

Ekspresi Galectin-3 dan Cyclin D1 pada Nodular Hiperplasia, Karsinoma Papiler dan Folikuler Tiroid

Fibriani Dyah Sofiana, Tulus Panuwun, Nila Kurniasari

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang

Berbagai kesulitan sering ditemukan dalam membedakan tumor tiroid jinak dan ganas dengan pola dan morfologi tertentu. Oleh karena itu ketepatan diagnosis sangat penting dalam penatalaksanaan klinis yang tepat. Galectin-3 merupakan gen yang berperan pada apoptosis dalam karsinogenesis, sedangkan cyclin D1 merupakan regulator siklus sel. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis perbedaan dan korelasi ekspresi galectin-3 dan cyclin D1 pada nodular hiperplasia, karsinoma papiler, dan karsinoma folikuler.

Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah blok parafin nodular hiperplasia, karsinoma papiler dan karsinoma folikuler yang ada di Departemen Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai 1 Januari 2012 sampai 31 Desember 2014. Tiga puluh lima sampel terdiri atas 3 kelompok yaitu 19 nodular hiperplasia, 8 karsinoma papiler dan 8 karsinoma folikuler. Pemeriksaan ekspresi galectin-3 dan cyclin D1 dilakukan menggunakan metode imunohistokimia. Perbedaan ekspresi galectin-3/cyclin D1 pada ketiga kelompok sampel dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dan uji Mann-Whitney. Sedangkan korelasi ekspresi galectin-3 dan cyclin D1 dianalisis dengan uji Spearman.

Hasil

Uji Kruskal Wallis dan uji Mann-Whitney menunjukkan adanya perbedaan bermakna ekspresi galectin-3 pada nodular hiperplasia, karsinoma folikuler, dan papiler, serta perbedaan tidak bermakna ekspresi cyclin D1 pada ketiga kelompok. Analisis dengan Test Spearman menunjukkan adanya korelasi tidak bermakna ekspresi galectin-3 dan cyclin D1 pada ketiga kelompok.

Kesimpulan

Galectin-3 dapat digunakan sebagai penanda lesi jinak dan ganas kelenjar tiroid khususnya tipe berdiferensiasi baik.

Kata kunci: cyclin D1, galectin-3, karsinoma folikuler tiroid, karsinoma papiler tiroid, nodular hiperplasia tiroid.

ABSTRACT

Background

Determining benign thyroid tumours and malignant with certain pattern and morphology may be difficult task. Diagnostic accuracy are critical for proper further therapy. Galectin-3 is a gene playing a role on apoptosis in carcinogenesis, while cyclin D1 is a cell cycle regulator. The aim of this study is to analyzed the differences and correlation of galectin-3 and cyclin D1 expression on hyperplastic nodule, papillary carcinoma, and follicular carcinoma.

Methods

The study utilized analytical observation design with cross sectional approach. Study samples are paraffin blocks of hyperplastic nodules, papillary carcinomas, and follicular carcinomas in Department of Anatomical Pathology RSUD Dr. Soetomo Surabaya during January 1st2012 until December 31th2014 period. Thirty fivecases divided into three sample groups: 19 hyperplastic nodules, 8 papillary carcinomas and 8 follicular carcinomas. Expression appraisal of galectin-3 and cyclin D1 use immunohistochemical method. The difference expression of galectin-3/cyclin D1 were analyzed by Kruskal Wallis test and by Mann Whitney test. While, correlation between galectin-3 and cyclin D1 determined using Spearman test.

Results

Kruskal Wallist and Mann-Whitney test showed a significant differences of galectin-3 expression on hyperplastic nodules, follicular carcinomas and papillary carcinomas; whilst there were no significant differences of Cyclin D1 expression on all groups. Test Spearman showed no significant correlation of galectin-3 and cyclin D1 expression on all groups.

Conclusion

Galectin-3 could be used as marker for benign and malignant lession of thyroid gland especially for well differentiated type.

