

PERANAN RETINOID, KALSIMUM, DAN VITAMIN D UNTUK PENCEGAHAN KANKER PAYUDARA

¹I Gusti Agung Indra Adi Kusuma, ²Ida Ayu Ika Wahyuniari

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

ABSTRAK

Kanker payudara adalah sel tumor ganas yang menyerang bagian sel payudara. Radikal bebas yang berlebih dalam tubuh dapat menyebabkan proses pembentukan kanker payudara. Antioksidan merupakan zat yang dibutuhkan oleh tubuh untuk menangkap radikal bebas. Dengan mengkonsumsi antioksidan secukupnya dapat mengurangi risiko terjadinya kanker. Retinoid, kalsium, dan Vitamin D merupakan salah satu antioksidan yang dapat mencegah kanker payudara.

Kata Kunci :Retinoid, Kalsium, Vitamin D,Kankerpayudara

ROLE OF RETINOID, CALSIUM, AND VITAMIN D IN BREAST CANCER PREVENTION

ABSTRACT

Breast cancer is a malignant tumor cells that attack the cells of the breast. The excess free radicals in the body can lead to the process of the formation of breast cancer. Antioxidants are substances that are needed by the body to arrest radicals. By consuming antioxidants to taste can reduce the risk of the occurrence of cancer. Retinoid, calcium, and vitamin D is one of the antioxidant that can prevent breast cancer

Keywords :Retinoid, Calcium, Vitamin D, Breast Cancer

PENDAHULUAN

Penyakit kanker pada umumnya menjadi penyebab kematian nomor dua di negara barat dan di negara berkembang, sedangkan penyebab kematian tertinggi oleh kanker adalah kanker paru kemudian disusul oleh kanker payudara.^{1,2} Kanker adalah suatu penyakit genetik, yang berasal dari sel tubuh sendiri yang mengalami transformasi sehingga bentuk, sifat, dan ketikanya berubah. Sel kanker tumbuh menjadi autonom, liar, tidak terkendali, dan lepas dari koordinasi pertumbuhan normal.^{1,2}

Pada tingkat genetik terdapat 4 gen yang ikut terlibat dalam perubahan perilaku tersebut antara lain onkogen, *tumor suppressor gene*, gen repair DNA dan gen apoptosis. Pada tingkat sistem imun, *immune surveillance* merupakan sistem yang dilumpuhkan oleh sel kanker sehingga sel kanker berkembang menjadi massa tumor dan mampu bermetastatis. Perubahan perilaku sel kanker terjadi akibat perubahan mutasi dan perubahan epigenetik (non mutasi). Perilaku onkogen akan berpengaruh terhadap perilaku sel dalam proses differensiasi dan proliferasi. Sel kanker merupakan sel yang mengalami gangguan diferensiasi dan secara terus menerus melakukan proliferasi sehingga organ yang dibentuk tidak mengikuti aturan fisiologis.^{1,2}

Sel kanker merupakan *self cell* yang memiliki berbagai macam sifat dan perilaku diantaranya: heterogenitas, tumbuh autonom, mendesak dan merusak sekitarnya, dapat bergerak sendiri (amoeboid), tidak mengenal koordinasi, tidak menjalankan fungsi yang normal, tumbuh tanpa batas (immortal) dan kemampuan metastatis baik bersifat lokal, regional maupun metastatis jauh. Sel kanker dapat

melakukan metastatis, artinya berada dan tumbuh di tempat lain yang tidak berhubungan secara langsung dengan tempat sel kanker.^{1,3}

Perkembangan kanker terdiri dari banyak proses yaitu inisiasi, promosi, dan progressi. Apabila sel kanker berhasil melewati 3 tahap tersebut, maka dapat terjadi metastasis. Karena sebagian besar kanker yang sudah mengalami metastasis ini tidak dapat disembuhkan, maka usaha yang paling efektif untuk pencegahan kanker adalah dengan cara memblok atau menghentikan jalur ketiga proses diatas. Hal ini disebut dengan *chemoprevention*. Konsep *chemoprevention* adalah untuk mengontrol kanker dengan cara memperlambat dan mencegah perkembangan kanker. Salah satu cara *chemopreventive* yang dapat dilakukan adalah dengan menggunakan antioksidan. Ada beberapa antioksidan yang bisa dipakai diantaranya retinoid, kalsium, vitamin D.^{1,3}

