

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma tiroid papiler merupakan jenis keganasan yang paling umum ditemukan di antara seluruh keganasan yang berasal dari sel folikel tiroid.¹ Sekitar 85% dari karsinoma tiroid berdiferensiasi merupakan tipe karsinoma tiroid papiler yang memiliki karakteristik pertumbuhan yang lambat dan kecenderungan untuk menyebar secara limfatik ke kelenjar getah bening di daerah servikal.^{1,2} Kendati demikian, panduan American Thyroid Association (ATA) terbaru menemukan sejumlah subtype karsinoma tiroid papiler yang memiliki agresivitas lebih tinggi serta risiko lebih besar untuk mengalami kekambuhan, metastasis, resistensi terhadap terapi ablasi iodium radioaktif, hingga penurunan angka harapan hidup.²

Laporan terbaru dari Global Cancer Observatory pada tahun 2022 menunjukkan bahwa terdapat 821.214 insiden karsinoma tiroid yang ditemukan di seluruh dunia dan menempatkan karsinoma tiroid pada urutan ke-7 dari insiden karsinoma terbanyak pada tahun tersebut.³ Di Indonesia, insidensi karsinoma tiroid mencapai 13.114 kasus baru pada tahun 2020 dan lebih dari 9.000 kasus di antaranya ditemukan pada populasi perempuan.^{4,5} Menurut data yang dipublikasikan oleh The Lancet, angka kejadian karsinoma tiroid di dunia meningkat sebanyak 6,2% setiap tahunnya.⁶ Bersama dengan peningkatan angka kejadian ini, angka mortalitas karsinoma tiroid turut mengalami peningkatan selama beberapa dekade terakhir.^{3,4} Menurut data terakhir di tahun 2022, karsinoma tiroid telah menyebabkan 47.507 kematian di seluruh dunia.³

Berdasarkan ATA dan Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI), pilihan terapi yang diberikan untuk karsinoma tiroid berdiferensiasi seperti karsinoma tiroid papiler adalah pembedahan tiroidektomi total atau subtotal, terapi ablasi iodium radioaktif (I^{131}), dan terapi supresi *thyroid stimulating hormone* (TSH).^{4,7} Terapi ablasi iodium radioaktif (I^{131}) atau yang disebut juga dengan terapi RAI berperan untuk memastikan penghancuran dari sel karsinoma tiroid mikroskopis yang mungkin tidak terdeteksi pada tahap patologis awal.^{7,8} Terapi ini menggunakan iodium dosis tinggi untuk melakukan ablasi terhadap kanker tiroid

residual dan metastasis.⁹ Keberhasilan terapi ini bergantung pada kemampuan glikoprotein NIS (*sodium/iodide symporter*) yang berada di membran dasar sel folikel tiroid untuk mengambil iodium ke dalam sel.^{10,11}

Berdasarkan American Thyroid Association (ATA), kekambuhan (rekurensi) dari karsinoma tiroid berdiferensiasi ditemukan pada 3-13% pasien berisiko rendah, 21-36% pasien berisiko sedang, dan sekitar 68% terjadi pada pasien berisiko tinggi.¹² Data terbaru menunjukkan bahwa sekitar 20% pasien mengalami kekambuhan lokal dan sekitar 10% mengalami metastasis jauh dalam 10 tahun pertama pascaoperasi.^{7,13} Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa dua per tiga pasien karsinoma tiroid berdiferensiasi menjadi resisten terhadap terapi ablasi iodium radioaktif (I^{131}) yang diberikan pasca pembedahan dan membuat prognosis serta harapan hidup menurun hingga 20%.^{7,13}

Penelitian untuk mengembangkan pengobatan alternatif telah banyak dilakukan, salah satunya terhadap asam arakidonat.^{14,15} Asam arakidonat merupakan asam lemak tidak jenuh ganda omega-6 yang terdapat dalam membran sel folikel tiroid. Asam arakidonat bebas terbukti memiliki pengaruh antitumor selektif dan menginduksi apoptosis sel kanker baik secara *in vitro* ataupun *in vivo*.¹⁵ Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada tahun 2023, pemberian 0-50 μ M asam arakidonat kepada *cell line* kanker hati, kanker paru, dan kanker payudara selama 30 menit mengaktifkan enzim sphingomyelinase netral (nSMase) yang berperan dalam reaksi hidrolisis sphingomyelin yang terdapat pada permukaan membran sel menjadi fosfokolin dan ceramide, yaitu sebuah inhibitor proliferasi dan induktor apoptosis utama sel.¹⁵ Penelitian lain pada sel kanker payudara juga menunjukkan induksi apoptosis setelah 48 jam pemberian 8 μ M asam arakidonat.¹⁴ Akan tetapi, jumlah asam arakidonat yang secara fisiologis diproduksi di dalam sel folikel tiroid menurun secara signifikan akibat tingginya aktivitas metabolisme asam arakidonat menjadi eikosanoid seperti prostaglandin, leukotrien, dan tromboksan oleh enzim siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase (LOX).¹⁶

