

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker tiroid merupakan keganasan terbanyak pada sistem endokrin yang berasal dari kelenjar tiroid. Angka kejadian kanker tiroid di dunia mengalami peningkatan selama tiga dekade terakhir.¹ *Global Cancer Observatory* 2018 mencatat kanker tiroid menempati urutan ke-11 dari seluruh kanker di dunia yaitu 567.233 (3,1%) kasus sepanjang tahun 2018.² Angka kejadian tersebut mengalami peningkatan pada tahun 2020 yaitu terdapat 586.202 kasus kanker tiroid dan 43.646 diantaranya mengalami kematian. Angka kejadian kanker tiroid tertinggi pada tahun 2020 tersebut berada di Benua Asia yaitu sebanyak 349.897 (59,7%) kasus.³ Kanker tiroid di Indonesia pada tahun 2018 dilaporkan sebanyak 11.511 kasus dan mengalami peningkatan pada tahun 2020 menjadi 13.114 kasus.^{4,5}

Dinas Kesehatan Sumatera Barat mencatat angka kejadian kanker di Sumatera Barat dari bulan Januari hingga September 2019 mencapai 2.350 kasus dan 202 kasus diantaranya merupakan kanker tiroid.⁶ Kota Padang sendiri berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Farhan pada tahun 2021, RSUP. Dr. M. Djamil Padang mencatat terdapat 263 kasus pemeriksaan BAJAH pada massa di leher. Hasil penelitian tersebut menunjukkan massa di leher yang berasal dari organ tiroid sebanyak 36 kasus (15,7 %) dengan jenis sitopatologi terbanyak berupa kanker tiroid tipe papiler yaitu sebanyak 18 kasus.⁷

Kasus kanker tiroid berdiferensiasi terutama kanker tiroid tipe papiler bertanggung jawab atas terjadinya peningkatan angka kejadian kanker tiroid.¹ Sebagian besar dari kasus kanker tiroid adalah kanker tiroid berdiferensiasi, yaitu diperkirakan lebih dari 90% dari semua jenis kanker tiroid.⁸ Penyebab terjadinya peningkatan angka kejadian kanker tiroid saat ini belum sepenuhnya diketahui, tetapi peningkatan ini dicurigai berhubungan dengan meningkatnya penggunaan peralatan diagnostik sebagai pemeriksaan penunjang yang akhir-akhir ini semakin banyak digunakan.^{1,8} Hal tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan identifikasi kasus kanker tiroid < 1 cm atau mikrokarsinoma.^{9,10}

Tatalaksana standar untuk kanker tiroid berdiferensiasi saat ini diantaranya yaitu melalui tindakan pembedahan, *radioactive iodine* (RAI), pemberian hormon tiroid, ataupun terapi alternatif lainnya.^{8,11} Tantangan dalam menangani kanker tiroid saat ini yaitu bagaimana dapat memberikan terapi yang adekuat untuk mencapai pengobatan optimal dan tidak melakukan tindakan yang berlebihan untuk meminimalkan morbiditas terkait pengobatan.^{8,12} Pembedahan saat ini menjadi pilihan utama dalam penatalaksanaan kanker tiroid terutama kanker tiroid risiko tinggi.¹³ Selanjutnya terapi RAI telah lama menjadi standar tatalaksana setelah pembedahan pada semua kanker tiroid berdiferensiasi, tetapi pada kanker tiroid risiko rendah dengan ukuran < 1 cm pilihan tatalaksana saat ini masih menjadi perdebatan.^{14,15} Terapi RAI juga tidak direkomendasikan pada kanker tiroid risiko rendah karena efek positifnya belum dapat dibuktikan.^{8,10}

Penelitian mengenai pengaruh yodium terhadap kanker sudah mulai dilakukan dengan tujuan untuk mencari terapi alternatif pada kanker tiroid.¹⁶ Yodium merupakan bahan esensial yang dibutuhkan oleh tubuh untuk menghasilkan hormon tiroid, mengatur fungsi tiroid, dan proliferasi sel tiroid.^{17,18} Yodium memiliki efek antineoplastik dan dapat mengurangi patologi di berbagai jaringan yang dapat menyerap yodium seperti pada kelenjar tiroid, payudara, dan prostat.^{19,20} Yodium dengan konsentrasi tinggi diketahui memiliki efek antiproliferasi yang dapat menekan pertumbuhan dari sel kanker jika diberikan dalam bentuk molekul yodium atau sebagai iodida yang diberikan ke sel yang dapat mengoksidasinya.¹⁹

Kanker tiroid berdiferensiasi berasal dari sel epitel folikel tiroid dan mengekspresikan NIS sehingga memiliki kemampuan untuk mengambil yodium.⁸ Sel tiroid normal maupun sel kanker tiroid memiliki kemampuan dalam menyerap atau mengakumulasi yodium dalam bentuk iodida melalui *sodium iodide symporter* (NIS) yang terdapat pada membran basal sel tiroid.^{8,21} Efek penghambatan yodium terhadap pertumbuhan sel tiroid diketahui terjadi ketika yodium tersebut dalam konsentrasi yang tinggi (10 μ M). Yodium dengan konsentrasi tinggi tersebut dapat memberikan efek terhadap tiroid dengan menghambat beberapa jalur persinyalan tiroid.²² Pertama, dapat menghambat pembentukan hidrogen peroksida (H_2O_2) oleh *dual oxidase* (DOUX).^{22,23} Kedua,

yodium dengan konsentrasi tinggi dapat menghambat cAMP sel yang diinduksi oleh *thyroid stimulating hormone* (TSH).²²

