

**Buku Proceeding I Simposium  
Continuing Professional Development on  
Clinical Pathology And Laboratory Medicine  
( CPD - CPLM )Joglosemar X**

*Tema : "Quality Assurance for Better Clinical  
Pathologist Profession and Laboratory Performance"*

*Editor :*

*Banundari Rachmawati*

*Purwanto Adhipireno*

*Ariosta Setyadi*

*I Edward KSL*

*Crowne Plaza Hotel*

*Semarang, 26 - 28 April 2018*

**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Semarang**

**Buku Proceeding I Simposium  
Continuing Professional Development on Clinical Pathology  
And Laboratory Medicine ( CPD - CPLM ) Joglosemar X**

**“Quality Assurance for Better Clinical Pathologist Profession and  
Laboratory Performance”**

Semarang, 26 – 28 April 2018

**Editor :** Banundari Rachmawati, Purwanto Adhipireno, Ariosta Setyadi, I  
Edward KSL

**Reviewer:**

Prof. Lisyani B. Suromo, SpPK(K)

Pertama kali diterbitkan oleh :  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang  
Bekerja sama dengan Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik  
dan Kedokteran Laboratorium (PDS PatKLIn) Cabang Yogyakarta, Solo,  
Semarang

Cetakan I : 2018

**ISBN 978-602-5560-60-6**

Copyright © 2018

**Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang**

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau  
seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun tanpa seizin penulis dan  
penerbit

**Susunan Panitia**

---

Pelindung	- Kepala dinas Provinsi Jawa Tengah - Ketua IDI Wilayah Jawa Tengah - Prof. DR. Tri Nur Kristina, dr, DMM, Mkes (Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro)
Penasehat	- Prof. DR. Ida Parwati, dr., Sp.PK (K), PhD - Prof. Lisyani B. Suromo, dr., Sp.PK (K) - Prof. DR. JB Suparyatmo, dr., SpPK (K) - Prof. Budi Mulyono, dr., M.M, Sp.PK (K)
Pengarah	- Tahono, dr, Sp.PK (K) - DR. Osman Sianipar, dr, Sp.PK (K), DMM, MScMed
Penanggung Jawab	- DR. Purwanto AP, dr, Sp.PK (K)
Ketua	- DR. Banundari RH, dr, Sp.PK (K)
Wakil Ketua	- Siti Nurul Qomariyah, dr., Sp.PK
Sekretaris	- Bekti Mastiadji, dr., Sp.PK - Ariosta, dr., Sp.PK - Melia Setiawati, dr. - Villa Sekar Cita, dr. - Emelia Wijayanti, dr. - Devina Kemalasari, Amd - Rizky Dyaz, Amd
Bendahara	- Dwi Retnoningrum, dr., Sp.PK - Dian Widyaningrum, dr., Sp.PK - Erwin Farida, dr. - Monica Ariestha, dr.
Bidang Dana Usaha	- Indrayani P.S, dr., M.Si.Med, Sp.PK - B. Rina Aninda Sidharta, dr., Sp.PK (K) - Laily Adninta, dr., Sp.PK - Windarwati, dr., MSc, Sp.PK (K) - Djoko Handojo, dr., Sp.PK
Seksi Seminar	- DR. I Edward KSL, dr., M.M, M.H.Kes, Sp.PK, M.Si.Med - Imam Budiwiyono, dr., Sp.PK (K) - DR. Teguh Triyono, dr., Sp.PK (K), M.Kes - Meita Hendrianingtyas, dr., Sp.PK, M.Si.Med - Andreas Agung W, dr., Sp.PK, M.Kes - Veronica Carolin Ina Saomi, dr. - Syafriani Tarigan, dr. - Obed Huger Nainggolan, dr. - Diah Ayu Kusuma, dr. - Okty Prahalanitya, dr.

Seksi Workshop	- Muji Rahayu, dr., M.Si.Med, Sp.PK - Santi Kristiani, dr., Sp.PK - Indah Susanti, dr., Sp.PK - Nuraddiyani Hidayah, dr. - Irenne Elly M.S., dr. - Angelina Barbara M., dr. - Dwi Fajaryani, dr. - Nalurita Ng. Dr.
Bidang Makalah Bebas	- DR. Nyoman Suci W., dr., M.Kes, Sp.PK - Freddy Ciptono, dr. - Erwin Farida, dr. (Presentasi Poster) - Ursula Nauli Malau, dr. (Presentasi Oral) - Katarina Noviyanti, dr. (TB Award)
Bidang Malam Keakraban	- Meita Hendrianingtyas, dr., Sp.PK, M.Si.Med - Andreas Agung W., dr., Sp.PK, M.Kes - Monica Ariestha, dr. - Maulida Deviyanti, dr. - Dolly, dr.
Malam Alumni	- Bakti Mastiadji, dr., Sp.PK - Prihartiwi Purnamasari, dr. - Emi Setianingsih, dr.
Bidang Pameran	- Ria Triwardhani, dr., Sp.PK - Hendro Pratomo S., dr., Sp.PK - Hadian Widyatmojo, dr. - Benyamin Massang, dr. - Bilma Riasari Guspa, dr.
Bidang Publikasi dan Dokumentasi	- DR. Indranila Kustarini S., dr., Sp.PK (K) - Neysa Natalia Rahardjo, dr., Sp.PK - Peggy Loman, dr. - I Gede Ardy Surya, dr.
Bidang Konsumsi	- Herniah Asti Wulanjani, dr., Sp.PK - Yekti Hediningsih, dr., Sp.PK, M.Si.Med - Veronica Prawira, dr. - Cynthia, dr. - Dinda Kamilah, dr. - Anita Tri Hastuti, dr.
Bidang Perlengkapan	- Suparitriono, dr., Sp.PK, S.H - Guruh Adi Indrawan, dr. - Erik, dr. - Syaiful Anwar, dr. - Sabar Widodo, dr.

Bidang Akomodasi	- Annisa Maulidya, dr.
Transportasi	- Jhon Desel Sulistiana, dr. - Innike Priyanto H., dr. - Alamsyah, dr. - Ade Delpita, dr.

## Daftar Isi

	Hal
Cover .....	i
Halaman ISBN .....	ii
Susunan Panitia .....	iii
Daftar Isi .....	vi
Kata Pengantar Ketua Panitia CPD-CPLM Joglosemar X.....	viii
Kata Pengantar Pengurus Pusat PDS PatKLIn .....	ix
Daftar Kontributor Tulisan .....	xi
<b>Kumpulan Naskah</b> .....	1
Aplikasi Maldi-Tof Ms ( <i>Matrix-Asssisted Laser Desorption / Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry</i> ) Dalam Pelayanan Kimia Klinik Dan Mikrobiologi	
Prof. Budi Mulyono, dr., M.M., Sp.PK (K) .....	1
Update on antiphospholipid antibody and anti phospholipid Syndrome	
DR. Nyoman Suci W, dr., Mkes, Sp.PK.....	8
Osteopontin as a bridge between immune system and bone	
M.I. Diah P,dr.,MSc, Sp.PK (K).....	23
Vitamin D, risk and prognosis of cancer	
DR. Banundari Rachmawati, dr., Sp.PK (K) .....	31
Total and ionized serum calcium in relation to incidence in fatal cancer	
Windawati, dr.,MSc, Sp.PK (K) .....	43
Laboratory examination in monitoring of non alcoholic faty liver disease	
DR. Siti Muchayat, dr., SU, Sp.PK (K) .....	44
Tuberculosis Latent Detection	
Prof. Dr. Aryati, dr. MS Sp.PK (K) .....	76
Role of fecal calprotectin and lactoferrin examination in Chron's disease	
Tahono, dr., Sp.PK (K).....	89
Fungsional Endotelium, Disfungsi Endotel Dan Pemeriksaan Laboratorium Penunjang	

