

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka kejadian kanker tiroid terus meningkat dengan cukup pesat, dengan perkiraan 821.214 kasus baru diseluruh dunia pada tahun 2022, dan merupakan 4.1% dari seluruh kanker yang didiagnosa (Díaz Vico *et al.*, 2025). Berdasarkan data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) 2022, kanker tiroid menempati peringkat ke-7 sebagai keganasan tersering secara global dan peringkat ke-24 sebagai penyebab kematian akibat keganasan (World Health Organization, 2022). Secara nasional, kanker tiroid menempati peringkat ke-10 dengan jumlah kasus baru sebanyak 13.761 (3,4%) pada tahun 2022, yang menunjukkan peningkatan dibandingkan tahun 2020, dimana kanker tiroid berada pada peringkat ke-12 dengan jumlah sebanyak 13.114 (3,3%) kasus (Indonesia Cancer Statistics 2020 ; Global Cancer Observatory: Indonesia Fact Sheet 2022)

Kanker tiroid papiler (KTP) termasuk Kanker tiroid berdiferensiasi (KTB) yang berasal dari sel-sel folikuler dan merupakan 95% dari seluruh kanker tiroid (Zhuan-zhuan *et al.*, 2019). Sebagian besar pasien KTB memiliki prognosa sangat baik setelah dilakukan terapi dengan pembedahan, yang dilanjutkan dengan ablasi menggunakan radioiodin (RAI) untuk menghancurkan sisa jaringan tiroid dan jaringan mikroskopis patologis. Pendekatan terapi ini telah terbukti sangat efektif dengan angka keselamatan (*survival rate*) 10 tahun mencapai 90% (Buffet *et al.*, 2020; Díaz Vico *et al.*, 2025).

Terlepas dari prognosanya yang sangat baik, sebagian KTB dapat mengalami perubahan yang tidak menguntungkan sehingga memerlukan penatalaksanaan tersendiri. Prevalensi metastasis jauh antara 10 %-25%, dengan angka *survival rate* yang paling tinggi berkisar hanya 50% (Albano *et al.*, 2018, 2019; Mu, Zhang and Lin, 2019a; Buffet *et al.*, 2020). Sekitar 5-15% pasien KTB dan dua pertiga pasien KTB dengan stadium lokal lanjut atau metastasis, dapat mengalami kondisi resisten terhadap RAI yang dikenal dengan *radioactive iodine (RAI) refractory* (RAIR), yang dapat berkembang secara progresif dan memiliki prognosa yang buruk (Buffet *et al.*, 2020; Díaz Vico *et al.*, 2025; Lin *et al.*, 2025).

Pasien KTB yang mengalami RAIR memiliki angka mortalitas yang signifikan lebih tinggi dengan penurunan drastis angka *survival rate* 10 tahun dibanding yang menangkap RAI yaitu berkisar hanya 19% dengan median *overall survival rate* berkisar 2.5 hingga 3.5 tahun setelah mengalami metastasis. Oleh karena itu, meningkatkan kembali kemampuan sel KTB menangkap RAI berpotensi meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien (Mu, Zhang and Lin, 2019b; Faria *et al.*, 2021a; Díaz Vico *et al.*, 2025; Lin *et al.*, 2025).

Sel neoplasma tiroid dalam perjalanannya dapat mengalami dediferensiasi dan kehilangan karakteristik tertentu yang berkaitan dengan sel folikuler tiroid normal, sehingga menurunkan kemampuan menangkap iodide (I^-). Dediferensiasi berkaitan dengan penurunan atau kehilangan ekspresi NIS dan/atau target ke membran plasma, dimana seharusnya NIS bekerja secara efektif, sehingga menyebabkan penurunan uptake iodium atau iodida ke dalam sel tiroid. Penurunan fungsi NIS pada kanker tiroid dapat dilihat salah satunya dari gambaran hipofungsional (nodul dingin) pada *thyroid scan*, yang menunjukkan gangguan kemampuan penangkapan iodium radioaktif (Mu, Zhang and Lin, 2019b; Díaz Vico *et al.*, 2025).

