dan Prewitt, M. 2013. Pretreatment Antimullerian Hormone Levels Determine Rate of Posttherapy Ovarian Reserve Recovery : Acute Changes in Ovarian Reserve During and After Chemotherapy. *Fertility and Sterility*, 99: 477-483.
- Dinkes Propinsi Sulsel. 2008. Deteksi Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara.

- Donnez, J., Dolmans, M.M., Demylle, D., Jadoul, P., Pirard, C. dan Squifflet, J. 2004. Livebirth After Orthotopic Transplantation of Cryopreserved Ovarian Tissue. *Lancet*, 364: 1405-1410.
- Green, J.A. dan Lainaki G. 2006. Cytotoxic Chemotherapy for Advanced or Recurrent Cervical Cancer. *Annals of Oncology VII*.
- Hopkins, M.P. dan Morley, G.W. 2003. Prognostic Factors in Advanced Stage Squamous Cell Cancer of the Cervix. *Cancer*, 72: 2389-2393.
- Larsen, E.C., Andersen, C.Y. dan Andersen, A.N. 2010 Risk of Ovarian Failure and Fertility Preserving Methods in Girls and Adolescents with a Malignant Disease. *BJOG*, 117: 163-174.
- Li, Xiao Huan., Yang, Shu., Lu, Xiang Yang., Sun, Hai Mei., Weng, jing., Liang, Yuan Jing. dan Zhou, De Shan. 2012. The Mechanism of Mesna in Protection from Cisplatin-Induced Ovarian Damage in Female Rats. *JGynecolOncol*, 24: 177-185.
- Marca, A.L., Broekmans, F.J. dan Volpe, A. 2009. Anti-Mu"llerian Hormone (AMH): What Do We Still Need to Know? *Human Reproduction*, 24: 2264-2275.
- Markman, M. 2003. Effects of Chemotherapy on Ovarian Function and Subsequent Fertility. *CME Journal of Gynecologic Oncology*, 8: 98-100.
- Mattle, V., Behringer, K., Engert, A. dan Wildt, L. 2005. Female Fertility After Cytotoxic Therapy Protection of Ovarian Function During Chemotherapy of Malignant and Non-malignant Diseases. *Eur J Haematol* 75: 77-82.
- Meirow, D., Dor, J. dan Kaufman, B. 2007. Cortical Fibrosis and Blood-Vessels Damage in Human Ovaries Exposed to Chemotherapy. Potential Mechanisms of Ovarian Injury. *Human Reproduction*, 22: 1626-1633.
- Meirow, D. dan Nugent, D. 2001. The Effect of Radiotherapy and Chemotherapy on Female Reproduction. *Human Reproduction Update*, 7: 535-543.
- Moodley, M. 2011. Revised FIGO Staging of Cervical Cancer. *South Africa of Gyneacology Oncology*, 3: 5-6.

- Moore, D.H. 2006. Cervical Cancer. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 107: 1152-1161.
- Morse, H., Elfving, M., Lindgren, A. dan Andersen, C.Y. 2013. Acute Onset of Ovarian Dysfunction in Young Females After Start of Cancer Treatment. *Pediatr Blood Cancer*, 60: 676–681.
- Olawaiye, A.B. 2007. Gynecologic Oncology : Cervical Cancer. dalam Danakas, G.T. (Ed), *Practical Guide to The Care of The Gynecologic/Obstetric Patients*. Mosby Elsevier : Philadelphia.
- Rasjidi, I. 2007 *Kemoterapi Kanker Ginekologi dalam Praktek Sehari-hari*, Sagung Seto : Jakarta.
- Rauf, S. 2009. Panduan Kemoterapi. *Buku Ajar Onkologi Ginekologi. Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin* : Makassar.
- Rose, P.G., Blessing, J.A., Gershenson, D.M. dan McGehee, R. 1999. Paclitaxel and Cisplatin as First-Line Therapy in Recurrent or Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 17: 2676-2680.
- Rosendhal, M., Andersen, C.Y. dan Freiesleben, N.C. 2010. Dynamics and Mechanisms of Chemotherapy-Induced Ovarian Follicular Depletion in Women of Fertile Age. *Fertility and Sterility*, 94: 156-166
- Rybak, L.P., Whitworth, C.A., Mukherjea, D. dan Ramkumar, V. 2007. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Prevention. *Hear Res*, 226: 157-167.
- Sait, M., Cosan, M. dan Izin, E. 2004. Effect of Chemoterapy on Primordial Follicular Reserve of Rat : an Animal Model of Premature Ovarian Failure and Infertility. *Australian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 44: 6-9.
- Schorge, J.O. dan Schaffer, J.I. 2008. Gynecologic Oncology : Cervical Cancer. *Williams gynecology*. McGrawhill : Philadelphia.
- Skates, S.J. 2004. Tumor Markers in the Diagnostic and Management of Gynecologic Cancers. Dalam Gershenson, D.M., McGuire, W.P., Gore, M., Quinn, M.A. dan Thomas, G (Ed). *Gynecologic Cancer (Controversies in management)*. Elsevier Ltd: Philadelphia.