Prof. Lisyani BS, dr., Sp.PK (K) .....	90
Standar Nasional Akreditasi Rs (Persiapan Laboratorium Untuk Akreditasi)	
Prof. JB. Suparyatmo, dr., Sp.PK (K).....	107
Laboratory diagnosis of extrapulmonary tuberculosis	
DR. Lia G. Partakusuma, dr., Sp.PK (K).....	108
Diagnosis infeksi HCV dan pengelolaan pada tenaga kesehatan terinfeksi HCV	
Herniah Asti Wulanjani, dr., Sp.PK (K) .....	109
Klasifikasi Neoplasma myeloid dan Limfoid menurut WHO 2016 yang diperbaharui	
Imam Budiwiyo, dr., Sp.PK (K) .....	132
Bone Marrow Puncture and immunophenotyping for leukemia diagnostic	
DR. Agus Kosasih, dr., Sp.PK, MARS .....	146
Transfusion Related Cancers: A Myth?	
Teguh Triyono, dr., M.Kes, Sp.PK (K) .....	158
Auto validation and multistep validation of laboratory result	
B. Rina A. Sidharta, dr., Sp.PK (K) .....	165
Management of Delta check in Laboratory	
DR. Osman Sianipar, dr., DMM, MSc. Med, Sp.PK (K) .	166
Aplication of reflex test in Laboratory	
DR. Purwanto Adhipireno, dr., Sp.PK (K).....	171
Regulasi kewenangan pengambilan specimen darah bagi tenaga kesehatan	
DR. Budi Santosa, S.KM, MSi.Med .....	178
Anatomi, fisiologi cutis dan vaskuler serta komplikasi sampling darah	
Diah Anggraeni, dr., SpPK, MKes .....	182
Persiapan penderita, metodologi sampling darah dan penanganan darah tujuan diagnostic	
DR. Purwanto Adhipireno, dr., Sp.PK (K).....	193
Peran Kedokteran Laboratorium Dalam Pengendalian Resistensi Antimikroba Sesuai SNARS	
Andaru Dahesihdewi .....	199

## KATA PENGANTAR KETUA PANITIA CPD - CPLM JOGLOSEMAR X

Assalamualaikum warrohmatullahiwarokatuh, Salam Sejahtera,

Puji syukur ke hadirat Allah SWT, *Continuing Professional Development on Clinical Pathology and Laboratory Medicine (CPD-CPLM)* Joglosemar telah dilaksanakan sepuluh kali. Acara ini merupakan kerjasama antar cabang Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Indonesia cabang Yogyakarta, Solo dan Semarang. *Continuing professional development/pendidikan keprofesional berkelanjutan* merupakan salah satu wahana bagi dokter dan Spesialis Patologi Klinik serta Spesialis lain yang berkepentingan dalam mengikuti perkembangan ilmu untuk meningkatkan kualitas profesionalisme dalam profesi kedokteran, hal ini diamanatkan oleh Undang Undang Praktek Kedokteran no 29 tahun 2004. Tujuannya diharapkan para profesional selalu menjaga komitmen dan mengikuti kemajuan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi Kedokteran Laboratorium. Sesi-sesi ilmiah telah direncanakan dalam bentuk seminar, workshop, presentasi makalah bebas, Tedjo Baskoro *award*, di samping itu dilaksanakan pameran alat kesehatan, untuk mencapai tujuan tersebut.

Standar profesi merupakan pedoman yang harus diikuti oleh setiap tenaga profesi. Standar pelayanan medis laboratorium merupakan salah satu standar profesi kedokteran di bidang laboratorium yang merupakan pedoman dalam melaksanakan pelayanan kesehatan dalam bidang laboratorium. Pedoman ini akan berkembang terus menerus dalam pelaksanaannya di lapangan. Kegiatan ilmiah tahunan ini juga diharapkan dapat memfasilitasi para Dokter Spesialis Patologi Klinik maupun para teknisi laboratorium akan kemajuan ilmu dan teknologi Patologi Klinik. Peran spesialis laboratorium dalam memberikan ekspertise yang sesuai untuk kepentingan klinik berdasarkan pedoman profesional patologi klinik akan terpelihara sepanjang waktu dan dapat berperan aktif di tengah arus globalisasi. Tema "Quality Assurance for Better Clinical Pathologist Profession and Laboratory Performance" dipilih agar peran Patologi Klinik semakin meningkat terutama dalam menghadapi era globalisasi.

Mari kita jaga bersama keberlangsungan kegiatan Joglosemar baik secara regional dan nasional untuk memelihara marwah tupoksi profesi patologi klinik. Panitia mengucapkan selamat datang di acara *Continuing Professional Development on Clinical Pathology And Laboratory Medicine (CPD - CPLM)* Joglosemar X, di Semarang 26-28 April 2018.

Hormat kami,

Dr. dr. Banundari Rachmawati, Sp.PK(K)  
Ketua Panitia Joglosemar X

## KATA PENGANTAR PENGURUS PUSAT PDS PatKLIIn

Ass wr wrb , salam sejahtera untuk kita semua,

Yth  
Para Guru Besar,  
Ketua IDI Wilayah Jawa-Tengah,  
Para Undangan, teman sejawat dan hadirin yang berbahagia

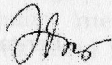
Per-tama2 marilah kita panjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT karena atas perkenanNya kita semua dapat bertemu pada acara Pekan Ilmiah Tahunan PDS Patklin Regional Joglosemar th 2018 . Kami atas nama Pengurus Pusat PDS Patklin menyambut baik diselenggarakannya kegiatan PIT ini yang bertemakan Quality Assurance for Better Clinical Pathologist Profession and Laboratory Performance.

Sejalan dengan tema tersebut maka kita sebagai anggota profesi pada tempatnyalah senantiasa meningkatkan kompetensi professional sesuai perkembangan IPTEKDOK yang melaju pesat akhir-akhir ini . Di era pelayanan kesehatan yang berorientasi pada pasien atau " patient center care" kita dituntut untuk tidak hanya bekerja sendiri di dalam Laboratorium , namun harus terjun ke klinik dan berkontribusi dalam pengelolaan pasien dari sisi diagnostic dan pemantauan perjalanan penyakit. Untuk itu maka selain kompetensi professional medis, kita dituntut pula untuk memiliki ketrampilan sebagai anggota team klinik yang baik melalui pembekalan diri terhadap kemampuan berkomunikasi , ketrampilan hubungan antar manusia dengan paradigma "you oriented" bukan " me oriented", terbuka terhadap saran dan pendapat Ts klinik lain terutama dalam diskusi kasus serta berbagai tim kerja bersama para pemberi asuhan lain. Tidak kalah pentingnya adalah peran profesi PK dalam meningkatkan mutu pelayanan Lab baik di tingkat Fasyankes primer , RS maupun Labkes mandiri antara lain melalui Program Akreditasi. Keberhasilan program tersebut memerlukan kerja team antar berbagai pemangku kepentingan. Oleh karena itu saya menyampaikan penghargaan kepada panitia PIT Joglosemar kali ini yang tidak hanya menyampaikan materi2 medis klinik namun juga materi WS yang berkaitan dengan mutu layanan Lab seperti Manajemen dan Akreditasi Lab.

