

## Hubungan Ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α pada Karsinoma Tiroid Papiler dan Karsinoma Tiroid Folikuler

**Dian Eskaningrum, Willy Sandhika**

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga  
 Surabaya*

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Inflamasi dapat meningkatkan risiko berbagai jenis kanker, termasuk kanker tiroid. Karsinoma tiroid memiliki insiden yang cukup tinggi yaitu 95% dari seluruh kanker endokrin. Telah lama diketahui bahwa ada perbedaan patogenesis antara karsinoma tiroid papiler (KTP) dan karsinoma tiroid folikuler (KTF), tetapi diduga kedua karsinoma tiroid dipengaruhi oleh inflamasi dan hipoksia. *Nuclear Factor-kappa B* (NFκB/p65) merupakan faktor transkripsi yang memainkan peran utama dalam inflamasi, regulasi apoptosis, dan respon imun. Respon hipoksia pada sel dan jaringan dimediasi oleh faktor transkripsi *hypoxia-inducible factor* (HIF), yang berperan dalam perubahan metabolik sehingga mendorong adaptasi seluler pada kadar oksigen rendah. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α pada KTP dan KTF.

#### Metode

Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* dilakukan pada sampel blok parafin spesimen operasi penderita KTP dan KTF di Departemen Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama 1 Januari 2012-31 April 2016. Sampel diambil secara *random sampling*. Pada kelompok KTP 15 sampel dan KTF 13 sampel selanjutnya dilakukan pulasan imunohistokimia dengan NFκB/p65 dan HIF-1α. Hasil penelitian dianalisis statistik dengan uji Mann-Whitney.

#### Hasil

Ekspresi NFκB/p65 pada KTP dan KTF tidak didapatkan perbedaan yang signifikan sedangkan ekspresi HIF-1α pada KTP dan KTF didapatkan perbedaan yang signifikan dan terdapat hubungan signifikan antara ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α pada KTP dan KTF.

#### Kesimpulan

Ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α dapat menunjukkan hubungan antara KTP dan KTF.

**Kata kunci:** HIF-1α, karsinoma tiroid folikuler, karsinoma tiroid papiler, NFκB/p65.

### ABSTRACT

#### Background

Inflammation could increased the risk of developing many types of cancer, including thyroid cancer. Thyroid cancer is the most common neoplasm of the endocrine system with incidence more than 95% of endocrine malignancy. It had been known that among papillary thyroid carcinoma (PTC) and follicular thyroid carcinoma (FTC) had a different pathogenesis, but both thyroid carcinoma was likely also affected by inflammation and hypoxia. Nuclear Factor-kappa B (NFκB/p65) was family of transcription factors that played a central role in the inflammation, regulation of apoptosis, and immune response. The hypoxic response in cells and tissue was mediated by the family of hypoxia-inducible factor (HIF), these play role in the metabolic changed that drive cellular adaptation to low oxygen availability. The purpose of this study was to analyzed relation between NFκB/p65 and HIF-1α in PTC and FTC.

#### Methods

Analytic observational study with cross sectional approach on paraffin blocks of PTC and FTC stored in the Departement of Pathology Dr. Soetomo hospital during Januari 2012-April 2016. The expression of NFκB/p65 and HIF-1α was determined by immunohistochemistry in 15 samples of PTC and 13 samples of FTC. Differences expression between NFκB/p65 and HIF-1α were analyzed by Mann-Whitney.

#### Results

There were significant difference in the expression of HIF-1α in PTC and FTC but no significant difference in the expression of NFκB/p65. There were also significant corellation between NFκB/p65 and HIF-1α in PTC and FTC.

#### Conclusion

Expression of NFκB/p65 and HIF-1α could showed, and there was corellation between PTC and FTC.

