

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometrioma ovarium adalah kista yang terbentuk ketika jaringan endometrium tumbuh pada epitel ovarium, lalu berdarah dan membentuk hematoma yang dikelilingi oleh parenkim ovarium. Endometrioma juga dikenal sebagai “kista coklat” karena berisi darah lama yang tampak sebagai cairan kental seperti sirup berwarna coklat (Brosens et al., 1994). Endometrioma merupakan salah satu bentuk dari endometriosis. Endometriosis didefinisikan sebagai adanya glandula dan stroma endometrium yang tumbuh di luar cavum uteri. Endometriosis ditemukan pada 10-15% wanita usia subur (WUS) (Parasar et al., 2017) dan 70% wanita dengan nyeri pelvis kronis (Carter, 1994). Endometrioma ovarium terjadi pada 17-44% wanita dengan endometriosis (Redwine, 1999; Vercellini et al., 2003). Meskipun hubungan kausal antara endometriosis dan infertilitas belum terbukti, subfertilitas merupakan gejala presentasi pada 30-50% pasien endometriosis. Cadangan ovarium menurun pada wanita dengan endometrioma, dibandingkan wanita sehat atau kista ovarium jinak lainnya (Leone Roberti Maggiore et al., 2015).



Hormon Anti-Mullerian (AMH) adalah hormon glikoprotein dengan molekul 140 kDa yang dihubungkan oleh rantai disulfida. AMH termasuk dalam kelompok transforming growth factor (TGF)- β dengan gen

yang terletak pada kromosom 19p13.3. AMH diproduksi oleh sel-sel granulosa dari folikel yang tidak bertumbuh, yaitu primer, sekunder, praantral, dan antral dini. AMH berikatan dengan reseptornya (AMHR) yang diekspresikan pada beberapa organ target, seperti duktus Mullerian, sel Sertoli dan Leydig pada testis, dan sel granulosa ovarium. Perempuan dilahirkan dengan jumlah folikel primordial tetap, yang berada pada kondisi dorman dari meiosis II hingga pubertas. Kuantitas dan kualitas dari folikel primordial ini yang membentuk cadangan ovarium (Bhattacharya & Keating, 2011). AMH berperan dalam konservasi cadangan ovarium dengan inhibisi perekrutan folikel primordial sehingga mencegah penurunan cadangan folikel dan menurunkan sensitivitas folikel primordial terhadap FSH (KalichPhilosoph et al., 2013). AMH digunakan pada praktik sehari-hari sebagai penanda biokimiawi dari cadangan ovarium (van Rooij, 2002). AMH dapat memprediksi keadaan cadangan ovarium dan pertumbuhan dari folikel. Kedua hal ini merupakan penilaian keadaan ovarium yang sangat penting perannya dalam fertilitas. AMH umumnya digunakan sebagai penanda fertilitas primer, khususnya pada keadaan atau penyakit yang memengaruhi cadangan ovarium seperti sindroma ovarian polikistik. (Dewailly & Laven, 2019)

Penurunan kadar AMH ditemukan lebih cepat pada wanita dengan endometrioma dibandingkan wanita sehat dan wanita dengan kista ovarium

nya (Muzii et al., 2018). Endometrioma mempengaruhi cadangan melalui mekanisme: (1) proses inflamasi kronis akibat kadar masif



dari reactive oxygen species (ROS) yang ditemukan dalam ovarium dan (2) gangguan sirkulasi korteks ovarium akibat kompresi oleh kista menyebabkan kerusakan folikel. ROS dalam ovarium terbentuk akibat degradasi eritrosit oleh makrofag aktif yang melepaskan faktor pro-oksidan dan proinflamasi. Kedua mekanisme ini menyebabkan kerusakan dan disfungsi folikel sehingga kualitas dan kuantitas folikel (cadangan ovarium) menurun. Hal ini menyebabkan penurunan kadar AMH serum yang diproduksi oleh sel granulosa folikel ovarium (Iwase et al., 2015; Kovačević et al., 2018). Semakin besar ukuran kista endometrioma, semakin besar pula kerusakan pada ovarium.

Korelasi antara kadar AMH dan volume endometrioma belum diketahui dengan pasti karena hasil studi yang bertentangan. Studi oleh Suardi et al. menemukan korelasi negatif antara kadar AMH dan volume endometrioma ovarium, namun tidak signifikan secara statistik ($r=-0,332$; $p=0,066$). Volume ovarium yang lebih besar dapat dikaitkan dengan peningkatan dari faktor-faktor yang bersifat toksik yang dihasilkan oleh endometrioma, selain itu kista dengan ukuran lebih besar umumnya akan menyebabkan peregangan mekanis yang lebih besar sehingga mengganggu jaringan di sekitarnya. Kerusakan yang diakibatkan oleh hal ini akan menyebabkan kerusakan folikel dan cadangan ovarium, yang selanjutnya akan tampak sebagai penurunan dari kadar AMH serum. Studi



menemukan kadar AMH secara signifikan lebih rendah pada k endometrioma dibandingkan kontrol, tetapi tidak dipengaruhi oleh

lateralitasnya (Suardi et al., 2021). Sebuah studi lain membandingkan kadar AMH yang diuji 1 bulan pra-pembedahan pada kelompok endometrioma ovarium dengan kontrol. Studi tersebut menemukan kadar AMH tidak berbeda secara signifikan antara kedua kelompok dan kadar AMH serum secara signifikan berkorelasi positif dengan volume kista endometrioma ovarium ($r^2=0,23$; IK 95%: 0,007-0,1; $p=0,02$) (Marcellin et al., 2019).