Akhir kata, kepada anggota PDS Patklin yang menjadi peserta PIT kali ini saya berharap anda dapat menyerap pengetahuan yang diperoleh disini sebagai bekal dalam menjalankan profesi di tempat tugas masing2. Kepada Panitia saya menyampaikan selamat atas terselenggaranya PIT ini dan terima kasih kepada para senior yang telah memprakarsai PIT Joglosemar serta TS junior yang mampu mempertahankan kontinuitas

penyelenggaraan PIT ini. Karya anda semua merupakan sumbangan yang sangat berharga dalam kemajuan organisasi PDS Patklin. Terima kasih kepada para mitra yang mendukung acara ini. Terima kasih atas perhatian hadirin semua. Wabillahi Taufik walhidayah Wasswrwbr.

Ttd,



Prof. Ida Parwati, dr, SpPK (K), PhD

## PENULIS KONTRIBUTOR

DR. Purwanto AP, dr., Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UNDIP

Tahono, dr., Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UNS

DR. Osman Sianipar, dr., DMM, MSc. Med., Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UGM

Prof. Lisyani BS, dr., Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UNDIP

Prof. JB. Suparyatno, dr., Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UNS

Prof. Budi Mulyono, dr., M.M., Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UGM

Prof. Dr. Aryati, dr. MS Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UNAIR

DR. Banundari Rachmawati, dr., Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UNDIP

Imam Budiwiyono, dr., Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UNDIP

DR. Nyoman Suci W., dr., M.Kes, Sp.PK  
Bagian Patologi Klinik FK UNDIP

DR. Tri Ratnaningsih, dr., M.Kes, Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UGM

DR. Teguh Triyono, dr., Sp.PK (K), M.Kes  
Bagian Patologi Klinik FK UGM

DR. Lia G. Partakusuma, dr., Sp.PK (K)  
RS Jantung & Pembuluh Darah Harapan Kita

DR. Siti Muchayat, dr., SU, Sp.PK (K)  
Bagian Patologi Klinik FK UGM

## VITAMIN D TEST AS A PROGNOSTIC FACTOR IN KINDS OF MALIGNANT

Banundari Rachmawati

### Abstract

Vitamin D adalah prohormon untuk menjaga homeostasis kalsium dan fosfor dalam tubuh. Namun sekarang diterima secara luas efek ekstraskeletal, seperti anti-tumorigenik dan imunomodulator in vitro dan in vivo dan minat meneliti peran vitamin D pada pencegahan dan pengobatan kanker sangat besar. Kebanyakan orang mendapatkan vitamin D melalui paparan sinar matahari. Sumber makanan yang secara alami mengandung vitamin D: ikan berlemak, minyak hati ikan, dan telur, namun sumber vitamin D justru berasal dari makanan yang diperkaya seperti susu, jus, dan sereal. Vitamin D juga dapat diperoleh melalui suplemen diet.

Hipotesis bahwa vitamin D dapat mencegah kanker telah dievaluasi melalui beberapa jenis penelitian, termasuk studi ekologi geografis tentang dosis sinar ultraviolet-B (SUVB), penelitian observasional tentang paparan SUVB atau kadar vitamin D serum, studi laboratorium dan uji klinis masing-masing memiliki kekuatan dan keterbatasan, Studi ekologi mengukur produksi vitamin D akibat efek paparan SUVB, penelitian observasional jangka panjang dipengaruhi perubahan kadar vitamin D dari waktu ke waktu. Sebagian besar uji klinis telah dirancang dan dilaksanakan tidak sempurna dan didasarkan pada pedoman untuk obat-obatan farmasi daripada nutrisi.

Mekanisme bagaimana vitamin D memodifikasi risiko kanker tidak sepenuhnya dipahami, tetapi penelitian laboratorium telah membuktikan bahwa vitamin D mempengaruhi diferensiasi seluler, menurunkan pertumbuhan sel kanker, menghambat angiogenesis, dan menstimulasi apoptosis. Beberapa penelitian observasional, dan *prospectively randomized controlled trial* membuktikan bahwa vitamin D dapat menurunkan risiko dan meningkatkan *survival rate* untuk beberapa jenis kanker, namun demikian tetap perlu dilakukan RCT skala besar dengan lama studi yang panjang tentang kecukupan dosis untuk mendapatkan bukti definitif agar dapat diimplikasikan pada klinis.

Kata kunci: Vitamin D, Kanker

### Pendahuluan

Vitamin D tetap menjadi fokus penelitian utama. Vitamin D adalah komponen dari diet, tetapi merupakan nutrisi unik karena berfungsi sebagai prohormon, yang diproduksi secara endogen akibat paparan sinar matahari. terlepas apakah sumbernya diperoleh dari makanan, suplemen, atau paparan sinar matahari, fungsinya sama di dalam tubuh dan harus menjalani proses lebih lanjut oleh tubuh untuk menjadi hormon yang aktif secara fisiologis (1,25-dihydroxyvitamin D).<sup>1</sup>

Minat terhadap potensi vitamin D untuk pencegahan dan terapi kanker beberapa decade ini sangat besar, dibuktikan dengan penelitian in vivo dan in

in vitro efek antitumorigenic yang sangat luas. Vitamin D telah dilaporkan mempunyai efek antiproliferatif dan pro deferensiasi pada berbagai *cell line* kanker termasuk mammae, colon, prostat dan kulit. Disamping itu telah dibuktikan merangsang apoptosis pada beberapa sel kanker seperti mammae dan colon namun tidak pada sel kanker prostat, hal ini memberi kesan bahwa efek deferensiasi vitamin D berbeda tergantung pada tipe kanker. Vitamin D juga mempunyai berbagai properti yang bermanfaat untuk kanker termasuk anti angiogenik, anti inflamasi dan anti metastatik. Penelitian epidemiologi mendukung manfaat vitamin D pada pencegahan dan pengobatan beberapa jenis kanker. Terdapat beberapa studi klinik vitamin D dan analognya atau kombinasi dengan obat sitotoksik untuk pengobatan kanker. Sebagian besar *clinical trial* telah berhasil pada kanker prostat dan telah disimpulkan secara jelas manfaat vitamin D.<sup>2</sup>

Diperkirakan 85000 kasus kanker mammae dan 60000 kasus kanker kolorektal dapat dicegah hanya dengan kadar vitamin D yang *sufficient* di Amerika Utara. Studi terkini, dosis vitamin D 3500 IU/hari akan mengurangi kanker mammae dan dosis 2100 IU/hari kanker kolorektal sampai 50%. Studi lain menyebutkan orang yang tinggal pada garis lintang yang lebih tinggi (dimana hanya mendapatkan paparan sinar matahari beberapa hari dalam setahun) mempunyai risiko lebih tinggi terhadap Hodgkin lymphoma, colon, pancreas, prostat, ovarium, mammae dan kanker, dan lebih banyak meninggal karena kanker dibandingkan orang yang tinggal di lower altitudes. Studi epidemiologi, prospektif dan retrospektif telah menunjukkan hal ini.<sup>3</sup>

