

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang memperlihatkan perubahan pada metabolisme sel yang menyebabkan proliferasi agresif, mengacaukan sistem regulasi sel normal, dan bermetastasis ke bagian tubuh lain.^{1,2} Berdasarkan epidemiologi kanker dari *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2020, kanker payudara merupakan kanker invasif tersering pada wanita.³ Kanker payudara menjadi kanker yang paling banyak didiagnosis pada wanita, setidaknya menyerang 1 dari 8 atau 12,4% wanita di Amerika Serikat.⁴ Di tahun 2012, secara global dilaporkan ada sekitar 1,67 juta yang dapat mengenai seluruh etnis dan ras sedangkan prevalensi di tahun 2020 meningkat menjadi 2.261.419 dengan 684.996 kasus kematian.^{3,4} Di Indonesia, kejadian kanker payudara menduduki peringkat pertama yaitu 65.858 atau 16,6% dilaporkan sebagai kasus baru di tahun 2020 serta merupakan kanker peringkat dua tertinggi penyebab kematian yaitu 22.430 atau sekitar 9,6% kematian.⁵

Payudara merupakan organ yang membutuhkan steroid gonad dalam perkembangannya sehingga kemunculan tumor dari organ ini sangat sensitif terhadap hormon.⁶ Adapun hormon yang berperan penting dalam diferensiasi kanker payudara adalah hormon estrogen.⁷ Kanker payudara dikategorikan menjadi tiga kelompok berdasarkan *marker* seluler dan terapi standar yang tersedia yaitu *Estrogen Receptor/Progesterone Receptor* (ER/PR) positif, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) positif dengan atau tanpa ER/PR positif, serta *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) tanpa ekspresi ER, PR, dan HER2.⁸

Kanker payudara subtipe triple negatif merupakan jenis kanker payudara yang resisten terhadap terapi hormon karena tidak mempunyai reseptor ER, PR, dan HER2.⁹ Data epidemiologi menunjukkan bahwa kanker payudara triple negatif setidaknya mewakili sekitar 15-20% kanker payudara dan seringkali mengenai wanita premenopause yang berusia kurang dari 40 tahun. Kanker payudara triple negatif merupakan jenis kanker payudara yang derajat invasifnya sangat tinggi dan berkemampuan untuk bermetastasis jauh.¹⁰

Pilihan terapi untuk kanker payudara tipe ER/PR dan HER2 telah banyak tersedia seperti terapi hormonal untuk subtipe ER/PR positif dan terapi target untuk subtipe HER2 positif, tetapi terapi standar untuk subtipe triple negatif yang merupakan jenis karsinoma paling invasif masih belum tersedia.⁸ Kemoterapi merupakan salah satu terapi pilihan pada subtipe ini, tetapi keefektifannya sebagai terapi pilihan masih kurang karena lesi metastasis residu sel kanker memiliki kemampuan untuk rekurensi. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengembangkan regimen terapi standar untuk subtipe triple negatif.¹⁰

Yodium memiliki peranan sebagai efek preventif dan kuratif untuk kanker payudara. Sebagai preventif terhadap kanker payudara dengan menjaga asupan yodium sekitar 3-6 mg/hari mampu memelihara kesehatan kelenjar payudara dan menurunkan risiko hiperplasia payudara, fibrosis lobular/duktal, dan menghambat progresivitas kanker payudara.¹¹ Hal ini dibuktikan dengan rendahnya insiden kanker payudara di Jepang yang memiliki kebiasaan mengonsumsi rumput laut sebagai sumber yodium.¹¹ Yodium juga memiliki efek terapi, pada penelitian Moreno-Vega *et al.* (2019) mengenai pemberian yodium yang dikombinasikan dengan obat kemoterapi pada kanker payudara memperlihatkan efek terapi yang menguntungkan yaitu menurunkan pertumbuhan dan ukuran tumor serta mengurangi efek samping kemoresistensi pada stadium lanjut.¹² Shrivastava *et al.* (2006) juga melakukan uji viabilitas terhadap lima jenis *cell line* kanker payudara yang diinduksi molekul yodium menunjukkan bahwa yodium memiliki kemampuan dalam mengubah morfologi seluler dan nuklear sel secara signifikan.¹³

