

EKSPRESI GALECTIN-3 PADA LESI JINAK DAN GANAS TIROID

Expression of Galectin-3 in Benign and Malignant Thyroid Lesions

WINNY NATACIA LEIWAKABESSY



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(*COMBINED DEGREE*)
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012**

EKSPRESI GALECTIN-3 PADA LESI JINAK DAN GANAS TIROID

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

WINNY NATACIA LEIWAKABESSY

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(*COMBINED DEGREE*)
PROGRAM STUDI BIOMEDIKPROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012**

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN ALBUMIN IKAN GABUS (*Channa Striata*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SEKSIO SESAREA ELEKTIF

Disusun dan diajukan oleh :

WINNY NATACIA LEIWAKABESSY

Nomor Pokok : P1507208061

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 11 April 2012

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

dr. Truly D. Dasril, Sp.PA(K)

Ketua

dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K)

Anggota

Ketua Program Studi Biomedik,

Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D

Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Winny Natacia Leiwakabessy**
No.Stambuk : P1507208061
Program Studi : Biomedik / PPDS Terpadu (*Combined Degree*)
FK.UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 25 April 2012

Yang menyatakan

Winny Natacia Leiwakabessy

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur patut dipanjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan penyertaannya maka penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi di Program Pascasarjana dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Dalam penelitian dan penulisan tesis ini, penulis mendapat banyak sekali bantuan dari berbagai pihak dan karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Dr. Truly D. Dasril, SpPA (K)** sebagai pembimbing pertama dan sebagai Ketua Program Studi Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang dengan penuh perhatian membimbing dan mendorong penulis selama menempuh pendidikan sebagai residen dan terutama pada saat penyusunan tesis ini.
2. **Dr. Djumadi Achmad, SpPA (K)** sebagai pembimbing kedua dalam penelitian ini yang dengan tulus telah membimbing dan mendorong penulis hingga dapat menyelesaikan tesis ini.
3. **Prof. Dr. dr. Dasril Daud, SpA(K)** yang ditengah kesibukan yang sangat padat masih menyempatkan diri untuk membimbing dan membantu penulis dalam metodologi penelitian serta statistika tesis ini.
4. **dr. Cahyono Kaelan, PhD, SpP(K), SpS** sebagai Ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas bimbingan dan asuhan kepada penulis selama masa pendidikan.
5. Rektor, Direktur Program Pascasarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar atas kesediaannya menerima penulis untuk menjadi peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
6. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
7. Seluruh staf pengajar di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa terkecuali (khususnya **Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, SpPA(K), dr. Gunawan Arsyadi, SpPA(K), dr. Rina Masadah, SpPA, dr. Berti Nelwan, SpPA, dr. Husni Cangara, PhD, dan dr. Upik Miskad, PhD, SpPA**) atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan maupun dalam penyusunan tesis.

8. Semua teman sejawat residen di bagian patologi anatomi atas bantuan, kebersamaan dan segala kegembiraan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan tesis ini.
9. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
10. Orang tua, suami, anak-anak serta keluarga dan sahabat yang telah menjadi pendorong semangat terbesar bagi penulis selama menjalani pendidikan
11. Semua pihak yang telah membantu penulis yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu patologi anatomi di masa yang akan datang. Akhirnya, penulis mohon maaf yang sebesar-besarnya apabila dalam tulisan ini terdapat hal-hal yang tidak berkenan.

Makassar, April 2012
Winnie Natacia Leiwakabessy

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Hipotesis	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Kelenjar Tiroid	6
1. Nodul Tiroid	7
2. Goiter	8
3. Adenoma Folikuler	9
4. Karsinoma Papiler	10
5. Karsinoma Folikuler	11
6. Karsinoma Meduler	11
B. Karsinogenesis Tiroid	12
C. Galectin-3	15
KERANGKA PIKIR	21
BAB III. KERANGKA KONSEP	22

A. Identifikasi Variabel	23
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	24
A. Desain Penelitian	24
B. Tempat Dan Waktu Penelitian	24
C. Populasi Penelitian	24
D. Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel	24
E. Perkiraan Besar Sampel	24
F. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi	25
G. Cara Kerja	25
1. Alokasi Subyek	25
2. Prosedur Pewarnaan Hematoksilin Eosin	26
3. Prosedur Pembuatan Pulasan Imunohistokimia	27
4. Interpretasi Hasil Imunohistokimia	27
H. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF	27
1. Definisi Operasional	27
2. Kriteria Objektif	28
I. Metode Analisis	29
J. Alur Penelitian	33
H. Personalia Penelitian	33
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	34
A. Hasil Penelitian	34
B. Pembahasan	41
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	47
A. Kesimpulan	47

B. Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	51

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Akurasi ekspresi GALECTIN-3	31
2. Karakteristik sampel penelitian.....	36
3. Perbedaan skor galectin-3 antara lesi tiroid berdasarkan jenis histopatologik	38
4. Perbedaan skor galectin-3 antara lesi jinak dan ganas tiroid ...	39
5. Perbandingan ekspresi galectin-3 pada lesi jinak dan ganas tiroid.....	40

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Homeostasis hipotalamus-hipofisis-tiroid	6
2. Perubahan genetik pada keganasan asal sel folikuler kelenjar tiroid	12
3. Peranan galectin-3	16
4. Fungsi ekstraseluler yang di mediasi oleh galectin-3	17
5. Model interaksi galectin-3 – beta-catenin	19
6. Ekspresi galectin-3 pada lesi tiroid.....	35