**Key words:** follicular thyroid carcinoma, HIF-1α, NFκB/p65, papillary thyroid carcinoma.

**PENDAHULUAN**

Hubungan yang erat antara inflamasi dan kanker pertama kali diusulkan oleh Virchow pada tahun 1863. Bukti paling kuat adalah hubungan antara penyakit peradangan kronis usus (penyakit Crohn dan kolitis ulseratif) dan adenokarsinoma kolon; Hepatitis B atau hepatitis C dan karsinoma hati; *helicobacter pylori* yang diinduksi gastritis kronis dan karsinoma lambung; asbestosis dan mesothelioma; penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan kanker paru-paru dan esofagitis kronis dan karsinoma esofagus.<sup>1</sup>

Inflamasi meningkatkan risiko berbagai jenis kanker, termasuk kanker tiroid. Karsinoma tiroid memiliki insiden yang cukup tinggi yaitu 95% dari seluruh kanker endokrin.<sup>2</sup> Karsinoma tiroid menempati urutan 6 dari 10 keganasan yang sering ditemukan di Indonesia.<sup>3</sup> Karsinoma tiroid sebagian besar adalah karsinoma tiroid berdiferensiasi baik (karsinoma tiroid papiler/KTP dan karsinoma tiroid folikuler/KTF) yaitu sekitar 93% dari seluruh keganasan tiroid. Insiden KTP sebanyak 80-85% dan KTF sebanyak 10-15%.<sup>2</sup>

Penelitian terdahulu menunjukkan gambaran yang serupa antara karsinoma tiroid papiler dan tiroiditis hashimoto pada morfologi, pola pengecatan imunohistokimia dan yang paling penting profil molekuler.<sup>4</sup> Penelitian lain melaporkan bahwa wanita dengan riwayat tiroiditis *post partum* walaupun tidak memiliki riwayat penyakit tiroid sebelumnya, atau pernah terpapar sinar X pada bagian leher, memiliki risiko tinggi terjadi karsinoma tiroid.<sup>5</sup> Penelitian lain melaporkan adanya perbedaan patogenesis antara KTP dan KTF aspek sitogenetik, DNA ploidi, *loss of heterozigot* maupun mutasi somatik, namun peneliti lain melaporkan bahwa kedua karsinoma tiroid dipengaruhi oleh respon inflamasi dan hipoksia. Beberapa penelitian terakhir menyatakan bahwa hipoksia menimbulkan inflamasi atau inflamasi pada kondisi hipoksia sebagai hasil beragam proses suatu penyakit.<sup>6</sup> Respon hipoksia pada sel dan jaringan dimediasi oleh kelompok faktor transkripsi *hypoxia-inducible factor* (HIF), yang berperan dalam perubahan metabolik, yang mendorong adaptasi seluler pada kadar oksigen rendah.<sup>7</sup> *Nuclear Factor-kappa B* (NFκB/p65) merupakan kelompok faktor transkripsi yang memainkan peran utama dalam inflamasi, regulasi apoptosis, dan respon imun. Beberapa literatur menunjukkan bahwa NFκB/p65 berpe-

ran dalam kanker tiroid.<sup>8</sup> Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α pada KTP dan KTF.

**METODE PENELITIAN**

Rancangan penelitian yang digunakan merupakan observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dan sampel penelitian adalah blok parafin spesimen operasi penderita KTP dan KTF di Departemen Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama Januari 2012-April 2016. Pengambilan sampel dilakukan dengan *random sampling*. Pada kelompok KTP sebanyak 15 sampel dan KTF sebanyak 13 sampel dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi NFκB/p65 dan HIF-1α.

Ekspresi protein NFκB/p65 diperiksa secara imunohistokimia (IHK) dengan antibodi poliklonal *rabbit anti human* dari GeneTex (USA) dengan dilusi 1:400 dan antibodi poliklonal HIF-1α *rabbit anti human* dari GeneTex (USA) dengan dilusi 1:400. Ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α dikatakan positif jika terpulsa pada inti dan atau sitoplasma. Sel tumor yang terpulsa positif dihitung secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler pembesaran 400x, selanjutnya dilakukan penilaian (*scoring*) berdasarkan persentase sel yang terpulsa positif. Kriteria penilaian adalah sebagai berikut: skor 0 (jika sel tumor yang terpulsa positif <1%), skor 1 (jika sel tumor yang terpulsa positif 1-25%), skor 2 (jika sel tumor yang terpulsa positif 26-50%), skor 3 (jika sel tumor yang terpulsa positif 51-75%), dan skor 4 (jika sel tumor yang terpulsa positif >75%). Ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α pada KTP dan KTF dianalisa dengan uji Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ). Sedangkan, hubungan ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α pada KTP dan KTF dianalisa dengan uji Spearman.