Yodium memiliki kemampuan dalam menurunkan viabilitas sel kanker payudara melalui beberapa mekanisme yaitu, menginduksi apoptosis dengan mendegradasi dan memutus untai *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) internukleosom, menurunkan produksi radikal bebas yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan meningkatkan produksi protein Bax dan menurunkan ekspresi protein Bcl-2. Kedua jenis protein ini adalah regulator dalam mekanisme apoptosis sel. Protein Bax merupakan aktivator apoptosis sel sedangkan protein Bcl-2 merupakan protein penghambat apoptosis sel. Akibat penurunan rasio Bcl-2 dan Bax, hal ini juga mengganggu permeabilitas selektif membran mitokondria sehingga

meningkatkan pelepasan molekul apoptogenik sitokrom c dan *Apoptosis Inducing Factor* (AIF).¹³

Mekanisme yodium dalam memberikan efek terapi pada kanker payudara tidak terlepas dari peranan *Natrium Iodide Sympoter* (NIS) yang mampu memfasilitasi transportasi yodium ke dalam sel.¹⁴ Altman *et al.* (2013) menemukan pada kasus kanker payudara, sel-sel lebih aktif mengekspresikan NIS daripada kondisi normal.¹⁵ Selain itu, sebuah penelitian yang dilakukan oleh Renier *et al.* (2009) membuktikan bahwa protein NIS justru lebih kuat diekspresikan oleh kanker payudara subtype triple negatif dibandingkan subtype lainnya sehingga berpotensi menjadi salah satu populasi untuk terapi menggunakan yodium.¹⁶

Cell line adalah salah satu modalitas kultur sel secara *in vitro*. Kultur sel dari jaringan normal hanya memiliki siklus lima puluh generasi kemudian sel tersebut akan mengalami apoptosis atau regresi secara fisiologis. Namun, pada kultur sel kanker mampu tetap hidup dengan baik walaupun telah melebihi siklus hidup sel normal serta tidak memiliki regulasi yang jelas dalam berapoptosis.¹⁷ Berdasarkan kategori *marker* seluler kanker payudara, *cell line* dapat dibedakan menjadi subtype *cell line* Luminal, *cell line* HER2+, dan *cell line* triple negatif. Sejauh ini, *cell line* Luminal memiliki proliferasi lebih rendah daripada *cell line* triple negatif yang berproliferasi lebih agresif. Salah satu contoh *cell line* triple negatif adalah MDA-MB231.¹⁸ *Cell line* MDA-MB231 adalah *cell line* yang mewakili subtype *claudin-low* yang mempresentasikan fenotip dari triple negatif dengan karakteristik yang sangat proliferasif dan invasif dikarenakan mutasi pada gen P53.^{19,20} Gen P53 merupakan gen penting dalam mengatur regulasi apoptosis sel.¹⁹

Melalui studi *in vitro* besarnya kematian sel pada *cell line* MDA-MB231 setelah pemberian molekul yodium dapat dideteksi menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Metode ini adalah salah satu metode untuk mengonfirmasi jumlah apoptosis sel secara kuantitatif melalui ikatan antigen dan antibodi apoptosis sel.

Merujuk pada pemikiran diatas, melihat adanya potensi yodium dalam menimbulkan apoptosis pada sel kanker payudara resistan hormonal yang

memiliki kemampuan menurunkan proliferasi sel serta didukung dengan ekspresi NIS pada kelenjar tersebut membuat penulis tertarik untuk melakukan penelitian ini. adalah *cell line* yang tidak memiliki reseptor hormon, yaitu reseptor estrogen dan progesteron sehingga penulis tertarik meneliti pengganti terapi hormonal untuk subtype kanker payudara resistan terapi hormon. Atas teori diatas, penulis ingin mengetahui bagaimana efek yodium dengan dosis hambat 25 dan 50 terhadap kematian *cell line* MDA-MB231 menggunakan metode ELISA.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemikiran pada latar belakang, penulis merumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Bagaimana kematian *cell line* MDA-MB231 kanker payudara pasca pemberian molekul yodium?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui bagaimana efek yodium dengan dosis hambat 25 dan 50 terhadap kematian *cell line* MDA-MB231.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah kematian *cell line* MDA-MB231 pasca pemberian molekul yodium.
2. Mengetahui jumlah kematian *cell line* HaCaT sebagai kontrol pasca pemberian molekul yodium.
3. Mengetahui perbedaan kematian *cell line* MDA-MB231 dengan *cell line* HaCaT pasca terapi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Peneliti

Sebagai wujud pengaplikasian ilmu yang telah dipelajari dan sebagai sarana untuk melatih pola pikir terhadap pemahaman efek yodium pada sel kanker payudara.

1.4.2 Manfaat bagi Pengetahuan

Bagi pengetahuan penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai kemungkinan manfaat yodium untuk terapi kanker payudara.

1.4.3 Manfaat bagi Pendidikan

Penelitian ini dapat menambah perbendaharaan sumber referensi dalam kegiatan pembelajaran untuk institusi pendidikan.

