

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma tiroid merupakan salah satu jenis karsinoma dengan angka kejadian tertinggi di dunia.¹ Menurut data yang dirilis oleh *The International Agency for Research on Cancer* melalui proyeknya yang berjudul *The Global Cancer Observatory 2022*, karsinoma tiroid menempati posisi ketujuh dari semua kejadian karsinoma dengan total 821.214 kasus.² Di Indonesia, angka kejadian karsinoma tiroid mencapai 2,3% dengan jumlah 13.761 total kasus dan 7,4% dari kasus tersebut sudah mengalami kematian.²

Klasifikasi dari karsinoma tiroid berdasarkan histopatologinya adalah Karsinoma Tiroid Berdiferensiasi (KTB), Karsinoma Tiroid Meduler (KTM), dan Karsinoma Tiroid Tidak Berdiferensiasi.³ Karsinoma tiroid berdiferensiasi terdiri dari dua jenis tipe, yaitu karsinoma tiroid papiler dan karsinoma tiroid folikuler.^{3,4} Karsinoma tiroid berdiferensiasi merupakan salah satu jenis kanker ganas yang memiliki prognosis yang sangat baik, terutama karsinoma tiroid papiler.⁵

Insidensi karsinoma tiroid berdiferensiasi telah terjadi peningkatan secara signifikan, terutama pada kasus karsinoma tiroid papiler. Peningkatan ini terjadi hampir 4 kali lipat lebih tinggi pada wanita usia reproduktif dan menurun ketika menopause dibandingkan dengan pria. Persentase insidensi karsinoma tiroid adalah 3% dari semua jenis karsinoma. Karsinoma tiroid berdiferensiasi yang terdiri dari karsinoma tiroid papiler dan karsinoma tiroid folikuler ini mewakili sekitar 95% dari seluruh kasus karsinoma tiroid.^{6,7}

Tipe sel karsinoma tiroid papiler dan folikuler memiliki sifat yang lambat dalam replikasi dan pertumbuhannya sehingga pasien dengan diagnosis karsinoma tersebut memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan tipe karsinoma tiroid lainnya.⁸ Sifat yang lambat dari pertumbuhan sel karsinoma ini membuat penderitanya dapat ditangani secara efektif melalui penatalaksanaan operatif, yaitu tiroidektomi total, *near-total*, ataupun parsial (lobektomi atau lobektomi dengan isthmusektomi).⁹

Pemilihan jenis tindakan operatif pada pasien karsinoma tiroid ditentukan oleh seberapa tinggi faktor risiko pada pasien tersebut. Menurut *American Thyroid Association*, tindakan operatif akan diikuti dengan terapi *radioactive iodine* (RAI) dengan menggunakan I-131 untuk mengablasi sisa-sisa sel tumor yang belum terangkat pada saat operasi dilakukan dengan angka keberhasilan mencapai 82% untuk ablasi dosis tinggi dan 78% untuk ablasi dosis rendah.^{9,10} Pada beberapa dekade terakhir, efektivitas terapi RAI telah mengalami penurunan karena telah terjadi refrakter pada pasien karsinoma tiroid berdiferensiasi. Kondisi refrakter sendiri merupakan kondisi di mana pasien tidak memberikan respon terhadap terapi RAI yang diberikan.¹¹

Beberapa studi membuktikan bahwa angka kejadian refrakter terhadap terapi RAI telah meningkat. Sekitar $\frac{1}{3}$ dari pasien karsinoma tiroid berdiferensiasi yang mengalami rekurensi sudah kehilangan kemampuan untuk menangkap RAI.¹² Sekitar 60% dari pasien karsinoma tiroid berdiferensiasi yang bermetastasis sudah mengalami refrakter terhadap terapi RAI sehingga memiliki prognosis keseluruhan yang sangat buruk.¹³ Di sisi lain, terdapat 30% pasien karsinoma tiroid berdiferensiasi bermetastasis yang refrakter terhadap terapi RAI sejak pertama kali diberikan, sedangkan sisanya masih menunjukkan respon terhadap terapi tersebut. Namun, respon tersebut akan menghilang secara bertahap selama terapi diberikan. Keadaan ini akan berakhir pada kondisi karsinoma tiroid berdiferensiasi yang refrakter terhadap RAI yang biasa disebut dengan *Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma* (RAIR-DTC).¹³

Beberapa penelitian sudah membuktikan bahwa senyawa *iodine* (I^2) dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pada *cell line* kanker payudara karena selnya mampu melakukan *uptake* iodida melalui *Sodium Iodide Symporter* (NIS) yang akan menghasilkan senyawa 6-IL.^{14,15} Sebuah penelitian telah menemukan bahwa sel kanker payudara yang diberikan terapi I^2 memiliki penurunan ekspresi dari *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor type Alpha* (PPAR- α) dan peningkatan ekspresi dari *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor type Gamma* (PPAR- γ) yang terjadi secara signifikan dibandingkan dengan sel kanker payudara yang tidak diberikan terapi I^2 .¹⁵ Terapi I^2 juga terbukti dapat menurunkan proliferasi *cell line* karsinoma tiroid tipe

papiler (BCPAP).¹⁶ Temuan ini menunjukkan efek antineoplasma pada I² karena dihasilkannya senyawa 6-IL. Selain memiliki efek biologis pada *cell line* kanker payudara (MCF-7) dan tiroid (BCPAP), menurut penelitian terdahulu, 6-IL juga berperan pada *cell line* kanker prostat (DU-145) sebagai agen antiproliferatif dan apoptosis yang bergantung pada dosis (*dose-dependent*).¹⁷

