KADAR VITAMIN E SERUM DAN KARSINOMA SERVIKS
VITAMIN E SERUM LEVELS AND CERVICAL CANCER

Dr. H. Patiyus Agustiansyah, SpOG (K) MARS
OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL MEDICAL STAFF
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOH. PALEMBANG HOESIN
PALEMBANG

Abstrak

Tujuan: Untuk Mengetahui hubungan kadar vitamin E dan perubahan ukuran masa karsinoma servik stadium lanjut.

Metode : tinjauan pustaka

Hasil: Vitamin E memberikan efek apoptosis pada sel kanker melalui beberapa jalur sinyal apoptosis. VES mengatur transformasi jalur pensinyalan faktor-β (TGF-β) dan Fas (CD95), dengan demikian, merangsang apoptosis yang diinduksi oleh terminal-kinase c-Jun N-terminal. Pemberian kemoterapi atau kemoradiasi dengan tujuan utama adalah kematian sel yang abnormal juga akan mempengaruhi sel sel yang normal terutama sel yang berproliferasi seperti sel usus dan sel hepatosit yang sangat berperan didalam absorbsi dan metabolisme vitamin E sehingga hal ini akan menyebabkan vitamin E serum berkurang.

Kesimpulan : Perbaikan displasia servik ringan dan sedang telah diperlihatkan pada pasien yang dengan kadar vitamin vitamin E tinggi

Kata kunci : Kanker serviks, Vitamin E, tocopherol.

Abstract

Objective: To describe the relationship of vitamin E levels and changes in the size of the period of advanced stage cervical cancer

Method: literature review

Results: Vitamin E exerts apoptotic effects on cancer cells through several apoptotic signaling pathways. VES regulates the transformation of the β (TGF-β) and Fas (CD95) signaling pathways, thereby stimulating apoptosis induced by the c-Jun N-terminal terminal kinase. Provision of chemotherapy or chemoradiation with

the main goal is that abnormal cell death will also affect normal cells, especially proliferating cells such as intestinal cells and hepatocyte cells which are very instrumental in the absorption and metabolism of vitamin E so this will cause serum vitamin E to decrease.

Conclusion: Improvement of mild and moderate cervical dysplasia has been demonstrated in patients who received vitamin E supplements within a few months of treatment

Key words: cervical cancer, Vitamin E, tocopherol.

Pendahuluan

Kanker serviks adalah kanker wanita tersering nomor 3 di seluruh dunia, dari segi insiden mencapai 527.600 kasus baru dan mortalitas 265.700 kematian pertahunnya. Angka kejadian kanker serviks di Indonesia pada tahun 2018 sebesar 32.469 kasus dengan angka kematian sebanyak 18.279 orang. Kematian akibat kanker serviks diproyeksikan akan terus meningkat dan diperkirakan mencapai 12 juta kematian pada tahun 2030 bila tidak dilakukan penanganan yang tepat. Mayoritas kanker serviks terdiagnosis pada stadium lanjut (stadium IIB-IIIB), dimana keberhasilan terapi sangat tergantung dari ketersediaan radioterapi dan kemoterapi Vitamin E yang telah lama dianggap melindungi terhadap kanker, termasuk kanker serviks diduga mengandung zat antikanker dan zat antimutagenik. [1-4]

Pemberian kemoterapi atau kemoradiasi dengan tujuan utama adalah kematian sel yang abnormal juga akan mempengaruhi sel sel yang normal terutama sel yang berproliferasi seperti sel usus dan sel hepatosit yang sangat berperan didalam absorbsi dan metabolisme vitamin E sehingga hal ini akan menyebabkan vitamin E serum berkurang. Bila dilihat dari peranan vitamin E didalam siklus sel yang sangat penting dapat diprediksi bahwa kematian sel akan ikut terganggu sehingga pengobatan karsinoma akan ikut terganggu dengan kata lain respon terapi akan kurang baik. [4-5]

Suatu penelitian mengungkapkan, perbaikan status gizi memegang peran dalam pencegahan dan perbaikan displasia serviks. Perbaikan displasia servik ringan dan sedang telah diperlihatkan pada pasien yang

mendapatkan suplemen vitamin E dalam beberapa bulan. [1,7]

Kanker Serviks

Infeksi onkogenik papiloma virus manusia merupakan faktor etiologi utama untuk neoplasia servik. Diagnosis kanker serviks berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi jaringan biopsi. Hasil pemeriksaan sitologi tidak boleh digunakan sebagai dasar penetapan diagnosis. [24,25]

Klasifikasi Stadium

International Federation of Gynecologists and Obstetricians Staging system for Cervical Cancer (FIGO) pada tahun 2018 menetapkan suatu sistem stadium kanker serviks sebagai berikut:[26]

Histopatologi [24,25]

Tipe histopatologi kanker serviks adalah:

1. *Squamous cell carcinoma* (*keratinizing, non-keratinizing, verrucous*).
2. *Endometrioid adenocarcinoma.*
3. *Clear cell adenocarcinoma.*
4. *Adenosquamous carcinoma.*
5. *Adenoid cystic carcinoma.*
6. *Small cell carcinoma.*
7. *Undifferentiated carcinoma*