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit kanker tertua pada manusia dimana sudah ditemukan kasus kanker payudara sejak jaman sebelum Masehi. Angka insiden kanker payudara pada wanita sangatlah tinggi dan merupakan pembunuh nomor satu pada wanita saat ini.¹ Pada makalah ini akan dibahas secara mendalam mengenai peranan retinoid, kalsium, vitamin D sebagai antioksidant dan efektivitasnya dalam mengurangi insiden kanker, terutama kanker payudara.

KANKER PAYUDARA

Kanker payudara adalah sel tumor ganas yang menyerang bagian sel payudara. Umumnya kanker payudara diderita oleh perempuan tapi laki-laki pun dapat terkena kanker ini walaupun dengan persentase yang lebih kecil. Beberapa

penyebab kanker payudara adalah genetik, usia, makanan berlemak, gaya hidup, obesitas, dan pengaruh hormonal.^{1,2}

Pada fase awal, kanker payudara tidak menunjukkan gejala atau presimptomatik. Apabila sudah mencapai tahap tertentu maka akan timbul gejala-gejala atau tanda-tanda kanker payudara secara umum meliputi adanya pembengkakan atau massa pada payudara yang sakit bila disentuh, adanya massa pada ketiak (*lymph nodes*), rasa sakit pada puting susu, keluar darah dan nanah dari puting susu, tekstur payudara lebih halus dan terjadi perubahan warna payudara, puting payudara menjadi bersisik.³

ANTIOKSIDAN

Antioksidan merupakan zat yang dibutuhkan oleh tubuh untuk menangkap radikal bebas. Terdapat dua cara dalam mendapatkan antioksidan, yakni dari luar tubuh (eksogen) dengan cara melalui makanan dan minuman yang mengandung vitamin C, E, atau betakaroten, dan antioksidan juga bisa didapat dari dalam tubuh (endogen), yakni dengan enzim superoksida dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH Px), peroxidase, dan katalase yang diproduksi oleh tubuh sebagai antioksidan.⁵

Dalam jumlah tertentu, radikal bebas dibutuhkan oleh tubuh untuk membantu sel darah putih atau leukosit menghancurkan kuman yang masuk ke dalam tubuh. Namun terkadang, radikal bebas dalam tubuh yang terlalu banyak dapat merusak tubuh. Jika jumlah radikal bebas lebih banyak daripada antioksidan alamiah, maka saat itulah tubuh memerlukan tambahan antioksidan dari luar yaitu dari makanan dan minuman tertentu, atau dari suplemen. Kelebihan kadar radikal

bebas itu sendiri bersumber dari hal-hal yang kita temukan dalam aktivitas kita sehari-hari, mulai dari pakaian yang kita kenakan, beberapa jenis logam tertentu (seperti besi), asap rokok, polusi udara, obat-obat tertentu, racun, highly processed foods dan bahan tambahan makanan, paparan sinar ultraviolet, serta radiasi.⁵

ANTIOKSIDAN PENCEGAH KANKER PAYUDARA

Kanker payudara adalah penyakit yang sangat berbahaya dan merupakan pembunuh kedua setelah kanker paru pada wanita Amerika. Banyak faktor yang berhubungan dengan risiko kanker payudara seperti, alat reproduksi (laktasi), siklus menstruasi (usia saat pertama menstruasi dan usia saat menopause), dan berbagai faktor *artropometrik* seperti penggunaan estrogen luar, level hormon *endogen*, riwayat keluarga dengan kanker payudara, riwayat penyakit payudara sebelumnya, radiasi ion, dan konsumsi alkohol.⁵

Beberapa antioksidan yang telah diteliti dan terbukti dapat mencegah kanker payudara diantaranya kalsium, vitamin D, dan retinoid⁵.