Key words: cyclin D1, follicular carcinoma, galectin-3, hyperplastic nodule, papillary thyroid carcinoma

PENDAHULUAN

Di Amerika Serikat tumor tiroid merupakan tumor endokrin disertai nodul tiroid yang umumnya bersifat jinak, yang sering ditemukan pada pasien perempuan dibanding laki-laki, dan dengan 40% berusia 30-60 tahun.^{1,2} Saat ini pemeriksaan awal nodul tiroid menggunakan biopsi aspirasi jarum halus (FNAB); namun belum dapat membedakan antara lesi jinak dan ganas pada pola sitologi tertentu.² Dilema tersering pada analisis jaringan pasca bedah adalah ditemukannya lesi berkapsul pola folikuler dengan gambaran inti seperti pada karsinoma papiler.³⁻⁶ Namun, jika ada penetrasi kapsul inkomplet atau invasi vascular yang meragukan, maka evaluasi gambaran tersebut menjadi tantangan dalam pemeriksaan histologi. Lesi non neoplastik nodular hiperplasia juga seringkali diinterpretasikan sebagai lesi neoplastik karena gambaran histologi yang mirip, sehingga sering didiagnosis sebagai *follicular lesion*.^{1,5}

Studi terbaru dengan menggunakan marker imunohistokimia (Galectin-3 dan Cyclin D1) dapat membantu dalam membedakan lesi jinak dan ganas.^{3,6,10} Galectin-3, adalah gen anggota keluarga lectin, mengikat *beta-galactoside* pada glikolipid dan glikoprotein permukaan sel, dan mempunyai berat molekul 31kDa. Protein tersebut dapat berperan dalam modulasi pertumbuhan sel, kontrol siklus sel, regulasi apoptosis; serta mengatur interaksi inter sel, interaksi sel matriks, adesi dan migrasi, inflamasi, transformasi neoplastik serta metastasis.^{3,11-14} Sedangkan Cyclin D1 adalah gen regulator siklus sel, yang berperan sebagai kunci regulasi transisi G1/S pada siklus sel. Meskipun literatur tentang peran cyclin D1 dalam patogenesis karsinoma tiroid masih jarang, namun beberapa penelitian menunjukkan peningkatan ekspresi cyclin D1 pada tumor ganas tiroid.¹⁵ Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis perbedaan antara ekspresi galectin-3 dan cyclin D1 pada nodular hiperplasia, karsinoma papiler dan karsinoma folikuler.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dan sampel penelitian adalah blok parafin yang telah didiagnosis sebagai nodular hiperplasia, karsinoma folikuler dan karsinoma papiler tiroid, yang tersimpan di

Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo. Sampel dikumpulkan sejak Januari 2012 sampai dengan Desember 2014, dan didapatkan 35 sampel, yang terdiri atas 19 kasus nodular hiperplasia, 8 kasus karsinoma folikuler, dan 8 kasus karsinoma papiler, yang kemudian dilakukan pulasan dengan antibodi galectin-3 dan cyclin D1.

Untuk mengetahui ekspresi galectin-3 dilakukan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) dengan *human* antibodi monoklonal galectin-3 dari Novocastra dengan dilusi 1:100 dan sedangkan untuk cyclin D1, digunakan *human* antibodi monoklonal cyclin D1 dari Labvision dengan dilusi 1:100. Ekspresi galectin-3 dikatakan positif jika terpulsa pada sitoplasma dan inti. Cyclin D1 dikatakan positif jika terpulsa pada inti. Pemeriksaan secara visual dilakukan menggunakan mikroskop cahaya binokular pembesaran obyektif 40x dan dinilai secara semikuantitatif dinyatakan dalam skor. Negatif (-/0) bila sel tumor terpulsa 0-10%; positif 1 (1+) bila sel tumor terpulsa 10%-25%; positif 2 (2+) bila sel tumor terpulsa 26-50%; positif 3 (3+) bila sel tumor terpulsa 51-75%; positif 4 (4+) bila tumor terpulsa >75%.