Klasifikasi tingkat histologi:

Gx : Diferensiasi tidak dapat ditentukan
G1 : Diferensiasi baik
G2 : Diferensiasi sedang
G3 : Diferensiasi buruk

Evaluasi Respon Terapi

Penilaian masa tumor dapat digunakan sebagai penilaian jangka pendek efektivitas dari obat yang digunakan. Pada penentuan efektivitas ini terdapat beberapa kriteria respon pengobatan yaitu *complete respone, partial respone, stable disease* dan *progresive disease.* Golongan hasil pengobatan *complete respone* diharapkan dapat menunjukkan ketahanan hidup pasien dibandingkan dengan *partial respone, stable disease* maupun *progresive disease.*[30,37,41]

Tabel 5. Kriteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)

Kriteria RECIST	
Complete respons	Hilangnya seluruh tumor target. Kondisi patologi dari setiap kelenjar getah bening harus

e (CR)	mengalami penurunan ukuran hingga < 10 mm
Partial respons e (PR)	Terjadi penurunan diameter tumor sebanyak 30 %.
Stable disease (SD)	Penyusutan ukuran tumor tidak memenuhi syarat *partial respone* atau tidak memenuhi syarat peningkatan ukuran tumor *progresive disease*
Progres sive disease (PD)	Terjadi peningkatan ukuran tumor hingga 25 % disertai timbulnya lesi baru akibat tumor tersebut. Dan terjadi peningkatan yang mutlak dengan ukuran 5 mm

Dikutip dari Lancombe JA.[41]

Ultrasonografi merupakan alat kedokteran yang dapat digunakan untuk keperluan diagnostik dan operatif. Pemeriksaan ultrasonografi bermanfaat untuk melakukan eksplorasi internal jaringan yang tidak mungkin dilakukan dengan pemerksaan fisik luar.[32]

Vitamin E

Vitamin E merupakan vitamin yang larut dalam lemak yang terdiri dari campuran substansi tokoferol (α, β, γ, δ) dan tokotrietinol (α, β, γ, δ), pada manusia α -tokoferol merupakan vitamin E yang paling penting untuk aktifitas biologis tubuh. Vitamin E berada di dalam lapisan fosfolipid membran sel dan berfungsi melindungi asam lemak jenuh ganda dan komponen membran sel lain dari oksidasi radikal bebas dengan memutuskan rantai peroksida lipid yang banyak muncul karena adanya reaksi antra lipid dan radikal bebas dengan cara menyumbangkan satu atom hidrogen dari gugus OH pada cincinnya ke radikal bebas, sehingga terbentuk radikal vitamin E yang stabil dan tidak merusak. Mekanisme kerja vitamin E dalam mendonorkan ion hidrogen untuk menetralkan atau mengurangi kadar lemak peroksida darah dimulai dengan kerja α - tokoferol radikal yang kemudian berubah menjadi *α- tocoferol perokside*[9,10,11]

Tocopherol dan Sel Kanker

Analog tertentu vitamin E (VE), seperti α-tokoferil suksinat (α-TOS), dapat mewakili kelas baru agen antineoplastik dengan selektivitas tinggi untuk sel-sel ganas dan kadar toksisitas yang lebih rendah. Vitamin E suksinat (VES) atau α-tokoferil

suksinat, diperoleh melalui esterifikasi α-tokoferol dan telah dilaporkan menghambat pertumbuhan kanker dan menginduksi apoptosis pada berbagai jenis kanker, termasuk serviks, prostat, payudara, lambung, dan kanker kolorektal, selain melanoma. [1,17,18,21]

Salah satu keuntungan utama dalam menggunakan analog vitamin E sebagai agen kemoterapi adalah selektivitasnya untuk sel kanker. Selektivitas ini mungkin tergantung pada banyak faktor. Neuzil dkk telah mengusulkan bahwa α-TOS selektif untuk sel-sel kanker setidaknya sebagian karena berkurangnya pertahanan antioksidan yang diekspresikan oleh sel-sel ganas ini jika dibandingkan dengan rekan-rekan normal mereka (non-ganas). Sebagai contoh, seperti yang disebutkan sebelumnya, paparan dari sel kanker pada α-TOS menyebabkan akumulasi ROS yang cepat, yang merupakan prasyarat untuk apoptosis. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa sel-sel kanker biasanya mengekspresikan tingkat enzim antioksidan yang lebih rendah, seperti mangan superoksida dismutase (MnSOD), daripada sel normal. Di sisi lain, kadar enzim antioksidan yang lebih tinggi dalam sel normal mencegah akumulasi ROS dan karenanya induksi apoptosis dalam sel normal. [15,18,20–22]