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Keterangan kelaikan etik (<i>ethical clearance</i>)	55
2. Daftar sampel penelitian	56

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kelenjar tiroid merupakan kelenjar endokrin yang paling besar dan cukup sering ditemukan nodul didalamnya. Nodul tiroid umumnya berupa tumor jinak, sebagian kecil berupa karsinoma dan jarang sekali berupa sarcoma. *International Agency for Research on Cancer (IARC)* memperkirakan 163000 kasus baru kanker tiroid di dunia pada tahun 2008 (Jemal et al., 2011). Menurut data *American Cancer Society*, kasus baru karsinoma tiroid akan mencapai 44.670 kasus baru dalam tahun 2010 (Jemal et al., 2010). Di Indonesia sampai saat ini masih belum ada data pasti mengenai angka insiden dan mortalitas karsinoma tiroid. Berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker, Yayasan Kanker Indonesia tahun 2005 kanker tiroid menempati urutan kesembilan dari 10 tumor terbanyak, setelah kanker kolon, sedangkan data dari bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sepanjang tahun 2010 adalah sebanyak 609 kasus.

Selama ini penentuan diagnosis dan klasifikasi histopatologis lesi tiroid berdasarkan gambaran mikroskopisnya dengan menggunakan pewarnaan Hematoksilin Eosin (H.E). Seringnya dijumpai fitur morfologik yang tumpang tindih antara lesi jinak dan maligna baik pada pola folikuler maupun papiliferum menyebabkan perbedaan interpretasi di antara patolog sehingga dibutuhkan penanda tambahan untuk diagnosis. Nodul tiroid adalah pembesaran seluruh kelenjar tiroid akibat proliferasi *thyrocyte* menyebabkan nodul tunggal ataupun multinoduler goiter (Riesco-Eizaguirre and Santisteban, 2007). Nodul tiroid jinak dan

maligna memiliki morfologik yang mirip dan selalu menimbulkan problematik dalam mendiagnosanya. Banyak penelitian telah dilakukan untuk menentukan penanda molekuler yang potensial salah satunya adalah galectin-3.

Galectin-3 merupakan molekul protein 31kDa yang tergolong anggota dari famili *β -galactoside-binding protein* yang dikode oleh gen tunggal yang terletak pada kromosom 14q21-22 (Krzeslak and Lipinska, 2004, Chiu et al., 2010). Protein ini terlibat dalam berbagai proses biologik seperti interaksi antara sel dengan sel dan sel dengan matriks, induksi *pre-mRNA splicing*, proliferasi sel, mengatur siklus sel, angiogenesis, terutama tumorigenesis dan metastasis (Krzeslak and Lipinska, 2004, Chiu et al., 2010, Ringel, 2005). Banyak penelitian menemukan bahwa galectin 3 berperan penting pada berbagai jenis kanker antara lain kanker payudara, melanoma, kanker colon, karsinoma pancreas dan pada kanker gaster, limfoma serta glioblastoma. Penelitian – penelitian dalam beberapa tahun terakhir menunjukkan ekspresi galectin-3 meningkat pada tumor tiroid yang ganas dan terekspresi rendah atau bahkan tidak terekspresi pada proses jinak kelenjar tiroid (Bryson et al., 2008, Inohara et al., 2008, Liu et al., 2008). Berdasarkan data-data dari berbagai penelitian tersebut maka dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan imunohistokimia jaringan tiroid menggunakan galectin-3 dapat membantu diagnosis suatu nodul tiroid apakah merupakan suatu nodul jinak atau ganas sehingga penelitian tentang ekspresi galectin-3 penting untuk dilakukan.

Hingga saat ini, baku emas dalam mendiagnosis histopatologis nodul tiroid adalah berdasarkan ciri-ciri morfologik sesuai kriteria WHO dengan menggunakan pengecatan H.E (Sethi et al., 2010). Meskipun demikian baku emas ini memiliki keterbatasan selain sulit membedakan gambaran morfologik yang tumpang tindih,

fokus invasi ke kapsul dan pembuluh darah pada kebanyakan kasus sulit ditentukan setelah jaringan dipotong beberapa kali. Dengan demikian diperlukan penanda imunohistokimia untuk mendapatkan diagnosis akurat yang pada akhirnya akan menentukan penanganan yang tepat sehingga penelitian mengenai ekspresi galectin-3 pada berbagai jaringan lesi tiroid perlu dilakukan agar dapat memberikan patokan diagnosis terhadap berbagai kasus lesi tiroid khususnya pada kasus yang sulit.

Banyak penelitian yang membandingkan ekspresi galectin-3 pada lesi tiroid namun sepanjang pengetahuan peneliti, penelitian ekspresi galectin-3 dengan menggunakan sampel dari makassar ini belum pernah dilakukan. Selain galectin-3, beberapa penelitian lain juga melaporkan adanya marker-marker lain seperti HBME-1 dan CK-19 dalam membedakan lesi jinak dan ganas pada kelenjar tiroid (Ruggeri et al., 2008, de Matos et al., 2005, Cheung et al., 2001, Rorive et al., 2002). Namun, hasil dari penelitian tersebut, kedua marker itu memiliki keterbatasan dalam menyingkirkan diagnosis lesi ganas sehingga tidak dapat dipakai sebagai marker yang efektif untuk membedakan kedua marker tersebut. Untuk itu peneliti merasa penting untuk melakukan penelitian dengan marker galectin-3 yang diharapkan dapat mengatasi keterbatasan kedua marker sebelumnya.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana pola ekspresi galectin-3 pada lesi jinak dan ganas tiroid?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum:

Menilai perbedaan ekspresi galectin-3 pada lesi jinak dan ganas tiroid.