Proliferasi sel tiroid selain dipengaruhi oleh yodium, juga dipengaruhi oleh TSH melalui peningkatan cAMP sel.^{22,24} *Thyroid stimulating hormone* (TSH) memainkan peran penting dalam perkembangan kanker tiroid yang terdeteksi secara klinis. Stimulasi TSH dikaitkan dengan pertumbuhan sel kanker pada kanker tiroid berdiferensiasi.^{25,26} Pengikatan TSH dengan reseptor spesifik TSH (TSHR) akan mengaktifkan *adenilat siklase* (AC) yang selanjutnya akan meningkatkan pembentukan cAMP di dalam sel. Peningkatan cAMP ini dapat merangsang terjadinya proliferasi sel.^{22,25} Kemampuan yodium dalam menghambat cAMP inilah yang dapat menyebabkan penghambatan pada proliferasi sel.^{21,22} Yodium dengan konsentrasi tinggi juga dapat menghambat sekresi hormon tiroid yang diinduksi oleh TSH dan menghambat aliran darah tiroid.^{18,22}

Penelitian Xiang *et al.* mengamati pengaruh konsentrasi yodium terhadap perilaku sel kanker tiroid. Penelitian tersebut menggunakan *cell line* kanker tiroid dan menemukan bahwa yodium dengan konsentrasi $> 1 \mu\text{M}$ dapat menghambat pertumbuhan sel tersebut, tetapi mekanisme penghambatannya belum jelas. Yodium juga diketahui dapat mencegah transformasi dari kanker tiroid berdiferensiasi (DTC) menjadi kanker tiroid anaplastik (ATC).²⁷ Studi sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa yodium memiliki efek antiproliferasi dan sitotoksik pada beberapa *cell line* kanker manusia.²⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Gartner *et al.* membandingkan pengaruh yodium dan 6-iodolactone terhadap *cell line* kanker tiroid dan kanker payudara. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa yodium dengan konsentrasi $> 10 \mu\text{M}$ secara signifikan menghambat perkembangan kedua sel kanker tersebut.¹⁶

Angka kejadian kanker tiroid setiap tahunnya selalu mengalami peningkatan. Merujuk pada uraian di atas, yodium merupakan zat yang memiliki efek antiproliferasi yang dapat memberikan pengaruh terhadap sel kanker tiroid. Yodium dengan konsentrasi tinggi dapat menghambat proliferasi sel yang dapat menyerap yodium sehingga senyawa ini berpotensi untuk dijadikan sebagai terapi alternatif pada kanker tiroid. Besarnya efek yodium dalam menghambat proliferasi sel kanker tiroid dapat dinilai melalui uji sitotoksik dengan *MTT Assay*. Melalui

uraian tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dan mempelajari lebih lanjut terkait pengaruh efek antiproliferasi yodium pada kultur sel primer kanker tiroid berdiferensiasi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh efek antiproliferasi yodium pada kultur sel primer kanker tiroid berdiferensiasi ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh efek antiproliferasi yodium pada kultur sel primer kanker tiroid berdiferensiasi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui persentase sel hidup (% *viability*) pada kultur sel primer kanker tiroid berdiferensiasi setelah pemberian yodium.
2. Mengetahui pengaruh masa terapi yodium terhadap persentase sel hidup (% *viability*) pada kultur sel primer kanker tiroid berdiferensiasi.
3. Mengetahui nilai IC_{50} yodium pada kultur sel primer kanker tiroid berdiferensiasi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Sebagai sarana dalam meningkatkan pengetahuan, pengalaman penelitian, dan pemahaman peneliti mengenai pengaruh efek antiproliferasi yodium pada kultur sel primer kanker tiroid berdiferensiasi.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

1. Mengetahui pengaruh efek antiproliferasi yodium pada kultur sel primer kanker tiroid berdiferensiasi sehingga dapat direkomendasikan menjadi tatalaksana klinis.

2. Mengetahui apakah yodium dapat dijadikan sebagai terapi alternatif pada kanker tiroid berdiferensiasi.
3. Dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lebih luas mengenai manfaat yodium sebagai antiproliferasi pada sel kanker tiroid berdiferensiasi.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendorong pengembangan penelitian dan menambah literatur penelitian mengenai pengaruh efek antiproliferasi yodium pada kultur sel primer kanker tiroid berdiferensiasi.

1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat melihat bagaimana pengaruh yodium terhadap sel kanker tiroid berdiferensiasi kepada masyarakat agar bisa meningkatkan kesadaran dan pengetahuan masyarakat akan hal tersebut.