**HASIL**

Hasil penelitian diperoleh data usia paling muda pada KTP adalah 16 tahun, sedangkan paling tua 68 tahun, dengan rerata usia penderita 42 tahun. Data usia paling muda pada KTF adalah 30 tahun, sedangkan paling tua berusia 62, tahun dengan rerata usia penderita 49,23 tahun. Pengelompokan usia dilakukan menjadi 5 kelompok dengan rentang 10 tahun untuk memudahkan pengamatan. Usia penderita KTP paling banyak berada pada rentang 31-40 tahun, sebanyak 46,7%. Usia penderita KTF paling banyak berada pada rentang 41-50 tahun,

sebanyak 46,15% (Tabel 1).

Data jenis kelamin paling banyak pada penderita KTP maupun penderita KTF adalah perempuan. Jumlah pasien perempuan pada KTP sebanyak 80% (12 dari 15 sampel) dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan sebesar 1:4; sedangkan pada KTF sebanyak 84,62% (11 dari 13 sampel), dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan sebesar 1:5,5.

Pada penelitian ini dilakukan perhitungan ekspresi NFκB/p65 pada masing-masing kelompok sampel berdasarkan persentase sel yang terpusulas positif, kemudian dilakukan *scoring* dan didapatkan hasil rerata persentase ekspresi NFκB/p65 adalah 73,29%±22,87%, dengan terendah 10% dan tertinggi 97%. Persentase ekspresi NFκB/p65 pada KTP adalah 79,93%±12,62%, terendah 60% dan tertinggi 97%, sedangkan pada KTF persentase ekspresi NFκB/p65 adalah 65,62%±29,53%, terendah 10% dan tertinggi 97%. Distribusi berdasarkan skor ekspresi NFκB/p65 dapat dilihat pada Gambar 1.

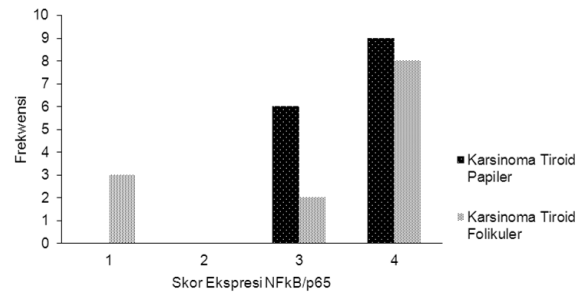
Uji statistik Mann-Whitney digunakan untuk menganalisis perbedaan ekspresi NFκB/p65 antar kelompok sampel (Tabel 2). Data tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ekspresi NFκB/p65 pada KTP maupun KTF (p=0,354).

Tabel 1. Distribusi usia penderita karsinoma tiroid papiler dan tiroid folikuler.

Usia (tahun)	KTP		KTF	
	Frekuensi	%	Frekuensi	%
11-20	1	6,67	0	0
21-30	1	6,67	1	7,69
31-40	7	46,67	1	7,69
41-50	1	6,67	6	46,15
51-60	3	20	3	23,08
61-70	2	13,33	2	15,38
Total	15	100	13	100

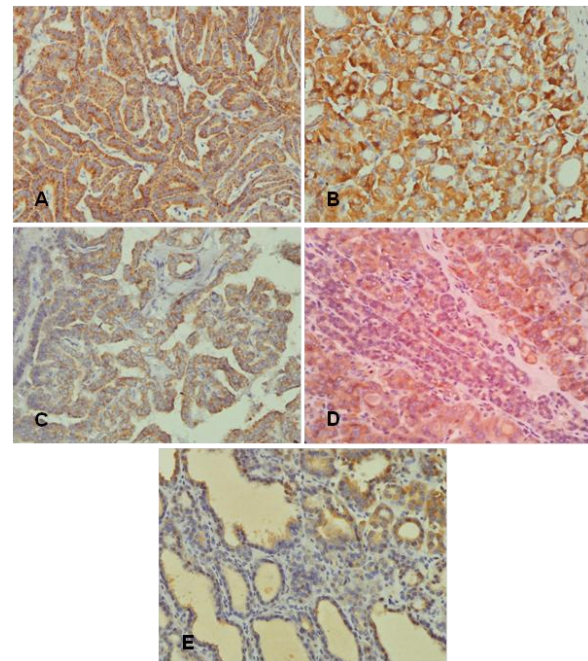
Tabel 2. Ekspresi NFκB/p65 dengan uji statistik Mann-Whitney.