#### Vitamin D

Vitamin D sebutan dari kelompok prohormon yang larut dalam lemak (substansi yang mempunyai sedikit aktifitas hormonal tetapi tubuh dapat mengubahnya menjadi hormon) Vitamin D berperan pada pemanfaatan kalsium dan Fosfor untuk pembentukan tulang dan gigi. Kulit yang terpapar sinar matahari dapat membuat vitamin D, disamping itu vitamin D juga dapat diperoleh dari makanan tertentu. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan penyakit riketsia pada anak-anak dan osteomalacia pada orang dewasa.<sup>4,5,6</sup>

Dua bentuk utama Vitamin D yang penting bagi manusia adalah vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol) dan vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol). Vitamin D<sub>2</sub> dibuat alami dari tumbuh-tumbuhan dan vitamin D<sub>3</sub> dibuat alami oleh tubuh bila kulit terpapar radiasi ultraviolet B (UVB) dari sinar matahari, Keduanya akan dikonversikan menjadi 25-hydroxyvitamin D di hati, lewat aliran darah menuju ginjal, diubah menjadi 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) yang merupakan bentuk aktif vitamin D di tubuh. Metode akurat untuk mengevaluasi status vitamin D seseorang adalah dengan mengukur kadar 25-hydroxyvitamin D didalam darah.

Makanan yang secara alami mengandung vitamin D adalah *fatty fish*, *fish liver oil*, dan telur, namun demikian Vitamin D dari diet mayoritas berasal dari makanan yang sudah diperkaya dengan vitamin D seperti susu, *cereal*, *juice*, *yogurt* dan roti. Vitamin D juga dapat diperoleh dari suplemen. Kebanyakan orang mendapatkan vitamin D yang mereka butuhkan dari paparan sinar matahari. Angka kecukupan gizi vitamin D usia 1-70 th termasuk wanita hamil

dan menyusui adalah 15 micrograms ( $\mu\text{g}$ ) / hari (600 IU/hari), usia > 70 th 20  $\mu\text{g}$ /hari (800 IU/hari), asupan adekuat untuk infant adalah 10  $\mu\text{g}$ / hari (400 IU/hari)<sup>4</sup>

Seperti telah dijelaskan, kita mendapatkan vitamin D dari paparan sinar matahari dan diet, namun sangat sedikit makanan yang secara alami mengandung vitamin D, disamping itu jam kerja yang panjang didalam ruangan, pemakaian tabir surya menyebabkan seseorang tidak mendapatkan sinar matahari untuk membuat vitamin D secara adekuat. Sayangnya kebanyakan orang tidak mendapat vitamin adekuat dari sumber makanan akibatnya terjadi defisiensi vitamin D. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* mendapatkan lebih dari 90% populasi dengan kulit berpigmen dan 75% kulit putih mengalami insufisiensi vitamin D.<sup>5</sup>

Walaupun kelebihan asupan vitamin D jarang namun tetap harus diperhatikan karena Vitamin D akan mempunyai efek toksik yang berakibat meningkatkan kadar Kalsium yang akan menyebabkan kalsinosis (timbunan garam kalsium pada jaringan lunak seperti ginjal, jantung, paru-paru) dan hiperkalsemia. Asupan tertinggi yang aman anak usia 8 th sampai dewasa adalah 100  $\mu\text{g}$ /hari (4000 IU/hari). Toksisitas vitamin D biasanya diakibatkan dari asupan dalam bentuk suplemen yang berlebihan, bukan dari vitamin D dari diet. Paparan sinar matahari yang berlebihan tidak menyebabkan efek toksik vitamin D.<sup>7</sup>

#### Vitamin D Receptor (VDR)

##### 1. Gen dan struktur VDR

Aktifitas biologi vitamin D diperantarai VDR. VDR merupakan famili reseptor steroid dimana termasuk didalamnya reseptor untuk *retinoic acid*, hormon tiroid, hormon sex dan adrenal steroid. Gen VDR manusia berlokasi pada chromosom 12, terdiri dari 8 coding exon dan 6 non coding exon dan mempunyai 2 promoter. VDR manusia terdiri dari 427 asam amino.

##### 2. Ekspresi VDR dan metabolisme vitamin D pada sel kanker

Sudah lebih dari 3 dekade yang lalu, Colston dkk menemukan waktu penggandaan sel melanoma meningkat setelah mendapat terapi vitamin D, Abe dkk melaporkan sel HL60 leukemia menormalkan garis keturunan macrophage saat diinkubasi dengan Vitamin D. Selanjutnya setelah ini sejumlah studi menunjukkan bahwa vitamin D dan analognya menurunkan pertumbuhan dengan menangkap sel pada fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> pada siklus sel, dengan cara merangsang deferensiasinya atau merangsang apoptosis sel mati. Vitamin D juga mempengaruhi angiogenesis, merubah adesi dan migrasi sel serta mengurangi daya infasif sel kanker. Menariknya mayoritas kanker tidak hanya mengekspresikan VDR namun juga CYP27B1 dan CYP24A1 yang memungkinkan sel mengatur metabolisme vitamin D secara lokal. Meskipun kadar vitamin D yang diproduksi secara lokal dianggap tidak berkontribusi terhadap homeostasis Ca namun mempunyai implikasi signifikan pada progresifitas sel kanker. Adanya VDR pada sel tumor merupakan prasyarat untuk efek antineoplastik vitamin D.

Beberapa studi menyebutkan peningkatan ekspresi VDR berhubungan dengan prognosis yang lebih baik dan memanjangnya survival. Hal ini sudah

dikonfirmasi Santagata dkk yang menggunakan *immunohistochemical stainings* skala besar untuk mengembangkan *phylogenetic classification scheme*. Hasilnya menunjukkan tumor yang diekspresikan, disamping estrogen receptor/ER dan androgen receptor/AR juga VDR mempunyai prognosis yang lebih baik sehingga dikatakan ekspresi ER/AR/VDR berhubungan dengan derajat diferensiasi.<sup>4</sup>

*Alasan peneliti mempelajari kemungkinan hubungan antara vitamin D dengan risiko kanker*

Penelitian epidemiologi pada awalnya menemukan insiden dan angka kematian kanker tertentu rendah pada individu yang tinggal didaerah selatan latitude dimana derajat paparan sinar matahari relatif tinggi dibandingkan yang tinggal di utara latitude. Paparan sinar Ultraviolet (UV) dari sinar matahari memacu produksi vitamin D karena itu peneliti membuat hipotesis bahwa variasi kadar vitamin D mungkin berperan pada keadaan ini. Namun demikian dibutuhkan penelitian dengan desain yang lebih kuat untuk mengelaborasi apakah kadar vitamin D yang tinggi berhubungan dengan rendahnya insiden atau angka kematian akibat kanker.