Selain itu, sebuah meta-analisis juga menunjukkan kadar AMH pascaoperasi dipengaruhi oleh bilateralitas dari endometrioma (apakah endometrioma terjadi unilateral atau bilateral), tetapi tidak pada kadar AMH praoperasi. Meta-analisis tersebut melibatkan 783 perempuan (489 unilateral dan 294 bilateral) dan menemukan tidak ada perbedaan signifikan kadar AMH pra-operasi antara kedua kelompok. Sebaliknya, kadar AMH secara signifikan lebih rendah pada kelompok bilateral daripada unilateral pada periode awal (1 minggu – 1 bulan), menengah (6 minggu – 6 bulan), dan akhir (9-12 bulan) pasca operasi, dengan masing-masing perbedaan rerata 0,78 ng/mL (IK 95%: 0,41–1,15), 0,59 ng/mL (IK 95%: 0,14–1,04) dan 1,08 ng/mL (IK 95%: 0,63-0,52) (Younis et al., 2019).

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari hubungan antara kadar AMH serum dengan ukuran endometrioma ovarium.

1.2 Rumusan Masalah



apa hubungan antara kadar AMH serum dengan ukuran dan tingkat endometrioma ovarium?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar AMH serum dengan ukuran dan bilateralitas endometrioma ovarium

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar AMH serum pada penderita endometrioma ovarium
- b. Mengetahui hubungan antara kadar AMH serum dengan ukuran endometrioma ovarium
- c. Mengetahui hubungan antara kadar AMH serum dengan Bilateralitas endometrioma ovarium

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat akademik

- a. Memberikan informasi dan data ilmiah tentang hubungan antara kadar hormon anti-Mullerian serum dengan ukuran endometrioma ovarium
- b. Menambah pengetahuan bagi peneliti dan menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya yang mempelajari hubungan antara kadar hormon anti-Mullerian serum dengan ukuran dan bilateralitas endometrioma ovarium

2. Manfaat aplikatif



eriksaam kadar AMH serum dapat digunakan untuk evaluasi tingkat rahan dan progresi penyakit dari endometrioma ovarium serta

penanda atau prediktor dari infertilitas, di mana semakin besar ukuran endometrioma, maka semakin rendah kadar AMH.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Endometrioma Ovarium

Endometrioma adalah lesi kistik yang berasal dari proses penyakit endometriosis. Endometriosis adalah proses penyakit ginekologi yang umum, dependen estrogen, bersifat inflamatorik, dimana jaringan endometrium normal secara abnormal terdapat di luar rongga uterus. Endometrioma ovarium merupakan salah satu fenotipe klasik endometriosis, dengan endometriosis peritoneum superfisial dan endometriosis infiltrasi dalam merupakan tipe yang lain. Ketiganya berhubungan dengan pembentukan adhesi dan gangguan pada proses fisiologis normal. Endometrioma paling sering ditemukan di ovarium. Endometrioma terisi dengan cairan endometrium berwarna coklat tua dan kadang-kadang disebut sebagai "kista coklat." Kehadiran endometrioma menunjukkan stadium endometriosis yang lebih parah. Endometrioma dapat menyebabkan nyeri panggul kronis dan infertilitas, dan seringkali memerlukan pembedahan untuk tatalaksana. (Hoyle & Puckett, 2022; Rehmer et al., 2019)



2.2 Epidemiologi Endometrioma Ovarium

Epidemiologi endometriosis mencerminkan endometrioma, dan semakin banyak bukti menunjukkan bahwa ada faktor genetik, fenotipik, dan gaya hidup, serta paparan lingkungan yang berkontribusi terhadap etiologi endometriosis. Perkiraan prevalensi endometriosis pada populasi umum adalah sekitar 10%, dengan studi skala besar menunjukkan di antara wanita subur prevalensi 0,5% sampai 5% dan di antara wanita tidak subur 25% sampai 40%. Telah dilaporkan bahwa wanita tidak subur tidak hanya 6 sampai 8 kali lebih mungkin dibandingkan wanita subur untuk mengalami endometriosis tetapi juga lebih mungkin untuk memiliki penyakit stadium lanjut. Satu kelompok di mana prevalensinya tinggi secara tidak proporsional adalah remaja, di mana hingga 50% remaja dengan dismenore atau nyeri panggul yang sulit diatasi ditemukan memiliki endometriosis. Namun, semakin dini timbulnya gejala, semakin lama penundaan dalam mencapai diagnosis. (Ozkan et al., 2008; Rehmer et al., 2019) Di Indonesia prevalensi endometriosis secara umum belum diketahui secara pasti karena belum ada studi epidemiologi yang dilakukan. (Ariviani et al., 2021)

Data yang ada terbatas ketika melihat secara khusus pada prevalensi endometrioma. Namun diperkirakan 17-44% wanita dengan endometriosis mengalami endometrioma, dan 28% dari wanita tersebut

mengalami endometrioma bilateral. Pada populasi spesifik fertilitas, sekitar 17% dari wanita ini ditemukan memiliki



endometrioma. Endometrioma lebih sering unilateral, dengan predisposisi pada sisi kiri. Ketika endometrioma sisi kanan atau penyakit bilateral ditemukan, akan dikaitkan dengan penyakit yang lebih ekstensif dan insiden yang lebih tinggi dari obliterasi kantong rektouterin. (Hoyle & Puckett, 2022; Ulukus et al., 2012)