Karsinoma tiroid	n	Ekspresi NFκB/p65 (%)					p
		Mean	SD	Median	Min	Mak	
Papiler	15	79,93	12,62	80	60	97	0,354
Folikuler	13	65,62	29,53	80	10	97	

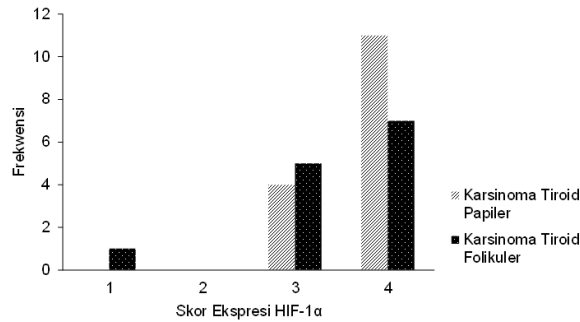


Gambar 1. Distribusi skor ekspresi NFκB/p65 berdasarkan skor.

Rerata persentase ekspresi HIF-1α pada penelitian ini adalah 78,50%±16,16% dengan terendah 15% dan tertinggi 96%. Persentase ekspresi HIF-1α pada KTP adalah 84,27%±8,43%, terendah 70% dan tertinggi 96%, sedangkan pada KTF persentase ekspresi HIF-1α adalah 71,85% ± 20,38%, terendah 15% dan tertinggi 95%. Distribusi skor ekspresi HIF-1α dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 2. Tampak tumor terpusulas positif NFκB/p65 (warna coklat). A dan B pada 97% (Skor 4) sel tumor. C dan D pada 70% (skor 3) sel tumor. E pada 10% sel tumor (skor 1). A, C karsinoma tiroid papiler. B, D, E karsinoma tiroid folikuler. Pembesaran 400x.

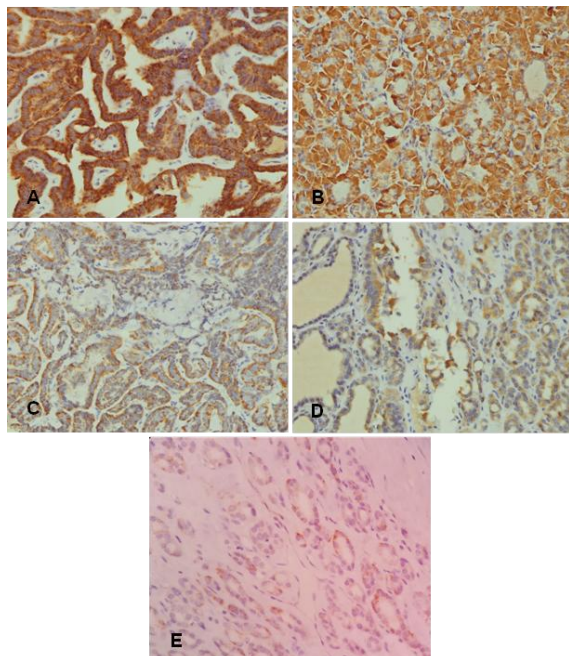


Gambar 3. Distribusi skor ekspresi HIF-1α.

Uji statistik Mann-Whitney digunakan untuk mengetahui perbedaan ekspresi HIF-1α antar kelompok sampel (Tabel 3). Data ekspresi HIF-1α menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada KTP maupun KTF ( $p=0,046$ ).

Tabel 3. Ekspresi HIF-1α dengan uji statistik Mann-Whitney.