Alasan lain mengapa α-TOS selektif untuk sel-sel kanker mungkin karena aktivitas esterase yang lebih rendah yang diekspresikan oleh sel-sel ganas ini bila dibandingkan dengan rekan-rekan normal mereka (non-ganas). Oleh karena itu, aktivitas esterase yang lebih tinggi dalam sel normal dapat mengakibatkan hidrolisis dari-TOS yang menghasilkan TO-a dan asam suksinat, yang keduanya tidak menunjukkan sifat antikanker. Lebih penting lagi, selektivitas analog vitamin E untuk sel kanker mungkin tergantung pada kemampuan mantan untuk secara spesifik menargetkan dan menurunkan regulasi jalur prosurvival tertentu seperti PI3K / Akt dan jalur NF-jB, yang secara tidak normal diregulasi dalam sel karsinogenik tetapi tidak normal[15,18,20–22]

A. Induksi Apopotosis

Disregulasi apoptosis merupakan hal utama didalam kanker dan tokoferol memberikan kontribusi didalam apoptosis dengan berbagai mekanisme.

penemuan terbaru menunjukkan bahwa analog tertentu vitamin E (VE), seperti α-tokoferil suksinat (α-TOS), dapat mewakili kelas baru agen antineoplastik dengan selektivitas tinggi untuk sel-sel ganas dan kadar toksisitas yang lebih rendah. Vitamin E suksinat (VES) atau α-tokoferil suksinat, diperoleh melalui esterifikasi α-tokoferol dan telah dilaporkan menghambat pertumbuhan kanker dan menginduksi apoptosis pada berbagai jenis kanker, termasuk serviks, prostat, payudara, lambung, dan kanker kolorektal, selain melanoma. [1,17,18,21]

Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa aktivasi phosphoinositide-3-kinase (PI3K), serine-threonine kinase AKT (AKT) dan target mamalia dari rapamycin (mTOR) memiliki peranan penting dalam proliferasi sel dan apoptosis. Ketiganya diaktifkan atau diekspresikan secara berlebihan dalam berbagai jenis kanker, dan merangsang pertumbuhan kanker melalui proliferasi sel dan menekan jalur sinyal apoptosis sel. PI3K mempromosikan kelangsungan hidup sel tumor dengan memicu aktivasi mediator AKT (*downstream)*. AKT memberikan efeknya melalui beragam efektor, yang mengatur proses seluler utama, termasuk transkripsi, terjemahan, apoptosis, dan perkembangan siklus sel. [1,17,18,21]

AKT secara langsung mengendalikan apoptosis dengan menginduksi fosforilasi dan inaktivasi protein pro-apoptosis, termasuk reseptor apoptosis terkait-Bcl-2 dan caspase-9. Selain itu, substrat utama AKT adalah serine / threonine kinase mTOR. mTOR secara langsung diaktifkan oleh AKT melalui fosforilasi, dan secara tidak langsung diaktifkan oleh fosforilasi dan inaktivasi kompleks tuberous sclerosis 2, yang juga disebut tuberin oleh AKT. Substrat kompleks raptor-mTOR, protein ribosom S6 kinase β1 (p70S6K) dan protein pengikat eIF4E 1 (4E-BP1), memodulasi transkripsi dan terjemahan untuk secara selektif mengatur protein downstream yang mengontrol kelangsungan hidup sel dan kematian sel. [1,12,13,16,18]

Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa VES memberikan efek apoptosis pada sel kanker melalui beberapa jalur sinyal apoptosis. VES mengatur transformasi jalur pensinyalan faktor-β (TGF-β) dan Fas

(CD95), dengan demikian, merangsang apoptosis yang diinduksi oleh terminal-kinase c-Jun N-terminal. Selain itu, mekanisme apoptosis TGF-β-independen juga telah dibuktikan. Spesies oksigen reaktif yang dihasilkan oleh mitokedi memediasi pembentukan saluran membran luar mitokondria dengan mengaktifkan saluran protein X terkait Bcl-2 yang memungkinkan translokasi sitokrom c ke dalam sitoplasma dan aktivasi caspase-3 dan -9, yang merupakan mekanisme kunci dalam VES apoptosis terinduksi. [1,12,13,16,18]

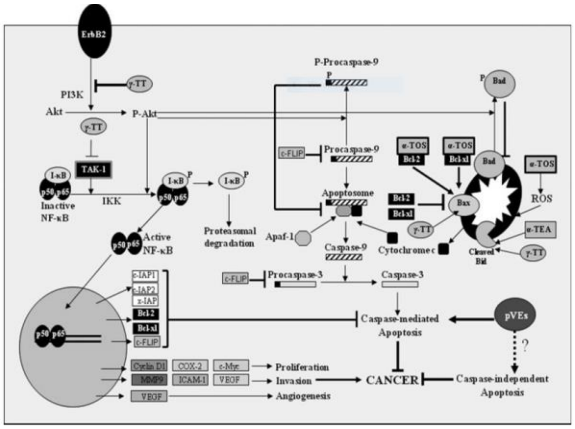
B. Mediasi Caspase

Vitamin E proapototik (pVE) diketahui menginduksi jalur apoptosis yang dimediasi caspase, tetapi bukti terbaru dalam literatur menunjukkan regulasi jalur apoptosis independen caspase lainnya. Secara umum, PVE menurunkan aktivitas NF-jB dan Akt. Dengan menghambat NF-jB, pVE mengurangi kadar protein antiapoptotik serta kadar protein lain yang terlibat dalam proliferasi, invasi dan angiogenesis, karena ini berada di bawah regulasi langsung faktor transkripsi NF-jB aktif. Selain itu, tingkat caspase inhibitor c-FLIP juga menurun (karena yang terakhir berada di bawah regulasi transkripsi NF-jB) yang memungkinkan peningkatan aktivitas caspase. Penurunan aktivitas Akt oleh pVEs, Byg-TT, juga diketahui menurunkan aktivitas NF-jB dan mencegah fosforilasi caspase-9 dan memungkinkan translokasi Buruk ke mitokondria. [1,13,17,18,21]