- Sperrof, L. dan Fritz, M. 2011. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins: New York.
- Steinera, A.Z. 2009. Anti Mullerian Hormone and Obesity. *Elsevier(contraception)*, 245-248.
- Stovall, D.W. dan McGee, E.A. 2010. How Chemotherapy Harms Ovarian Function and How to Assess Your Patients' Risk and Reproductive Status. *SRM-ejournal*, 8: 21-28.
- Turkyilmaz, C., Bulent, G. dan Mahmut, T.O. 2008. Effects of Paclitaxel and Cisplatin on Ovarian Reserves in Rats. . *Erciyes Typ Dergisi (Erciyes Medical Journal)*, 30: 24-29.
- Vet, A. de., Laven, J.S., Jong, F.H.de., Themmen, A.P. dan Fauzer, B.C. 2002. Anti Mullerian Hormone Serum Levels : a Putative Marker For Ovarian Aging. *Fertil Steril* 77: 357-362.
- Visser, J.A., JONG, F.H. De. dan Themmen, A.P. (2006) Anti-Müllerian Hormone: a New Marker for Ovarian Function. *Society for Reproduction and Fertility*, 131.
- Yucebilgin, M.S., Terek, M.C. dan Ozsaran, A. 2004. Effect of Chemotherapy on Primordial Follicular Reserve of Rat: An Animal Model of Premature Ovarian Failure and Infertility. *Australian And New Zealand Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, 44: 6-9.

## Lampiran 1

### **NASKAH PENJELASAN UNTUK PERSETUJUAN DARI SUBJEK PENELITIAN**

#### **EFEK KEMOTERAPI KOMBINASI PACLITAXEL-CISPLATIN TERHADAP KADAR AMH OVARIUM PADA PENDERITA KARSINOMA SERVIKS**

Selamat pagi ibu, saya dr Anggrainy D.Kouwagam ingin melakukan penelitian tentang kadar AMH (Hormon Anti Muellerian) Ovarium pada penderita Kanker Serviks (mulut rahim). Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah ada perbedaan kadar AMH sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin pada kanker mulut rahim. Manfaat yang bisa diperoleh adalah diketahuinya efek kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin terhadap kadar AMH dalam darah.

Pada penelitian ini dilakukan pengambilan contoh darah sebanyak 6 cc dari lengan atas sebelah dalam yang dilakukan oleh dokter ataupun tenaga laboratorium terlatih dari laboratorium PRODIA. Contoh darah ini akan diambil sebanyak 4x yaitu 1x sebelum ibu menjalani kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin, 1x sesudah ibu menjalani kemoterapi seri I, 1x sesudah kemoterapi seri II dan 1x sesudah kemoterapi seri III, masing-masing dengan jarak waktu minimal 4 minggu. Adapun efek samping yang dapat timbul yaitu ibu dapat mengalami nyeri selama pengambilan darah dan pada bekas tempat pengambilan contoh darah bisa terjadi bengkak kebiruan. Hal-hal yang akan kami lakukan jika terjadi efek samping tersebut pada ibu yaitu kami akan melakukan bebat tekan pada bekas tempat pengambilan contoh darah dan menyediakan salep thrombofop apabila lengan ibu mengalami bengkak kebiruan setelah dilakukan pengambilan darah.

Perlu diketahui bahwa ibu mempunyai hak untuk menolak ikut dalam penelitian ini. Demikian pula bila terjadi hal-hal yang tidak memungkinkan ibu untuk terus ikut dalam penelitian ini, atau ibu merasa tidak bersedia lagi, maka ibu berhak mengundurkan diri. Tetapi kesediaan ibu akan memberikan manfaat yang sangat besar. Kami akan sangat menghargai keikutsertaan dan kepedulian ibu terhadap pengembangan ilmu kedokteran ini.