2. Tujuan Khusus

1. Menggolongkan jaringan tiroid yang didiagnosis sebagai lesi jinak dan lesi ganas (berdasarkan pengecatan H.E)
2. Menentukan ekspresi galectin-3 pada jaringan lesi jinak tiroid.
3. Menentukan ekspresi galectin-3 pada jaringan lesi ganas tiroid.
4. Membandingkan ekspresi galectin-3 pada jaringan lesi jinak dan ganas tiroid.
5. Menentukan akurasi ekspresi galectin-3 pada jaringan lesi jinak dan ganas tiroid.

D. Hipotesis

Terdapat perbedaan ekspresi Galectin-3 antara lesi jinak dan ganas tiroid. Dimana ekspresi Galectin-3 lebih tinggi pada sel-sel lesi ganas dibandingkan dengan lesi jinak tiroid.

E. Manfaat Penelitian

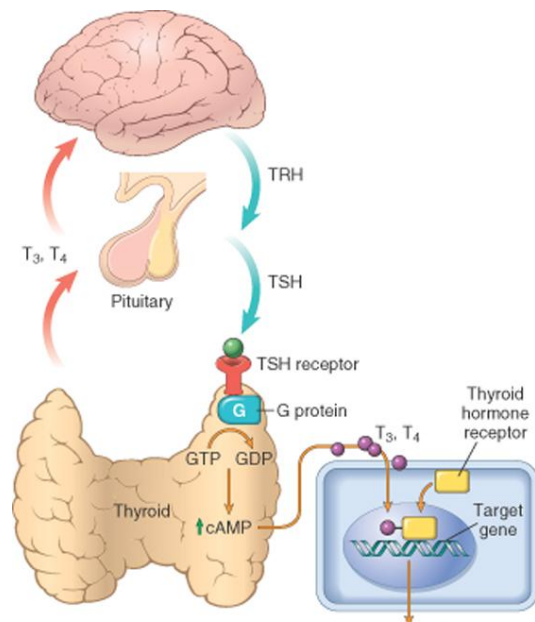
1. Memberikan landasan ilmiah dalam diagnosis suatu lesi tiroid terutama jenis neoplasma yang sulit ditegakkan dengan pewarnaan H.E
2. Memberikan tambahan informasi mengenai petanda tumor tiroid galectin-3 dan patogenesisnya.
3. Sebagai sumber data untuk penelitian dalam mekanisme biologik karsinogenesis tiroid selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

A KELENJAR TIROID

Kelenjar tiroid yang terletak di daerah servikal, anterior terhadap laring, terdiri dari dua lobus, berkapsul dan dihubungkan oleh suatu isthmus. Tiap lobus mengandung 20 – 40 folikel yang dilapisi epitel kuboid sampai epitel torak rendah dan berisi tiroglobulin. Tiap folikel dipisahkan oleh stroma jaringan ikat tipis yang dapat menebal pada beberapa tempat sampai terjadi fibrosis yang memisahkan folikel. Kelenjar tiroid mengandung 2 jenis sel yaitu sel folikuler yang mensekresi hormon triiodotironin (T₃) dan tiroksin (T₄) dan sel parafolikuler yang menghasilkan hormon calcitonin yang berfungsi menyokong absorpsi kalsium dan menghambat



resorpsi tulang oleh osteoklas (Maitra,

Gambar 1. Homeostasis hipotalamus-hipofisis-tiroid

Sekresi hormon tiroid diatur oleh faktor – faktor trofik yang disekresikan oleh hipotalamus dan hipofisis anterior. Penurunan kadar T3 dan T4 merangsang sekresi *thyrotropin – releasing hormone* (TRH) dari hipotalamus dan *thyroid – stimulating hormone* (TSH) dari hipofisis anterior yang menyebabkan kadar T3 dan T4 meningkat. Meningkatnya kadar T3 dan T4 menyebabkan umpan balik untuk menekan sekresi TRH dan TSH. TSH berikatan dengan reseptor pada epitel folikuler tiroid yang menyebabkan aktivasi protein G dan akhirnya menyebabkan peningkatan level cAMP intraseluler yang menstimulasi pertumbuhan tiroid, sintesis dan pelepasan hormon melalui cAMP-dependen protein kinase. Di perifer T3 dan T4 berinteraksi dengan reseptor hormon tiroid membentuk kompleks hormon – reseptor yang berpindah ke nukleus dan berikatan dengan gen – gen target untuk memulai transkripsi (Maitra, 2010).

Kelenjar tiroid sangat sensitif, akan menjawab setiap rangsangan dan tetap beradaptasi. Secara histologik hiperaktivitas dapat dilihat berdasarkan adanya hiperplasia kelenjar tiroid.