PVE sintetis juga dikenal untuk mengaktifkan apoptosis melalui mitokondria, α–TOS berinteraksi dan menonaktifkan protein antiapoptotik Bcl-2 dan BclxL sehingga memungkinkan translokasi Bax ke mitokondria. g-TT juga mengatur translokasi Bax ke mitokondria, sedangkan g-TT dan a-TEA menyebabkan pembelahan dan translokasi yang terakhir ke mitokondria. Peningkatan translokasi Bax dan Bid yang dibelah menyebabkan pelepasan sitokrom c dari mitokondria, pembentukan apoptosom (kompleks yang terbentuk antara sitokrom c, Apaf-1 dan caspase-9) dan aktivasi caspase-9, yang diikuti oleh aktivasi dengan aktivasi caspase-3 dan karena itu pelaksanaan mediasi caspase. [1,14,17,18,2]

Sel-sel tumor manusia dalam kultur menjalani penangkapan sintesis, diferensiasi, dan apoptosis sebagai respons terhadap pengobatan dengan VES. Studi tentang mekanisme aksi VES menggunakan sel kanker payudara manusia menunjukkan bahwa sel MDA-MB-435 tidak responsif terhadap sifat penghambatan pertumbuhan dari transformasi faktor pertumbuhan dan ligan Fas / Fas. Namun, setelah perawatan dengan VES, respons terhadap transformasi faktor pertumbuhan dan Fas dipulihkan. Aktivasi berkepanjangan dari kinase terminal c-Jun-NH2 adalah peristiwa kunci dalam apoptosis yang diinduksi VES, dan penelitian terbaru menunjukkan bahwa kinase terminal c-Jun-NH2 berperan. dalam translokasi Bax ke mitokondria, yang menghasilkan peningkatan permeabilitas membran mitokondria dengan pelepasan sitokrom c, aktivasi caspases 9 dan 3, dan apoptosis. [1,13,17,18,21]

Sementara masih banyak penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk memahami lebih jauh peristiwa awal yang terjadi selama induksi apoptosis, peristiwa-peristiwa selanjutnya diketahui secara lebih rinci. Singkatnya, protein proapoptotik Bax dan Bak mentranslokasi ke membran luar mitokondria yang menyebabkan destabilisasi dan pelepasan sitokrom ke dalam sitosol di mana ia membentuk kompleks dengan Apaf-1 dan procaspase-9. Proscaspase -9 diaktifkan menjadi caspase-9 dengan pembelahan autocatalytic dan kemudian mengaktifkan efektor caspase-3, caspase-6 atau caspase-7. [14,17,18,21]



Gambar 1. Pengaturan apoptosis oleh isomer dan analog vitamin E proapoptotik (PVE).

Dikutip dari Constantinou C [13]

Peran penting mitokondria dalam induksi apoptosis oleh analog vitamin E berasal dari eksperimen dengan defisiensi mtDNA (p0) sel, yang ditemukan resisten terhadap aTOS bila dibandingkan dengan tipe liar dan

revertant counters. Juga telah diamati bahwa transfeksi sel kanker dengan caspase-9 dominan-negatif, atau caspase-9 siRNA, menekan apoptosis yang diinduksi oleh α-TOS, menunjukkan bahwa caspase-9 sangat penting untuk induksi apoptosis oleh analog vitamin E. Protein proapoptosis mitokondria dan antiapoptosis seperti Bax dan Bcl-2, masing-masing, juga diketahui penting dalam induksi apoptosis. . Rasio protein pro-antiapoptosis diketahui penting dalam produksi pori transisi permeabilitas mitokondria Signifikansi protein mitokondria ini dalam induksi apoptosis oleh vitamin E sudah diketahui. Sebagai contoh, Neuzil dkk, telah melaporkan relokasi Bax mitokondria dalam sel kanker yang terpapar α-TOS. [1,13,17,18,21]

Penelitian lain menunjukkan bahwa overekspresi yang dilindungi Bcl-2 atau Bcl-xL, sedangkan overekspresi Bax yang peka, sel terhadap apoptosis yang diinduksi-BOS. Seperti yang diharapkan, downregulasi Bcl-2 oleh antisense oligodeoxynucleotide membuat sel-sel peka terhadap turunan vitamin E. Selain menyebabkan relokasi protein proapoptotik ke mitokondria, sebuah studi yang lebih baru oleh Shiau dkk, telah menunjukkan bahwa α-TOS menginduksi apoptosis dengan juga mengikat domain BH3 protein antiapoptotik Bcl-2 dan Bcl-xL dan dengan demikian menghalangi aktivitas mereka. [1,13,17,18,2123]

