

PRESERVASI FERTILITAS PADA PENDERITA KANKER*

Heru Pradjatmo¹

ABSTRACT

Background: Young women who survive from cancer as candidates to face reproductive problems associated with cytotoxic cancer therapy. Side effects that alter the quality of life becomes unacceptable. Advances in reproductive medicine enables previously infertile women can obtain offspring.

Objective: To recognize the effort that can be done to prevent adverse effects on fertility patients due to cancer therapy

Method: Literature study

Result and Discussion: In general, women age 40 years or less with cancer who received chemotherapy to be likely ovarian function will cease. Studies show that many technique performed before chemotherapy allows women to have babies would be greater. Women prior to treat chemotherapy should be consulted to physicians in the field of reproductive and endocrinology for fertility preservation methods to deal with oncologist who take care the patient. All methods that can be performed should be included in counseling and all counseling and treatment including possible complications should be documented and recorded.

Keywords : infertility, chemotherapy, adverse effect, preservation

ABSTRAK

Latar Belakang: Perempuan muda yang *survive* dari penyakit kanker menjadi kandidat menghadapi masalah reproduksi berkaitan dengan terapi kanker yang bersifat sitotoksik. Sehingga efek samping yang merubah kualitas kehidupan menjadi tidak dapat diterima. Kemajuan dalam kedokteran reproduksi memungkinkan wanita yang sebelumnya infertil akibat pengobatan penyakit kanker sekarang dapat memperoleh keturunan.

Tujuan: Untuk memahami upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya efek samping terhadap fertilitas penderita akibat terapi kanker.

Metode: Studi literatur

Hasil dan Pembahasan: Secara umum perempuan penderita kanker sampai umur 40 tahun yang mendapat kemoterapi kemungkinan dapat berhenti fungsi ovariumnya. Studi menunjukkan bahwa beberapa teknik yang dilakukan sebelum kemoterapi memungkinkan wanita memperoleh keturunan lebih besar. Seharusnya sebelum terapi dikonsulkan ke dokter dibidang reproduksi untuk metode preservasi fertilitas dengan kesepakatan ahli onkologi yang menangani. Semua metode yang dapat dilakukan harus dimasukkan dalam konseling. Semua konseling dan pengobatan termasuk komplikasi yang mungkin terjadi seharusnya di dokumentasikan dan dicatat.

Kata Kunci: infertilitas, khemoterapi, efek samping, preservasi

¹ Bagian Obstetika & Ginekologi Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

* Dipresentasikan pada seminar *in vitro maturation (IVM) in vitro fertilization and laparoscopic surgery*, Yogyakarta, 8-9 November 2013

PENDAHULUAN

Akhir-akhir ini insiden kanker meningkat secara gradual sementara kematian karena penyakit keganasan menurun. Dari semua kanker pada wanita diperkirakan kenaikan insidensi meningkat 0,3% pertahun dari sejak tahun 1987 dan kematian turun untuk semua kanker 0,6 % pertahun dari sejak tahun 1992 sebagai hasil perkembangan berbagai cara terapi termasuk teknik operasi, radioterapi, kemoterapi multi agen dan transplantasi *hemopoitic stem cell*. Dengan makin bertambahnya penderita kanker yang *survive* setiap tahunnya, akan semakin banyak mereka yang menghadapi masalah efek samping jangka panjang dari pengobatannya terutama adalah berkaitan dengan sistem reproduksi mereka. Risiko kegagalan ovarium mungkin meningkat 9 kali pada wanita yang *survive* yang mendapat kemoterapi kombinasi berbasis cyclophosphamide.^{1,2} Wanita muda penderita kanker berisiko kehilangan fungsi fertilitasnya sebagai akibat terapi sitotoksik. Juga dilaporkan bahwa radiasi pada ovarium dosis lebih dari 6 Gy biasanya menghasilkan infertilitas permanen.³ Pada pasien anak dengan kanker kemampuan hidup 5 tahun akan meningkat dan pada beberapa macam kanker mencapai 70–80%.⁴ Anak-anak perempuan yang *survive* dari penyakit kanker adalah kandidat menderita masalah reproduksi yang berkaitan dengan terapi kanker seperti infertilitas dan atau kegagalan fungsi ovarium yang awal.⁵