Kalsium dan vitamin D

Salah satu *antikarsinogenik* yang dapat dikonsumsi untuk mengurangi risiko kanker payudara adalah kalsium dan vitamin D. Sumber kalsium didapat dari sayur-sayuran hijau, ikan, telur, yogurt, keju, dan roti. Sumber vitamin D didapat dari yogurt, keju, susu, ikan sarden, telur, bayam, dan sereal.⁵

Penelitian yang dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa kalsium dapat menurunkan proliferasi atau pembelahan sel payudara yang terkena kanker dengan cara mengatur konsentrasi kalsium intraselular. Kalsium intraselular memegang

peranan penting dalam mengatur fungsi sel, seperti untuk transmisi saraf, kontraksi otot, penggumpalan darah, dan menjaga permeabilitas membrane sel. Disamping itu kalsium juga dapat menyebabkan apoptosis sel kanker.⁵

Vitamin D merupakan antikarsinogenik selain kalsium. Vitamin D sangat berguna bagi tubuh dimana dengan tercukupinya kebutuhan vitamin D dalam tubuh maka dapat mengurangi terjadinya hormon reseptor penyebab kanker payudara. Vitamin D melakukan pengikatan dengan *reseptor vitamin D (VDR)* dan melakukan ikatan dengan rantai DNA yang spesifik yang bernama *vitamin D respons element*. Dengan jalur ini, vit D dapat mencegah *angiogenesis* dan pembelahan pada sel kanker payudara. Selain itu, juga dapat menyebabkan terjadi *apoptosis* pada sel kanker, dimana tubuh yang memiliki kadar vitamin D yang rendah menyebabkan terjadinya kematian pada sel, sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan pertumbuhan sel yang tidak terkendali.⁵

Retinoid

Retinoid telah dipelajari sebagai salah satu cara untuk menanggulangi pertumbuhan sel yang tidak normal, diferensiasi sel, dan apoptosis sel. Beberapa percobaan menggunakan reseptor *estrogen* terpilih seperti *tamoxifen* dan *raloxifene*, telah mendemonstrasikan prinsip dari *chemoprevention* contohnya adalah untuk mencegah karsinogenesis. Walaupun begitu kita masih memerlukan pengembangan di agen yang berbeda untuk mengurangi efek racun.⁴

Retinoid yang kita kenal memegang peranan penting pada diferensiasi kulit. Ternyata retinoid dapat juga menekan pertumbuhan tumor dan memperbaiki sel malignan dengan cara mengaktifkan gen-gen yang spesifik. Reseptor retinoid

terdapat di sel epitelial payudara yang normal tetapi terdapat juga di sel epitelial payudara yang malignan. Walaupun mekanisme pencegahan pertumbuhan sel kanker belum sepenuhnya jelas, bukti eksperimen menunjukkan kemungkinan adanya keterlibatan retinoid dalam jalur transduksi signalling yang dihasilkan dari efek yang secara langsung atau tidak langsung dari ekspresi gen.⁶

Pengikatan retinoid ke reseptor nuklear seperti *retinoid acid receptor* (RAR) dan *retinoid x receptor* (RXR) yang merupakan *ligand activated transcription factor* menyebabkan pengaturan dari beberapa proses selular seperti pertumbuhan, diferensiasi, dan apoptosis. Beberapa retinoid dapat mencegah jalur transkripsi aktivator protein 1 dimana protein ini diaktifkan dengan *growth factor signalling* dan terlibat dalam transformasi dan pembelahan sel kanker payudara. Pencegahan pertumbuhan dari sel kanker payudara dilakukan retinoid acid dengan cara menyebabkan ekspresi dari RAR-B yang bertindak sebagai *tumor suppressor gene*.⁴