Sejumlah penelitian epidemiologi menemukan individu dengan asupan atau kadar vitamin D yang tinggi dalam darah mempunyai risiko yang lebih rendah terhadap kanker yang spesifik, namun hasil dari penelitian yang ada tidak konsisten, hal ini kemungkinan disebabkan berbagai hal sebagai contoh penelitian tentang diet tidak memperhitungkan vitamin D yang dibuat kulit akibat paparan sinar matahari, begitu juga kadar vitamin D serum sebagai satu satunya penilaian tidak akan merefleksikan status vitamin D sesungguhnya. Juga sangat mungkin seseorang dengan asupan atau kadar vitamin D yang lebih tinggi namun mungkin mempunyai kebiasaan yang berpengaruh terhadap risiko kanker dibandingkan asupan vitamin D<sup>7</sup>

Banyak sekali studi epidemiologi menunjukkan asupan atau kadar vitamin D serum yang lebih tinggi berhubungan dengan penurunan risiko kanker kolorektal. *Sebaliknya the Women's Health Initiative randomized trial* mendapatkan wanita sehat yang minum vit D dan suplemen Ca selama 7 tahun tidak menurunkan insiden kanker kolorektal. Beberapa ilmuwan menunjukkan suplementasi vitamin D yang relatif rendah (10 µg / 400 IU sekali sehari), kepatuhan responden, waktu mengikuti trial yang singkat menjelaskan mengapa tidak terjadi penurunan risiko kanker kolorektal. Bukti hubungan antara vitamin D dan risiko semua keganasan lainnya tidak meyakinkan.<sup>7,8</sup>

Penelitian eksperimental juga menduga kemungkinan hubungan antara vitamin D dan risiko kanker. Termasuk penelitian sel kanker dan tumor pada mencit, vitamin D didapatkan mempunyai beberapa aktifitas yang memperlambat atau mencegah perkembangan kanker termasuk meningkatkan diferensiasi sel, menurunkan pertumbuhan sel kanker, menstimulasi kematian sel(apoptosis) dan mengurangi pertumbuhan pembuluh darah tumor (angiogenesis)

Mekanisme bagaimana vitamin D dapat memodifikasi risiko kanker belum sepenuhnya dipahami tetapi studi laboratorium menunjukkan vitamin D

meningkatkan diferensiasi sel, menurunkan pertumbuhan sel kanker, menghalangi angiogenesis dan memacu apoptosis.<sup>3,7</sup>

*Peran vitamin D pada mortalitas akibat kanker*

Beberapa kejadian menduga efek vitamin D mungkin lebih kuat pada mortalitas kanker dibandingkan insiden. Sebagai contoh paparan sinar UV B atau asupan vitamin D yang lebih tinggi, berhubungan kuat dengan mortalitas kanker yang lebih rendah dibandingkan angka kejadian, juga pasien dengan kadar vitamin D yang lebih tinggi mempunyai risiko kematian akibat kanker prostat dan kolorektal yang lebih rendah. Kadar vitamin D yang tinggi saat diagnosis kanker ditegakkan atau saat pengobatan meningkatkan survival terhadap kanker mammae, kolorektal, prostat, paru paru, dan melanoma walaupun hubungannya bisa jadi karena faktor perancu seperti faktor prognostik yang tidak diketahui.

Tidak seperti insiden, vitamin D secara statistik signifikan menurunkan mortalitas kanker 12% dan hubungan terbalik diteliti secara konsisten pada semua studi termasuk meta-analisis mortalitas kanker. Meta-analisis saat ini juga menemukan hubungan terbalik bermakna secara statistik antara kadar vitamin D di sirkulasi dengan mortalitas kanker, berdasarkan *primary prevention cohort studies*. Studi pada hewan mendukung mekanisme dimana status vitamin D mungkin terlibat pada proses metastasis yang akan berakibat pada mortalitas. Peneliti lain menyebutkan manfaat potensial status vitamin D pada mortalitas kanker belum jelas apakah pada tahap pre diagnostik, apakah mempengaruhi perilaku agresif tumor dan metastasis lewat interaksi dengan obat selama pengobatan atau pada tahap post diagnostik dengan menaikkan survival, atau selama tahap multipel.<sup>9,10</sup>

Hasil meta-analisis dari delapan penelitian kohort prospektif, kuintil vitamin D terendah dikaitkan dengan peningkatan semua penyebab kematian, mortalitas kardiovaskular, dan mortalitas kanker (pada penderita kanker) didapatkan hubungan terbalik di kuintil rendah adalah curvilinear, dan efeknya sangat konsisten di seluruh negara, jenis kelamin, musim pengambilan darah, dan kelompok usia meskipun nilai cut-off vitamin D bervariasi.<sup>11</sup>

*Peran vitamin D pada penurunan risiko kanker*

Untuk membuktikan peran vitamin D pada penurunan risiko kanker dapat dilakukan dengan berbagai pendekatan

1. Studi geografi ekologi yang berhubungan dengan dosis sinar UV B
2. Studi observasi tentang kadar/ status vitamin D
3. Paparan sinar UV B atau asupan vitamin D
4. Mekanisme polimorfisme genetika
5. Clinical trial

Studi geografi ekologi yang berhubungan dengan dosis sinar UV B

Sebagai contoh studi ekologi di Amerika serikat, pada 22 jenis kanker (VU, mammae, colon, endometrium, esophagus, empedu, ginjal, laryng, paru paru, oral, ovarium, pancreas, pharyng, prostat, rectum, usus halus, thyroid, vulva, Hodgkin's lymphoma, leukemia dan non-Hodgkin's lymphoma) didapat hubungan terbalik antara insidens dan mortalitas dengan dosis sinar UV B pada

orang kulit putih dan VU, mammae, colon, lambung, paru paru, ovarium, pancreas dan rectum pada orang kulit hitam. Beberapa penelitian ekologi lain memberikan hasil yang berbeda. Walaupun studi ekologi disesuaikan dengan risiko kanker yang dimodifikasi lainnya namun umumnya dianggap baru menghasilkan hipotesis daripada menunjukkan kausalitas, sebagai contoh pada saat analisis mungkin tidak memasukkan seluruh risiko kanker yang dimodifikasi.

Studi observasi tentang kadar/ status vitamin D

Dua artikel baru mereview penemuan dari studi observasional insiden dan *mortality rate* kanker, artikel pertama menyimpulkan ada bukti yang masuk akal bahwa studi prospektif umumnya menemukan kadar vitamin D yang tinggi berhubungan dengan penurunan insiden kanker VU, kolorektal dan paru paru namun pada kanker mammae dan pancreas hasilnya bervariasi. Artikel yang lain melaporkan meta-analisis progresifitas dan mortalitas dengan melihat kadar vitamin D yang tinggi pada saat diagnosis ditegakkan dan didapatkan penurunan progresifitas kanker secara signifikan kanker mammae, hematologi, kulit, dan kanker secara keseluruhan serta survival spesifik kanker mammae, kolorektal, lambung, hematologi, ginjal, hati. Paru paru, ovarium dan kanker keseluruhan.<sup>12,13</sup>

Paparan sinar UV B atau asupan vitamin D

Studi di AS, 184 *inside adenokarsinoma pancreas* th 1994-2006, walaupun tidak didapatkan korelasi antara kadar vitamin D dengan insiden kanker pankreas, efek yang ditemukan tergantung subyek tinggal di daerah dengan paparan / dosis sinar UVB rendah atau tinggi. Orang yang tinggal pada paparan UVB rendah kadar vit D rendah dibandingkan daerah dengan paparan UVB tinggi dan berhubungan positif dengan kanker pancreas. Pada subyek yang tinggal pada paparan UVB sedang atau tinggi, kadar vitamin D tidak berhubungan dengan kanker pankreas.<sup>12</sup>

Berwick et al menunjukkan penurunan fatalitas 40-60% pada pasien melanoma dengan riwayat paparan sinar matahari yang tinggi secara independen pada tubuh. Sifat anti-proliferasi dan antiangiogenik yang dikenal pada Vitamin D mungkin berbanding terbalik dengan perkembangan melanoma. Paparan sinar UV tidak hanya meningkatkan sintesis Vitamin D3 (cholecalciferol) di kulit tetapi juga meningkatkan risiko kanker kulit. Radiasi UV memiliki berbagai efek karsinogenik pada jaringan kulit, seperti menyebabkan kerusakan DNA dan jaringan, stres oksidatif dan peradangan.<sup>14</sup>