Data yang terkumpul dianalisis dengan SPSS dan perbedaan ekspresi galectin-3 dan cyclin D1 pada ketiga kelompok sampel digunakan uji statistik Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney ($p < 0,05$). Sedangkan hubungan antara galectin-3 dan cyclin D1 diuji dengan menggunakan uji statistik Spearman's ($p < 0,05$).

HASIL

Karakteristik penderita

Data usia yang diperoleh pada penelitian ini yang paling muda adalah 27 tahun sedangkan yang paling tua 72 tahun dengan rerata usia penderita pada sampel 49,14 tahun. Untuk pengamatan dilakukan pengelompokan umur berdasarkan rumus kelas interval dan diperoleh 6 kelas dengan rentang 8 tahunan.

Usia penderita nodular hiperplasia paling banyak berada pada rentang 43-50 tahun yaitu sebanyak 9 orang (27,71%), dengan rata-rata usia 47,21 tahun. Karsinoma papiler paling banyak berada pada rentang 67-74 tahun sebanyak 3 orang (8,57%), dengan rata-rata usia 48,25 tahun. Sedangkan karsinoma folikuler banyak berada pada rentang 43-50 tahun

sebanyak 3 orang (8,57%), dengan rata-rata usia 51,13 tahun (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi penderita nodular hiperplasia, karsinoma tiroid papiler dan karsinoma folikuler menurut usia.

Usia (tahun)	Nodular hiperplasia f (%)	Karsinoma papiler f (%)	Karsinoma folikuler f (%)	Total f (%)
27-34	1 (2,86)	2 (5,71)	-	3 (8,57)
35-42	5 (14,29)	-	1 (2,86)	6 (17,14)
43-50	9 (25,71)	2 (5,71)	3 (8,57)	14 (40)
51-58	1 (2,86)	1 (2,86)	2 (5,71)	4 (11,43)
59-66	2 (5,71)	-	2 (5,71)	4 (11,43)
67-74	1 (2,86)	3 (8,57)	-	4 (11,43)
Total	19 (54,29)	8 (22,86)	8 (22,86)	35 (100)

f: frekuensi

Tabel 2. Distribusi penderita nodular hiperplasia, karsinoma tiroid papiler dan karsinoma folikuler menurut jenis kelamin.

Jenis kelamin	Nodular hiperplasia f (%)	Karsinoma papiler f (%)	Karsinoma folikuler f (%)	Total f (%)
Laki-laki	2 (5,71)	2 (5,71)	2 (5,71)	6 (17,14)
Perempuan	17 (48,57)	6 (17,14)	6 (17,14)	29 (82,86)
Total	19 (54,28)	8 (22,85)	8 (22,85)	35 (100)

f: frekuensi

Sampel penelitian ini menggambarkan penderita perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki pada semua kelompok sampel. Nodular hiperplasia, karsinoma papiler dan karsinoma folikuler memperoleh data perempuan sebanyak 17 orang (48,57%), 6 orang (5,71%) dan 6 orang (5,71%) secara berurutan, sedangkan laki-laki diperoleh jumlah yang sama yaitu sebanyak 2 orang (5,71%) pada masing-masing kelompok sampel (Tabel 2).

Eksresi Galectin-3

Tabel 3. Ekspresi Galectin-3

Ekspresi Galectin-3	Nodular hiperplasia f (%)	Karsinoma papiler f (%)	Karsinoma folikuler f (%)
0	2 (10,53)	0	0
+1	6 (31,58)	0	1 (12,5)
+2	6 (31,58)	2 (25)	1 (12,5)
+3	3 (15,79)	0	0
+4	2 (10,53)	6 (75)	6 (75)

f: frekuensi Uji Kruskal-Wallis p=0,002 (p<0,05)

Pada Tabel 3, kelompok nodular hiperplasia frekuensi ekspresi positif galectin-3 terendah adalah skor +4 (10,53%) dan tertinggi adalah +1 dan +2 (31,58%) dengan rerata 1,84. Pada

