

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Kanker payudara merupakan kanker yang sering ditemukan dan merupakan penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Diperkirakan 1 dari 8 wanita akan beresiko terkena kanker payudara selama masa hidupnya. Dengan bertambahnya usia maka resiko terkena kanker payudara akan meningkat.¹ Menurut data dari *International Agency for Research on Cancer, World Health Organization*, bahwa 1,7 juta wanita terdiagnosis kanker payudara pada tahun 2012.²

Pada tahun 2013 di Amerika Serikat ditemukan 232.340 kasus baru kanker payudara pada wanita dan 2.240 kasus pada pria. Kanker payudara merupakan penyebab kematian nomor 2 setelah kanker paru-paru pada wanita di Amerika Serikat. Diperkirakan angka kematian karena kanker payudara di Amerika Serikat sekitar 39.620 pada wanita dan 410 pada laki-laki. Setiap 2 menit ada 1 kasus kanker payudara baru yang didiagnosis dan 1 wanita akan meninggal tiap 13 menit karena kanker payudara di Amerika Serikat.³

Berdasarkan data dari profil kesehatan Indonesia yang dikeluarkan oleh departemen kesehatan tahun 2009, jumlah penderita kanker tahun 2004 sampai 2008 tidak banyak berubah. Data kasus kanker yang dirawat di seluruh rumah

sakit di Indonesia tertinggi yaitu kanker payudara, disusul kanker cervik dan kanker hati.⁴

Pengobatan yang digunakan selama ini adalah pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan terapi hormonal.⁵ Pada penderita yang akan dilakukan terapi hormonal sebelumnya harus dilakukan pemeriksaan immunohistokimia untuk menentukan apakah tumor tersebut memiliki reseptor terhadap estrogen (ER) atau tidak. ER-positif umumnya memiliki prognosis yang lebih baik, dan sering responsif terhadap terapi anti-estrogen, sedangkan kanker payudara dengan ER-negatif memiliki sifat lebih agresif dan tidak responsif terhadap anti-estrogen.^{5,6} Baik pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan terapi hormonal masih memiliki kelemahan. Sampai saat ini terus dicari alternatif terapi dari tanaman obat yang dapat bersifat sitostatika atau dengan memodulasi sistem imun.

Menurut WHO tahun 2008, masyarakat di Asia dan Afrika lebih banyak menggunakan pengobatan-pengobatan tradisional dalam mengobati berbagai penyakit.⁷ Ekstrak akar *Salvia miltiorrhiza Bunge* atau juga dikenal dengan nama *Danshen*. adalah ramuan yang telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional Cina untuk mengobati penyakit jantung koroner seperti angina pektoris dan miokard infark, dosis ekstrak akar *Salvia miltiorrhizae Bunge* yang digunakan 200mg sampai 600mg perhari secara peroral. Pada serangan angina pektoris akut dapat digunakan sampai 2500mg sehari pemberian.⁸ Penelitian yang dilakukan chin-cheng dan kawan-kawan pada kanker payudara sel MDA-231 menggunakan dosis 20mg dan 60 mg selama 90 hari diberikan peroral memperlihatkan

penurunan NF- κ Bp65 dan peningkatan ekspresi caspase 3 dan pengecilan masa tumor.⁹

Kandungan terbesar dari *Salvia miltiorrhiza Bunge* adalah *tanshinones* (termasuk *tanshinones*, *tanshinone I*, *tanshinone IIA*, *cryptotanshinone*, dan *dihydrotanshinone*) menunjukkan efek sitotoksik pada sel kanker manusia termasuk kanker payudara.⁶ Telah banyak dilakukan penelitian tentang pengaruh mekanisme anti kanker dari *tansinones* dan didapatkan bahwa *tanshinones* memiliki efek inhibitor yang lebih kuat dari tamoxifen pada kanker payudara¹⁰. Tansinone I juga menginduksi apoptosis pada kanker payudara yang memiliki reseptor estrogen (+) dan reseptor estrogen (-), melalui aktivasi caspase 3, menurunkan regulasi protein anti-apoptosis Bcl-2 dan meningkatkan regulasi protein pro-apoptosis Bax. Penelitian lain menunjukkan bahwa *tanshinones* menghambat proliferasi dengan jalan menyebabkan siklus sel terhenti baik pada kanker payudara dengan reseptor estrogen (+) dan reseptor estrogen (-).¹¹