C. Pensinyalan Mitogenik PI3K / PDK / Akt

Jalur pensinyalan diatur selama induksi apoptosis oleh isomer dan analog vitamin E. Salah satu jalur pensinyalan yang diketahui diatur oleh isomer dan analog vitamin E adalah jalur pensinyalan mitogenik PI3K / PDK / Akt. ErbB2 adalah reseptor tirosin kinase dan anggota superfamili faktor pertumbuhan epitel, yang mengaktifkan Akt melalui jalur phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). ErbB2 diekspresikan secara berlebihan pada 30% kanker payudara primer dan menyebabkan akibatnya. peningkatan aktivasi Akt. Akt Aktif mencegah induksi apoptosis melalui beberapa mekanisme yang berbeda. Pertama, Akt aktif diketahui menyebabkan peningkatan fosforilasi beberapa

protein proapoptotik seperti Bad dan caspase-9. [1,13,17,18,21]

Dengan melakukan itu, Akt menyebabkan inaktivasi protein-protein ini dan karenanya meningkatkan kelangsungan hidup sel. Lebih jauh lagi, Akt aktif menyebabkan aktivasi faktor transkripsi NF-jB. Yang terakhir (terdiri dari subunit p50 dan p65) umumnya hadir dalam sitoplasma dalam bentuk tidak aktif (dengan terikat pada IjBa inhibitor). [1,13,17,18,21]

Selain menurunkan jalur prosurvival PI3K / PDK / Akt. Ahn dkk, menunjukkan bahwa g-TT menekan aktivasi NF-jB yang diinduksi TNFa serta aktivasi NF-jB yang diinduksi oleh karsinogen, faktor pertumbuhan dan rangsangan peradangan. Pengamatan ini konsisten dengan laporan sebelumnya dari Shah dan Sylvester menunjukkan bahwa mode penghambatan NF-jB byg-TT melibatkan penghambatan aktivasi IKK, fosforilasi IjBa dan degradasi IjB. Penghambatan IKK oleh g-TT setidaknya merupakan sebagian hasil dari penurunan aktivitas Akt. Seperti yang telah disebutkan, NF-jB bertanggung jawab untuk mengaktifkan IAP termasuk c-IAP1, c-IAP2 dan x-IAP. Akibatnya, g-TT tampaknya menginduksi apoptosis dengan menghambat ekspresi produk gen yang bergantung pada NF-jB. [23]

Oleh karena itu, g-TT menurunkan kadar protein antiapoptosis (Bcl-xL, Bcl-2, IAP1, IAP2, XIAP, B-1/A1, TRAF1, Survivin dan cFLIP), sehingga memungkinkan induksi apoptosis. Selain itu, inaktivasi NF-jB byg-TT juga mengarah pada downregulasi gen yang terlibat dalam proliferasi (cyclin D1, COX2 dan c-Myc), invasi (MMP-9 dan ICAM-1) dan angiogenesis (VEGF). Untuk g-TT, α -TOS telah terbukti menyebabkan induksi apoptosis dengan menurunkan regulasi NF-jB. α-TOS menekan NF-jB setidaknya sebagian melalui aktivasi caspase-3 yang memotong subunit pF NF-jB, dengan demikian menonaktifkan NF-jB. [21-24]

Dalam penelitian yang lebih baru, Crispen dk, telah menunjukkan bahwa downregulasi aktivitas NF-jB byα-TOS mengarah pada downregulasi protein antiapoptotik (x-IAP dan Bcl-xL) dalam sel LNCaP yang bergantung pada androgen dan juga menyebabkan penurunan ekspresi beberapa proangiogenik dan prometastasis

protein (IL-6, IL-8, VEGF, ICAM-1) dalam sel PC3, DU145 dan CA-HPV-10 androgen-independen. Oleh karena itu, hasil ini menunjukkan bahwa analog vitamin E terbukti merupakan senyawa yang berguna untuk pencegahan atau pengobatan metastasis kanker.[18-23]

Diskusi

Penelitian mengenai pencegahan Kanker dengan α-tokoferol, b-karoten (ATBC) adalah studi epidemiologi skala besar pertama yang menunjukkan bahwa vitamin E memainkan peran penting dalam pencegahan kanker. Xiaoli dkk, melakukan meta analisis yang menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara vitamin E dan risiko neoplasia serviks. Artinya, kadar vitamin E yang tinggi secara signifikan memiliki kaitan dengan penurunan risiko neoplasia serviks.[1121439]

Penelitian yang dilakukan meninjau komprehensif vitamin E terbaru tentang neoplasma serviks, yang merangkum bukti terbaru dari penelitian epidemiologi yang dipublikasikan hingga Desember 2016 dan memasukkan lebih dari 6 studi dari sebelumnya. Oleh karena itu, meta-analisis ini mencakup sejumlah besar artikel dan peserta, yang memungkinkan kemungkinan yang lebih besar untuk mencapai kesimpulan yang dapat diandalkan tentang hubungan antara asupan vitamin E dan neoplasma serviks. Meta-analisis saat ini menunjukkan bahwa asupan vitamin E yang tinggi mungkin memiliki efek perlindungan terhadap neoplasia serviks.[1121421]