2.3 Etiopatogenesis Endometrioma Ovarium

Ketika membahas etiopatogenesis endometrioma, perlu menyebutkan etiologi endometriosis, karena ini adalah kondisi awal terjadinya endometrioma. Teori tertua dan paling banyak diterima untuk perkembangan endometriosis adalah menstruasi retrograde. Teori ini menunjukkan bahwa endometriosis berkembang dari jaringan endometrium yang berjalan secara retrograde melalui saluran tuba dan masuk ke panggul selama siklus menstruasi alami. Jaringan ini kemudian menyebar dan di area yang berbeda, menciptakan lesi endometriosis. Beberapa dari lesi ini dapat menyebar ke ovarium dan menyebabkan endometrioma. Teori menstruasi retrograde ini kemungkinan merupakan faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan endometriosis. Namun, komunitas medis merasa bahwa perkembangan endometriosis bersifat multifaktorial. Teori lain yang telah dikemukakan antara lain teori metaplasia. Teori ini menunjukkan bahwa



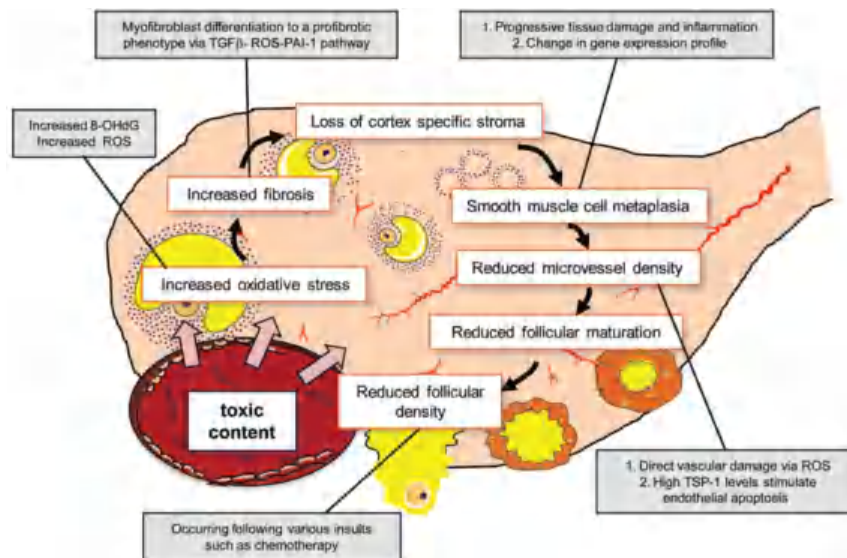
di ekstrauterin mengalami metaplasia dan berdiferensiasi menjadi jaringan endometrium. Teori lain yang menonjol adalah teori diseminasi,

yaitu sel-sel endometrium yang viabel menyebar secara hematogen dan limfatik. Tidak ada satu teori pun yang terbukti sepenuhnya, dan kemungkinan besar kombinasi dari teori-teori tersebut di atas dapat terjadi. (Hoyle & Puckett, 2022; Sanchez, Viganò, et al., 2014)

Proses endometrioma terjadi dengan respon hormonal dari jaringan endometrium ektopik di ovarium. Jaringan ini merespons perubahan hormonal dari siklus menstruasi dengan cara yang sama seperti yang dilakukan endometrium intrauterin. Jaringan ini akan menjadi proliferaif, sekretori, dan mengelupas seperti halnya jika berada di dalam uterus. Dengan fluktuasi ini muncul berbagai sitokin dan molekul prostaglandin. Sitokin dan prostaglandin adalah molekul sinyal untuk menciptakan respon inflamasi, dan dengan demikian menghasilkan peradangan di area implantasi endometriotik. Respon inflamasi ini kemudian mendasari produksi vaskularisasi baru dan pembentukan jaringan fibrosa baru. Efek bola salju ini kemudian menciptakan perlengketan dan rasa sakit yang umumnya terkait dengan proses penyakit ini. Masalah-masalah ini juga menyebabkan komplikasi utama penyakit ini, seperti infertilitas dan nyeri panggul kronis. Pasien dengan endometrioma memiliki keadaan penyakit yang lebih parah, dan oleh karena itu biasanya mengalami gejala pada skala yang lebih signifikan dibandingkan dengan stadium satu atau dua endometriosis. (Hoyle & Puckett, 2022; Sanchez, Viganò,

2014)





Gambar 1 Efek merugikan yang terjadi pada jaringan ovarium yang sehat di sekitar endometrioma.. 8-OHdG, 8-hidroksideoksiguanosin; PAI-I, *Plasminogen Activator Inhibitor-I*; ROS, *Reactive Oxygen Species*; TGF, *Transforming Growth Factor*; TSP-1, trombospondin-1. (Sanchez, Viganò, et al., 2014)

2.4 Diagnosis Endometrioma Ovarium

Standar emas untuk diagnosis endometriosis, termasuk endometrioma, adalah inspeksi visual dengan laparoskopi, lebih baik disertai dengan konfirmasi histologis. Untuk memastikan adanya endometriosis dalam jaringan, biopsi harus mengandung kelenjar dan stroma endometrium. (Hoyle & Puckett, 2022; Hsu et al., 2010)

Secara umum, pasien dengan gejala endometriosis seringkali a nulipara usia reproduksi dengan keluhan utama menstruasi berat nyeri. Menstruasi sering berlangsung lebih lama dari tujuh hari.