Karsinoma tiroid	n	Ekspresi HIF-1α (%)					p
		Mean	SD	Median	Min	Mak	
Papiler	15	84,27	8,43	85	70	96	0,046
Folikuler	13	71,85	20,38	80	15	95	



Gambar 4. Tampak tumor terpulas positif HIF-1α (warna coklat). A dan B pada 95% (Skor 4) sel tumor. C dan D pada 60-70% (skor 3) sel tumor. E pada 15% sel tumor (skor 1). A, C karsinoma tiroid papiler. B, D, E karsinoma tiroid folikuler. Pembesaran 400x.

Hubungan antara ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α pada KTP dan KTF dianalisa menggunakan uji korelasi Spearman. Analisis data dengan korelasi spearman didapatkan koefisien korelasi ( $r_s$ ) sebesar 0,870 dan  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) pada korelasi antara ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α pada KTP dan KTF. Hal ini menunjukkan semakin tinggi ekspresi NFκB/p65 maka semakin tinggi ekspresi HIF-1α begitu pula sebaliknya.

**DISKUSI**

Penelitian ini meneliti tentang karsinoma tiroid karena merupakan kanker endokrin tersering dari sistem endokrin dan merupakan keganasan tersering ketujuh di dunia.<sup>9</sup> Karsinoma tiroid diferensiasi baik memiliki insiden tertinggi dibanding karsinoma tiroid jenis lainnya sekitar 93%.<sup>2</sup> Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata usia (*mean*) penderita KTP 42 tahun dengan rentang usia terbanyak pada rentang 31-40 tahun. Hal ini sesuai dengan literatur terdahulu yang menyatakan bahwa kejadian KTP terbanyak pada rentang usia 20-50 tahun.<sup>10</sup> Sedangkan rerata usia (*mean*) penderita KTF 49,23 tahun dengan rentang usia terbanyak pada rentang 41-50 tahun. Hal ini sesuai dengan literatur terdahulu yang menyatakan bahwa kejadian KTF lebih banyak pada usia lebih tua dengan rerata pada usia 60 tahun.<sup>11</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita KTP dan KTF didominasi oleh perempuan dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan sebesar 1:4 pada KTP dan 1:5,5 pada KTF. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa perbandingan antara laki-laki dan perempuan pada KTP adalah 1:4 sedangkan pada KTF 1:2,5.<sup>10,12</sup>

Hasil di atas diduga karena adanya gen spesifik yang mudah dipengaruhi reseptor hormon estrogen, dan terlibat dalam patogenesis karsinoma tiroid. Reseptor estrogen didapatkan pada jaringan tiroid neoplastik maupun non neoplastik. Proliferasi sel tiroid diinduksi oleh hormon estrogen, dimediasi oleh aktivasi jalur sinyal transduksi PI3K dan ERK1-2.<sup>13</sup> Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa estradiol ( $E_2$ ) dapat merangsang proliferasi sel KTP.<sup>2</sup> Penelitian lain menyatakan bahwa peningkatan insiden kanker terjadi karena kehamilan,<sup>14</sup> usia produktif seperti *menarche*,<sup>10</sup> peningkatan usia dan akumulasi mutasi somatik.<sup>15</sup>

Hasil pulasan dengan antibodi NF $\kappa$ B/p65 pada penelitian ini menunjukkan persentase rerata ekspresi NF $\kappa$ B/p65 pada semua kelompok yang diteliti adalah 73,29%  $\pm$  22,87%, dengan terendah 10% dan tertinggi 97%. Uji statistik Mann-Whitney dilakukan untuk mengetahui perbedaan ekspresi NF $\kappa$ B/p65 antar kelompok sampel (Tabel 2) didapatkan  $p > 0,05$  yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna ekspresi NF $\kappa$ B/p65 pada KTP maupun KTF atau dengan kata lain terdapat kesamaan ekspresi NF $\kappa$ B/p65 pada KTP maupun KTF yang artinya diantara KTP dan KTF sama-sama dipengaruhi oleh inflamasi. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara ekspresi NF $\kappa$ B/p65 pada KTP dan KTF dengan  $p > 0,05$  ( $p = 0,791$ ). Perbedaan yang signifikan didapatkan antara KTP dengan karsinoma tiroid anaplastik ( $p = 0,027$ ), maupun KTF dengan karsinoma tiroid anaplastik ( $p = 0,033$ ). Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi NF $\kappa$ B/p65 berkaitan dengan progresivitas tumor yang berpengaruh pada faktor prognosis dan atau target terapi gen pada karsinoma tiroid.<sup>16</sup>