Kegagalan fungsi ovarium setelah kemoterapi sudah lama diketahui sebagai hal yang tidak diharapkan, akan tetapi menjadi konsekuensi pengobatan yang mungkin untuk menyelamatkan kehidupan. Perhatian terhadap efek terapi onkostatik menyebabkan meningkatnya pasien yang mencari bantuan untuk mempertahankan kemungkinan tetap dapat mempunyai anak. Akhir-akhir ini efek samping yang merubah kualitas kehidupan menjadi tidak dapat diterima oleh penderita

karena berbagai alasan. Pertama karena angka kemampuan hidup sesudah kemoterapi telah meningkat, ini memunculkan pentingnya kualitas hidup pasca kemoterapi. Kedua kemajuan yang luar biasa dalam kedokteran reproduksi yang memungkinkan wanita yang sebelumnya infertil dapat memperoleh keturunan. Ketiga beberapa studi menunjukkan bahwa teknik yang dilakukan sebelum kemoterapi memungkinkan wanita memperoleh keturunan sesudah kemoterapi akan lebih besar.

Kemoterapi multi agen menjadi dasar terapi kanker modern saat ini. Ovarium sebagai tempat cadangan folikel yang tidak dapat diganti sangat sensitif terhadap kebanyakan obat sitotoksik. Hasil akhir kerusakan akibat kemoterapi dapat bervariasi yaitu kerusakan dari sel penghasil steroid dan atau oosit yang dapat menyebabkan amenorrhe, kematian folikel primordial sehingga terjadi kegagalan fungsi ovarium yang awal (*premature ovary failure/POF*).

Kebanyakan studi melakukan *follow up* jangka panjang untuk menentukan fungsi ovarium sesudah kemoterapi terutama dengan menstruasi sebagai marker pengganti. Sekalipun demikian menstruasi yang irreguler atau amenorhe sangat mungkin terjadi selama kemoterapi bahkan berakhir sampai beberapa periode setelah selesai kemoterapi. Banyak juga pasien kembali ke pola menstruasi seperti sebelum kemoterapi, akan tetapi wanita ini akan punya risiko tinggi terjadi menopause awal. Cadangan ovarium berkurang jika kadar FSH pada hari ketiga siklus menstruasi lebih dari 12 mIU/ml atau estradiol lebih dari 75 pg/ml, padahal kegagalan ovarium didiagnosis jika FSH didapat lebih dari 40 mIU/ml pada dua pengukuran tanpa melihat perdarahan menstruasi. Anti-Mullerian hormon (AMH) akhir-akhir ini diduga sebagai marker yang paling dipercaya untuk mengetahui cadangan ovarium.⁶

Beberapa pilihan cara untuk mempertahankan fungsi reproduksi yang dapat dilakukan, termasuk kriopreservasi oosit immatur, oosit matur dan embrio sesudah fertilisasi in vitro dan kriopreservasi jaringan korteks ovarium. Pada orang dewasa ada beberapa pilihan diatas, termasuk perlindungan hormonal dengan GnRH analog, kontrasepsi oral, prosedur operasi dengan melakukan ovariopeksi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Efek kemoterapi dan radioterapi pada ovarium

Ovarium mencapai maksimal isi folikel primordial dan oogonium pada umur 16 – 20 minggu kehamilan ketika itu jumlah folikel mendekati 6 -7 juta. Jumlahnya secara progresif menurun pada akhir kehamilan atau pada saat kelahiran mencapai separonya dan terus menurun sepanjang hidupnya, pada masa pubertas tinggal antara 250.000 – 1.500.000 dan sampai menopause tinggal sekitar 1.000 folikel. Menopause yang awal terjadi pada wanita dimana saat lahir jumlah folikelnya sedikit sedang menopause yang lambat terjadi pada wanita yang saat lahir jumlah folikelnya banyak. Pengobatan sitotoksik meningkatkan kecepatan hilangnya folikel dengan kerusakan ovarium yang bervariasi sesuai dengan umur penderita, banyaknya cadangan folikel dan jenis terapi tunggal atau kombinasi. Radioterapi dengan atau tanpa paparan langsung dalam panggul juga akan menurunkan jumlah folikel. Karena ovarium melakukan fungsi endokrin dan fungsi reproduksi, kerusakan mungkin menghasilkan beberapa masalah klinis termasuk amenore, menstruasi tak teratur, gangguan pertumbuhan tanda kelamin sekunder, infertilitas dan kegagalan ovarium awal.⁷

