

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia adalah salah satu negara tropis yang sepanjang tahun disinari matahari. Letak Indonesia di bumi ini berada di wilayah 6° LU (Lintang Utara) – $11^{\circ}08'$ LS (Lintang Selatan) dan 95° BT (Bujur Timur) – 141° BT, negara yang kaya sinar matahari sepanjang tahun. Seharusnya orang-orang yang tinggal di dekat ekuator yang terpapar sinar matahari tanpa pelindung sinar matahari mempunyai konsentrasi 25(OH)D di atas 30ng/mL. (Betty Yosephine, et al, 2014)

Produksi vitamin D endogen memerlukan paparan kulit terhadap radiasi sinar UVB (Ultra Violet B), yang bisa didapat sepanjang tahun di negara tropis. (Betty Yosephine, et al. 2014) Vitamin D adalah salah satu hormon steroid yang mengatur keseimbangan kalsium, metabolisme tulang dan fungsi fisiologis lainnya. (Yingyu Ma, et al. 2010) Akan tetapi, ketinggian, musim, penuaan, penggunaan krim tabir surya dan pigmentasi kulit memengaruhi produksi vitamin D3 oleh kulit. Melalui makanan, vitamin D bisa didapatkan dalam produk susu yang sudah difortifikasi, margarin, lemak ikan, jamur, kuning telur dan minyak hati ikan. (CDC. Fat Soluble Vitamin and Micronutrients: Vitamin D)

Calcitriol, bentuk aktif vitamin, menunjukkan potensi dalam meningkatkan aktifitas antitumor dari berbagai agen sitotoksik. (Yingyu Ma, et al. 2010) Penelitian eksperimental preklinik menunjukkan bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ merangsang diferensiasi dan apoptosis dan menghambat proliferasi sel dan angiogenesis dalam sel kanker payudara. Dalam sel manusia yang diambil dari

jaringan payudara normal dan dalam sel kanker payudara, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dan agonis VDR (*Vitamin D Receptor*) lainnya menginterferensi siklus sel, diferensiasi, apoptosis, tergantung pada autofagi, jenis sel, lingkungan sel dan aktifitas pensinyalan sel. (Miriam de LaPuente-Yagije, et al. 2018)

Kanker Payudara adalah jenis kanker yang sering pada wanita di negara berkembang ataupun negara maju. Diperkirakan bahwa 508.000 wanita meninggal tahun 2011 karena kanker payudara. (WHO. Cancer. Breast Cancer : prevention and control) Menurut estimasi data GLOBOCAN 2018, di Asia Tenggara terdapat insidens 38,1 dari 100.000 wanita dengan angka kematian 14,1 di setiap 100.000 wanita. (Freddie Bray, et al. 2018) Angka kejadian di Indonesia untuk perempuan yang tertinggi adalah kanker payudara yaitu sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk (Hari Kanker Sedunia 2019 www.depkes.go.id) Sementara menurut data kementerian kesehatan RI tahun 2013, estimasi jumlah penderita kanker payudara terbesar di Propinsi Jawa Timur, Jawa Tengah, dan Jawa Barat. (Pusat Data dan Informasi. Situasi Penyakit Kanker)

Kanker payudara banyak ditemukan pada stadium lanjut. Kejadian keterlambatan penderita kanker payudara dalam pemeriksaan pertama kali ke pelayanan kesehatan di Indonesia mencapai lebih dari 80% sehingga ditemukan dalam kondisi lanjut. (Gusti ayu, et al. 2016). Kanker Payudara berhubungan dengan respon jaringan payudara terhadap hormon ovarium, walaupun tidak terlibat dalam perubahan keganasan, tetapi dapat merangsang proliferasi sel kanker payudara yang ER (*Estrogen Receptor*) positif. (Paduch R, et al. 2005)

Tamoxifen (TAM) adalah antiestrogen nonsteroid, yang diklasifikasikan dalam generasi pertama *selective estrogen receptor modulators* (SERMs), yang telah digunakan secara luas dalam terapi hormonal adjuvan pada kanker payudara. Mekanisme kerja TAM kompleks dan tergantung dari jaringan target. Pada sel kanker payudara yang ER positif, TAM bekerja menghambat reseptor estrogen ini. TAM juga menggunakan sejumlah efek independen ER seperti menghambat aktifitas protein kinase C, *lipid peroxidation*, dan modulasi *channel* membran sel. TAM memiliki efek *antiangiogenic*. Lebih lagi, TAM dapat mempengaruhi produksi sejumlah sitokin, termasuk *insulin like growth factor* (IGF), *transforming growth factor β* (TGF- β), IL-6 yang tidak terlibat dalam neovaskularisasi tetapi berhubungan dengan pengaturan proliferasi sel. (Paduch R, et al. 2005)

Tamoxifen secara kolektif dikenal sebagai *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM). Tamoxifen efektif pada pasien kanker payudara dengan ER-positif dan dalam pengaturan adjuvan (Manna and Holz, 2016). Tamoxifen memberikan efek antagonis pada jaringan payudara, memiliki efek pencegahan perkembangan kanker payudara dan efek sitotoksik pada sel kanker payudara. (Egeland, et al. 2015)

Saat ini sekitar 40% pasien kanker payudara mengalami rekurensi, dan sebagian besar meninggal karena hal ini. Kanker payudara masih menjadi penyebab kematian karena kanker tertinggi pada wanita. Resiko rekurensi tertinggi pada tahun kedua dan ketiga dan kemudian menurun, walaupun tidak pernah menjadi nol. Sepuluh sampai 20% rekurensi adalah rekurensi lokoregional yang terisolasi, sementara 60%-70% adalah metastasis jauh, yang bisa di satu

struktur anatomi ataupun di beberapa organ. Insidens dan lokasi tumor yang rekuren tergantung pada stadium awal tumor, terapi sebelumnya, sifat biologis tumor, dan sensitivitas dari diagnostik. (Bernd Gerber et al, 2010)

Penelitian yang dilakukan shao *et al*, tahun 2012 menemukan bahwa kadar serum 25(OH)D pada saat diagnosis terbukti menjadi prediktor signifikan dalam menentukan tingkat rekurensi, *disease free interval* dan *overall survival* pada pasien kanker payudara.

Banyak penelitian menunjukkan hubungan antara vitamin D yang adekuat, kadar sirkulasi vitamin D dengan penurunan insidensi keganasan payudara. Kadar vitamin D 40-60 ng/mL dapat mencegah tiga perempat kematian karena kanker payudara dan kolon di Kanada dan Amerika Serikat. Grading tumor yang lebih tinggi memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah. Kanker payudara tipe luminal memiliki kadar vitamin D serum yang lebih tinggi, sehingga memiliki prognosis yang lebih baik. Hal ini berpengaruh secara signifikan untuk perkembangan tumor dan rekurensi pada kanker payudara. (Arunkumar K, et al. 2018)

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, timbul rumusan masalah apakah ada hubungan antara kadar vitamin D serum dengan rekurensi pada pasien wanita premenopause yang menderita kanker payudara lanjut lokal hormonal dependen yang mendapat terapi tamoxifen.