Ekspresi NF $\kappa$ B/p65 yang tinggi pada KTP dan KTF menandakan ada respon inflamasi pada kedua jenis karsinoma tiroid tersebut. Jaringan tiroid dengan pertumbuhan tumor ganas, maka tubuh akan merespon sel ganas ini sebagai antigen. Sel ganas akan mengekspresikan antigen spesifik tumor (*tumor-specific antigen*) dan atau antigen yang berkaitan dengan tumor (*tumor-associated antigen*). Sel tumor pada awal pertumbuhannya akan dieliminasi oleh sistem imun sebelum tumor ini dapat dideteksi secara klinis. Sistem imun akan mengeluarkan sitokin-sitokin pro tumor dan anti tumor seperti limfosit, neutrofil, sel mast, sel *natural killer*, sel dendritik, *tumor infiltrating limfosit*, dan makrofag.<sup>17</sup> Sitokin yang pertama keluar adalah netrofil, makrofag, dan sel mast di mana ketiga sel tersebut merangsang sekresi ROS, kemudian ROS menyebabkan aktivasi faktor transkripsi seperti NF $\kappa$ B.<sup>18,19</sup>

Patogenesis pada KTP dan KTF diketahui berbeda. Patogenesis pada KTP didominasi oleh jalur MAPK, sedangkan pada KTF patogenesisnya didominasi oleh jalur PI3K-AKT. Aktivasi NF $\kappa$ B dapat dipicu oleh protein onkogenik seperti PTC, RAS, dan BRAF-V600E yang merupakan anggota dari jalur MAPK. Protein BRAF-V600 menyebabkan degradasi dari I $\kappa$ B

menyebabkan NF $\kappa$ B yang sebelumnya inaktif berada di sitoplasma, masuk ke dalam inti sel menjadi aktif.<sup>20</sup> NF $\kappa$ B selain dapat diaktifkan oleh jalur MAPK, juga berhubungan dengan jalur PI3K-AKT. Regulasi negatif jalur PI3K-AKT oleh PTEN menyebabkan penurunan aktivitas transkripsi NF $\kappa$ B.<sup>21</sup> Dari kedua literatur tersebut, peneliti menyimpulkan bahwa meskipun patogenesis pada KTP dan KTF melalui jalur yang berbeda (MAPK dan PI3K-AKT), tetapi kedua jalur tersebut dapat mengaktifkan NF $\kappa$ B, yang menyebabkan tidak ada perbedaan yang signifikan ekspresi NF $\kappa$ B pada KTP dan KTF.

Hasil pulasan dengan antibodi HIF-1 $\alpha$  penelitian ini menunjukkan persentase rerata ekspresi HIF-1 $\alpha$  pada semua kelompok yang diteliti adalah 78,50%  $\pm$  16,16% dengan terendah 15% dan tertinggi 96%. Uji statistik Mann-Whitney dilakukan untuk mengetahui perbedaan ekspresi HIF-1 $\alpha$  antar kelompok sampel didapatkan  $p < 0,05$  yang berarti ada perbedaan yang bermakna ekspresi HIF-1 $\alpha$  pada KTP maupun KTF (Tabel 3). Penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa pada KTP, KTF dan karsinoma tiroid anaplastik menunjukkan ekspresi yang positif dengan HIF-1 $\alpha$  dengan  $p < 0,05$  ( $p < 0,0001$ ) jika dibandingkan dengan jaringan tiroid normal dengan ekspresi tertinggi pada KTF dan karsinoma tiroid anaplastik.<sup>22</sup>