Pasien mungkin mengeluh nyeri panggul kronis, nyeri saat berhubungan seksual, atau buang air besar. Periode menstruasi biasanya teratur, meskipun mungkin siklus menstruasi lebih pendek (kurang dari 27 hari). Onset nyeri biasanya 2-3 hari sebelum onset menstruasi, dan nyeri biasanya mulai hilang beberapa hari setelah menstruasi dimulai. (Hoyle & Puckett, 2022)

Endometrioma dapat menyebabkan nyeri yang berat. Nyeri biasanya terisolasi pada sisi lesi. Namun, tergantung pada luasnya dan lateralitas lesinya, pasien mungkin mengalami nyeri bilateral atau menyeluruh. Jika endometrioma ovarium pecah, cairan endometrium dapat tumpah ke seluruh abdomen dan menyebabkan nyeri dan inflamasi yang signifikan. Pasien-pasien endometrioma sering datang dengan kasus akut abdomen. (Hoyle & Puckett, 2022)

Endometrioma, biasanya memiliki temuan minimal pada pemeriksaan fisik, jika cukup besar, endometrioma dapat dirasakan pada pemeriksaan bimanual. Dapat ditemukan nyeri panggul menyeluruh atau nyeri tekan pada daerah yang terlibat. Namun, pemeriksaan ini sensitif terhadap waktu pemeriksaan sehubungan dengan siklus menstruasi pasien. Pasien akan sering merasa lebih sakit jika pemeriksaan dilakukan tepat sebelum awal menstruasi dibandingkan jika dilakukan tepat setelah menstruasi selesai. (Hoyle & Puckett, 2022)



Endometrioma sering dapat divisualisasikan pada pencitraan. In, endometrioma tampak mirip dengan lesi kistik lainnya pada

pencitraan radiologi. Ketika menggunakan pencitraan, USG transvaginal biasanya dilakukan untuk pasien endometrioma untuk menentukan apakah ada penyebab nyeri panggul yang dapat divisualisasikan. USG seringkali menjadi pemeriksaan dimana endometrioma ditemukan. Endometrioma biasanya muncul sebagai kista sederhana. Namun, mereka juga dapat tampak sebagai kista multi lokus atau lesi kistik padat. Penampilan khas dari lesi ini pada ultrasound menunjukkan gema homogen tingkat rendah, atau digambarkan sebagai tampilan groundglass. (Hoyle & Puckett, 2022; Hsu et al., 2010)

MRI sebenarnya telah terbukti memiliki sensitivitas yang lebih tinggi untuk mendeteksi massa panggul daripada ultrasonografi. Namun, karena biaya MRI, manfaatnya tidak melebihi beban keuangan, dan dengan demikian USG lebih umum digunakan. Seperti USG, MRI terbatas dalam mendeteksi endometriosis panggul difus, dan mungkin hanya bermanfaat untuk menemukan endometrioma. CT scan memaparkan pasien pada radiasi dan CT panggul tidak memvisualisasikan organ panggul dengan baik. Oleh karena itu, CT scan bukanlah modalitas pencitraan yang ideal pada pasien ini. Tidak ada penanda serum yang ditemukan untuk mendiagnosis endometriosis dengan sensitivitas dan spesifisitas yang memadai. (Hoyle & Puckett, 2022; Hsu et al., 2010)



tandar emas untuk diagnosis endometriosis adalah melalui
 oskopi. Fakta bahwa pencitraan dan studi laboratorium memiliki

manfaat yang terbatas dalam diagnosis endometriosis, visualisasi langsung melalui pembedahan adalah standar emas. Lesi yang divisualisasikan kemudian dapat dibiopsi dan dievaluasi oleh patologis untuk temuan kelenjar dan stroma endometrium. Laparoskopi merupakan prosedur penting pada pasien dengan endometriosis, karena meskipun bersifat diagnostik, tetapi juga dapat bersifat terapeutik, terutama pada kasus dengan endometrioma. (Hoyle & Puckett, 2022; Hsu et al., 2010)

2.5 Tatalaksana Endometrioma Ovarium

Manajemen bedah adalah terapi yang paling efektif untuk endometrioma. Kandidat untuk terapi bedah termasuk pasien dengan kista simptomatik, yang berukuran besar atau membesar dengan cepat; kekhawatiran akan keganasan atau keinginan untuk diagnosis patologis; dan jika endometrioma akan menghalangi akses folikel ovarium untuk pengambilan oosit selama siklus fertilisasi in vitro. Ada banyak metode manajemen bedah endometrioma yang dilaporkan dalam literatur dengan berbagai tingkat resolusi gejala dan risiko kekambuhan. Kistektomi endometrioma ovarium telah menjadi terapi lini pertama selama bertahun-tahun karena memberikan resolusi nyeri yang baik, mengurangi tingkat kekambuhan, dan dianggap menguntungkan dalam

asi in vitro. (Rehmer et al., 2019)



Semakin banyak bukti menunjukkan manfaat, atau setidaknya tidak membahayakan, dalam manajemen ekspektan untuk pasien tanpa gejala dengan endometrioma kecil dan stabil. Penatalaksanaan non bedah seringkali sangat efektif dan tepat sebagai lini pertama. Endometrioma kecil (<3–4 cm) atau endometrioma berulang dapat dikelola secara non bedah dengan pengawasan untuk mengetahui stabilitas lesi. Strategi ini menghindari operasi berulang yang dapat merusak kapasitas fungsional dan reproduksi dari ovarium. Strategi manajemen non bedah endometrioma melibatkan 2 prinsip, yaitu pencegahan dan supresi. (Rehmer et al., 2019)

Lini pertama untuk supresi medis setelah eksisi endometrioma harus berupa kontrasepsi oral kombinasi atau progestin (baik oral, parenteral, atau implan), idealnya dilanjutkan secara teratur dan jangka panjang untuk mencegah kekambuhan dan pembedahan lebih lanjut hingga konsepsi diinginkan. Tidak ada terapi medis yang efektif mengobati endometrioma yang telah ada. Kontrasepsi oral kombinasi menjadi terapi medis yang paling banyak digunakan untuk endometrioma. Popularitas kontrasepsi oral kombinasi disebabkan oleh biaya rendah, profil efek samping yang rendah, manfaat nonkontrasepsi dan kontrasepsi, dan kemampuan untuk digunakan dalam jangka panjang. Meskipun kontrasepsi oral kombinasi tidak menyebabkan regresi lengkap dari lesi,

apa penelitian telah menunjukkan pengurangan volume endometrioma saat mengalami supresi hormonal. (Rehmer et al., 2019)