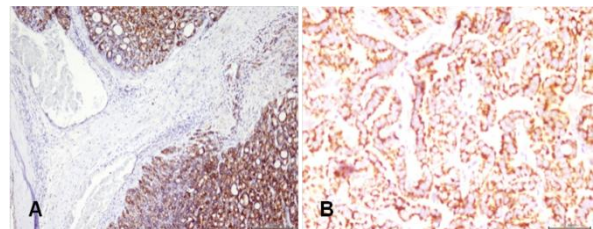
karsinoma papiler terendah adalah skor +2 (25%) sedangkan tertinggi adalah skor +4 (75%) dengan rerata 3,5. Pada karsinoma folikuler terendah adalah skor +1 dan +2 (masing-masing 12,5%), sedangkan tertinggi adalah skor +4 (75%) dengan rerata 3,38

Tabel 4. Hasil statistik Mann-Whitney ekspresi Galectin-3 pada nodul tiroid.

	NHT	KPT	KFT
NHT			
KPT	0,003		
KFT	0,009	0,890	

NHT: Nodular hiperplasia tiroid; KPT: Karsinoma papiler tiroid; KFT: Karsinoma folikuler tiroid

Analisis uji Mann-Whitney pada ekspresi galectin-3 antara kelompok nodular hiperplasia-karsinoma papiler dengan nilai p=0,003 (p<0,05), dan antara kelompok nodular hiperplasia-karsinoma folikuler dengan nilai p=0,009 (p<0,05) menunjukkan perbedaan bermakna. Sedangkan ekspresi galectin-3 antara kelompok karsinoma papiler dan karsinoma folikuler menunjukkan perbedaan tidak bermakna (Tabel 4).



Gambar 1.A. Karsinoma folikuler *widely invasive* dengan ekspresi galectin-3 skor +4 (imunohistokimia, 40x). B. Karsinoma papiler galectin-3 skor +4 terpusas pada sitoplasma (imunohistokimia, 200x).

Eksresi Cyclin D1

Tabel 5. Ekspresi Cyclin D1

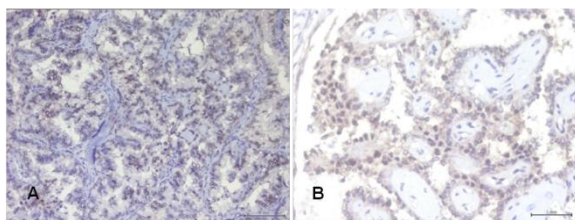
Ekspresi Cyclin D1	Nodular hiperplasia f (%)	Karsinoma papiler f (%)	Karsinoma folikuler f (%)
0	4 (21,05)	0	1 (12,5)
+1	0	0	0
+2	8 (42,11)	3 (37,5)	3 (37,5)
+3	4 (21,05)	4 (50)	2 (25)
+4	3 (15,79)	1 (12,5)	1 (12,5)

f: frekuensi Uji Kruskal Wallis p=0,425 (p>0,05)

Tabel 5 memperlihatkan pada kelompok nodular hiperplasia, frekuensi ekspresi positif cyclin D1 terendah adalah skor 0 (21,05%) dan

tertinggi adalah +2 (42,11%) dengan rerata 2,11. Pada karsinoma papiler terendah adalah skor +4 (12,5%) sedangkan tertinggi adalah skor +3 (50%) dengan rerata 2,75. Pada karsinoma folikuler terendah adalah skor 0 dan +4 (masing-masing 12,5%) dan tertinggi adalah skor +2 (37,5%) dengan rerata 2,00.

Analisis Kruskal-Wallis test pada ekspresi cyclin D1 antara nodular hiperplasia, karsinoma papiler dan karsinoma folikuler, didapatkan hasil $p=0,425$ ($p>0,05$), yang berarti menunjukkan perbedaan tidak bermakna.