Secara *in vitro*, efek antiproliferasi yang *dose-dependent* umumnya dianalisis dengan nilai *Inhibitory Concentration* 50% (IC₅₀) untuk menunjukkan konsentrasi suatu senyawa dalam menghambat suatu aktivitas biologis sebanyak 50%.¹⁸ Nilai IC₅₀ yang rendah menandakan bahwa sebuah senyawa memiliki potensi antiproliferatif yang kuat dengan konsentrasi yang rendah.¹⁹ Dengan bukti temuan dari hasil penelitian tersebut disertai dengan tingginya angka penurunan kesuksesan terapi RAI, maka diperlukan terapi alternatif menggunakan 6-IL untuk karsinoma tiroid berdiferensiasi.

6-Iodolactone (*5-hydroxy-6-iodo-8,11,14-eicosatrienoic acid, δ-lactone*), 6-IL, adalah hasil produk derivatif dari asam arakidonat, suatu asam lemak bebas tak jenuh ganda (PUFA, *Polyunsaturated Free Fatty Acid*) yang terdapat pada membran fosfolipid suatu sel, dengan efek biologis pada sel yang melakukan penyerapan *iodine*, termasuk sel folikel tiroid.²⁰ Sintesis dari 6-IL pertama kali dijelaskan oleh Boeynaems dan Hubbard (1980) dengan cara melakukan inkubasi dari asam arakidonat dengan enzim laktoperosidase dan H₂O₂ secara *in vitro*.²¹ Pada proses sintesis 6-IL tersebut, reaksi kimia yang berperan adalah reaksi iodolaktonisasi pada asam arakidonat yang akan menghasilkan sifat antiproliferasi dan dapat menginduksi apoptosis.²²

Beberapa studi menyebutkan bahwa mekanisme kerja *iodine* (I²) dan 6-IL memiliki jalur yang sama, yaitu jalur secara langsung dan tidak langsung.²² Secara molekuler, 6-IL bekerja dengan cara mengaktivasi reseptor PPAR- γ sebagai *ligand-binding* dan menghambat PPAR- α .²³ PPAR- γ berfungsi sebagai agen anti-neoplasma yang meningkatkan diferensiasi, menghambat proliferasi, dan menginduksi apoptosis, sedangkan PPAR- α berfungsi sebagai agen positif terhadap karsinogenesis. Dengan teraktivasinya PPAR- γ dan terhambatnya PPAR- α , maka efek antiproliferasi pada 6-IL dapat muncul.^{23,24}

Dengan meningkatnya angka kejadian karsinoma tiroid yang refrakter terhadap RAI, maka diperlukan pilihan terapi alternatif untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas dari karsinoma tiroid tersebut. 6-IL sebagai produk derivatif dari asam arakidonat yang terbentuk melalui reaksi iodolaktonisasi telah menunjukkan efek antiproliferasinya pada *cell line* MCF-7 kanker payudara, *cell line* BCPAP kanker tiroid, dan *cell line* DU-145 kanker prostat berdasarkan penelitian terdahulu. Dengan besarnya potensi peran 6-IL sebagai terapi alternatif pada karsinoma tiroid berdiferensiasi, maka penulis akan meneliti peran 6-IL sebagai antiproliferasi pada kultur *cell line* B-CPAP karsinoma tiroid berdiferensiasi tipe papiler.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana peran 6-IL sebagai antiproliferasi pada kultur *cell line* B-CPAP karsinoma tiroid papiler?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peran 6-IL sebagai antiproliferasi pada kultur *cell line* B-CPAP karsinoma tiroid papiler.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui dosis efektif minimum 6-IL terhadap persentase viabilitas sel pada kultur *cell line* B-CPAP karsinoma tiroid papiler.
2. Mengetahui jangka waktu terapi efektif 6-IL terhadap persentase viabilitas sel pada kultur *cell line* B-CPAP karsinoma tiroid papiler.
3. Mengetahui nilai IC_{50} 6-IL pada kultur *cell line* B-CPAP karsinoma tiroid papiler.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Dapat memberikan informasi ilmiah baru mengenai pengaruh pemberian 6-IL sebagai antiproliferasi pada kultur *cell line* B-CPAP karsinoma tiroid papiler.
2. Dapat menjadikan 6-IL sebagai salah satu pilihan terapi alternatif pada karsinoma tiroid papiler.
3. Dapat memberikan referensi melalui hasil penelitian yang dapat digunakan pada penelitian lanjutan sejenis yang berkaitan dengan pengaruh pemberian 6-IL sebagai antiproliferasi pada kultur *cell line* B-CPAP karsinoma tiroid papiler.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan baru bagi klinisi mengenai peran 6-IL sebagai antiproliferasi pada kultur *cell line* B-CPAP karsinoma tiroid papiler yang nantinya diharapkan dapat memberikan pilihan baru untuk terapi alternatif yang dapat digunakan pada terapi karsinoma tiroid papiler.

1.4.3 Manfaat untuk Peneliti

Bagi peneliti, penelitian ini adalah upaya untuk meningkatkan pengetahuan, wawasan, dan kemampuan menulis terutama mengenai 6-IL dan kultur *cell line* B-CPAP karsinoma tiroid papiler. Selain itu, penelitian ini juga menjadi sarana pembelajaran bagi peneliti dalam mencari pengalaman dan melatih keterampilan penelitian di laboratorium.