2.6 Definisi Hormon Anti Mullerian

AMH adalah glikoprotein dimer dan anggota dari famili TGF- β yang mendapatkan namanya dari perannya selama diferensiasi jenis kelamin pria dengan menginduksi regresi duktus mullerian. AMH sebagian besar dikenal karena perannya dalam diferensiasi seksual pria. Hingga saat ini, AMH telah berkembang menjadi faktor dengan beragam aplikasi klinis, terutama berdasarkan kemampuannya untuk mewakili jumlah folikel antral dan pra-antral yang ada di ovarium. (Dewailly et al., 2014; Moolhuijsen & Visser, 2020)

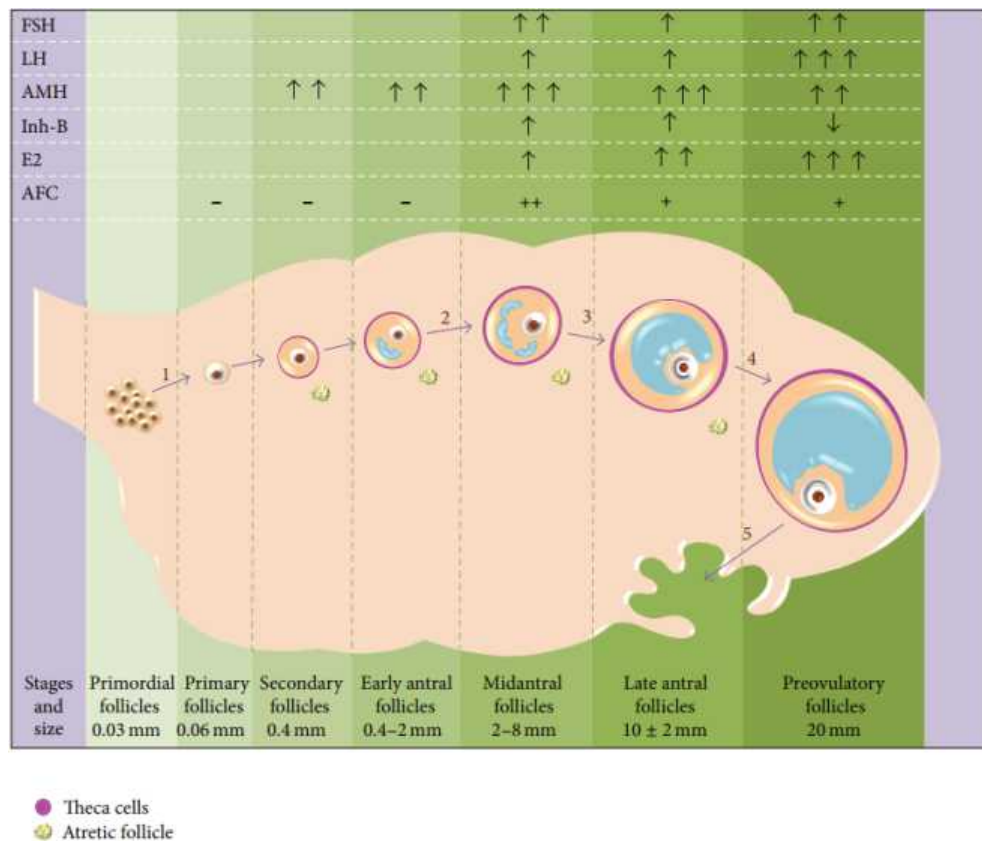
2.7 Fisiologi Hormon Anti Mullerian

Perempuan dilahirkan dengan jumlah folikel primordial yang tetap, beristirahat dalam keadaan meiosis II yang tidak aktif sampai pubertas, sampai memasuki tahap perkembangan yang berbeda. Kuantitas dan kualitas folikel primordial menggambarkan cadangan ovarium. Meskipun folikel primordial yang tidak aktif ini tidak mengeluarkan AMH; namun, segera setelah mereka direkrut untuk perkembangan berikutnya, ekspresi untuk sekresi AMH ditemukan. Imunohistokimia mengungkapkan bahwa folikel preantral dan antral kecil berukuran 2 hingga 8 mm mengekspresikan jumlah AMH tertinggi sehingga dijadikan penanda paling awal pertumbuhan folikel ovarium. Setelah folikel-folikel ini memasuki tahap perkembangan yang matang pada FSH (ukuran 8 sampai 10 mm), ekspresi ini dikatakan



hilang. AMH memiliki peran potensial dalam konservasi cadangan ovarium; AMH melakukannya melalui tindakan ganda. Pertama, menghambat perekrutan awal folikel untuk pertumbuhan dengan mencegah beberapa faktor pertumbuhan stimulator untuk perekrutan seperti ligan KIT dan faktor pertumbuhan fibroblas dasar. Kedua, sejak pubertas, AMH mengurangi sensitivitas folikel primordial terhadap FSH, sehingga mengurangi kesempatan mereka untuk melakukan rekrutmen siklik. Setelah folikel mencapai ukuran sekitar 8 mm dan dipilih untuk mendominasi, produksi AMH menurun dengan cepat. Ini mendukung peran AMH sebagai pengatur utama perekrutan awal dan siklus folikel dengan mempertahankan ambang batas sensitivitas FSH (Gambar 2). (Jamil et al., 2016)