Gambar 2.A.Karsinoma papiler dengan ekspresi cyclin D1 skor +4(imunohistokimia, 200x). B. Karsinoma papilar dengan ekspresi cyclin D1 skor +3, tampak terpulas pada inti (imunohistokimia, 400x).

Hubungan antara ekspresi galectin-3 dan cyclin D1 pada nodular hiperplasia, karsinoma folikuler, dan karsinoma papiler.

Uji Spearman's Rho pada ekspresi galectin-3 dan cyclin D1 pada nodular hiperplasia dengan nilai $p=0,951$ ($p>0,05$), karsinoma papiler dengan nilai $p=0,623$ ($p>0,05$) dan karsinoma folikuler dengan nilai $p=0,214$ ($p>0,05$) menunjukkan hubungan tidak ada bermakna.

DISKUSI

Tumor tiroid merupakan tumor endokrin, yang lebih sering ditemukan pada perempuan dibanding laki-laki (8:1).^{1,2} Pada penelitian ini, penderita nodular hiperplasia berada di rentang usia 43-50 tahun dan menurun hingga 20% pada rentang usia di atasnya. Literatur menemukan 23% pada perempuan dan 5% pada laki-laki, kemudian menurun 20 tahun berikutnya pada kelompok yang sama. Hal ini menunjukkan adanya penurunan frekuensi sesuai pertambahan usia atau perubahan dalam kriteria diagnostic, karena perbedaan, metodologi diagnostik dan diet iodium.^{16,17} Pada studi ini, karsinoma papiler menunjukkan usia rata-rata 48,25 tahun, dan penderita perempuan lebih dominan. Penelitian menyatakan karsi-

noma papiler terjadi pada usia 40-50 tahun, dan penderita perempuan 3 kali lebih tinggi dibanding laki-laki.^{18,19} Pada penelitian karsinoma folikuler ini menunjukkan rata-rata usia 51,13 tahun dan rasio perempuan dibanding laki-laki=3:1. Peneliti terdahulu menyebutkan penderita karsinoma folikuler mencapai puncak pada usia 40-60 tahun, dengan kejadian pada perempuan 3 kali lebih tinggi dibanding laki-laki. Hal ini diduga terdapat gen spesifik yang mudah dipengaruhi reseptor hormon sex, dan yang mungkin terlibat dalam patogenesis karsinoma tiroid faktor reproduktif (usia *menarche*).¹⁸⁻²⁰

Galectin-3 mempunyai peran penting dalam proses karsinogenesis dengan tahap yang berbeda-beda diantaranya termasuk transformasi sel tumor, regulasi siklus sel dan apoptosis, yang menggambarkan progresi tumor.²¹ Pada penelitian ini terdapat perbedaan ekspresi galectin-3 yang bermakna pada nodular hiperplasia dengan karsinoma papiler dan karsinoma folikuler. Penelitian terdahulu menyatakan ekspresi galectin-3 antara nodul jinak dan ganas menunjukkan hubungan bermakna, karena adanya perbedaan progresi.^{5,22} Dalam fungsi apoptosis, galectin-3 ditranslokasikan ke perinuklear membran dan mitokondria sel yang mengalami stimuli apoptosis, yang translokasinya tergantung synexin, (*phospholipid* dan Ca^{2+} -binding protein), yang berinteraksi dengan galectin-3, yang akan menutup potensial membran mitokondria serta mencegah apoptosis. Galectin-3 berinteraksi dengan Bcl2, atau memfasilitasi Bcl2 ke mitokondria, dan mencegah sitokrom-C keluar dari mitokondria ke sitosol.²¹ Galectin-3 pada domain N-terminalnya mengandung Ser6 dan Ser12 yang dapat mengalami fosforilasi. Saat residu serine 6 mengalami mutasi, galectin-3 tidak dapat fosforilasi atau transportasi ke inti dan aktivitas anti apoptosisnya menurun. Hal ini mengindikasikan bahwa fosforilasi serine 6 penting sebagai anti apoptosis,¹³ dan adanya galectin-3 yang tinggi akan semakin menekan aktivitas apoptosis.^{5,22}