1. Nodul Tiroid

Nodul tiroid cukup sering ditemukan, dengan palpasi diperkirakan prevalensi sekitar 3% - 7%. Nodul tiroid umumnya ditemukan pada orang dewasa terutama wanita. Nodul tiroid yang ditemukan umumnya jinak dan hanya sekitar 20% yang ganas. Nodul tiroid dapat disebabkan oleh malfungsi sekretori, pembesaran seluruh kelenjar (nodul goiter), kistik, proses inflamasi dan massa soliter (neoplasma)

2. Goiter

Pembesaran kelenjar tiroid atau goiter merupakan manifestasi tersering penyakit tiroid. Goiter difus dan multinoduler mencerminkan gangguan pada sintesis

hormon tiroid, terutama disebabkan oleh defisiensi yodium. Kegagalan sintesis hormon tiroid menyebabkan meningkatnya kompensasi pada level serum TSH yang akhirnya menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia sel – sel folikuler tiroid (Maitra, 2010).

Goiter simpleks atau disebut juga goiter difus nontoksik menyebabkan pembesaran seluruh kelenjar tanpa menyebabkan nodularitas. Kelainan ini dapat terjadi endemik atau sporadik. Berdasarkan morfologik dapat diidentifikasi 2 fase evolusi goiter simpleks: fase hiperplastik dan fase involusi colloid. Pada fase hiperplastik kelenjar tiroid membesar difus dan simetris. Folikel dilapisi sel-sel kolumnar yang tidak beraturan. Akumulasi tidak terjadi menyeluruh tetapi masih terdapat folikel berukuran kecil. Jika terjadi peningkatan asupan yodium atau menurunnya kebutuhan hormon tiroid, epitel folikuler akan terstimulasi menjadi kelenjar yang banyak mengandung koloid (goiter koloid). Goiter koloid secara histologis epitel folikuler berubah menjadi kuboid atau gepeng (Maitra, 2010).

Goiter multinoduler menyebabkan kelenjar tiroid membesar ekstrim dan diyakini disebabkan oleh respons sel folikuler terhadap stimulus eksternal seperti hormon – hormon trophic. Pada nodul tiroid autonomous ditemukan mutasi pada protein *TSH – signaling pathway* dapat menyebabkan aktivasi komponen dari jalur ini. Goiter multinodular tampak berlobus dengan pembesaran kelenjar yang asimetris dan dapat mencapai berat lebih dari 2000 gr. Gambaran mikroskopik terdapat folikel kaya koloid yang dilapisi epitel inaktif dan area –area hiperplastik disertai perubahan degeneratif (Maitra, 2010).

3. Adenoma Folikuler

Adenoma folikuler biasanya berupa massa soliter yang berasal dari epitel

folikuler. Secara klinik sulit dibedakan dari nodul hiperplasia folikuler atau dari karsinoma folikuler. Adenoma pada umumnya bukan lesi awal karsinoma namun kesamaan perubahan genetik dapat menyokong timbulnya karsinoma folikuler pada adenoma (Asa, 2005, Maitra, 2010). Pada adenoma folikuler nonfungsional (< 20%) terjadi mutasi pada RAS atau *phosphatidylinositol-3-kinase* (PIK3CA) atau berhubungan dengan fusi gen *PAX8-PPARG*. Mutasi *TSH receptor signaling pathway* ditemukan pada adenoma toksik (Maitra, 2010).

Folikuler adenoma biasanya soliter, bulat atau oval dan dilapisi kapsul tipis, ukuran 1-3 cm tapi terkadang ukurannya dapat lebih besar (diameter \geq 10 cm). Secara histologi terlihat memiliki kapsul fibrous dengan ketebalan yang bervariasi tanpa adanya invasi ke kapsul ataupun ke pembuluh darah. Tumor ini dapat menunjukkan gambaran arsitektur yang bervariasi terutama folikuler atau trabekuler (Asa, 2005). Sel-sel tumor berbentuk kuboid, kolumnar atau polygonal dan sering seragam, gelap, inti bulat meskipun terkadang inti besar hiperkromatik dapat dijumpai. Gambaran mitosis jarang. Stroma biasanya sedikit dan kaya vaskularisasi (Chan et al., 2004, Maitra, 2010).

4. Karsinoma Papiler

Karsinoma papiler merupakan golongan yang paling sering ditemukan dan menempati > 85% kasus keganasan tiroid (Maitra, 2010). Tumor ini bermanifestasi pada dewasa usia 20 – 50 tahun dengan rasio wanita dan pria 4:1. Karsinoma papiler secara makroskopik menunjukkan pola yang bervariasi, terbanyak berupa massa padat dengan tepi ireguler, beberapa menunjukkan kalsifikasi distrofik dan kadang menunjukkan formasi tulang. Gambaran mikroskopik yang khas bila ditemukan pertumbuhan papiler dan perubahan inti antara lain; inti membesar,

bentuk oval, memanjang dan bertumpuk. Secara tipikal inti terlihat terang atau *ground glass*, kontur irregular termasuk *grooves* dan pseudoinklusi (LiVolsi et al., 2004). Tumor ini secara histopatologik cukup bervariasi antara lain varian folikuler, makrofolikuler, *oncocytic*, *clear cell* dan masih banyak varian yang lain (Maitra, 2010, LiVolsi et al., 2004).