Perbedaan yang bermakna ekspresi HIF-1 $\alpha$  pada KTP maupun KTF disebabkan adanya skor 1 pada sebagian kecil KTF (1 sampel) yang kemungkinan menggunakan mekanisme menurunkan ekspresi HIF-1 $\alpha$ . Ekspresi HIF-1 $\alpha$  pada karsinoma tiroid diregulasi tidak hanya oleh karena tekanan oksigen yang rendah dalam tumor tetapi juga oleh stimulasi onkogenik melalui faktor pertumbuhan yang menyimpang atau melalui regulasi negatif gen penekan tumor seperti *phosphatase and tensin homologue deleted on chromosomal ten* (PTEN) dan beberapa penelitian melaporkan adanya keterlibatan jalur MEK/ERK dan PI3K pada regulasi HIF-1 $\alpha$ .<sup>23-24</sup> Regulasi negatif PTEN pada jalur PI3K-AKT menyebabkan defosforilasi produk PI3K dan menghambat aktivasi AKT sehingga mengakibatkan penurunan sintesis protein HIF-1 $\alpha$  yang berakibat menurunkan ekspresi HIF-1 $\alpha$ .<sup>25</sup> Literatur lain menyatakan bahwa pada karsinoma tiroid diferensiasi baik perubahan mutasi yang paling penting terjadi

pada kaskade sinyal MAPK/Ras-*Extracellular signal-Regulated Kinase* (ERK) dan PI3K/AKT, kedua jalur tersebut meningkatkan sinyal HIF-1α pada banyak kanker termasuk kanker tiroid. Hormon tiroid telah ditemukan secara langsung mengatur ekspresi HIF-1α melalui aktivasi sinyal transduksi PI3K dan MAPK tersebut.<sup>20,25</sup>

Karsinoma tiroid mayoritas mengalami mutasi dalam jalur sinyal faktor pertumbuhan. Mutasi pada gen BRAF (BRAF V600E) yang mengarah ke sinyal MAPK hiperaktif/ERK, telah ditemukan pada sekitar 50% dari semua KTP.<sup>26</sup> Baru-baru ini, mutasi ini telah dilaporkan meningkatkan transkripsi dan ekspresi protein HIF-1α.<sup>27</sup>

Uji korelasi Spearman antar kelompok terhadap hubungan antara ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α pada KTP dan KTF didapatkan korelasi yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan semakin tinggi ekspresi NFκB/p65 maka semakin tinggi pula ekspresi HIF-1α, begitu pula sebaliknya.

Inflamasi dan hipoksia saling berhubungan erat dari segi seluler, klinis dan juga molekuler. Inflamasi diwakili oleh NFκB/p65 dan hipoksia diwakili oleh HIF-1α. Penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu, menggunakan serum HIF-1α dan ekspresi NFκB/p65 yang diukur dengan RT-PCR pada pasien karsinoma hepatoseluler, menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi NFκB/p65 dan serum HIF-1α. Hal ini menandakan ada interaksi antara NFκB/p65 dan HIF-1 pada karsinogenesis.<sup>28</sup>

Ekspresi HIF-1α pada karsinoma tiroid menandakan ada hipoksia yang merupakan salah satu ciri dari tumor padat (solid) seperti tumor tiroid.<sup>29</sup> Hipoksia menghasilkan dua konsekuensi dasar yaitu nekrosis pada sel yang terletak lebih jauh dari pembuluh darah jaringan inang dan aktivasi HIF-1α pada sel tumor yang terletak lebih dekat dengan pembuluh darah dan rusak secara subletal.<sup>2</sup> Nekrosis menandakan terdapat kerusakan sel yang menyebabkan aktivasi faktor-faktor inflamasi yang berdampak meningkatkan aktivitas NFκB/p65 dan ekspresi gen proinflamasi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa antara NFκB/p65 dan HIF-1α terdapat hubungan yang erat satu sama lain.

