

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu keganasan terbanyak pada perempuan di dunia. Berdasarkan *Global Cancer Observatory of Breast Cancer 2020*, kanker payudara berada di urutan pertama dari seluruh jenis kanker di dunia yaitu 2.261.419 (11,7%) kasus sepanjang tahun 2020 dan 684.996 (6,9%) kasus diantaranya mengalami kematian.¹ Menurut Ghoncheh, *et al.* (2012), lima negara dengan kasus kanker payudara terbanyak di Asia adalah China, India, Jepang, Indonesia, dan Pakistan. Dari 48.998 kasus kanker payudara di Indonesia pada tahun 2012, 19.750 kasus diantaranya mengalami kematian.² Berdasarkan *Cancer Country Profile 2020* oleh WHO, Indonesia memiliki 348.809 kasus keganasan yang terjadi pada tahun 2018 dan 58.256 (16,7%) kasus diantaranya merupakan kanker payudara. Data tersebut menunjukkan peningkatan angka kasus kanker payudara setiap tahunnya dan akan terus meningkat sehingga pada tahun 2040 diperkirakan akan terjadi 89.512 kasus kanker payudara di Indonesia.³

Jumlah penderita kanker payudara yang melakukan kunjungan rawat jalan di Sumatera Barat berdasarkan data dari bagian rekam medik RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2014 – 2017, yaitu terdapat 2.082 penderita kanker payudara pada tahun 2014. Lalu mengalami penurunan pada tahun 2015, yaitu menjadi 972 kunjungan rawat jalan. Pada tahun 2016 terjadi peningkatan kasus kanker payudara, yaitu terdapat 4.132 kunjungan rawat jalan dan mengalami penurunan kembali pada tahun 2017 sebanyak 1.941 kunjungan rawat jalan.⁴

Banyaknya kasus kanker payudara yang terjadi di dunia tidak terlepas dari faktor genetik yang dapat diturunkan dari satu individu ke individu generasi berikutnya yang mempunyai ikatan kekeluargaan. Faktor genetik yang menimbulkan kanker payudara tersebut dapat dideteksi dan diteliti karakteristiknya dengan menggunakan *cell line* kanker payudara. *Cell line* merupakan sel kanker yang telah dikultur secara *in vitro* dalam keadaan yang disesuaikan sehingga sel tersebut dapat berproliferasi dengan baik. *Cell line*

banyak digunakan untuk kepentingan *biological study processes*, seperti uji metabolisme dan sitotoksik suatu zat terhadap penyakit tertentu. Luasnya penggunaan *cell line* untuk kepentingan studi tidak terlepas dari banyaknya keuntungan yang diberikan oleh kultur *cell line* tersebut. Salah satu keuntungannya, yaitu *cell line* memberikan gambaran fenotip maupun genotip yang serupa dengan sel primernya pada tubuh makhluk hidup sehingga akan menghasilkan sampel yang konsisten dan *reproducible results*. Beberapa contoh *cell line* kanker payudara yang sering digunakan adalah MCF7, SK-Br3, dan MDA-MB231.^{5,6}

Menurut Dai, *et al.* (2017), *cell line* kanker payudara memiliki karakteristik yang berbeda berdasarkan reseptor yang dimiliki oleh sel tersebut, yaitu *estrogen receptor* (ER), *progesterone receptor* (PR), dan *human epithelial receptor 2* (HER2). Berdasarkan karakteristik diatas, maka *cell line* kanker payudara dapat diklasifikasikan menjadi lima kelompok, yaitu luminal A, luminal B, HER2 positif, triple negatif A dan triple negatif B. Untuk saat ini, *cell line* kanker payudara MCF7, SK-Br3, dan MDA-MB231 mampu merepresentasikan sub tipe luminal A, HER2, dan triple negatif B pada kanker payudara dengan baik. Masing-masing kelompok tersebut mempunyai respons berbeda-beda terhadap suatu terapi karena memiliki reseptor yang berbeda-beda pula.⁶

Reseptor-reseptor yang terdapat pada sel kanker payudara dapat berikatan dengan suatu ligan dan menghasilkan efek tertentu apabila ligan tersebut cocok dengan reseptor sel kanker payudara. Apabila ikatan ligan dengan reseptor tersebut menyebabkan efek inhibisi pada pertumbuhan sel kanker payudara maka zat yang mengandung ligan tersebut dapat digunakan sebagai terapi. Tujuan utama terapi kanker payudara adalah menghancurkan sel kanker secara maksimal tetapi mempunyai efek minimal terhadap sel normal. Berdasarkan tujuan terapi tersebut, terdapat tiga jenis terapi kanker payudara yang banyak diterapkan saat ini, yaitu pembedahan, *medical oncology*, dan radioterapi. Semua jenis terapi tersebut disesuaikan dengan karakteristik yang dimiliki oleh masing-masing sel kanker dan stadium dari kanker payudara pasien tersebut.⁷ Terapi *medical oncology* mempunyai *therapeutic window* yang sempit sehingga dapat menghentikan proliferasi abnormal dari sel kanker namun juga bisa menghambat proliferasi sel

normal yang pertumbuhannya cepat, seperti sumsum tulang, folikel rambut, dan mukosa saluran cerna. Disisi lain, radioterapi dapat mempunyai efek yang kurang baik terhadap jaringan normal.⁸