Karsinoma papiler tumbuh lambat dan cenderung bermetastasis ke kelenjar getah bening leher tapi dapat juga bermetastasis secara hematogen ke paru-paru dan jantung. Pada umumnya prognosis karsinoma papiler cukup baik (LiVolsi et al., 2004).

5. Karsinoma Folikuler

Karsinoma folikuler merupakan tumor epitel yang maligna dan berasal dari diferensiasi sel-sel folikuler dan tidak terdapat fitur inti karsinoma papiler (Sobrinho-Simoes et al., 2004). Jumlah karsinoma folikuler 10% - 15% keganasan pada tiroid (Maitra, 2010). Defisiensi yodium dan radiasi terlibat dalam perkembangan karsinoma folikuler. Secara klasik karsinoma folikuler dibagi menjadi 2 kategori utama yakni invasi minimal dan invasi luas (Maitra, 2010, Sobrinho-Simoes et al., 2004).

Tipe invasi minimal adalah invasi terbatas pada kapsul atau vaskuler sedangkan invasi luas bila invasi pada jaringan tiroid terdekat dan atau pembuluh darah. Karsinoma folikuler memiliki variasi histopatologik yaitu varian *oncocytic* (tumor terutama terdiri dari sel-sel *oncocytic*) dan varian *clear cell* yang terutama tersusun oleh sel-sel *clear* yang mengandung glikogen, musin, lipid atau mitokondria

yang berdilatasi (Sobrinho-Simoes et al., 2004).

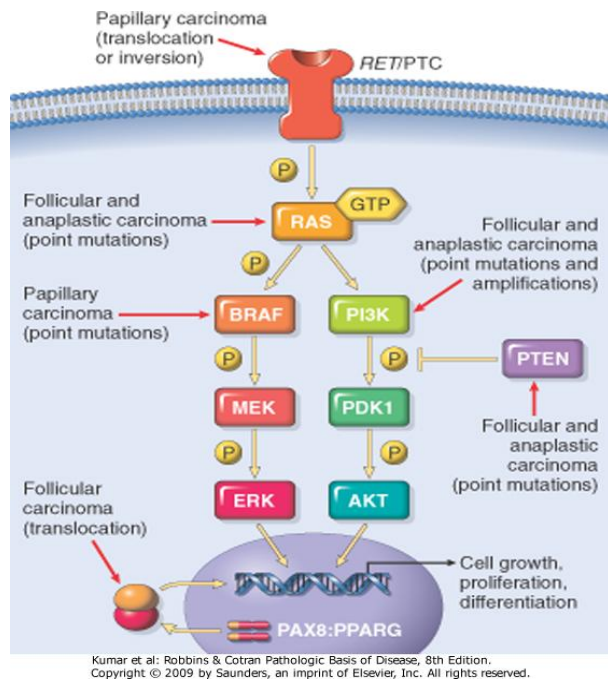
6. Karsinoma Meduler

Karsinoma meduler merupakan tumor ganas tiroid yang berasal dari sel C. Sel ini berada di antara folikel dan termasuk sel neuroendokrin. Tumor ini jarang ditemukan sekitar 5% dari keganasan kelenjar tiroid. Pada hakekatnya, tumor ini mensekresi calcitonin yang dapat menimbulkan sindrom paraneoplastik seperti sindroma *Cushing* (Maitra, 2010, Matias-Guiu et al., 2004).

Secara makroskopik, tumor ini berwarna putih keabu-abuan, padat, seperti berpasir dan batas jelas tetapi tidak berkapsul. Ukuran tumor bervariasi mulai dari < 1cm sampai beberapa sentimeter. Gambaran histopatologik bervariasi, dengan gambaran khas berupa lembaran, sarang-sarang atau trabekuler tersusun oleh sel-sel poligonal, bulat atau spindel dengan inti regular, kromatin kasar dan biasanya nukleoli tidak prominent, dipisahkan oleh stroma fibrovaskuler dan gambaran mitosis sedikit (Matias-Guiu et al., 2004).

B. KARSINOGENESIS TIROID

Dalam perkembangannya kanker tiroid melibatkan banyak gen. Perubahan genetik pada keganasan yang berasal dari sel folikuler dikelompokkan dalam 2 jalur onkogen yakni jalur *mitogen-activated protein (MAP) kinase* dan *phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/AKT* (Riesco-Eizaguirre and Santisteban, 2007, Maitra, 2010, Kondo et al., 2006).



Gambar 2. Perubahan genetik pada keganasan asal sel folikuler kelenjar tiroid

Aktivasi jalur MAP kinase dapat terjadi melalui 2 mekanisme utama yaitu (Riesco-Eizaguirre and Santisteban, 2007, Maitra, 2010, Kondo et al., 2006) :

1. Pengaturan kembali RET (*rearranged during transfection*) atau NTRK1 (*neurotrophic tyrosine kinase 1*).
2. Pengaktifan point mutation BRAF (*Serine/threonine-protein kinase B-Raf*) yang menghasilkan komponen sinyal intermediet dalam jalur MAP kinase