Gambar 2 Representasi skematis dari lonjakan hormonal di fase folikular siklus ovarium. 1: rekrutmen awal; 2: rekrutmen siklik; 3: seleksi; 4: dominasi; 5: ovulasi. (-) tidak/buruk divisualisasikan; (+) divisualisasikan dengan baik. AMH disekresikan oleh semua folikel yang sedang tumbuh tetapi kadar serumnya hanya mencerminkan sekresi dari folikel yang terletak dekat dengan dasar vaskular. Ini memiliki efek penghambatan pada langkah 1 dan 2, sehingga mempertahankan kolam ovarium. Penekanannya adalah pada produksi AMH pada tahap awal perkembangan folikel dibandingkan dengan semua hormon lain yang dilepaskan pada

selanjutnya. (Jamil et al., 2016)



2.8 Tingkat hormon anti mullerian serum pada populasi umum

Kadar serum AMH berkorelasi negatif dengan usia pada wanita dewasa. Namun, penelitian yang bertujuan untuk mengembangkan data normatif untuk AMH juga menunjukkan bahwa korelasi ini tergantung pada kategori usia yang dianalisis. Sejak lahir dan seterusnya, tingkat AMH meningkat menjadi stabil pada usia sekitar 25 tahun. Sampai usia sekitar 16 tahun, kadar AMH jelas berkorelasi positif dengan usia. Korelasi positif ini mungkin mencerminkan peningkatan rekrutmen folikel primordial yang diamati sejak lahir hingga kira-kira usia 14 tahun. Dari usia 25 tahun dan seterusnya, tingkat AMH mulai menurun ke tingkat yang tidak terdeteksi saat menopause, dan hanya dari usia ini dan seterusnya, korelasi negatif antara tingkat AMH dan usia dapat diamati. Pola lintas usia ini tampak konsisten di antara berbagai etnis. Kadar serum untuk wanita subur berkisar dari 1,0 ng/ml hingga 4,0 ng/ml; di bawah 1,0 ng/ml dianggap rendah dan menunjukkan penurunan cadangan ovarium. (Moolhuijsen & Visser, 2020; Patel & Zafar Gondal, 2022)

2.9 Faktor yang memengaruhi hormon anti mullerian serum

Untuk menginterpretasikan kadar AMH serum dengan benar, pengetahuan tentang faktor-faktor yang mempengaruhi kadar AMH sangat penting. Mayoritas wanita usia reproduksi menggunakan jenis kontrasepsi hormonal, namun efek penggunaan kontrasepsi hormonal



yang dilaporkan pada tingkat serum AMH saling bertentangan. Sebuah tinjauan sistematis oleh Amer et al, menyimpulkan bahwa kadar serum AMH pada wanita dengan ovulasi normal menurun ketika kontrasepsi hormonal digunakan setidaknya selama satu tahun, dan efek ini di sebagian besar penelitian reversibel setelah penghentian penggunaan kontrasepsi hormonal. (Amer et al., 2020) Beberapa penelitian telah mengidentifikasi IMT secara negatif mempengaruhi tingkat AMH. (Ding et al., 2017; Merhi et al., 2013; Moslehi et al., 2018) Namun demikian, mekanisme yang tepat masih perlu ditemukan. Vitamin D juga semakin dikenal berkorelasi secara positif memengaruhi kadar AMH. Vitamin D mencegah apoptosis sel granulosa daripada secara langsung mengatur ekspresi AMH. (Merhi et al., 2014; Xu et al., 2018)

2.10 Aplikasi klinis hormon anti mullerian

AMH berfungsi sebagai penanda cadangan ovarium. AMH dapat digunakan untuk menentukan usia saat menopause dan insufisiensi ovarium. Mengukur cadangan ovarium memprediksi peluang kehamilan pada wanita, yang penting bagi pasangan dengan infertilitas. Selain itu, pemeriksaan AMH berguna dalam memantau potensi kesuburan wanita dengan kanker dengan mengukur kadar serum sebelum dan sesudah perawatan untuk menilai efek kemoterapi pada ovarium. Serum AMH,



disekresikan oleh sel granulosa ovarium, dapat digunakan untuk iagnosis tumor sel granulosa ovarium, memantau kemanjuran

pembedahan, dan menilai kekambuhan. Pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik, AMH dua sampai tiga kali lipat lebih tinggi daripada wanita dengan ovulasi normal. AMH berkorelasi dengan jumlah folikel preantral dan antral kecil. Pasien dengan PCOS memiliki jumlah folikel antral kecil yang lebih banyak, menghasilkan peningkatan produksi AMH. Pasien yang menggunakan kontrasepsi oral mengalami penurunan jumlah folikel antral kecil dan, oleh karena itu, tingkat AMH yang lebih rendah. (Patel & Zafar Gondal, 2022)

2.11 Hubungan Endometrioma Terhadap Hormon Anti Mullerian

Terdapat bukti literatur untuk mendukung hipotesis penurunan cadangan ovarium dengan adanya endometrioma. Benaglia dkk. menunjukkan bahwa ovarium dengan endometrioma yang tidak dioperasi berovulasi secara signifikan lebih jarang daripada ovarium sehat kontralateral. (Benaglia et al., 2009) Kitajima dkk. menunjukkan bahwa kepadatan folikel berkurang secara signifikan di korteks dari ovarium dengan endometrioma yang tidak diobati dibandingkan dengan ovarium kontralateral tanpa kista. (Kitajima et al., 2011) Temuan ini dapat menunjukkan kerusakan pada cadangan ovarium oleh adanya endometrioma ovarium, yang dapat berdampak negatif pada jaringan ovarium di sekitarnya. (Muzii et al., 2018) Dalam studi oleh Kitajima dkk.,