El – Sayed dkk, melaporkan respon tumor setelah perawatan dengan vitamin E lebih baik dibandingkan tanpa vitamin E, mungkin karena kemampuannya untuk menghambat pertumbuhan sel tumor yang dimediasi oleh reaksi yang menghasilkan pengurangan faktor transkripsi penting dan penghambatan respon sel terhadap faktor pertumbuhan. Selanjutnya, VE mengaktifkan faktor anti tumor, termasuk faktor nekrosis tumor (TNF-a dan TNF-b), p53 tipe liar dan efek langsung pada sel tumor seperti kontrol pertumbuhan tumor melalui induksi diferensiasi dan penghambatan siklus sel. Vitamin E dan turunannya juga menunjukkan efek apoptosis potensial pada beberapa lini sel kanker manusia.

Ini dapat menghambat faktor kelangsungan hidup tumor seperti protein kinase C (PKC), yang merupakan faktor anti-apoptosis mapan yang diekspresikan dalam beberapa jenis tumor, termasuk kanker serviks[16]

Di dalam penelitian metaanalisis pada 22 penelitian kasus-kontrol dan 10.000 partisipan, Myung et al. melaporkan secara statistik bermakna dihubungkan antara neoplasia serviks dan asupan vitamin B12 (RR, 0.35; 95% CI:0.19–0.63), vitamin C (RR, 0.67; 95% CI:0.55–0.82), vitamin E (RR, 0.56; 95% CI:0.35–0.88), dan beta-carotene (RR, 0.68; 95% CI:0.55–0.84), sementara suplemen multivitamin dan mineral, tidaklah menurunkan insiden karsinoma. [40]

Palan dkk, melakukan penelitian potong lintang menilai kadar α -Tokoferol dan α -tokoferil kuinon dalam neoplasia intraepitel serviks dan kanker serviks pada 72 wanita. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa pasien dengan CIN atau kanker serviks dengan kadar kuinon α-tokoferil plasma bila dibandingkan dengan subyek kontrol (tidak memiliki kadar kuinon α-tokoferil) mengalami penurunan yang signifikan (P = 0,005, dengan uji pangkat nonparametrik Kruskal-Wallis) dalam. Kadar α-tokoferol plasma pada pasien dengan CIN menurun secara signifikan (P = 0,005, dengan uji t Student) dibandingkan dengan subyek kontrol; tingkat plasma α-tokoferol pada pasien dengan kanker sebanding dengan kelompok kontrol. Analisis kelompok menunjukkan signifikansi statistik (P = 0,012, oleh uji pangkat non-parametrik Kruskal-Wallis) untuk plasma α-tokoferol di antara kelompok. [12]

Hwang dkk, melakukan penelitian multi-institutional cross-sectional menilai hubungan diet suplemen dengan risiko " *cervical intraepithelial neoplasia* "(CIN), pada 1096 wanita usia 18-65 tahun. Hasil yang didapatkan adalah HPV viral load yang lebih tinggi dihubungkan dengan peningkatan risiko CIN II/III. Secara bermakna berhubungan dengan penurunan risiko CIN II/III. Pasien dengan mengkonsumsi multivitamins dan mempunyai HPV viral load yang rendah (G 15.5 relative light units/positive control) secara bermakna menurunkan kejadian. Dari sini mereka menegaskan bahwa diet suplemen dapat menurunkan risiko CIN pada wanita

dengan infeksi HVP risiko tinggi.[7]

Kesimpulan

Kanker serviks adalah kanker wanita tersering nomor 3 di dunia dan nomor 2 di Indonesia, diperkirakan terdapat 180.000 kasus baru pertahunnya dan angka kematiannya diduga mencapai 75 % dalam tahun pertama. Kematian ini terutama dihubungkan dengan sebagian besar stadium kanker serviks (70% kasus) adalah stadium invasif, lanjut dan bahkan stadium terminal pada saat diagnosis. [2,3,4]

Pada beberapa penelitian menunjukan bahwa antioksidan yang lebih tinggi berperan dalam penurunan kejadian karsinoma servik. kadar vitamin E yang tinggi secara signifikan memiliki kaitan dengan penurunan risiko neoplasia serviks. penemuan terbaru menunjukkan bahwa analog tertentu vitamin E (VE), seperti α-tokoferil suksinat (α-TOS), dapat mewakili kelas baru agen antineoplastik dengan selektivitas tinggi untuk sel-sel ganas dan kadar toksisitas yang lebih rendah. Vitamin E suksinat (VES) atau α-tokoferil suksinat, diperoleh melalui esterifikasi α-tokoferol dan telah dilaporkan menghambat pertumbuhan kanker dan menginduksi apoptosis pada berbagai jenis kanker, termasuk serviks. Dalam beberapa penelitian kasus lainnya mendapatkan bahwa serum antioksidan vitamin E lebih tinggi berbanding terbalik dengan angka kejadian karsinoma servik yang lebih rendah. [1,17,18,21]