Pada karsinoma papiler terjadi inversi parasentrik kromosom 10 atau translokasi resiprokal kromosom 10 dan 17 yang meletakkan domain tirosin kinase RET di bawah pengaturan transkripsi gen yang diekspresikan pada epitel tiroid. Protein - protein fusi yang terbentuk dikenal sebagai RET/PTC (*RET/ papillary thyroid carcinoma*) dan terdapat sekitar 20% - 40% kanker papiler tiroid. Dua pasangan fusi yang paling sering ditemukan pada kanker papiler sporadic adalah RET/PTC1 dan RET/PTC2. Adanya protein fusi RET/PTC dan inversi paracentric atau translokasi NTRK1 pada kromosom 1q21 menyebabkan ekspresi komponen tyrosine kinase dalam sel-sel folikuler tiroid yang menghasilkan aktivasi jalur MAP kinase dan jalur

signalling onkogen lainnya. Pada 1/3 -1/2 karsinoma papiler tiroid mengandung mutasi gen BRAF yang berkorelasi dengan faktor prognostik seperti metastasis dan perluasan ekstra tiroid (Maitra, 2010, Riesco-Eizaguirre and Santisteban, 2007, Asa, 2005).

Pada karsinoma folikuler terjadi mutasi pada jalur signaling PI-3K/AKT yang termasuk kasus ini adalah point mutasi RAS dan PIK3CA. Meningkatnya progresifitas mutasi RAS dan PIK3CA dari adenoma folikuler jinak menjadi karsinoma folikuler dan akhirnya karsinoma anaplastik mengindikasikan histogenesis dan evolusi molekuler yang sama di antara tumor yang berasal dari sel-sel folikuler. Sebuah translokasi (2:3) (q13;p25) menghasilkan gen fusi PAX8 (*Paired box gene 8*) dan *peroxisome proliferator-activated receptor gene* (PPARG). Kelainan genetik lainnya seperti inaktivasi p53 atau mutasi yang mengaktifkan beta catenin terbatas pada karsinoma anaplastik dan mungkin berhubungan dengan sifat agresifitas (Maitra, 2010, Riesco-Eizaguirre and Santisteban, 2007, Asa, 2005).

Selama perkembangan kanker, terjadi interaksi dinamik antara sel-sel tumor dengan lingkungan sekitar. Lingkungan memungkinkan sel-sel tumor bertumbuh dan menyebar sambil memberikan akses terhadap agen terapeutik dan atau menimbulkan resisten terhadap penanganan kanker. Ekspresi dan pelepasan protein dari sel-sel kanker dalam lingkungan mikro tumor mengaktifkan sinyal-sinyal *cascade* yang mengatur proses seperti migrasi sel tumor, invasi, angiogenesis, apoptosis dan metastasis (Nangia-Makker et al., 2008).

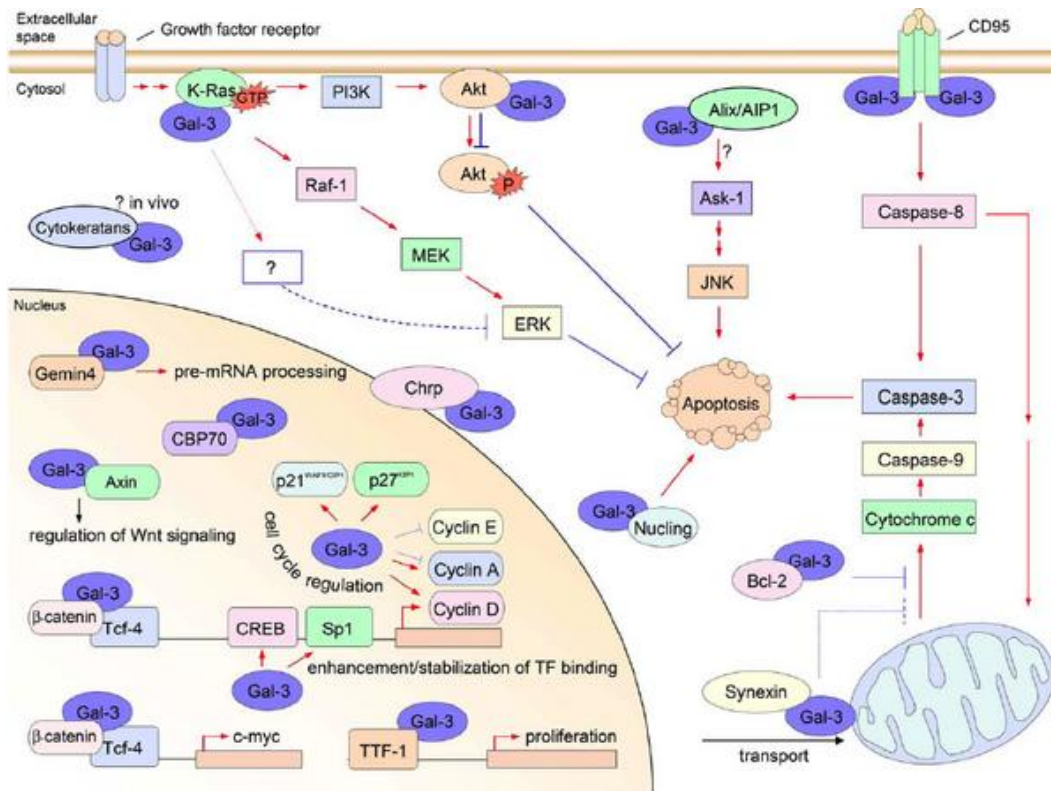
C. GALECTIN-3

Galectin-3 merupakan molekul protein 31kDa yang tergolong anggota dari famili *β -galactoside-binding protein* yang dikode oleh gen tunggal dan terletak pada kromosom 14q21-22 dan terdiri dari 3 struktur domain yang berbeda yaitu