Pada penelitian ini karsinoma papiler dan karsinoma folikuler menunjukkan perbedaan tidak bermakna pada ekspresi galectin-3, di mana 75% lesi menunjukkan skor +4. Peneliti terdahulu menyatakan karsinoma papiler dan folikuler menunjukkan perbedaan tidak bermakna pada ekspresi galectin-3. Sedangkan, ekspresi galectin-3 yang tinggi terlihat pada

karsinoma origin sel folikuler tiroid. Bila ekspresi galectin-3 makin tinggi maka transformasi agresivitas tumor makin tinggi, yang diikuti dengan tingkat apoptosis yang semakin rendah. Peran galectin-3 dalam apoptosis tampak pada tipe asam amino yang mirip Bcl2 dalam karsinogenesis tiroid. Sedangkan, galectin-3 yang berinteraksi dengan laminin dan fibronectin berperan dalam invasi dan metastasis. Peneliti terdahulu menunjukkan perbedaan tidak bermakna antara karsinoma papiler dan folikuler pada ekspresi galectin-3. Sedangkan perubahan keganasan pada karsinoma origin sel folikuler tiroid menunjukkan galectin-3 dapat mencegah apoptosis akibat induksi antibodi anti-Fas dan disrupti interaksi sel-matriks.^{2,9,23,24}

Pada karsinoma tiroid papiler, galectin-3 bertindak sebagai upregulator aktivitas transkripsi dari *thyroid specific transcription factor-1*. Namun, reduksi ekspresi galectin-3 oleh si RNA *silencing* dapat menginduksi apoptosis pada sel karsinoma tiroid papiler.^{2,25} Peneliti menyatakan bahwa galectin-3 berperan dalam jalur apoptosis p53/HIPK2, di mana Gen p53 menekan ekspresi galectin-3 dan induksi apoptosis dari p53 yang tergantung pada efek regulasi galectin-3, artinya menunjukkan korelasi positif antara mutasi p53 dan ekspresi galectin-3 pada karsinoma tiroid.²

Penelitian lain dengan menggunakan sistem RT-PCR telah mengidentifikasi adanya mRNA galectin-3 pada 100% karsinoma papiler dan folikuler, 80% multinodular goiter dan 60% adenoma folikuler. Oleh karena itu ditekankan, penting untuk hati-hati dalam penggunaan evaluasi imunohistokimia galectin-3 sebagai marker untuk keganasan pada kelenjar tiroid.²⁶

Cyclin D1 merupakan produk protein gen CCND1 (PRAD-1, bcl-1), berlokasi di kromosom 11 lokus 11q13, mempunyai massa 36 kDa tersusun dari 256 asam amino dan berperan penting dalam mengontrol siklus sel. Cyclin D1 bagian dari kompleks molekul yang mengatur transisi fase G1-S siklus sel. Cyclin dalam jumlah yang sangat besar pada fase G1 akhir dan menghilang saat sel masuk fase S. Sintesis cyclin D1 distimulasi oleh faktor pertumbuhan, menginduksi sel istirahat untuk masuk ke dalam siklus sel. Disproporsi akumulasi cyclin D1 diikuti dengan meningkatnya proliferasi sel, fase G1 memendek dan tidak bereaksi terhadap faktor pertumbuhan fisiologis.²⁷