Bila ibu merasa masih ada hal yang belum jelas atau belum dimengerti dengan baik saat ini ataupun saat penelitian ini berjalan, maka ibu dapat menanyakan atau meminta penjelasan pada saya: dr. Anggrainy D.Kouwagam (Tlp: 08124205045, Flexi 0411-5759855).

Data penelitian ini akan dikumpulkan dan disimpan tanpa menyebutkan nama ibu dalam arsip tertulis atau elektronik (komputer) yang tidak bisa dilihat oleh orang lain selain peneliti atau tim Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Unhas. Kami akan meminta izin pula untuk menggunakan data ibu secara anonim bila diperlukan kemudian hari.

Jika ibu bersedia untuk berpartisipasi, diharapkan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesediaan ibu meluangkan waktu untuk mengikuti penelitian ini dan kerjasama yang baik, kami mengucapkan terima kasih.

Identitas Peneliti:

Nama : dr. Anggrainy D.Kouwagam

Alamat : Jl. Jenderal Sudirman 62

Telepon : 08124205045 / 04115759855

## Lampiran 2

### SURAT PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :

Umur :

Alamat :

Pekerjaan :

Dengan sesungguhnya saya menyatakan bahwa setelah mendapat penjelasan dan menyadari manfaat penelitian yang berjudul **“Efek Kemoterapi Kombinasi Paclitaxel-Cisplatin terhadap Kadar AMH Ovarium pada Penderita Karsinoma Serviks”** maka saya setuju untuk diikutsertakan dalam penelitian ini dan memberikan keterangan yang sebenarnya.

Saya menyetujui proses yang dilakukan dalam penelitian ini yaitu pengambilan contoh darah saya sebanyak 4x, yaitu 1x sebelum saya menjalani kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin, 1x sesudah saya menjalani kemoterapi seri I, 1x sesudah kemoterapi seri II dan 1x sesudah kemoterapi seri III, masing-masing dengan jarak waktu minimal 4 minggu.

Saya mengetahui bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut dan mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan. Saya juga berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang akan dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti. Demikian juga biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan akibat penelitian ini, akan dibiayai oleh peneliti.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dipergunakan sebagaimana mestinya.



	NAMA	TGL/BLN/THN	TANDA TANGAN
Klien	.....	.....	.....
Saksi 1	.....	.....	.....
Saksi 2	.....	.....	.....

Tempat memperoleh tambahan informasi:

Nama : dr. Anggrainy D.Kouwagam  
 Alamat : Jl. Jenderal Sudirman 62  
 Telepon : 08124205045 / 04115759855

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



9. Riwayat penyakit dalam keluarga : .....

#### IV. DATA KLINIS PEMERIKSAAN PASIEN

- 1 Ukuran massa tumor (cm): ..... X ..... X .....
2. Permukaan serviks : 1. Rata 2. Berbenjol 3. Campuran
- 3 Erosi serviks : 1. Ya 2. Tidak
4. Ulkus serviks : 1. Ya 2. Tidak
5. Perlengketan : 1. Sedikit 2. Hebat 3. Tidak ada
6. Asites : 1. Ada ( .....cc) 2. Tidak ada
7. Pembesaran kelenjar limfe : 1. Ada 2. Tidak ada
8. Tumor permukaan peritoneum : 1. Ada 2. Tidak ada
9. Tumor organ lain : 1. Hepar 2. Diafragma 3. Omentum  
4. Vesica Urinaria 5. Usus 6. Uterus  
7. Tuba 8. Organ lain
11. Stadium : 1. I 2. II 3. III 4. IV

#### V. PEMERIKSAAN LABORATORIUM

1. Hb : ..... gr%
2. LED : ..... mm/jam
3. Albumin : .....
4. Globulin : .....
5. Ureum : .....
6. Kreatinin : .....
7. SGOT : .....
8. SGPT : .....
9. Glukosa darah : 1. Sewaktu ..... mg/dl 2. Puasa .....mg/dl
10. Clotting Time (CT) : ..... menit .....detik
11. Bledding Time (BT) : ..... menit ..... detik
12. Trombosit : ..... /mm<sup>3</sup>
13. Hasil PA : .....
14. Thorak Foto : .....
15. USG : .....
16. BNO-IVP : .....
17. CT-Scan : .....
- 18.Kadar AMH : .....