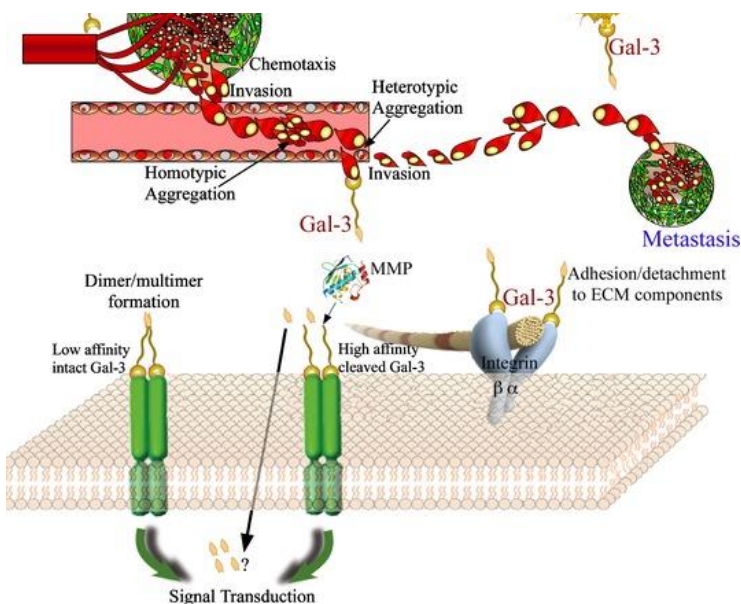
- *Short NH₂-terminal domain* : terdiri dari 12 asam amino, merupakan tempat *serine phosphorylation* yang mengatur aktivasi fungsi antiapoptosis.
- *Repeated collagen-like sequence*, banyak mengandung residu asam amino glycine, tyrosine dan proline yang bekerja sebagai substrat untuk matrix metalloproteinases (MMPs) dan merupakan suatu model antiapoptosis yang mirip dengan Bcl-2 (Takenaka et al., 2004).
- *COOH-terminal domain*, tersusun oleh 130 asam amino yang mengandung CRD (*carbohydrate-recognition domain*) tunggal (Krzeslak and Lipinska, 2004, Ringel, 2005, Nakahara et al., 2005, Chiu et al., 2010)

Galectin-3 terutama terletak di sitoplasma, disintesis oleh ribosom sitoplasmik dapat ditranslokasikan atau disekresi ke nukleus melalui jalur nonklasik. Galectin-3 terekspresi pada berbagai jenis jaringan dan sel, dan dapat dideteksi pada makrofag yang teraktivasi, eosinofil, netrofil, sel mast, epitel gastrointestinal dan traktus respiratorius, ginjal serta beberapa neuron sensorik. Galectin-3 juga menunjukkan ekspresi patologik pada banyak tumor seperti karsinoma pankreas, colon dan tiroid (Ringel, 2005, Nakahara et al., 2005, Inohara et al., 2008). Galectin-3 yang ditemukan dalam nukleus, sitoplasma dan ruang ekstraseluler memiliki peran dalam regulasi apoptosis, motilitas sel dan pertumbuhan sel T dan juga terlibat dalam progresifitas kanker tiroid (Inohara et al., 2008). Galectin-3 yang terdapat di intraseluler berhubungan dengan peranannya dalam mengatur *pre-mRNA splicing*

nukleus dan proteksi terhadap apoptosis. Di samping itu galectin-3 yang berlokasi pada permukaan sel dan ekstraseluler menunjukkan perannya dalam adhesi antara sel dan antara sel dengan matriks (Ringel, 2005).



Tumor cells Stromal T cells Apoptosis
 Gambar 3. Peranan Galectin-3 (Dumic et al., 2006)



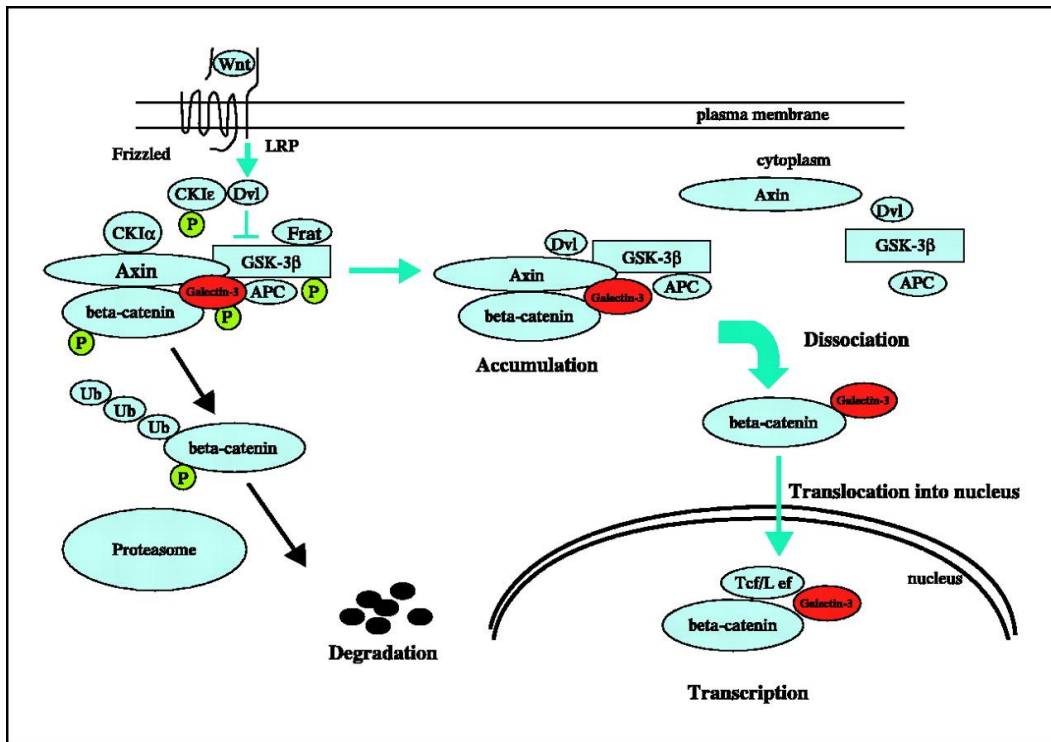
Gambar 4. Fungsi ekstraseluler yang dimediasi oleh galectin-3 (Nangia-Makker et al., 2008)