Penelitian meta-analisis yang lain menunjukkan bahwa kadar vitamin D serum dan asupan vitamin D yang lebih tinggi berhubungan negatif dengan kejadian kanker paru. Karena paparan SUV dan garis lintang mempengaruhi kadar vitamin D, diduga paparan SUV berhubungan dengan kanker paru-paru, meskipun diperlukan penelitian lebih lanjut. Diperlukan *randomized controlled trials* yang dirancang dengan baik untuk mengeksplorasi hubungan mekanistik yang spesifik antara vitamin D dan prognosis kanker paru.<sup>15</sup>

Studi polimorfisme genetika

Menurut review studi polimorfisme VDR pada akhir tahun 2016, beberapa studi menganalisis hubungan antara VDR dengan insiden kanker mammae, kolorektal, oesophagus, hepar, paru-paru, ovarium, prostat, ginjal dan tiroid, namun penemuan mengenai kanker spesifik kadang kontradiksi dan sering cakupannya terbatas dan menghalangi kesimpulan definitif. Sampai hari ini hanya satu polimorfisme VDR yang ditemukan signifikan berhubungan dengan progresifitas kanker pada meta analisis, dan hanya dua studi dengan survival kanker. Tidak ada satupun yang berhubungan secara signifikan dengan kanker spesifik.<sup>12,16</sup>

Clinical trials.

Obat-obat farmasi membutuhkan *placebo-controlled, double-blind clinical trials* untuk mengukur efikasi dan menginvestigasi efek yang tidak menguntungkan pada jangka pendek, namun pabrik farmasi mengetahui bagaimana perencana *clinical trial* untuk menunjukkan efek menguntungkan dengan mengabaikan temuan mengenai efek samping, beberapa diantaranya mungkin memerlukan waktu bertahun-tahun untuk diungkap. Komponen gizi seperti vitamin D tidak cocok untuk *clinical trial* karena asumsi uji coba obat tidak sesuai dan *clinical trial* vitamin D secara umum tidak didukung studi observasional yang melaporkan efek menguntungkan kadar vitamin D yang lebih tinggi.<sup>12</sup>

Efek anti neoplastik vitamin D *In vitro*

Penelitian *in vitro* untuk mengetahui efek antineoplastik vitamin D telah banyak dilakukan

a. Efek anti proliferasi

Salah satu efek terbaik Vitamin D<sub>2</sub> (dari tumbuhan) yang dijelaskan paling awal adalah penghambatan pertumbuhan dan efek pro deferensiasi. Walaupun deferensiasi garis keturunan *macrophage* sel HL60 disertai dengan reduksi proliferasi sel, namun pengaturan deferensiasi dan proliferasi sel tidak selalu berpasangan dan tampaknya tergantung tipe sel. Pada kebanyakan sel kanker ekspresi fungsional VDR yang diinkubasi dengan vit D<sub>3</sub> memacu akumulasi sel pada fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> dari siklus sel. Disamping itu Vit D<sub>3</sub> juga mengganggu pengaturan jalur pertumbuhan yang diinisiasi oleh *transforming growth factor (TGF)-β, epidermal growth factor, insulin-like growth factor, platelet-derived growth factor dan fibroblast growth factor 2*.

b. Efek apoptosis

Vitamin D memacu apoptosis pada banyak variasi sel kanker, walaupun mekanismenya tampaknya spesifik untuk tipe sel. Beberapa studi mengindikasikan inti VDR dibutuhkan untuk efek pro apoptotik dari vit D. Penambahan Vit D akan memacu apoptosis dengan interfering jalur *signaling* yang lain seperti *tumor-necrosis factor (TNF)-α*.<sup>4</sup>

Beberapa kelompok peneliti melaporkan vitamin D mempengaruhi apoptosis pada MCF-7 sel kanker mammae dan variasi *cell line* kanker kolon. Beberapa studi menemukan bahwa transkripsi *genes encoding proteins* yang mengontrol apoptosis diatur oleh pengobatan vitamin D. GoS2 adalah protein pro apoptosis dimana ekspresinya sering ditekan pada kanker.<sup>17</sup>

c. Efek pada migrasi dan invasi

Invasi kanker pada jaringan sekitarnya merupakan tanda penting kanker dan diatur oleh jalur *signaling* yang mengatur *cytoskeleton*, memacu pergantian matriks sel dan mengontrol persimpangan dan adhesi sel. Menariknya vitamin D berdampak pada tiap proses yang berbeda, pada *squamous cell carcinoma*, vitamin D mengarah ke perubahan morfologi sel dan organisasi actin. Selain itu, Vitamin D menghambat ekspresi protein *cytoskeleton* vimentin yang menghasilkan penurunan motilitas sel.

d. efek pada peradangan pada kanker.

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa Vitamin D memiliki aktivitas immunosupresif dengan stimulasi sistem imun bawaan dan penekanan sistem imun adaptif. Peradangan kronis dianggap sebagai faktor risiko untuk perkembangan kanker oleh sebab itu penekanan peradangan oleh vitamin D berkontribusi pada aktivitas antineoplastiknya. Pada kanker, sintesis prostaglandin, turunan molekul kecil asam arakidonat yang memainkan peran kunci dalam pembentukan respons inflamasi, merupakan target vitamin D. Produksi sitokin inflamasi yang ditekan, seperti interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-17, dan TNF- $\alpha$  secara konsisten ditunjukkan dalam model kanker in vitro dan in vivo

e. efek vitamin D pada metabolisme sel

Penelitian terbaru telah fokus pada peran vitamin D pada metabolisme energi seluler pada kanker. Berbeda dengan sel diam (*quiescent cells*), yang kebutuhan energinya bergantung terutama pada fosforilasi oksidatif, sebagian besar sel kanker bergantung pada glikolisis aerobik untuk menyediakan energi dan biosintesis intermedia untuk produksi nukleotida, asam amino, dan asam lemak untuk mempertahankan proliferasi cepat mereka.<sup>4</sup>

Efek anti neoplastik vitamin D in vivo

Penelitian pada Model hewan coba

a. model tikus yang defisiensi vitamin D atau VDR

Gangguan signaling Vitamin D baik karena tidak adanya ligan atau ablasi VDR, berkorelasi dengan penurunan pertumbuhan tumor.

1. Defisiensi vitamin D

Beberapa penelitian melaporkan penurunan kadar vitamin D pada sirkulasi pada mencit yang diberi diet defisiensi vitamin D berhubungan dengan peningkatan pertumbuhan tumor pada mencit yang diinokulasi sel kanker

2. Defisiensi VDR

Beberapa penelitian pada VDR melaporkan, tidak adanya VDR memacu peningkatan proliferasi dan kepekaan yang lebih tinggi terhadap karsinogenesis, baik dalam model genetik seperti pada paparan produk karsinogenik

b. Kemopreventif atau efek terapeutik vitamin D atau analognya

1. Suplementasi vitamin D

Suplementasi pada model kanker preklinik menunjukkan peningkatan serum vitamin D dan mampu menurunkan pertumbuhan tumor. Penelitian lain, hewan pengerat yang diberi diet western yang di beri suplementasi kalsium dan vitamin D yang cukup akan menyebabkan

penekanan formasi koloni tumor. Suplementasi vitamin D 5000 IU/kg BB atau terapi vitamin D akan menghambat pertumbuhan tumor pada tikus *xenograft* model kanker prostat dan mammae.