Dalam penelitian ini tampak kelompok nodular hiperplasia ekspresi positif cyclin D1 terendah adalah skor 0 (21,05%) dan tertinggi adalah +2 (42,11%) dengan rerata 2,11. Karsinoma papiler frekuensi ekspresi positif terendah adalah skor +4 (12,5%) dan tertinggi adalah skor +3 (50%) dengan rerata 2,75. Pada karsinoma folikuler frekuensi positif terendah adalah skor 0 dan +4 (masing-masing 12,5%) dan tertinggi adalah skor +2 (37,5%) dengan rerata 2,00. Analisis statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis, menunjukkan perbedaan tidak bermakna ekspresi cyclin D1 pada nodular hiperplasia, karsinoma papiler dan karsinoma folikuler pada $p=0,425$ ($p>0,05$).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu, yang menunjukkan perbedaan tidak bermakna ekspresi cyclin D1 pada kelompok tumor karsinoma folikuler, adenoma folikuler dan adenomatous nodul, sehingga cyclin D1 tidak digunakan untuk membedakan lesi jinak dan ganas kelenjar tiroid.^{12,28}

Sebagian besar penelitian mendapatkan ekspresi yang rendah atau negatif pada nodul jinak, dan meningkat pada nodul ganas kelenjar tiroid. Pada penelitian ini, Rerata ekspresi cyclin D1 pada nodul jinak dan ganas menunjukkan skor +2, artinya positif terdapat pada 26-50% sel tumor. Dalam siklus sel, adanya sinyal proliferasi akan mengaktifkan kompleks cyclin-CDK. Gen lain yang terpaut dengan aktivitas cyclin-CDK diantaranya adalah p16, p21, p27, p53 dan pRB yang berfungsi sebagai inhibisi kompleks cyclin-CDK.²⁴ Pada nodular hiperplasia, bisa didapatkan mutasi somatik pada jalur proliferasi sel, dan ditemukan 60-70% nodul adalah monoklonal.²⁵ Adanya mutasi pada inhibitor kompleks cyclin-CDK akan menurunkan fungsi inhibisinya, sehingga kompleks cyclin-CDK meningkat dan proliferasi sel meningkat. Diantara regulator-regulator siklus sel, regulator fase G1 adalah yang paling sering mengalami mutasi, mengakibatkan proliferasi sel tidak terkendali.²⁴

Penelitian sebelumnya lebih merekomendasikan p27 untuk menilai progresi tumor, karena ekspresi cyclin D1 berkaitan dengan faktor-faktor lain dan tidak *independent*. Ekspresi cyclin D1 berkaitan dengan fungsi CDK inhibitor, p53, dan juga pRB.²⁶ Tumor tiroid jarang terjadi mutasi gen p53, hanya didapatkan 10% kanker tiroid yang mengalami mutasi p53, terutama pada tumor dengan diferensiasi buruk

dan tipe agresif, sehingga keganasan tiroid lebih dipengaruhi oleh gen p53 karena fungsi cyclin D1 ditekan oleh gen p53.²⁷

Analisis ekspresi galectin-3 dan cyclin D1 pada nodular hiperplasia, karsinoma papiler dan karsinoma folikuler menggunakan uji korelasi Spearman's menunjukkan perbedaan tidak bermakna. Peneliti lain menyatakan bahwa pada karsinoma payudara galectin menginduksi ekspresi cyclin D1 pada fase G1 awal dapat membantu sel melewati poin sensitif apoptosis.¹⁹ Peneliti lain menyatakan tidak ada korelasi antara galectin-3 dan cyclin D1 pada nodular hiperplasi, adenoma folikuler, karsinoma folikuler dan karsinoma papiler, namun ada korelasi antara galectin-3 dan p27.²⁷ Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa galectin-3 dan cyclin D1 terlibat dalam proliferasi sel, sehingga ekspresi cyclin D1 tidak *independent* dalam suatu progresi tumor. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian gen-gen lain yang terlibat seperti p53, p21, p27, CDK, maupun pRB.

KESIMPULAN

Galectin-3 dapat digunakan sebagai penanda lesi jinak dan ganas kelenjar tiroid yang berdiferensiasi baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oestreicher-Kedem Y, Halpern M, Roizman P, Hardy B, Sulkes J, Fein-messer R, Stern Y. Diagnostic value of galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions. *Head Neck*. 2004; 26: 960-6.
2. Chiu CG, Strugnell SS, Griffith OL. Diagnostic utility of galectin-3 in thyroid cancer. *Am J Pathol*. 2010; 176: 2067-81.
3. Herrmann ME, LiVolsi VA, Pasha TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW. Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126: 710-3.
4. Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol*. 2005; 18: 541-6.
5. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is

useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2005; 18: 48-57.