Banyak penelitian yang telah dilakukan dalam upaya menjelaskan mekanisme yang menyebabkan penurunan aktifitas transport iodida (I^-) pada kanker tiroid termasuk RAI. Penurunan penangkapan iodium radioaktif yang diamati pada jaringan tiroid ganas, diduga akibat penurunan ekspresi NIS pada sel kanker tiroid (Elliyanti, 2022a). Sebagian besar spesimen kanker tiroid primer menunjukkan penurunan substansial dalam gen NIS. Penelitian dengan metode RT-PCR melaporkan penurunan ekspresi mRNA hNIS pada karsinoma tiroid papiler (Tavares *et al.*, 2018; Faria *et al.*, 2021b). Penelitian oleh Arturi *et al.*, dengan melihat ada tidaknya transkripsi NIS pada kanker tiroid menemukan, bahwa terdapat transkripsi NIS pada 73-96% karsinoma tiroid berdiferensiasi, sedangkan penelitian oleh Tanaka *et al.*, menemukan hanya pada 22% kasus karsinoma papiler. Hasil penelitian diatas menunjukkan bahwa perubahan pada ekspresi mRNA NIS tidak senantiasa mencerminkan ekspresi protein NIS atau targetnya ke membran plasma. (Arturi *et al.*, 2000b; Diego Russo *et al.*, 2001; Faria *et al.*, 2021b)

NIS merupakan suatu membran glikoprotein yang merupakan perantara transport aktif dari iodida (I^-) ke dalam sel folikuler tiroid dan merupakan langkah paling penting dalam biosintesa hormon tiroid. Kemampuan tiroid untuk mengakumulasi I^- melalui NIS merupakan dasar pencitraan diagnostik dengan iodium radioaktif dan terapi pada kanker tiroid yang menangkap I^- beserta metastasisnya (Braverman and Utiger, 2000a; Mazzaferri, 2000; Elliyanti *et al.*, 2021a; Elliyanti, 2022b). NIS memiliki peranan penting pada patofisiologi tiroid, dan aktivitas NIS distimulasi oleh TSH melalui jalur cAMP (Dohán *et al.*, 2003a; Elliyanti, 2022b).

Ekspresi NIS terutama pada membran basolateral sel-sel epitel. Penelitian Caillou *et al* dan Castro *et al* menggambarkan lokasi NIS di basolateral sel kanker tiroid (Dohán *et al.*, 2003b). Penelitian oleh Saito *et al* dengan metoda imunohistokimia menunjukkan, bahwa hasil pewarnaan memperlihatkan NIS terdapat pada seluruh sel kecuali di daerah inti (Dohán *et al.*, 2003b; Elliyanti *et al.*, 2020a). Dohan *et al* menganalisa ekspresi protein NIS pada 57 sampel kanker tiroid menggunakan Ab anti NIS, menemukan bahwa hampir 70% sampel mengalami overekspresi NIS dibandingkan jaringan sekitarnya, namun berlokasi di intraseluler. Berdasarkan penelitian ini, penurunan uptake I^- yang terjadi pada sebagian besar kanker tiroid tidak berkaitan dengan menurunnya ekspresi NIS, namun karena perubahan dari lokasi NIS (Dohán *et al.*, 2003b; Elliyanti *et al.*, 2020b; Elliyanti, 2022b).

Tonacchera *et al* melaporkan, bahwa 54% nodul tiroid benign non fungsional mengalami overekspresi protein hNIS dibandingkan jaringan normal sekitarnya, namun NIS berlokasi di intraseluler pada nodul tersebut. Penelitian ini menekankan pentingnya mengetahui mekanisme molekuler yang terlibat dalam proses penargetan dan retensi NIS tepat di membran plasma, agar transport aktif I^- dapat berlangsung (Dohán *et al.*, 2003b; Tonacchera *et al.*, 2017; Elliyanti *et al.*, 2021b). Banyak penelitian untuk mengembangkan strategi baru dalam meningkatkan kadar ekspresi NIS pada kanker tiroid RAIR, namun sebagian besar berfokus menginduksi NIS pada level transkripsi, padahal banyak kanker tiroid RAIR memiliki kadar mRNA NIS yang berlimpah, tetapi dengan kemampuan menangkap ^{131}I yang tetap berkurang yang menunjukkan adanya gangguan pada

tahap post translasi , *trafficking* dan retensi NIS di permukaan membran plasma (Faria *et al.*, 2021c).

Perubahan ekspresi serta perubahan lokasi subseluler protein NIS atau keduanya diduga sebagai mekanisme utama yang menyebabkan RAIR pada KTB. Beberapa mutasi genetik, *rearrangements* kromosom dan berbagai perubahan molekuler dari jalur signal sel diduga sebagai penyebab penyimpangan dari gen spesifik tiroid NIS (Hou, Bojdani and Xing, 2010a; Oh and Ahn, 2021a; Díaz Vico *et al.*, 2025). Oleh karena itu, perbaikan dari terapi RAI dapat berhasil dengan cara menginduksi transkripsi apabila NIS tidak diekspresikan atau menurun serta menargetkan NIS kembali ke membran plasma bila sebagian besar diekspresikan di intraseluler (Dohán *et al.*, 2003b; Faria *et al.*, 2021b; Díaz Vico *et al.*, 2025).