Beberapa pasien masih fertil sesudah terapi anti kanker, tetapi selama radiasi dan penggunaan beberapa kemoterapi yang bersifat mutagenik penderita yang *survive* ini perlu diperhatikan

juga mengenai efek potensial dari pengobatan terhadap kesehatan dari anak cucu mereka. Efek samping pada DNA oosit secara teoritis mengawali meningkatnya kejadian keguguran, *stillbirth*, malformasi kongenital, aneuploidy, penyakit yang terkait pada gen tunggal atau peningkatan risiko kanker pada keturunannya.⁸ Tetapi studi terakhir terhadap 4029 kehamilan tidak ada hubungan bermakna antara terapi kanker sebelumnya dengan kehamilan, walaupun risiko keguguran meningkat pada radiasi langsung pada panggul RR = 1,86 p= 0,14 dan radiasi dekat panggul RR=1,64, p=0,03.⁹

Protokol penanganan terus berkembang untuk meningkatkan *survival* dan mengurangi efek samping termasuk efek penurunan fungsi reproduksi. Saat ini dampak pengobatan kanker pada anak terhadap cadangan ovarium belum banyak diketahui. Terlebih lagi kerusakan gonad tidak terdeteksi sebelum pubertas, seperti diketahui axis hipotalamus-pituitaria-ovarium belum berfungsi. Setelah adolescen penentuan fungsi ovarium termasuk monitoring perkembangan pubertas dengan pemeriksaan sex steroid plasma dan pengukuran ukuran ovarium dengan USG. Akan tetapi hanya dengan melihat adanya aktifitas endokrin ovarium dan ovulasi tidak dapat mengindikasikan banyaknya cadangan ovarium. Semua marker biokimia dari aktifitas ovarium dan clomiphene *challenge* tes tidak dapat menentukan kemampuan lama fungsi ovarium yang rusak akibat terapi sitotoksik. Klasifikasi perkiraan risiko infertilitas berdasar jenis kanker dan hubungannya dengan terapi, kerusakan dapat diperkirakan dengan membedakan terapi risiko tinggi, risiko sedang atau risiko rendah. Menurut proporsi *survival* penderita yang menunjukkan kegagalan fertilitas. Risiko tertinggi atau lebih dari 80 % infertilitas dihubungkan dengan iradiasi tubuh menyeluruh, radiasi panggul, kemoterapi untuk transplantasi sumsum tulang dan terapi dengan obat golongan *alkylating*.¹⁰

Chemotherapy

Secara umum obat kemoterapi adalah sitotoksik terhadap ovarium dengan berbagai tingkatan toksisitas, tetapi lebih sering yang berisiko tinggi terjadi disfungsi gonad adalah agen alkylating (cyclophosphamide, busulfan, melphalan, chlorambucil, procarbazine, dacarbazine, isofosfamide, nitrogen mustards, and thiotepe). Ada juga obat kemoterapi yang risiko sedang menimbulkan gangguan gonad yaitu cisplatin, carboplatin dan doxorubicin. Sedangkan obat-obat lain seperti bleomycin, actinomycin-D, mercaptopurine, vincristine, 5-fluorouracil, dan methotrexate, mempunyai toksisitas risiko rendah terhadap ovarium. Cyclophosphamide adalah agen paling berbahaya untuk oosit dan sel granulosa, obat ini efeknya tergantung dosis dan sangat efektif menyebabkan kematian oosit dan penghambatan folikel. Kerusakan ovarium meningkat sebanding dengan dosis yang diberikan, misalnya dosis untuk mielo-ablasi obat alkylating akan menyebabkan kegagalan ovarium awal pada semua umur. Banyaknya destruksi folikel tergantung pada jenis pengobatan dan dosis yang diberikan, bahkan umur penderita sangat berpengaruh terhadap hasil akhir hilangnya fungsi endokrin dan fungsi reproduksi. Penderita yang lebih muda punya lebih banyak folikel dibanding wanita dewasa dan kerusakan ovarium juga lebih ringan dibanding wanita dewasa. Jumlah folikel yang banyak pada kortek ovarium memungkinkan pasien muda masih berfungsi reproduksinya sesudah kemoterapi lebih baik dari pada wanita yang lebih dewasa.¹¹

Radioterapi

Derajat kerusakan gonad akibat radiasi ionisasi tergantung dosis, luasnya daerah radiasi, cara pemberian dan umur pasien. Radioterapi mungkin menginduksi penekanan folikel primordial dengan akibat retardasi pubertas atau kegagalan fungsi ovarium awal (*Premature Ovarian Failure*).