Galectin-3 bukan anggota dari *Bcl-2 gene family* namun memiliki beberapa struktur yang sama dengan Bcl-2. Hal ini menunjukkan peranan sebagai anti apoptosis yang ditemukan dalam *BH-1 domain Bcl-2*. (Ringel, 2005, Nakahara et al., 2005, Takenaka et al., 2004). Dari data yang ada dijelaskan perbedaan lokalisasi galectin-3 dalam sel memiliki makna untuk aktivitas anti-apoptosis. Contohnya induksi sejumlah stimulus menyebabkan berpindahnya galectin-3 ke membran perinuklear yang mengandung banyak mitokondria untuk mencegah kerusakan mitokondria dan pelepasan sitokrom c. Fosforilasi galectin-3 berperan sebagai *on/off* terhadap rekognisi glukosa dan modulasi interaksi protein-karbohidrat (Nakahara et al., 2005). Galectin-3 ekstraseluler bukan merupakan molekul anti-apoptosis tetapi ada kemungkinan berinteraksi dengan *glycoconjugated binding partner* pada permukaan sel yang mampu memproteksi sel dan bertindak sebagai anti-apoptosis pada beberapa sel (Nakahara et al., 2005).

Pengikatan galectin-3 dengan permukaan sel endotel bergantung pada pengenalan terhadap karbohidrat sebagai ikatan yang terutama diinhibisi oleh *disaccharide lactose kompetitif* dan *polysaccharide modified citrus pectin (MCP)* (Nangia-Makker et al., 2008).

Ekspresi galectin-3 pada jaringan tiroid normal dan neoplastik telah dilaporkan oleh beberapa peneliti (Bryson et al., 2008, Inohara et al., 2008, Liu et al., 2008). Penelitian ini menunjukkan galectin-3 terekspresi berlebihan pada karsinoma tiroid, sedangkan pada jaringan normal atau adenoma terekspresi lemah atau tidak ada ekspresi. Ekspresi galectin-3 terutama ditemukan pada sitoplasma sel folikuler dan

sel parafolikuler (Inohara et al., 2008, Bryson et al., 2008). Pada beberapa penelitian melaporkan perbedaan ekspresi galectin-3 pada lesi primer dengan metastasis dan lesi tanpa metastasis, dimana galectin-3 memiliki ekspresi tinggi pada masa pembentukan sedangkan ekspresi galectin-3 rendah pada metastasis limfatik karsinoma papiler (Krzeslak and Lipinska, 2004). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ekspresi galectin-3 sitoplasmik berhubungan dengan transformasi keganasan dan perkembangan ke arah potensi metastasis. Perubahan fungsi galectin-3 disebabkan oleh aktivitasnya sebagai molekul antiapoptosis (Krzeslak and Lipinska, 2004, Lin et al., 2009, Lavra et al., 2009). Aktivitas anti-apoptosis dan resisten kemoterapi pada karsinoma papiler tiroid terkait dengan *overexpression* galectin-3 yang menginduksi aktivasi jalur PI3K-Akt (Lin et al., 2009). Gen – gen yang terkait dengan overekspresi galectin-3 adalah *retinoblastoma (RB)*, *proliferating cell nuclear antigen (PCNA)* dan *replication factor C (RCF)* yang semuanya terlibat dalam siklus sel terutama transisi G1 – S (Krzeslak and Lipinska, 2004). Pada karsinoma tiroid anaplastik yang menunjukkan mutasi p53 juga memiliki korelasi dengan meningkatnya ekspresi galectin-3 (Lavra et al., 2009).



Gambar 5. Model interaksi galectin-3 – beta-catenin (shimura T et al.,2005).

Weinberger *et al* melaporkan adanya indikasi korelasi yang erat antara ekspresi galectin-3 dengan β -catenin dan *cyclin D1* pada karsinoma tiroid, dimana menunjukkan galectin-3 terlibat dalam perkembangan karsinoma tiroid diferensiasi baik melalui aktivasi jalur *Wnt-signalling* (Weinberger et al., 2007).