dikumpulkan di area ovarium lebih dari 1 cm dari endometrioma, korteks ovarium yang tampak normal secara makroskopik. Oleh



karena itu, efek merusak dari keberadaan endometrioma terlihat jelas pada jarak yang signifikan dari dinding kista endometrioma. (Kitajima et al., 2011, 2014) Sejumlah besar faktor yang berpotensi toksik terhadap jaringan ovarium dan folikel yang sedang tumbuh, seperti spesies oksigen reaktif, besi bebas, enzim proteolitik, terdapat dalam konsentrasi tinggi dalam cairan endometrioma. (Sanchez, Viganò, et al., 2014) Faktor-faktor ini dapat menembus jaringan di sekitar kista, sehingga menyebabkan fibrosis, metaplasia otot polos, dan akibatnya pengurangan stroma spesifik korteks dan kehilangan folikel. (Sanchez, Papaleo, et al., 2014)

Jika keberadaan endometrioma dikaitkan dengan beberapa kerusakan pada jaringan ovarium, dapat dihipotesakan bahwa penanda cadangan ovarium, seperti AMH, mungkin lebih rendah pada pasien dengan endometrioma. Dalam tinjauan sistematis oleh Muzii dkk., dilaporkan penurunan kadar AMH yang signifikan pada pasien dengan endometrioma ovarium, dibandingkan dengan pasien kontrol tanpa endometrioma, baik pasien dengan kista ovarium nonendometriotik, atau wanita tanpa patologi ovarium. Karena penurunan kadar AMH pada pasien dengan endometrioma signifikan dibandingkan dengan pasien dengan kista ovarium lainnya, penurunan ini tampaknya tidak disebabkan oleh peregangan sederhana jaringan ovarium di sekitarnya

atau adanya kista. (Muzii et al., 2018)



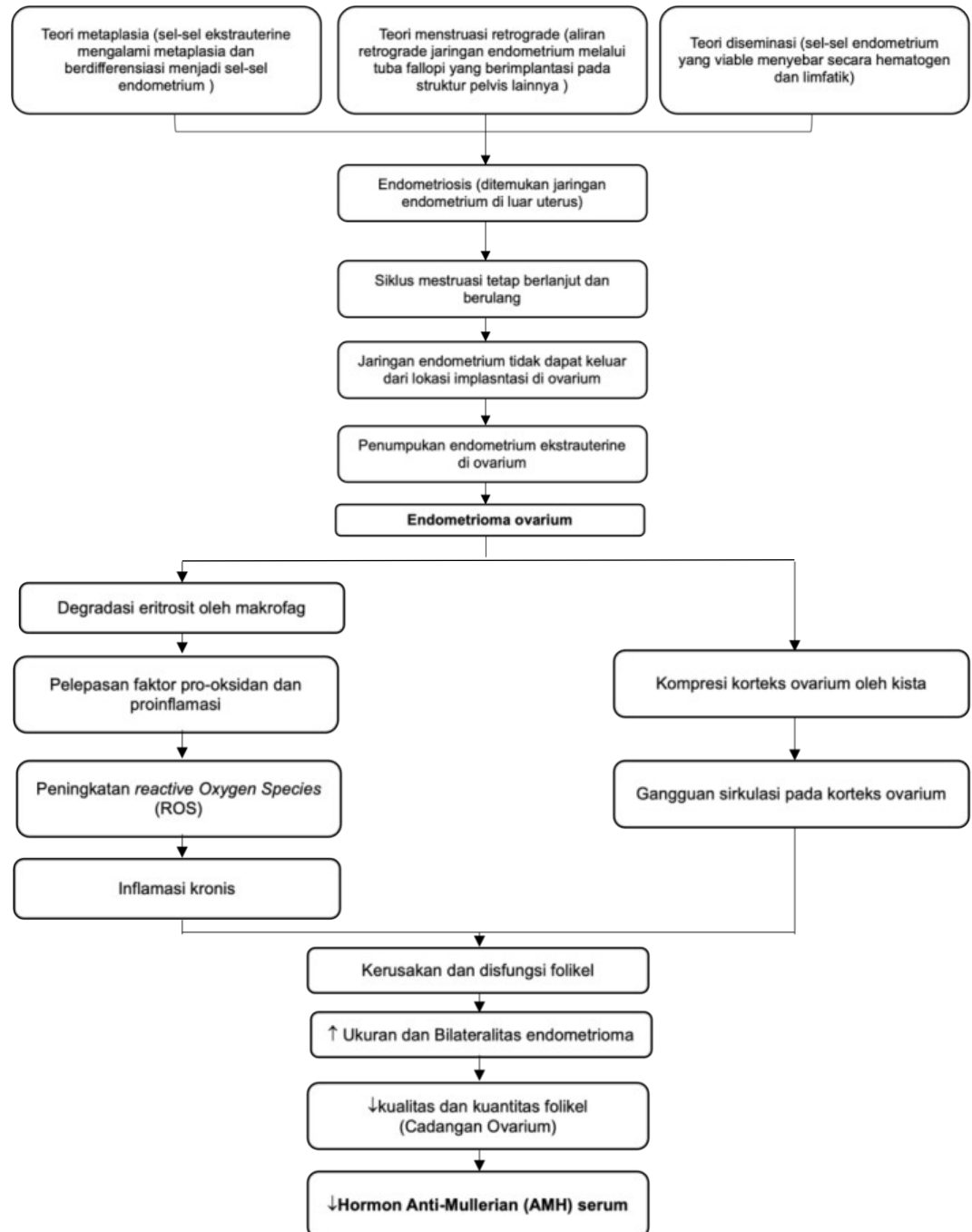
Kista yang lebih besar dapat dikaitkan dengan tingkat AMH yang lebih rendah. Mengenai kemungkinan pengaruh ukuran kista pada fungsi ovarium, Ferrero dkk. melaporkan penurunan respon terhadap superovulasi untuk fertilisasi in vitro pada ovarium dengan endometrioma lebih besar dari 5 cm dibandingkan dengan ovarium sehat kontralateral, oleh karena itu mengkonfirmasi hipotesis bahwa kista yang lebih besar dapat dikaitkan dengan kerusakan yang lebih parah pada cadangan ovarium. (Ferrero et al., 2017) Selain itu dapat juga dikaitkan bahwa tingkat AMH mungkin lebih rendah dalam kasus kista bilateral dibandingkan dengan yang monolateral. Meskipun terkait dengan fungsi ovarium pascaoperasi, kerusakan cadangan ovarium telah dilaporkan lebih parah pada kasus bilateral, dinyatakan sebagai risiko yang lebih tinggi dari insufisiensi ovarium prematur setelah operasi untuk endometrioma bilateral. (Busacca et al., 2006)