Penekanan oosit sesudah radiasi proporsional dengan jumlah oosit sebelumnya sehingga terapi radiasi lebih berbahaya pada wanita tua dibanding anak dimana ovarium masih terdapat daerah kutub banyak folikel bahkan sesudah radiasi. Telah ditunjukkan bahwa POF terjadi dengan dosis 6 Gy pada wanita usia 40 tahun sedang pada masa kanak-kanak diperlukan dosis 10 – 20 Gy.¹²

Indikasi preservasi fertilitas

Ide dari kriopreservasi jaringan ovarium didasarkan penemuan bahwa korteks ovarium tempat folikel primordial lebih resisten terhadap trauma pembekuan dari pada oosit matur. Walaupun indikasi klinik untuk kriopreservasi korteks ovarium hampir sama dengan indikasi preservasi oosit, ada lebih sedikit batasan dalam melakukan teknik ini. Walaupun terbatasnya data keberhasilan angka kehamilannya, kriopreservasi korteks ovarium diaplikasikan lebih luas, secara teori kemungkinan fertilitas lebih besar dari pada preservasi oosit, karena jauh lebih banyak oosit tersimpan.

Indikasi kriopreservasi jaringan ovarium adalah;

- Tumor pada anak-anak: Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, Leukemia, Ewing's sarcoma, Neuroblastoma, Wilms' tumor, Pelvic osteosarcoma, Genital rhabdomyosarcoma
- Kanker payudara histologi subtipe duktal infiltratif stadium I–III
- Kanker serviks; karsinoma sel skuamosa, adeno/adenosquamous karcinoma
- Penyakit ovarium jinak; endometriosis, lesi jinak ovarium yang perlu operasi berulang.
- Pasien yang mendapat radiasi panggul
- Oophorektomi profilaksis; pembawa mutasi germline BRCA1 dan BRCA2
- Transplantasi hematopoietik stem sel

- Pasien yang mengalami operasi kanker ginekologi

Preservasi fertilitas memerlukan pendekatan berbagai cara tergantung pada umur penderita, jenis kanker yang diobati, kendala waktu, ada tidaknya pasangan, apakah ada keterlibatan ovarium. Prosedur yang berbeda diperlukan untuk masing-masing penderita berkaitan dengan manajemen infertilitas. Dokter harus menggunakan pendekatan yang komprehensif, memberikan konseling pada pasien mengenai prosedur preservasi fertilitasnya.

Rekomendasi secara umum

Semua wanita penderita kanker umur antara 14 - 40 tahun yang mendapat kemoterapi yang dapat menimbulkan kemungkinan berhentinya fungsi ovarium seharusnya dikonsulkan dokter dibidang kedokteran reproduksi dalam metode preservasi fertilitas dengan kesepakatan dengan ahli onkologi yang menangani. Semua metode yang dapat dilakukan harus dimasukkan dalam konseling. Semua konseling dan pengobatan termasuk komplikasi yang mungkin terjadi seharusnya di dokumentasikan dan dicatat. Melakukan teknik preservasi misalnya penundaan terapi sitotoksik harus tidak mempengaruhi efikasi regimen kemoterapinya.

Preservasi fertilitas pada pasien anak dengan autograf

Ide pencangkakan autolog dari ovarium manusia bukan masalah baru, pada tahun 1906 seorang ahli bedah melaporkan prosedurnya dengan jaringan ovarium yang segar. Baru pada tahun 1950 ketika krioprotektan ditemukan dengan tujuan membekukan ovarium dan menjaga fungsinya menjadi kenyataan,¹³ tetapi tidak ada kemajuan sampai tahun 1990 an ketika diketahui aplikasi klinis sangat potensial dalam bidang kedokteran reproduksi. Perhatian baru