Jalur apoptosis terdiri atas jalur ekstrinsik dan intrinsik yang diatur oleh caspase (*cysteinyl aspartate-specific proteases*). Saat ini terdapat sedikitnya 14 caspase yang diketahui dan dua pertiganya memainkan peran dalam proses apoptosis. Berdasarkan fungsinya caspase dibagi menjadi 2 yaitu inisiator yaitu caspase 8, 9 dan 10 serta eksekutor yaitu caspase 2, 3, 6 dan 7. Caspase 3 merupakan caspase eksekutor utama dalam proses apoptosis.¹² Peningkatan ekspresi caspase 3 mengindikasikan potensi atau sensitivitas sel terhadap

apoptosis.¹³ Penelitian lain mengemukakan hilangnya ekspresi caspase 3 mengindikasikan terjadinya resistensi kanker terhadap kemoterapi.¹³

Ki67 merupakan protein yang diekspresikan pada saat sel sedang aktif berproliferasi yaitu pada fase G1, S, G2, M dan tidak pada fase G0. Nilai Ki67 yang tinggi menunjukkan prognosis yang buruk terkait dengan respon terhadap terapi.¹⁴

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan terdapat peningkatan ekspresi caspase 3 dan penurunan ekspresi Ki67 pada mencit C3H yang diinokulasi sel tumor adenokarsinoma mammae dan diberi ekstrak akar *Salvia miltiorrhiza Bunge* dosis 60mg/kgbb/hari dan 180mg/kgbb/hari. Kemudian dilakukan penilaian menggunakan *Allred scoring*.

I.2. PERUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat peningkatan ekspresi caspase 3 dan penurunan Ki67 pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi ekstrak akar *Salvia miltiorrhiza Bunge* dengan dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi ?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. TUJUAN UMUM

Membuktikan terdapat peningkatan ekspresi caspase 3 dan penurunan Ki67 pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi ekstrak akar *Salvia miltiorrhiza Bunge* dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi.

I.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Menganalisis perbedaan skor ekspresi caspase 3 adenokarsinoma mammae mencit C3H pada kelompok yang tidak diberi ekstrak akar *Salvia miltiorrhiza Bunge* dibandingkan kelompok yang diberi dengan dosis 60mg/KgBB/hari dan 180mg/KgBB/hari
2. Menganalisis perbedaan skor ekspresi Ki67 adenokarsinoma mammae mencit C3H antara kelompok yang tidak diberi ekstrak akar *Salvia miltiorrhiza Bunge* dibandingkan kelompok yang diberi dengan dosis 60mg/KgBB/hari dan 180mg/KgBB/hari

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini diharapkan dapat membantu pengembangan penelitian penggunaan *Salvia miltiorrhiza Bunge* sebagai alternatif terapi adjuvant dalam meningkatkan efek modalitas terapi kanker terutama kanker payudara.

I.5. ORISINALITAS

Tabel 1. Penelitian-penelitian *salvia miltiorrhiza bunge* sebelumnya

No	Tahun penelitian	Judul	Indikator pengukuran	Hasil
1	Xiujie Wang, et al 2005	Potensial anticancer activity of tanshinone IIA against human breast cancer	Menilai ekspresi gen menggunakan oligonucleotide microarray analysis dan menilai ekspresi caspase 3	Tanshinone IIA mempunyai aktivitas antikanker pada kanker payudara estrogen-reseptor (+) dan estrogen reseptor (-)