2. Efek terapi Vit D atau analognya

Pada kebanyakan hewan pengerat model berbagai jenis kanker termasuk mammae, colon dan prostat, penggunaan vitamin D telah terbukti mengurangi pertumbuhan dan metastasis tumor, namun efek kalsium dari vitamin D yang merugikan menghambat penerapan klinisnya, dan analog vitamin D menunjukkan aktifitas antitumor tanpa menyebabkan hiperkalsemia<sup>4</sup>

Penelitian pada manusia

a. Penelitian observasional vitamin D dan kanker

Efek vitamin D pada kanker colorectal digambarkan pada the EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) study, studi observasional yang luas pada pria dan wanita dan ditemukan lebih dari 500.000 orang dewasa di negara eropa barat yang semula bebas kanker asupan makanan lengkap termasuk vitamin D sebagai partisipan setelah di *follow up* beberapa tahun 1248 subyek berkembang menjadi kanker kolorektal, dan subyek ini dipasangkan dengan jumlah yang sama partisipan yang tidak menjadi kanker kolorektal. Peneliti melaporkan subyek dengan kadar vitamin D yang tertinggi saat pre kanker kemungkinan berkembang menjadi kanker kurang dari 40 % dibandingkan dengan subyek dengan kadar vitamin D yang rendah<sup>3</sup>.

Dua penelitian prospektif meta-analisis yang independen tentang hubungan antara kadar Vit D serum dengan kanker kolorektal, diidentifikasi menurunkan 30-40% risiko relatif pada pasien dengan kadar vitamin D serum yang tinggi dibandingkan dengan pasien dengan kadar serum yang rendah. Bauer dkk pada penelitian meta-analisis prediagnostik vit D dan kanker mammae, termasuk 9 penelitian prospektif lainnya menyebutkan tidak ada hubungan antara kadar vitamin D disirkulasi dengan risiko kanker mammae,

Meta-analisis baru lainnya pada 14 studi prospektif mengidentifikasi hubungan terbalik yang keseluruhannya signifikan antara kadar serum vitamin D dengan risiko kanker mammae, ada efek perlindungan dari Vitamin D pada penelitian dengan responden orang Amerika tetapi tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik pada studi Eropa, menunjukkan bahwa perbedaan etnis, lingkungan hidup, dan kebiasaan diet dapat mempengaruhi hubungan. Untuk kanker lainnya, seperti kanker prostat, kanker kulit non-melanoma, dan kanker kandung kemih, meta-analisis tidak mengungkapkan hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dalam sirkulasi dengan risiko relatif kanker.<sup>4</sup>

Hasil meta-analisis 30 studi prospektif menunjukkan bahwa status vitamin D yang tinggi berhubungan lemah dengan risiko kanker mammae yang rendah, tetapi berhubungan kuat dengan kelangsungan hidup yang lebih baik pasien kanker mammae, juga secara konsisten dilaporkan prevalensi yang tinggi pasien kanker mammae dengan kadar vitamin D rendah, oleh karena itu direkomendasikan untuk meningkatkan kadar vitamin D dengan suplementasi

sampai mencapai tingkat optimal (30-50 ng/ml seperti yang direkomendasikan oleh *Institute of Medicine*).

Karena semua penelitian dalam meta-analisis adalah observasional dan bukti dari uji klinis terbatas, bukti yang ada saat ini tidak mendukung penggunaan rejimen vitamin D dosis tinggi untuk mendapatkan manfaat bagi kelangsungan hidup pasien kanker mammae. RCT yang lebih besar dengan lama studi yang cukup panjang tentang kecukupan dosis harus dilakukan untuk mendapatkan bukti definitif agar dapat diimplikasikan pada klinis.<sup>18,19</sup>

b. *Randomized controlled trial* (RCT) suplementasi vitamin D dan risiko kanker

Bukti lebih langsung untuk menilai hubungan antara vitamin D dan risiko kanker diharapkan dari *Randomized controlled trial* (RCT) dengan suplemen vitamin D. Namun dari penelitian RCT yang ada, di mana efek vitamin D dipelajari, memiliki kekuatan yang terbatas, dan titik akhir primer mereka bukanlah kejadian kanker atau kematian. Menariknya, sebagian besar meta-analisis ini sepakat pada temuan bahwa tidak ada hubungan antara suplementasi vitamin D dengan kejadian kanker tetapi ada kecenderungan hubungan terbalik antara suplementasi vitamin D dan mortalitas keseluruhan.

Tinjauan sistematis penelitian penggunaan multivitamin atau nutrisi tunggal yang dilakukan oleh *the United States Preventive Services Task Force*, dilaporkan tidak ada bukti yang ditemukan tentang adanya manfaat dari suplemen vitamin D untuk pencegahan dan kanker dan penyakit kardiovaskular. Selain itu, dalam beberapa penelitian durasi suplementasi dan *follow up* agak singkat sementara karsinogenesis adalah proses yang panjang.<sup>4</sup>

Penelitian lain menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat menurunkan angka kematian kanker. Namun, dari uji klinis masih belum ada bukti untuk pencegahan kanker paru-paru dengan suplemen vitamin D. Selain itu, dosis yang cukup dan durasi suplementasi vitamin D juga masih belum jelas, oleh karena itu, uji klinis lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi apakah suplementasi vitamin D dapat mencegah kanker paru-paru.<sup>20</sup>

#### Kesimpulan

Studi pada hewan coba dan manusia melaporkan Vitamin D ditengarai mempunyai efek terhadap berbagai kanker. Penelitian sel kanker dan tumor pada mencit, vitamin D mempunyai beberapa aktifitas yang memperlambat atau mencegah perkembangan kanker termasuk meningkatkan deferensiasi sel, menurunkan pertumbuhan sel kanker, menstimulasi kematian sel (apoptosis) dan mengurangi pertumbuhan pembuluh darah tumor (angiogenesis)

Obat farmasi membutuhkan *placebo-controlled, double-blind clinical trials* untuk mengukur efikasi dan menginvestigasi efek yang tidak menguntungkan pada jangka pendek, beberapa diantaranya mungkin memerlukan waktu bertahun-tahun untuk diungkap. Komponen gizi seperti vitamin D tidak cocok untuk *clinical trial* karena asumsi uji coba obat tidak sesuai dan *clinical trial*.

Tinjauan sistematis penelitian penggunaan multivitamin atau nutrisi tunggal yang dilakukan oleh *the United States Preventive Services Task Force*, dilaporkan tidak ada bukti yang ditemukan tentang adanya manfaat dari

suplemen vitamin D untuk pencegahan dan kanker dan penyakit kardiovaskular. Selain itu, dalam beberapa penelitian durasi suplementasi dan *follow up* agak singkat sementara karsinogenesis adalah proses yang panjang.