Salah satu terapi kanker payudara yang saat ini sedang berkembang adalah terapi menggunakan yodium radioaktif. Berdasarkan penelitian D'Huyvetter, *et al.* (2017) pada tikus, didapatkan kesimpulan bahwa *Iodine-131* dapat menjadi anti-HER2 pada *cell line* kanker payudara yang mempunyai *human epithelial receptor 2* (HER2).⁹ Yuan, *et al.* (2018) juga meneliti pengaruh yodium radioaktif terhadap pertumbuhan sel kanker payudara pada katak pohon Australia dan didapatkan hasil bahwa *Iodine-125* mampu menghambat pertumbuhan sel kanker payudara.¹⁰ Menurut Miliigan, *et al.* (2018), terapi *radioactive seed localization* (RSL) yang menggunakan *Iodine-125* juga efektif untuk menekan pertumbuhan sel abnormal pada perempuan dengan *malignant non-palpable breast lesions* di United Kingdom.¹¹

Penelitian terapi kanker payudara menggunakan yodium radioaktif juga diperkuat dengan ditemukannya *Sodium Iodide Symporter* (NIS) pada sel kanker payudara manusia. NIS paling banyak ditemukan pada kelenjar tiroid yang memiliki peran penting dalam menjalankan fungsinya untuk *uptake* yodium. NIS pada kelenjar tiroid juga dapat meng-*uptake* yodium radioaktif dan menghasilkan efek terapi pada kasus hipertiroid. Dengan adanya kesamaan memiliki NIS antara sel pada kelenjar tiroid dan sel kanker payudara maka tidak menutup kemungkinan untuk menggunakan yodium radioaktif sebagai terapi *adjuvant* pada kanker payudara seperti halnya yodium radioaktif menjadi salah satu modalitas utama dalam terapi hipertiroid pada saat ini.¹²

Menurut Wyszomirska (2012), yodium radioaktif memiliki tiga fase dalam menimbulkan kematian pada sel kanker payudara setelah yodium radioaktif masuk ke intrasel melalui NIS, yaitu fase fisikal yang akan menghasilkan radikal bebas hasil interaksi elektron radiasi β - yodium radioaktif dengan komponen-komponen sel. Lalu dilanjutkan dengan fase kimiawi, yaitu fase dimana susunan kimiawi sel seperti susunan pada DNA akan berubah akibat terbentuknya radikal bebas dari fase fisikal. Pada fase terakhir akan terjadi kerusakan sel, apabila sel yang rusak tersebut tidak mampu diperbaiki oleh mekanisme *repair* DNA sel itu

sendiri, maka akan terjadi kematian sel dan pada akhirnya kanker payudara tidak bisa berproliferasi lebih lanjut sehingga dapat disimpulkan bahwa yodium radioaktif bersifat toksik terhadap pertumbuhan sel kanker payudara.¹³

Besarnya efek toksik yang dihasilkan oleh yodium radioaktif terhadap pertumbuhan sel kanker payudara dapat dinilai melalui uji sitotoksik. Salah satu metode yang digunakan dalam melakukan uji sitotoksik adalah 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) *assay*. Metode MTT *assay* ini dapat menilai viabilitas masing-masing subtype sel kanker payudara setelah diinduksi yodium radioaktif dengan dosis tertentu dan dalam durasi waktu tertentu. MTT *assay* juga memberikan gambaran tingkat kemampuan yodium radioaktif tersebut dalam menimbulkan kematian 50% sel kanker payudara yang disebut dengan IC₅₀. Apabila nilai IC₅₀ telah didapatkan maka nilai tersebut akan memberikan gambaran dosis yodium radioaktif yang efektif sehingga dapat digunakan sebagai terapi pada kanker payudara. Analisis mengenai subtype sel kanker payudara apa yang efektif dalam pengobatan menggunakan yodium radioaktif serta berapa dosis efektif yodium radioaktif dalam menimbulkan kematian pada subtype kanker payudara tersebut dapat dilakukan dengan mengolah data hasil uji sitotoksik MTT *assay*.

Berdasarkan latar belakang di atas, dimana insidensi kanker payudara masih sangat tinggi di dunia maupun di Indonesia, serta adanya hubungan dari terapi yodium radioaktif dalam pengobatan kanker payudara, maka peneliti tertarik untuk mempelajari lebih lanjut terkait Efek Toksik Yodium Radioaktif terhadap Viabilitas *Cell Line* Kanker Payudara MCF7, SK-Br3, dan MDA-MB231 yang mewakili subtype *cell line* yaitu luminal A, HER2, dan triple negatif B menggunakan uji sitotoksik MTT *assay*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan penelitian yaitu bagaimana efek toksik yodium radioaktif terhadap viabilitas *cell line* MCF7, SK-Br3, dan MDA-MB231 kanker payudara ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek toksik yodium radioaktif terhadap viabilitas *cell line* MCF7, SK-Br3, dan MDA-MB231 kanker payudara.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis viabilitas *cell line* MCF7, SK-Br3, dan MDA-MB231 kanker payudara dengan menghitung persentase sisa sel yang hidup setelah diinduksi yodium radioaktif.
2. Menganalisis konsentrasi yodium radioaktif yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan *cell line* MCF7, SK-Br3, dan MDA-MB231 kanker payudara sebesar 50%.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Peneliti

Sebagai sarana untuk meningkatkan pengetahuan, kemampuan, serta pengalaman penelitian tentang efek toksik yodium radioaktif terhadap viabilitas *cell line* MCF7, SKBR3, dan MDA-MB231 kanker payudara.

1.4.2 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

1. Menentukan efek toksik yodium radioaktif dalam menghambat viabilitas masing-masing *cell line* kanker payudara.
2. Sebagai salah satu faktor prediktif untuk menentukan indikasi penggunaan yodium radioaktif pada terapi kanker payudara berdasarkan efek toksik yodium radioaktif terhadap masing-masing tipe *cell line* kanker payudara.
3. Sebagai salah satu faktor untuk menentukan tatalaksana yang tepat pada kanker payudara agar dihasilkan efek terapi yang optimal.