Rujukan

1. Hu X, Li S, Zhou L, Zhao M, Zhu X. Effect of vitamin E supplementation on uterine cervical neoplasm : A meta-analysis of case-control studies. 2017:1–15.
2. Sources D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : 2008. doi:10.1002/ijc.25516
3. Release P. Latest world cancer statistics Global cancer burden rises to 14 . 1 million new cases in 2012 : Marked increase in breast cancers must be addressed Latest world cancer statistics Global cancer burden rises to 14 . 1 million new cases in 2012 : Marked incr. 2013;(December):2012–2014.
4. Yun YH, Kim YA, Min YH, et al. The in fl uence of hospital volume and surgical treatment delay on long-term survival after cancer surgery. 2012;(May):2731–2737. doi:10.1093/annonc/mds101
5. Kamijo Y, Ichikawa M. Cost information of chemotherapy for cervical and endometrial cancer in Japan. 2014:190–199. doi:10.1111/jjns.12020
6. Lachance JA, Darus CJ, Schneider BF, Rice LW, Jazaeri AA. A cost comparison of two strategies for treating stage IB2 cervical cancer. 2008:274–278. doi:10.1111/j.1525-1438.2007.01007.x
7. Hwang JH, Kim MK, Lee JK. Dietary Supplements Reduce the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia. 2010;20(3):398–403.

doi:10.1111/IGC.0b013e3181d02ff2
8. Wang C, Lai C, Huang H, Hong J. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. 1999:518–524.
9. VITAMIN E (α -TOCOPHEROL). 2017:2017.
10. Combs GFJPM. *The Vitamins, Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. fifth edit. New York: academic press; 2017. doi:10.1016/B978-0-12-802965-7.00008-3
11. JD, Jane Higdon V. *An Evidence-Based Approach to Vitamins and Minerals: Health Benefits and Intake Recommendations*. second edi. (Institute OSULP, ed.). Oregon State: Thieme; 2012.
12. Palan PR, Woodall AL, Anderson PS, Mikhail MS. a -Tocopherol and a -tocopheryl quinone levels in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. 2004:1407–1410. doi:10.1016/j.ajog.2004.01.067
13. Constantinou C, Papas A, Constantinou AI. Vitamin E and cancer : An insight into the anticancer activities of vitamin E isomers and analogs. 2008;752(February):739–752. doi:10.1002/ijc.23689
14. Ghosh C, Baker JA, Mccann SE, et al. Dietary Intakes of Selected Nutrients and Food Groups and Risk of Cervical Cancer Dietary Intakes of Selected Nutrients and Food Groups and Risk of Cervical Cancer. 2008;(April 2013):37–41. doi:10.1080/01635580701861769
15. Higdon J. *An Evidence-Based Approach to Vitamins and Minerals: Health Benefits and Intake Recommendations*. Oregon State University: Linus Pauling Institute; 2015. doi:10.1016/B978-0-12-802965-7.15005-1
16. Al-sherbini EAM, El AH, El MN, Ibrahim T. Vitamin E (a -tocopherol) enhances the PDT action of hematoporphyrin derivatives on cervical cancer cells. *Med Laser Appl*. 2008:1–9. doi:10.1016/j.mla.2008.11.004
17. Anderson K, Simmons-menchaca M, Lawson KA, Atkinson J, Sanders BG, Kline K. Differential Response of Human Ovarian Cancer Cells to Induction of Apoptosis by Vitamin E Succinate and Vitamin E Analogue , ⎵ -TEA. 2004;(512):4263–4269.
18. Birringer M, Eytina JH, Salvatore BA, Neuzil J. Vitamin E analogues as inducers of apoptosis : structure – function relation. 2003:1948–1955. doi:10.1038/sj.bjc.6600981
19. Abouzeid AH. NIH Public Access. 2015;464(0):178–184. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.01.009.Polyethylene
20. Nagata C, Shimizu H, Yoshikawa H, et al. Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a caseÐcontrol study in Japan. 1999;81(April):1234–1237.
21. Yang P, Zhao J, Hou L, Yang LEI, Wu KUN, Zhang L. Vitamin E succinate induces apoptosis via the PI3K / AKT signaling pathways in EC109 esophageal cancer cells. 2016:1531–1537. doi:10.3892/mmr.2016.5445
22. Kim J, Kim MK, Lee JK, et al. Intakes of Vitamin A , C , and E , and β -Carotene Are Associated With Risk of Cervical Cancer : A Case-Control Study in Korea Intakes of Vitamin A , C , and E , and β -Carotene Are Associated With Risk of Cervical Cancer : A Case-Control Study in Korea. 2010;(May 2014):37–41. doi:10.1080/01635580903305326
23. Koh W, Abu-rustum NR, Bean S, et al. Cervical Cancer , Version 3 . 2019. 2019;17(1):64–84. doi:10.6004/jnccn.2019.0001
24. JI HBSJS. *Williams Gynecology*. second edi. (JI HBSJS, ed.). Dallas, Texas: The MacGraw-Hill companies; 2012.
25. Tewari KS, Monk BJ. Gynecologic Oncology Group Trials of Chemotherapy for Metastatic and Recurrent Cervical Cancer. 2005.
26. Bhatla N, Berek JS, Cuello M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri . 2019;143(November 2018):129–135. doi:10.1002/ijgo.12749