Mayoritas desain penelitian meta-analisis adalah observasional dan bukti dari uji klinis terbatas, bukti yang ada saat ini tidak mendukung penggunaan rejimen vitamin D dosis tinggi guna mendapatkan manfaat bagi kelangsungan hidup pasien kanker mammae. RCT yang lebih besar dengan lama studi yang cukup panjang tentang kecukupan dosis harus dilakukan untuk mendapatkan bukti definitif agar dapat diimplikasikan pada klinis.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Taylor CL, Semos CT, Davis CD, Brannon PM. Vitamin D: Moving Forward to Address Emerging Science *Nutrients*. 2017; 1308(9); doi:10.3390/nu9121308
2. Norton R, O'Connell MA. Vitamin D: Potential in the Prevention and Treatment of Lung Cancer *Anticancer Research*. January 2012; 32(1) p211-221
3. Pyne W. Vitamin D and Cancer Prevention (cited 2018 March 15 ) (available from): URL: <http://WWW.DRSPYNE.COM>
4. Christakos S. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. (Cited 2018 february 2) (available from): URL . <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
5. Serrano D, Gnagnarella P, Raimondi S, Gandini S. Meta-analysis on vitamin D receptor and cancer risk: focus on the role of TaqI, ApaI, and Cdx2 polymorphisms. *European Journal of Cancer Prevention* 2016, 25(1):85-96
6. NHS Wandsworth Clinical Commisioning Group. Vitamin D Deficiency: Prevention and Treatment in Children and Young People . (cited 2018 April 10) (available from): URL. <http://www.wandsworthccg.nhs.uk>
7. National cancer Institute US Department of Health and Human Services, National Institute of Health. Vitamin D and Cancer Prevention. (cited 2018 April 1) (available from): URL. <http://www.cancer.gov>
8. Tiwari P, Sharma N. Role of Vitamin D in Various Illnesses: A Review. *J Pharma Care Health Sys*. 2017; 4: 176. doi:10.4172/2376-0419.1000176
9. Keum N. Giovannucci. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2014; 111, 976-980 | doi: 10.1038/bjc.2014.294
10. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. (2017) Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS ONE* 12(2): e0170791. doi:10.1371/journal.pone.0170791
11. Schöttker B, Rolf Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EHJM, de Groot L et al. D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United

- States . BMJ 2014;348:g3656 doi: 10.1136/bmj.g3656 (Published 17 June 2014): Page 1 of 15
12. Grant WB. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. *Anticancer Research* February .2018; 38 (2): p1121-1136
  13. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A et al Vitamin D supplementation guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2018; 175 (2018) p125-135
  14. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Dore JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. *European Journal of cancer*. 2009; 45: p634-41
  15. Liu J, Dong J, Lu C, Wang Y, Peng L, Zhao Q. Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes. *impactjournals.com/oncotarget/ Oncotarget*. 2017; 8 (46), p: 81040-81051
  16. Zgaga, L., O'Sullivan, F., Cantwell, M. M., Murray, L. J., Thota, P. N., & Coleman, H. G. Markers of vitamin D exposure and oesophageal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2016; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1162
  17. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and Cancer: A review of molecular mechanisms. *Biochem J*. 2012; January 1; 441(1): p61-76. doi:10.1042/BJ20110744.
  18. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis *British Journal of Cancer* (2014) 110, 2772-2784 | doi: 10.1038/bjc.2014.175
  19. Yin L et al., Meta-analysis: Serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J cancer*(2010), doi:10.1016/j.ejca.2010.03.037
  20. Zhang L, Wang S, Che X, Li X. Vitamin D and Lung Cancer Risk: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*; 2015;36: p299-305

## TOTAL AND IONIZED SERUM CALSIUM IN RELATION TO INCIDENCE IN FATAL CANCER

Windarwati

### Abstrak

Hiperkalsemia dapat terjadi sampai 30% pada pasien dengan keganasan. Kategori hiperkalsemia dibagi dalam hiperkalsemia ringan, hiperkalsemia sedang dan hiperkalsemia berat. Hiperkalsemia ringan dapat asimtomatik atau gejalanya tidak spesifik seperti letargi dan nyeri muskuloskeletal. Hiperkalsemia berat yang terjadi dengan cepat dan progresif dihubungkan dengan kurangnya cairan yang signifikan dan insufisiensi ginjal akut dengan simptom neurokognitif dari perubahan status mental, kebingungan sampai dengan koma.

Regulasi homeostasis kalsium diatur oleh hormon paratiroid, vitamin D, kalsitonin, kalsium serum dan fosfat serum. Beberapa mekanisme hiperkalsemia pada keganasan diusulkan termasuk *humoral hypercalcemia of malignancy* melalui peningkatan *parathyroid hormone related protein* (PTHrP) dan *local osteolytic hypercalcemia* melalui sekresi faktor humoral lain yang bertanggungjawab pada hiperkalsemia: peningkatan aktivasi vitamin D ekstrarenal, sekresi PTH ektopik atau primer.

Langkah pertama untuk membuktikan suspek hiperkalsemia adalah dengan mengukur serum kalsium total. Diperlukan pengukuran serum albumin untuk interpretasi kadar kalsium total karena 50% albumin terikat dengan albumin. Diperlukan koreksi kadar kalsium pada kondisi hipoalbuminemia dan dipilih pengukuran ion kalsium saat estimasi total kalsium hasilnya tidak akurat. Selanjutnya dilakukan evaluasi laboratorium pada hiperkalsemia dengan melakukan pemeriksaan fosfat serum, kreatinin dengan estimasi GFR, PTH, PTHrP, 25(OH)D dan 1,25(OH)D.

Skinner dan Schwartz tahun 2009 mendapatkan kadar tertinggi tertile dari kalsium total dan kalsium ion serum dibandingkan dengan kadar terendah tertile sebagai faktor risiko kanker prostat yang fatal. Kalsium total serum yang telah dikoreksi dengan albumin dengan kategori *high normocalcemia* dari hasil penelitian Kelly dkk tahun 2015 dapat dimanfaatkan untuk membedakan massa pervik jinak atau ganas. Kemoterapi pada Kanker payudara dan paru-paru dapat menurunkan hiperkalsemia berdasarkan penelitian Hassan dkk tahun 2012. Kadar kalsium serum dapat digunakan sebagai faktor risiko, prognosis dan monitoring terapi pada keganasan.

**Kata kunci:** kalsium total serum, kalsium ion serum, keganasan

# CERTIFICATE

*This is to certify that*

**DR. Banundari Rachmawati, dr., Sp.PK(K)**

has been participated as

**SPEAKER**

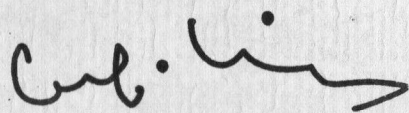
**on Continuing Professional Development on Clinical Pathology  
and Laboratory Medicine JOGLOSEMAR X Symposium**

No SKP IDI : 148/IDI/Wil-Jateng/SKP/IV/2018

Participant 8 SKP; Speaker 8 SKP; Moderator 2 SKP; Committee 1 SKP

Semarang, April 27 - 28, 2018

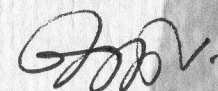
CPD CPLM X Joglosemar  
Chairman of Committee



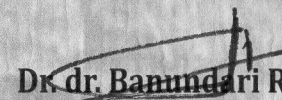
Dr. dr. Osman Sianipar, SpPK(K), DMM  
CPD CPLM X Joglosemar  
Stering Committee



dr. Tahono, SpPK  
CPD CPLM X Joglosemar  
Stering Committee



Dr. dr. Purwanto AP, SpPK(K)  
CPD CPLM X Joglosemar  
Stering Committee



Dr. dr. Banundari RH, SpPK(K)  
IACPLM Semarang Region