6. Saleh HA, Barnwell BJ, Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagn Pathol*. 2010; 5: 1-11.
7. Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathol*. 2002; 41: 236-43.
8. Kovacs RB, Foldes J, Winkler G, Bodo M, Sapi Z. The investigation of galectin-3 in diseases of the thyroid gland. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149: 449-53.
9. Feilchenfeldt J, Totsch M, Sheu SY, Robert J, Spiliopoulos A, Friling A, *et al*. Expression of galectin-3 in normal and malignant thyroid tissue by quantitative PCR and immunohistochemistry. *Mod Pathol*. 2003; 16: 1117-23.
10. Makker PN, Nakahara S, Hogan V, Raz A. Galectin-3 in apoptosis, a novel therapeutic target. *J Bioenerg Biomembr*. 2007; 39: 79-84.
11. Fischer S, Asa LS. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasm. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 359-72.
12. Park YJ, Kwak SH, Kim DC. Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, Cytokeratin 19, HMWCK, Cyclin D1 and p27 in the differential diagnosis of thyroid nodules. *J Korean Med Sci*. 2007; 22: 621-8.
13. Reiners C, Weqscheider K, Schicha H. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: Ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*. 2004; 14: 926-32.
14. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson L. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*, 1st ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2009.
15. Lee SL, Ananthkrshnan, 2015. Overview of follicular thyroid carcinoma. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/overview-offollicularthyroidcance>
16. Liu FT, Rabinovich GA. Galectin as modulators of tumor progression. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5: 29-41.
17. Abd-El Raouf SM, Ibrahim TR, 2014. Immuno-histochemical expression of HBME-1 and galectin-3 in the differential diagnosis

- of follicular-derived thyroid nodules. *Pathol Res Pract.* 2014; 210: 971-8.
18. Takenaka Y, Inohara H, Yoshii T. Malignant transformation of thyroid follicular cell by galectin-3. *Cancer Lett.* 2003; 195: 111-9.
 19. Kerzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Bio Lett.* 2004; 9: 305-28.
 20. Martins L, Matsuo SE, Ebina KN. Galectin-3 messenger ribonucleic acid and protein are expressed in benign thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2002; 87: 4806-10.
 21. Nakahara S, Raz A. Regulation of cancer-related gene expression by galectin-3 and the molecular mechanism of its nuclear import pathway. *Cancer Metast Rev.* 2007; 2:605-10.
 22. Sporny S, Klencka DS, Ratynska M. Cyclin D1 expression in primary thyroid carcinomas. *Neuroendocrinol Lett.* 2005; 26: 815-8.
 23. Temiz P, Akkas G, Nese N. Determination of apoptosis and cell cycle modulator (p16, p21, p27, p53, Bcl2, Bax, Bcl-xl and cyclin D1) in thyroid follicular carcinoma, follicular adenoma, and adenomatous nodule via a tissue microarray method. *Turk J Med Sci.* 2014; 45: 1-7.
 24. Sudiana IK. *Patobiologi Molekuler Kanker. Edisi pertama.* Jakarta: Salemba Medika; 2008.
 25. Lam S, Hin-Lang BH, 2014. A review of the pathogenesis and management of multinodular goiter. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/57547>
 26. Pisac VP, Punda A, Gluncic I. Cyclin D1 and p27 expression as prognostic factor in papillary carcinoma of thyroid: Association with clinicopathological parameters. *Croat Med J.* 2008; 49: 643-9.
 27. Hong SA, Hong ME, Kwon GY. Correlation of expression of galectin-3, skp2, p27 and cyclin D1 in benign and malignant thyroid lesion. *Korean J Pathol.* 2008; 42: 134-9.