27. P DSNRM. *te Linde's Atlas of Gynecologic Surgery*. (RE cundiff GARB, ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
28. Osman M, Consultant O. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer : a systematic review Mohammed Osman. 2014;8. doi:10.4081/oncol.2014.250
29. CH, Holschneider PA. *Current Diagnosis and Treatment Obstetrics & Gynecology*. 11th editi. (Alan H Decherney, Lauren Nathan NL, ed.). New york: lange medical book; 2013.
30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1 . 1). *Eur J Cancer*. 2008;45(2):228–247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
31. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2 , IIA2 , and IIB cervical cancer : a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer*. 2013;108(10):1957–1963. doi:10.1038/bjc.2013.179
32. Rang HP E al. *Pharmacology*. Edinburgh: Elsevier Churchill livingstone; 2012.
33. Vallejo CT, Machiavelli MR, Romero AO, et al. Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Advanced Cervical Carcinoma. 2003;26(5):477–482. doi:10.1097/01.coc.0000037109.12434.52
34. Tumori IN. Determinants of Response to a Cisplatin-Based Regimen as Neoadjuvant Chemotherapy in Stage IB – IIB Invasive Cervical Cancer. 1996;65:62–65.
35. Cetina L, Rivera L, Mariscal I, et al. Original article A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer : neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. 2003:1278–1284. doi:10.1093/annonc/mdg333
36. Mcguire BWP, Blessing JA, Moore D, Lentz SS, Photopulos G. Paclitaxel Has Moderate Activity in Squamous Cervix Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. 2019;14(3):792–795.
37. neville F Hacker joseph CG. *Essentials of Obstetrics and Gynecology*. fifth edit. philadelphia: Elsevier Inc; 2010.
38. Lee DW, Lee KH, Lee ÞJW, Park T, Park JS, Lee HN. Is Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery More Effective Than Radiation Therapy for Stage IIB Cervical Cancer ? 2013;23(7):1303–1310. doi:10.1097/IGC.0b013e31829da105
39. Guo L, Zhu H, Lin C, Che J, Tian X, Han S. Associations between antioxidant vitamins and the risk of invasive cervical cancer in Chinese women : A case-control study. *Nat Publ Gr*. 2015;(July):1–10. doi:10.1038/srep13607
40. Myung S, Ju W, Kim SC, Kim HS, Study MK. Vitamin or antioxidant intake (or serum level) and risk of cervical neoplasm : a meta-analysis. 2011:1285–1291. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03032.x
41. Lacombe JA, Del Priore G, Hillier J. Cervical cancer. In: Richard SJ, Del Priore G, Healy J, editors. Atlas of staging in gynecological cancer. London: Springer-Verlag Ltd; 2008.
42. Sanif R., 2016. The Comparative Effect of Neoadjuvant Chemotheraphy or Neoadjuvant Chemotheraphy with Vitamin A in Locally Advanced Cervical Cancer at Muhammad Hoesin Hospital. Management and Science University.
43. Tomita YL, Filho LA, dkk. Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. 2010. Int. J. Cancer: 126, 703–714
44. Silva GA, Nunes RA, Morale MG, Boccardo E, Aguayo F, Termini L. Oxidative stress: therapeutic approaches

for cervical cancer treatment. Clinics. 2018;73(suppl 1):e548s

45. Jamil Aneela, Hamid Sidra, dkk. Protective effect of antioxidant in Pakistani women suffering from cervical cancer. Rawal Medical J: Vol 43. No. 3, July – sept. 2018

46. Bhori M, Singh K, dkk. Exploring the effect of vitamin E in cancer chemotherapy – A biochemical and biophysical insight. Biophotonics J. Volume11, Issue 9. 2018

47. Carillo D, dkk. 2017. Upregulation of PIR Gene Expression induced by human papilloma virus E6 and E7 in epithelial oral and cervical cells. Open Biol. 7:170111

48. Silva GA, Nunes RA, Morale MG, Boccardo E, Aguayo F, Termini L. Oxidative stress: therapeutic approaches for cervical cancer treatment. Clinics. 2018;73(suppl 1):e548s

49. Sohail Husain 2017. Comparative efficacy of epigallocatechin-3-gallate against H2O2-induced ROS in cervical cancer biopsies and HeLa cell lines. Contemp Oncol (Pozn) 2017; 21 (3): 209–212

50. Anna Kothencz1,2, Judit Hajagos-Tóth1, et al. Alpha-tocopherol potentiates the cervical resistance decreasing effects of COX-inhibitors in pregnant rats: the putative role of cyclooxygenase-2 inhibition. J Pharmacol Exp Ther. 2019 Feb;368(2):292-298.