muncul dalam penyimpanan beku ovarium dan pencangkakan kembali. Kemungkinan penyimpanan paling tidak bagian folikel dengan cara biopsi berulang dari korteks ovarium, simpan beku, dan pencangkakan sesudah pencairan pada subyek dipandang teknik ini bermanfaat bahkan untuk pasien anak. Kenyataannya tidak diperlukan adanya stimulasi hormon ovarium sebelum biopsi. Ini menunjukkan bahwa biopsi mungkin dilakukan segera setelah kanker didiagnosis yang membuat teknik ini menjadi pilihan yang baik bahkan untuk kanker yang sangat agresif yang perlu segera pengobatan sekalipun. Sangat beralasan melakukan simpan beku jaringan ovarium pada pasien anak hanya jika realita mereka punya kemungkinan kemampuan hidup yang panjang. Jika jadwal pengobatan berkaitan dengan risiko infertilitas lebih dari 50% dan jika terapi tidak akan secara bermakna mengganggu fungsi uterus, preservasi dapat dilakukan.¹⁰

Korteks ovarium pada anak yang kaya ratusan folikel primordial, folikel primer immatur yang *survive* dengan simpan beku lebih baik dari pada folikel matur yang sedang berkembang. Gosden yang dikutip Sönmezer dan Özkavukçu melakukan studi teknik pembekuan pada binatang, memastikan visibilitas simpan beku ovarium dan memperoleh hasil kehamilan sesudah mencairkan dan pencangkakan kembali.¹¹ Jaringan korteks ovarium diambil dengan laparoskopi dan dipotong menjadi strip 1 – 3 mm ketebalannya sampai seluas 1 cm² untuk menjamin penetrasi optimal krioprotektan. Oleh karena biasanya diperlukan anestesi umum maka biasanya tindakan dilaksanakan bersamaan dengan tindakan lain seperti aspirasi sungsum tulang atau pemasangan kateter vena sentral untuk kemoterapi. Fragmen jaringan ovarium segera diobservasi patolog untuk menentukan adanya folikel dan tidak adanya intiltrasi dari kanker. Hovatta menyebutkan metode standar untuk simpan beku jaringan ovarium manusia

yang disebut “*slow equilibrium freezing*” yang mana digunakan medium yang berisi albumin dan propanediol (PROH), dimethyl sulfoxide (DMSO) atau ethylene glycol (EG) digunakan sebagai krioprotektan kombinasi dengan sukrose.¹¹ Program otomatis digunakan kecepatan pendinginan yang lambat, fragmen jaringan akhirnya dimasukkan dalam kriovial dan dibenamkan dalam nitrogen cair yang dapat menyimpan bertahun-tahun.

Prosedur pencairan fragmen ovarium dilakukan dengan pemanasan cepat pada suhu kamar menggunakan larutan yang secara progresif menurunkan konsentrasi kadar sukrose. Evaluasi histologis untuk melihat survival folikel dilakukan yang kemudian jaringan digunakan lebih lanjut untuk ditranplantasikan kembali. Masalah utama dari bank ovarium adalah bagaimana mengembalikan fungsi ovarium dan fertilitas menggunakan cara pembekuan-pencairan jaringan ovarium dengan efektifitas yang tinggi dan risiko yang masih dapat diterima. Pilihan yang ideal adalah mencangkokkan kembali jaringan pada tempat ovarium semula (ortotopik). Gosden yang dikutip Sönmezer dan Özkavukçu melaporkan kehamilan alamiah sesudah ovulasi spontan cangkokan jaringan ovarium pada daerah ortotopik ovarium telah ditunjukkan pada binatang domba, yang mana histologis jaringan ovarium sama dengan manusia.¹¹ Pada manusia fungsi endokrin dan pertumbuhan folikel yang memuaskan pada cangkokan biopsi ovarium banyak dilaporkan walaupun aktifitas endokrin yang didapatkan terbatas sampai beberapa bulan saja.¹⁴ Donnez dikutip Sönmezer dan Özkavukçu melaporkan bayi lahir hidup yang dilahirkan sesudah transpalantasi ortotopik jaringan ovarium beku-cair.¹¹