2	Iryna tsoy, et all 2008	Tanshinone I effectively induces apoptosis in estrogen receptorpositive (MCF-7) and estrogen receptor-negative (MDA-MB-231) breast cancer cells	I menilai ekspresi Bcl2, Bax dan Caspase 3 dengan Tunel pada MCF dan MDA-MB-231 sel kanker payudara	Tansinone efektif menginduksi apoptosis baik pada estrogen reseptor positif dan estrogen reseptor negatif.
3	Quing Li, Purong Zhang, Xin Zhang, Jie Chen 2009	Experimental study of the anti-cancer mechanism of tanshinone IIA against human breast cancer	Menilai proliferasi sel dengan <i>BrdU incorporation</i> , menilai index apoptosis dengan <i>flow cytometry</i> serta analisis immunohistokimi dengan melihat ekspresi P53, Bcl-2, <i>cerbB</i>	Tanshinone IIA menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada kanker payudara sel MCF-7(ER positif) dan sel MDA-MB-21(ER negative)
4	Yi gong, et all 2010	Bioactive tanshinones in <i>Salvia Miltiorrhiza</i> inhibit the growth of prostate cancer cells in vitro and in mice	Menggunakan Annexin V-PI apoptosis kit dan flow cytometri untuk penentuan pengaruh tanshinones pada apoptosis sel PC3, Menggunakan PCR untuk menilai ekspresi Aurora A dan menilai proliferasi sel menggunakan immunohistokimia Ki67	Tanshinone menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi, Aurora A mungkin merupakan target molekuler baru untuk tanshinones

5	Chun-Yuan Cheng et al 2010	Tanshinone IIA may inhibit the growth of small cell lung cancer H146 cells by up-regulating the Bax/Bcl-2 ratio and decreasing mitochondrial membrane potential	Menilai <i>Mitochondrial membrane potential</i> (MMP), <i>reactive oxygen species</i> (ROS) dan Ca ²⁺ pada sel H146 dengan <i>flow cytometry</i> , dan menilai ekspresi protein Bax, Bcl-2, Caspase-3, NF- κ Bp65, GADD153 dan β -actin pada sel H146 dengan <i>Western blotting</i> .	Tanshinone IIA dapat menghambat proliferasi sel H146 dan aktivasi apoptosis
---	-------------------------------	---	--	---

6	Yi gong, et al 2012	Tanshinones Inhibit the Growth of Breast Cancer Cells through Epigenetic Modification of Aurora A Expression and Function	menilai ekspresi cyclin D, CDC2, cyclin B menggunakan biomarker, menilai ekspresi Aurora A dan menggunakan PCR	Tanshinone menyebabkan terhentinya siklus sel terkait dengan perubahan pada cyclin D, CDK4, CDC2, dan cyclin B dan menghambat ekspresi dari Aurora A dan surviving
---	------------------------	---	--	--

7	Chin-cheng et al 2012	Tanshinone IIA inhibits human breast cancer MDA-MB-231 cells by decreasing LC3-II, Erb-B2 and NF-κBp65	Menilai ekspresi LC3-II, Erb-B2, NF-κBp65, caspase-3 dan β-actin dengan menggunakan western blotting. Dan perubahan tumor callipers	Tanshinone IIA menurunkan ekspresi NF-κBp65 dan meningkatkan ekspresi caspase 3, menurunkan ekspresi Erb-B2 dan LC3-II serta memperkecil ukuran masa tumor.
---	--------------------------	--	---	---

Penelitian ini berbeda dari sebelumnya karena akan menganalisis ekspresi caspase 3 yang merupakan komponen-komponen protein yang mengalami perubahan secara biologi molekuler pada proses apoptosis dan ekspresi Ki67 yang merupakan protein yang diekspresikan saat sel berproliferasi, pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi ekstrak akar *Salvia miltiorrhiza Bunge* kemudian dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi. Penelitian ini menggunakan ekstrak kasar akar *Salvia miltiorrhiza Bunge*, berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menggunakan tanshinone yang terkandung di dalam kasar *Salvia miltiorrhiza Bunge*.