Asupan iodida dosis tinggi akan mengaktifkan mekanisme pengaturan iodida pada tingkat molekuler melalui efek inhibisi iodida melalui mekanisme yang dikenal dengan hipotesa XI. Para peneliti merekomendasikan senyawa beriodium (*iodine compounds*) yang dibentuk melalui proses oksidasi iodida dosis tinggi yaitu iodolipid (Panneels *et al.*, 2009a; Nava-Villalba and Aceves, 2014a). Proses ini akan menghambat pembentukan H_2O_2 , menghambat pembentukan cAMP, kaskade fosfolipase, menghambat sekresi TSH serta sekresi hormon tiroid. Secara tidak langsung juga dilaporkan menghambat ekspresi dan sekresi VGEF pada sel tirosit, sehingga menyebabkan penurunan pertumbuhan dan densitas sel serta induksi apoptosis pada sel tiroid. (Panneels *et al.*, 2009b; Nava-Villalba and Aceves, 2014a).

Iodolipid merupakan hasil iodinasi asam lemak tak jenuh atau *Unsaturated Fatty acids* (UFAs), yang terbentuk melalui reaksi organik yang dikenal dengan iodolaktonisasi. Selain menjadi komponen struktural biomembran, UFAs juga dimetabolisme menjadi produk reaktif dan memiliki peran penting dalam beberapa proses fisiologis dan patologis (Cabral, 2005; Nava-Villalba and Aceves, 2014a). Banyak turunan UFA terutama lakton berfungsi sebagai substrat mediator interseluler sekaligus memberikan dampak interseluler yang signifikan pada ekspresi gen dan respon metabolik (Michalik *et al.*, 2006; Sladek, 2011; Konaklieva and Plotkin, 2012).

Iodolaktonisasi asam araknoid (AA) pertama kali dilaporkan oleh Boeynaems *et al*, dimana hasil utama dari inkubasi laktooperoksidase dengan KI (potassium Iodida) dan H₂O₂ adalah *5-hydroxy-6-iodo-8,11,14-eicosatrienoic acid, δ -lactone* (6-IL) (Boeynaems and Hubbard, 1980a). AA murni dapat teriodinasi pada masing-masing empat ikatan rangkapnya, namun dari hasil iodinasi hanya ikatan rangkap C5,6 dan C14,15 (6-IL dan 4-IL) yang menunjukkan efek biologi. Penambahan AA dan KI pada lobus tiroid tikus percobaan di medium kultur, ternyata hanya berhasil mengidentifikasi 6-IL (Boeynaems and Hubbard, 1980a; Nava-Villalba and Aceves, 2014a). Struktur kimia dan mekanisme fisiologis dari senyawa ini mulai dikarakterisasi pertama kali pada tahun 1980 dengan menggunakan Kromatografi-Mass Spektrometri (GC-MS) (Boeynaems and Hubbard, 1980b; Panneels *et al.*, 2009c).

Penelitian telah membuktikan bahwa asam arakhidonat dapat mengalami iodinasi secara *invivo* baik secara enzimatis maupun kimiawi sehingga menghasilkan iodolaktone. (Monteagudo E.S *et al.*, 1990; Arroyo-Helguera *et al.*, 2006a). Karakterisasi senyawa dan prosedur sintesa 6-IL dilaporkan juga oleh Monteagudo *et al*, dengan melakukan reaksi secara kimiawi dari AA dan Kalium Iodida sehingga menghasilkan produk utama *δ -iodolactone* (6-IL) yang dikarakterisasi dan diidentifikasi berdasarkan pemeriksaan ¹ H-NMR (*Proton Nuclear Magnetic Resonance*) (Monteagudo E.S *et al.*, 1990).

Iodolaktonisasi ini telah banyak diteliti sebagai langkah perantara utama untuk menghasilkan prostaglandin dan membentuk senyawa-senyawa yang bekerja sebagai antitumor melalui antiproliferasi dan apoptosis (Nava-Villalba and Aceves, 2014a). Efek antiproliferasi dan apoptosis dari 6-IL saat ini lebih banyak diteliti pada kelenjar mammae (O Arroyo-Helguera *et al.*, 2008; R. E. Nuñez-Anita *et al.*, 2009; Nava-Villalba and Aceves, 2014). Penelitian pada *cell line* kanker payudara (MCF-7) memperlihatkan bahwa 6-IL berperan sebagai *ligand* dari *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPARs), terutama isotipe gamma (PPAR γ) (R. E. Nuñez-Anita *et al.*, 2009a; Nava-Villalba and Aceves, 2014a). PPARs merupakan *ligand-dependent transcription factors* yang termasuk superfamily reseptor inti yang terlibat dalam metabolisme lipid, homeostasis energi dan diferensiasi serta dihubungkan dengan efek positif atau negatif terhadap