Risiko autograf jaringan ovarium

Perhatian utama sehubungan dengan autograf jaringan ovarium adalah risiko menyebarkan

sel kanker metastase pada pasien yang telah berhasil diobati. Secara teoritis cryopreservasi jaringan ovarium dan autograf adalah prosedur yang paling cocok pada kasus yang risiko rendah untuk mikrometastasis ovarium. Kenyataannya risiko memindahkan kembali sel kanker kepada pasien tergantung pada jenis kanker untuk metastase ke ovarium. Diantara kanker pada anak, insiden rendah yaitu < 0,2 % metastase ke ovarium sudah didapatkan pada Wilm’s tumor, Ewing sarkoma, sarkoma osteogenik, kongenital rhabdomyosarkoma dan limfoma. Sebaliknya leukemia dan neuroblastoma risikonya > 11% transmisinya sehingga menjadi kontraindikasi untuk pencangkokan.¹⁵

Xenograf dan maturasi folikel in vitro (IVM)

Strategi alternatif pada autograf jaringan ovarium jika risiko transmisi kanker tinggi sedang menjadi obyek penelitian tetapi secara garis besar masih merupakan hipotesis. Xenograf adalah graft jaringan ovarium beku-cair pada binatang *host* untuk mendapatkan gamet manusia yang matur dalam organisme binatang mouse (tikus putih). Jadi binatang sebagai inkubator untuk maturasi folikel manusia,¹⁶ tetapi ini baru sampai tahap maturasi follikel, alternatif lain dengan invitro folikel maturasi yang merupakan alternatif yang baik terhadap autografting, Tetapi teknik masih sangat awal dan masih sedikit data diperoleh.

Preservasi ovarium dengan GnRH agonis

Efektivitas GnRH agonis (GnRHa) selama kemoterapi untuk mempertahankan fungsi ovarium pertama kali ditunjukkan pada tikus dan kera pada sekitar tahun 1980.^{17,18} Kemudian lebih 20 tahun terakhir banyak laporan hasil penggunaan GnRHa saat kemoterapi dibanding kemoterapi saja, kebanyakan memperoleh hasil positif. Mekanisme GnRHa melindungi ovarium selama kemoterapi masih diperdebatkan. Bebe-

rapa berpendapat bahwa GnRHa melindungi ovarium dengan menurunkan mekanisme umpan balik axis hipotalamus-pituitaria-ovarium (HPO) dan menginduksi menjadi stadium prepubertas. GnRH alamiah dikeluarkan secara pulsatil untuk menstimulasi pelepasan gonadotropin yang mengendalikan siklus ovarium. Pelepasan terus menerus GnRHa sintetis mengikat GnRH reseptor di pituitaria, awalnya menginduksi pelepasan gonadotropin yang sering dikenal sebagai *flare* respon. dengan kenaikan gonadotropin ini ovarium secara singkat terjadi hiperstimulasi, setelah *flare* reseptor GnRH pituitaria terjadi *down* regulasi dan pelepasan gonadotropin dihambat. Penghambatan siklus pituitaria-ovarium ini menghasilkan kadar estrogen seperti post menopause. Tetapi kondisi seperti pubertas prekoks sentral ini diperlukan dosis tinggi GnRHa untuk penekanan axis HPO total. Sehingga efek dari GnRHa pada pasien ini tergantung dosis, dengan leuprolide 7,5 mg setiap bulan menekan fungsi ovarium lebih efektif dibanding 3,75 mg setiap bulan atau 11,25 mg setiap 3 bulan.¹⁹

Pendapat lain menyebutkan bahwa mekanisme GnRHa melindungi ovarium melalui penurunan aliran darah ke ovarium yang menyebabkan penurunan kadar kemoterapi yang mencapai ovarium. Studi mengenai efek GnRHa pada aliran darah masih sedikit dan kontradiktif. Reinsch *et al* mencatat penurunan aliran darah uterus turun 21% sesudah 3 bulan mendapat 3,75 mg leuprolide, tetapi sayangnya aliran darah arteria ovarica tidak diperiksa.²⁰ Efek langsung dari GnRHa pada ovarium juga telah disebutkan, dimana reseptor GnRH juga diidentifikasi di *cell lines* kanker ovarium, epitel permukaan ovarium, folikel preovulasi, dan corpus luteum tetapi tidak didapat di folikel primordial atau antrum folikel. Hasil metaanalisis menyarankan memberikan terapi GnRHa pada wanita premenopausal yang masih memerlukan fertilitasnya dikemudian hari dimana mereka dipersiapkan untuk mendapat