Karena perannya dalam mengatur pertumbuhan kanker, diferensiasi, dan apoptosis. Retinoid dapat menjadi salah satu pertimbangan untuk pencegahan kanker. Selain dapat mencegah pertumbuhan sel kanker, retinoid juga dapat digunakan untuk pengobatan sel kanker yang belum bermetastatis. Retinoid telah memperlihatkan efek pengobatan pada kondisi luka. Seperti luka pada payudara (*mammary dysplasia*). *Mammary dysplasia* yang merupakan prakanker dari kanker payudara dapat diobati dengan vit A (retinol) dengan dosis oral 150.000 IU per hari.⁶

Disamping itu, efek retinoid untuk pengobatan kanker terlihat tidak hanya pada kanker payudara, efek ini juga terlihat efektif pada jenis luka prakanker lainnya seperti luka pada kulit (*actinic keratosis, kereacanthoma, epidermodysplasia verruciformis*), luka pada daerah kepala dan leher (*oral leukoplakia dysplasia, papillomatosis of the larynx*), luka pada alat kelamin (*cervical dysplasia dan vulval dystrophy*). *Mammary dysplasia* yang merupakan prakanker dari kanker payudara dapat diobati dengan vit A (retinol) dengan dosis oral 150.000 IU per hari.⁶

RINGKASAN

Kanker adalah suatu penyakit genetik dari sel tubuh sendiri yang mengalami transformasi sehingga bentuk sifat dan ketetapannya berubah. Sel kanker tumbuh menjadi autonom, liar, tidak terkendali, dan lepas dari koordinasi pertumbuhan normal. Sel bisa menjadi seperti ini disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah radikal bebas. Radikal bebas dapat dicegah dengan antioksidan. Retinoid, kalsium, dan vitamin D mengandung antioksidan yang dapat mencegah kanker. Vitamin D melakukan pengikatan dengan *reseptor vitamin D (VDR)* dan melakukan ikatan dengan rantai DNA yang spesifik yang bernama *vitamin D respons element*. Dengan jalur ini, vitamin D dapat mencegah *angiogenesis*, pembelahan pada sel kanker payudara, dan menyebabkan terjadi *apoptosis* pada sel kanker. Kegunaan kalsium untuk mengurangi risiko kanker payudara dengan keterlibatannya mencegah *proliferasi* sel kanker yang berlebihan dan menyebabkan apoptosis. Sedangkan retinoid dapat mencegah jalur *transcript-*

aktivator protein min 1 dimana protein ini diaktifkan dengan *growth factor signalling* dan terlibat dalam transformasi dan pembelahan sel kanker payudara. Pencegahan pertumbuhan sel kanker payudara dilakukan retinoid acid dengan cara menyebabkan ekspresi dari RAR-B yang bertindak sebagai *tumor supressor gene*. Selain itu retinoid dapat digunakan sebagai pengobatan luka seperti luka pada payudara (*mammary dysplasia*). *Mammary dysplasia* yang merupakan prakanker dari kanker payudara dapat diobati dengan vit A (retinol) dengan dosis oral 150.000 IU per hari. Karena retinoid, kalsium, dan vit D dapat mengatur pertumbuhan sel kanker, diferensiasi, dan apoptosis maka retinoid, kalsium, dan vitamin D dapat dipakai sebagai pencegah kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Putra ST. Patobiologi Kanker. Jakarta: Gramedia,2005; h. 2-100
2. Sukardja DG. Follow up Kanker Onkologi Klinik. Jakarta: Gramedia,2000; h. 289– 292
3. Solorzano CC, Ahernae PM, Leach SD. Invasive Breast Cancer. England: Lippincot Williams and Wilkins,2003; h. 14–76.
4. Zanardi S, Serrano D, Argusti A, Barile M, Puntoni M, and Decensi A. Clinical Trials with Retinoid for Breast Cancer Chemoprevention. Endocrine-Related Cancer. 2006;13:51-68.
5. Cui Y, and Rohan TE. Vit D, Calcium, and Breast Cancer Risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:1427-1437.
6. Bollag W, and Holdener EE. Retinoids in Cancer Prevention and Theraphy. Annals of Oncology. 1992; 3:513-526.