karsinogenesis pada berbagai jaringan (Michalik, Desvergne and Wahli, 2004; Tachibana *et al.*, 2005; Nava-Villalba and Aceves, 2014a). PPAR γ mengontrol metabolisme glukosa dan diferensiasi jaringan adiposa dan juga terlibat dalam *cellular arrest* dan/atau induksi apoptosis (Elstner *et al.*, 1998; Yin *et al.*, 2001; Lapillonne *et al.*, 2003; R. E. Nuñez-Anita *et al.*, 2009a).

6-IL dapat meningkatkan rediferensiasi sel melalui mekanisme yang melibatkan aktivasi PPAR γ , sehingga dikatakan bahwa aktivasi PPAR γ bersifat antiproliferatif karena menginduksi diferensiasi. Terapi dengan agonis PPAR γ menghambat pertumbuhan sel kanker dengan menginduksi penghentian siklus sel G0-G1, mencetuskan diferensiasi dan mengembalikan *epithelial mesenchymal transition* (EMT) (Reka *et al.*, 2010a; Nava-Villalba and Aceves, 2014a). Penelitian pada *cell line* MCF 7 menunjukkan bahwa 6-IL dengan konsentrasi yang sama dengan rosiglitazone, suatu sintetik ligand PPAR γ yang sangat spesifik, yaitu sebesar 5 μ M mampu membentuk akumulasi lipid intraseluler. Akumulasi lipid telah dipertimbangkan sebagai salah satu marker terminal diferensiasi pada *cell line* kanker payudara pada manusia (Nava-Villalba and Aceves, 2014).

Komplek 6-IL/PPAR γ diharapkan dapat menginduksi apoptosis dan diferensiasi pada sel kanker tiroid papiler seperti yang telah diteliti pada *cell line* MCF 7. Rediferensiasi sel diharapkan akan meningkatkan kembali kemampuan sel kanker tiroid yang mengalami dediferensiasi dalam transport aktif iodida. Penelitian ini menilai kemampuan 6-IL dalam menginduksi apoptosis dan rediferensiasi sel kanker tiroid papiler dengan menginduksi transkripsi serta translokasi NIS melalui perantara PPAR γ . 6-IL selanjutnya diharapkan dapat menjadi alternatif terapi yang lebih baik pada kanker tiroid papiler yang mengalami RAIR.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah 6-IL dapat menurunkan viabilitas melalui induksi apoptosis dan rediferensiasi pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek 6-iodolakton (6-IL) dalam menurunkan viabilitas melalui induksi apoptosis dan rediferensiasi pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Melakukan sintesis 6-IL dari iodinasi Asam Arakhidonat.
2. Menganalisis efek 6-IL dalam menurunkan viabilitas sel pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler.
3. Mengetahui dosis IC-50 setelah pemberian 6-IL pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler.
4. Menganalisis efek 6-IL dalam menginduksi apoptosis pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler
5. Menganalisis efek 6-IL terhadap ekspresi mRNA PPAR γ pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler.
6. Menganalisis efek 6-IL terhadap ekspresi mRNA NIS pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler.
7. Menganalisis efek 6-IL terhadap translokasi intraseluler protein NIS pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmu Pengetahuan

Mengetahui peranan 6-IL dalam menurunkan viabilitas sel melalui induksi apoptosis dan rediferensiasi pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler secara in vitro untuk selanjutnya dapat dilanjutkan ke tahap penelitian in vivo.

1.4.2 Manfaat Klinis

Mengetahui peranan 6-IL dalam menurunkan viabilitas sel melalui induksi apoptosis dan rediferensiasi pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler sehingga menjadi dasar untuk penelitian in vivo selanjutnya, guna melihat potensi 6-IL kedepannya sebagai agen rediferensiasi pada kanker tiroid papiler dengan metastasis dan RAIR.

1.4.3 Manfaat Pembuat Kebijakan

Mengetahui peranan 6-IL dalam menurunkan viabilitas, menginduksi apoptosis dan rediferensiasi pada *cell line* B-CPAP kanker tiroid papiler sebagai dasar untuk mengembangkan modalitas terapi rediferensiasi untuk kanker tiroid papiler dengan metastasis dan RAI-R agar dapat mengurangi pembiayaan kesehatan dengan menemukan modalitas terapi rediferensiasi yang lebih murah dan lebih efektif.