kemoterapi, dari analisis pemberian terapi tambahan GnRHa meningkatkan kemungkinan mempertahankan fungsi ovarium dan dapat mempunyai anak 65–68 % lebih tinggi dibanding kemoterapi saja. Clowse *et al.* melakukan meta-analisis pada 9 artikel mendapatkan bahwa terapi tambahan dengan GnRHa selama kemoterapi dihubungkan dengan kenaikan pada kelompok wanita yang fungsi ovariumnya normal dan terjadi kehamilan sebanyak 68%. Hasil meta analisis rata-rata 40% wanita yang mendapat kemoterapi akan terjadi kegagalan fungsi ovarium.²⁰ Kejadian kegagalan fungsi ovarium umumnya tergantung pada jenis kemoterapinya, dosis kumulatif, dan umur pasien yang diterapi.^{16,17} Wanita < 40 tahun dengan stadium awal kanker payudara yang mendapat 6 – 12 siklus CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) terjadi amenorhe 54%, dan haid terjadi lagi pada 23% wanita. sedang wanita umur > 40 tahun diterapi yang sama amenorhe terjadi 96% selama terapi dan 92% haid tidak terjadi lagi. Pada wanita yang lebih tua jenis dan dosis kumulatif menentukan risiko kegagalan fungsi ovarium, misalnya penderita yang mendapat CMF 6 bulan oral CMF 68% amenorrhoe, wanita yang mendapat AC (adriamycin dan cyclophosphamide) selama 12 minggu 34% amenore.²¹

KESIMPULAN DAN SARAN

Insiden kanker meningkat secara gradual sementara kematian karena penyakit keganasan menurun. Efek samping yang merubah kualitas kehidupan menjadi tidak dapat diterima oleh penderita karena angka kemampuan hidup sesudah kemoterapi telah meningkat. Anak-anak perempuan, wanita muda yang *survive* dari penyakit kanker kandidat menderita masalah reproduksi yang berkaitan dengan terapi kanker yang bersifat sitotoksik. Banyak metode untuk preservasi fertilitas dikembangkan. Tergantung kondisi dan tujuan preservasinya. Semua metode

yang dapat dilakukan harus dimasukkan dalam konseling termasuk komplikasi yang mungkin terjadi seharusnya di dokumentasikan dan dicatat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, Holmes GF, Holmes FF, Latourette HB, Meigs JW. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:788-93.
2. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001;27:535-44
3. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;827:927-43.
4. Gatta G, Capocaccia R, Coleman RP, Reis LA, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2002;95:1767-72.
5. Lutchman Singh L, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update*. 2005;11:69-89
6. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008;90:737-43.
7. Muller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis. *Horm Res*. 2003;59 (Suppl 1):12-20.
8. Arnon J, Meirow D, Lewis-Roness H, Ornoy A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Hum Reprod Update*. 2001;7:394-403.
9. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, Pendergrass TW, Robison LL. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(4):1070-80.
10. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet*. 2005;6:209-18
11. Sönmezer, M, Özkavukçu, S. Fertility preservation in females with malignant disease-1: causes, clinical needs and indications. *Turk J Hematol* 2009; 26: 106-13
12. Sklar C. Growth and endocrine disturbance after bone marrow transplantation in childhood. *Acta Paediatr Suppl*. 1995;411:57-61
13. Morris RT. A case of heteroplastic ovarian grafting followed by pregnancy and the delivery of a living child. *Med Rec*. 1906;69:697-98.
14. Callejo J, Salvador C, Miralles A, Vilaseca S, Laila JM, Balasch J. Long-term ovarian function evaluation after autografting by implantation with fresh and frozen-thawed human ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4489-94.
15. Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update*. 2001;7:526-34.
16. Laml T, Schulz-Lobmeyr I, Obruca A, Huber J, Hartmann B. Premature ovarian failure: Etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14:292-302
17. Hensly M, Reichman B. Fertility and pregnancy after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;28:121-28.
18. Bokser L, Szende B, Schally AV. Protective effects of D-Trp6-luteinising hormone-releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats. *Br J Cancer* 1990;61:861-65
19. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, Wintergerst K, Chi C, Klein KO, Neely EK. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1862-67.
20. Clowse M E B, Behera M A, Anders C K, Copland S, Coffman C J, Leppert P C, Bastian L A. Ovarian Preservation by GnRH Agonists during chemotherapy: A Meta-Analysis. *J. Womes's Health* 2009, 18(3): 311 - 19.
21. Cobleigh M. Amenorrhea following adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:158.