**KESIMPULAN**

Ekspresi NFκB/p65 pada berperan pada KTP

dan KTF, serta terdapat hubungan bermakna antara ekspresi NFκB/p65 dan HIF-1α pada KTP dan KTF.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet*. 2001; 357: 539-5.
2. Tafani M, Santis E, Coppola L, Perrone G, Carnevale I, Russo AP, *et al*. Bridging hypoxia, inflammation and estrogen receptors in thyroid cancer progression. *Elsevier. Biomed Pharmacother*. 2014; 68: 1-5.
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. *Stop Kanker*. Jakarta: Kemenkes RI. 2015.
4. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathol*. 2002; 41: 357-62.
5. Memon A, Radovanovic Z, Suresh A. Epidemiological evidence for a link between postpartum thyroiditis and thyroid cancer. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19: 607-09.
6. Bartels K, Grenz A, Eltzhig HK. Hypoxia and inflammation are two sides of same coin. *PNAS*. 2013; 110: 18351-2.
7. Palazon A, Goldrath AW, Nizet V, Johnson RS. HIF transcription factors, inflammation and immunity. *Elsevier Inc Immunity*. 2014; 41: 518-28.
8. Pacifico F, Leonardi A. Role of NFκB In Thyroid Cancer. *Mol Cel Endocrinol*. 2010; 321: 29-35.
9. Al- Gharrawi SAR, Al-Jewari MMM, Al-Khafaji AH. The possible role of human parvovirus B19, Nuclear factor- kappa B p65 and interleukin- 6 in thyroid tumors. *Int J Advanced Res*. 2014; 2: 644-56.
10. De Lellis RA, Williams ED. Thyroid and parathyroid tumours: Introduction. In *WHO Endocrine*. Lyon; 2004.
11. Mchenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *The Oncologist*. 2011; 16: 585-93.
12. Yuri E, Paul O. *Thyroid: In molecular genetics of the thyroid 1<sup>st</sup> ed*, Wolters Kluwer: Lippincott; 2009.
13. Santin AP, Furlanetto TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *J Thyroid Res*. 2011; 2012: 875125 doi: 10.4061/2011/875125. E pub 2011 May 4.

14. Figge JJ. Epidemiology of thyroid cancer. *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management XXVIII*. 2006; 708: 409.
15. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robins and Cotran, Pathologic Basis of Disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elseviers; 2010.
16. Du Z, Zhang H, Gao D, Wang H, Li Y, Liu G. Significance of VEGF and NF-KB expression in thyroid carcinoma. *Chinnese J Clin Oncol*. 2006; 3: 166-71.
17. Cunha LL, Marcello MS, Ward LS. The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis. *Endocrine-Related Cancer*. 2014; 21: 85-03.
18. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cel Endocrinol*. 2010; 321: 94-02.
19. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Oxidative stress in carcinogenesis. *Toxicol Pathol*. 2010; 38: 96-109.
20. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13: 184-99.
21. Namba H, Saenko V, Yamashita S. Nuclear Factor κB in Thyroid Carcinogenesis and Progression: a Novel Therapeutic Target for Advanced Thyroid Cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(5): 843-51.
22. Burrows N, Resch J, Cowen RL, Wasielewski RV, Hoang-Vu C, West CM, *et al*. Expression of Hypoxia-Inducible Factor 1α in Thyroid Carcinomas. *Endocrine-Related Cancer*. 2010;17:61-72
23. Bardos JI, Ashcroft M. Negative and positive regulation of HIF-1: A complex network. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1755: 107-20.
24. Shafee N, Kaluz S, Ru N, Stanbridge EJ. PI3K/Akt, activity has variable cell-specific effects on expression of HIF target genes, CA9 and VEGF, in human cancer cell lines. *Cancer Letters*. 2009; 282: 109-15.
25. Burrows N, Babur M, Resch J, Williams KJ, Braban G. Hypoxia-Inducible Factor in Thyroid Carcinoma. *SAGE-Hindawi Access to Research J Thyr Res*. 2011; 2011: 762905 doi: 10.4061/2011/762905. E pub 2011 Jun 16.
26. Tang KT, Lee CH. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications. *J Chinese Med Assoc*. 2010; 73: 113-28.
27. Zerilli M, Zito G, Martorana A, *et al*. BRAF mutation influences hypoxia-inducible factor-1α expression levels in papillary thyroid cancer. *Mod Pathol*. 2010; 28: 1052-60.
28. Gaballah, HH, Zakaria SS, Ismail SA. Activity and expression pattern of NF-κB /P65 in peripheral blood from hepatocellular carcinoma patients-link to Hypoxia Inducible Factor -1α. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(16): 6911-7.
29. Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest*. 2013; 123: 3664-71.