Di dalam sel folikel tiroid, asam arakidonat juga dapat mengalami iodinasi oleh enzim seperti tiroid peroksidase (TPO) ataupun melalui reaksi kimia yang melibatkan besi/ H_2O_2 /iodida dan menghasilkan iodolipid.^{17,18} Salah satu turunan iodolipid dari asam arakidonat adalah 6-iodolakton yang dapat terbentuk dari proses

inkubasi laktoperoksidase bersama kalium iodida (KI) dan hidrogen peroksida (H_2O_2).¹⁹ Reaksi tersebut menghasilkan produk utama 5-hidroksi-6-iodo-8,11,14-asam eikosatrienoik atau yang lebih dikenal dengan nama 6-iodolakton (6-IL).¹⁹ Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada *cell line* kanker payudara, 6-iodolakton terbukti dapat menginduksi apoptosis pada sel karsinoma melalui pengaktifan jalur apoptosis intrinsik dengan melibatkan BAX/kaspase dan AIF/PARP-1. Pemberian 6-iodolakton juga telah diamati pada sel kanker prostat, paru, serta neuroblastoma, dimana pemberian 6-iodolakton menunjukkan pengaruh positif sebagai faktor antiproliferatif dan induktor apoptosis.^{20,21} Pada konsentrasi rendah, 6-iodolakton memberikan efek apoptosis melalui aktivasi PPAR γ dan bergantung pada jalur BAX/kaspase.²¹ Sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi, 6-iodolakton bertindak sebagai agen pengoksidasi yang mengaktifkan program kematian sel melalui jalur AIF/PARP1 tanpa partisipasi kaspase.²¹

Angka kekambuhan dan metastasis pada pasien karsinoma tiroid berdiferensiasi yang terus meningkat menunjukkan urgensi dunia kesehatan untuk mengembangkan terapi alternatif yang lebih efektif. Penggunaan iodium radioaktif dosis tinggi sebagai terapi utama saat ini serta pemberian asam arakidonat sebagai terapi alternatif untuk pasien karsinoma tiroid berdiferensiasi masih menghadapi tantangan dengan adanya gangguan atau penurunan aktivitas dari NIS yang mengakibatkan gangguan penyerapan iodium ke dalam sel dan menghalangi reaksi iodinisasi dari asam arakidonat dengan iodium.¹⁸ Akan tetapi, efektivitas senyawa turunan iodolipid hasil gabungan iodium dengan asam arakidonat, yaitu 6-iodolakton, dalam menginduksi apoptosis pada beberapa jenis sel kanker, memberikan peluang untuk pemanfaatannya sebagai terapi alternatif yang dapat diuji pada karsinoma tiroid berdiferensiasi, khususnya karsinoma tiroid papiler. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait peranan 6-iodolakton (6-IL) terhadap induksi apoptosis pada *cell line* karsinoma tiroid papiler.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana peran 6-iodolakton (6-IL) terhadap induksi apoptosis pada *cell line* karsinoma tiroid papiler?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis peranan 6-iodolakton terhadap induksi apoptosis pada *cell line* karsinoma tiroid papiler.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran apoptosis yang disebabkan pemberian dosis IC_{50} 6-iodolakton pada *cell line* karsinoma tiroid papiler
2. Mengetahui persentase apoptosis yang disebabkan pemberian dosis IC_{50} 6-iodolakton pada *cell line* karsinoma tiroid papiler

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai peran 6-iodolakton terhadap induksi apoptosis pada *cell line* karsinoma tiroid papiler.

1.4.2 Bagi Klinisi

Memberikan informasi mengenai peran 6-iodolakton terhadap induksi apoptosis pada *cell line* karsinoma tiroid papiler sehingga dapat digunakan dan dikembangkan sebagai terapi pada karsinoma tiroid papiler.

1.4.3 Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Menjadi referensi ilmiah bagi penelitian lain mengenai peran 6-iodolakton terhadap induksi apoptosis pada *cell line* karsinoma tiroid papiler.