2.12 Hipotesis penelitian

1. Semakin besar ukuran tumor endometrioma ovarium maka semakin rendah kadar hormon anti mulerian pada serum.
2. Pada tumor endometrioma bilateral, kadar hormon anti mulerian pada serum ditemukan lebih rendah.



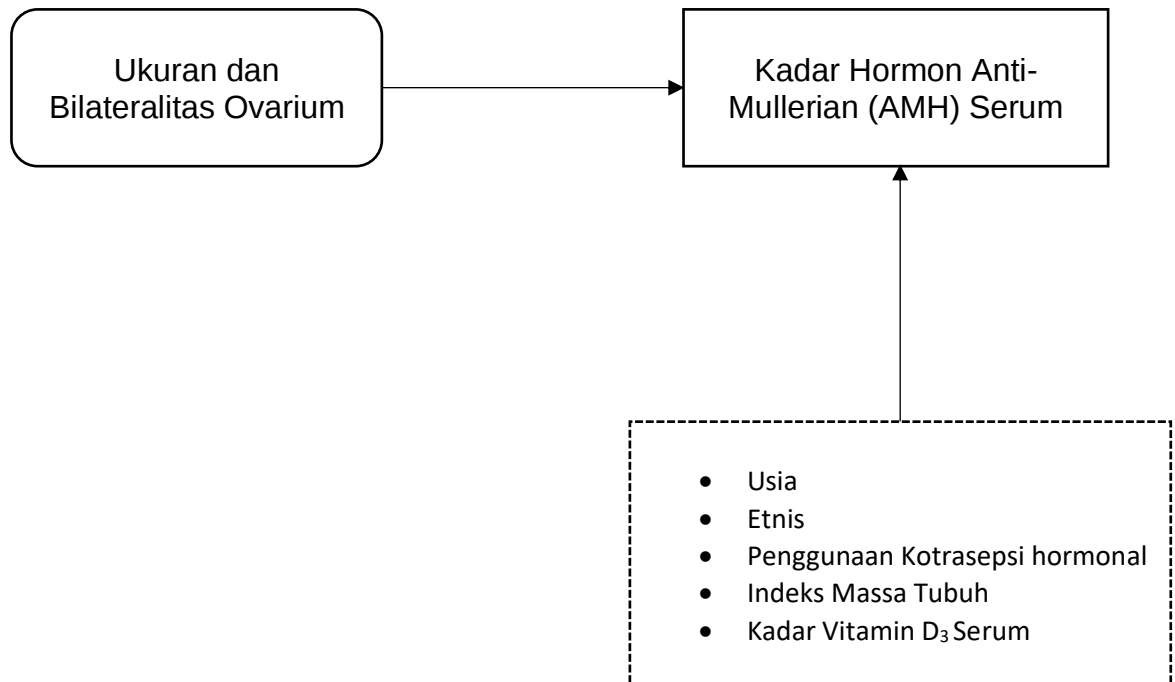
2.13 Kerangka Teori



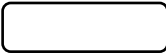
Gambar 3 Kerangka Teori



2.14 Kerangka Konsep



Keterangan

-  : Variabel Independen (Bebas)
 : Variabel Dependen (Terikat)
 : Variabel Perancu

Gambar 4 Kerangka Konsep



2.15 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
AMH serum	Kadar hormone anti Mullerian pada serum dari subjek penelitian	AMH ELISA	• Rendah : Kadar AMH <1 ng/mL • Normal : Kadar AMH 1-4 ng/mL	Kategorik
Ukuran	Ukuran dari endometrioma yang didapatkan dari pemeriksaan USG abdominal	USG	Dinyatakan dalam cm ²	Numerik
Bilateralitas	Lokasi dari endometrioma yang ditemukan dari pemeriksaan USG, apakah pada salah satu sisi atau keduanya	USG	• Unilateral • Bilateral	Kategorik
Paritas	Jumlah anak yang di lahirkan oleh seorang wanita	Kuisisioner	• Nulipara • Primipara • multipara	Kategotik



Index Massa Tubuh (IMT)	Berat bada ideal dengan menilai Berat badan dan tinggi badan Dilakukan dengan membagi berat badan seseorang dalam satuan kilogram dengan tinggi badan dalam satuan meter kuadrat	Timbangan dan alat ukur tinggi badan	• Normal • Overweight • Obesitas	Kategorik
Usia	Pengukuran masa hidup samoe sejak lahir hingga saat pengambilan sampel	Kuisisioner		Numerik
Usia Menarche	Permulaan menstruasi wanita pada masa pubertas	Kuisisioner		Numerik

