

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
PRASYARAT GELAR MAGISTER	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	v
SURAT PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	ix
SUMMARY.....	xiii
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT.....	xviii
DAFTAR ISI	xix
DAFTAR TABEL	xxiii
DAFTAR GAMBAR	xxiv
DAFTAR LAMPIRAN	xxvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xxvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat Akademik	7
1.4.2 Manfaat Klinik	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Kanker	8
2.1.1 Pengertian Kanker	8

2.1.2	Penyebab Kanker	11
2.2	Kanker Payudara	14
2.2.2	Gejala Kanker Payudara	15
2.2.3	Patogenesis Kanker Payudara	17
2.3	Karsinogen	18
2.4	Karsinogen DMBA	20
2.5	Karsinogenesis	21
2.6	Peran Sistem Imun Pengendali Kanker	25
2.7	Immunosurvaillan Pada Tumor	28
2.8	Proses Angiogenesis Dalam Tumor	36
2.9	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF) dan Perannya dalam Angiogenesis	39
2.10	<i>Matriks Metalloproteinase</i> (MMP)	43
2.10.1	Struktur MMP	44
2.10.2	Klasifikasi MMP	46
2.11	Peranan MMP Dalam Angiogenesis	49
2.11.1	MMP dalam Proses Keganasan	52
2.11.2	<i>Matrix Metalloproteinase-9</i> (MMP-9)	56
2.12	Tumbuhan <i>Cayratia trifolia</i> L (Domin)	57
2.12.1	Morfologi	57
2.12.2	Kandungan Kimia <i>Cayratia trifolia</i> L (Domin) ...	60
2.12.3	Manfaat Kandungan <i>Cayratia trifolia</i> L (Domin) ..	62
2.13	Immunohistokimia	64
2.13.1	Metode Kompleks Avidin Biotin	64
2.13.2	Metode Peroksidase Anti Peroksidase (PAP)	65
2.13.3	Metode Alkalifosfatase Anti Alkalifosfatase	66
BAB 3	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	67
3.1	Kerangka Konsep	67
3.2	Hipotesis	69

BAB 4	METODE PENELITIAN	70
4.1	Jenis Dan Rancangan Penelitian	70
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	71
4.2.1	Lokasi Penelitian	71
4.2.2	Waktu Penelitian	71
4.3	Unit penelitian, Jumlah ulangan dan Tehnik pengambilan sampel	71
4.3.1	Sampel	71
4.3.2	Jumlah ulangan	72
4.3.3	Tehnik Pengambilan Sampel	73
4.4	Variabel Penelitian	73
4.5	Definisi Operasional Dan Variabel	74
4.6	Alat Dan Bahan Penelitian	76
4.7	Prosedur Dan Tehnik Penelitian	77
4.7.1	Pembuatan ekstrak <i>Cayratia trifolia</i> L (Domin) dengan Metode Maserasi	77
4.7.2	Persiapan Karsinogen DMBA	79
4.7.3	Pembuatan Hewan Coba Model Knker Payudara pada Tikus Putih.....	79
4.7.4	Perlakuan pada Hewan Coba Tikus Putih	80
4.7.5	Pewarnaan Haematoxylin Eosin (HE)	81
4.7.6	Prosedur Pemeriksaan Imunohistokimia (metode Streptavidin - Biotin).....	81
4.8	Tehnik Analisis Data	84
4.9	Alur Penelitian	86
BAB 5	HASIL PENELITIAN	87
5.1	Jumlah Sel yang mengekspresikan <i>Matrixmetalloproteinases</i> - 9 (MMP- 9) dan <i>Vascular endothelial growth factor</i> (VEGF)..	88

5.1.1	Jumlah Sel yang mengekspresikan <i>Matrixmetalloproteinase -9 (MMP-9)</i>	89
5.1.2	Jumlah Sel yang mengekspresikan <i>Vascular endothelial growth factor -A(VEGF-A)</i>	91
5.2	Hubungan antara Variabel	93
BAB 6	PEMBAHASAN	95
BAB 7	PENUTUP	110
7.1	Simpulan	110
7.2	Saran	110
	DAFTAR PUSTAKA	111
	LAMPIRAN	120

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Pembagian MMP 48
Tabel 5.1	Hasil Distribusi Data Ekspresi MMP-9 dan VEGF-A pada Jaringan Payudara <i>Rattus Sprague dawley</i> 89
Tabel 5.2	Uji Beda Ekspresi MMP-9 dan VEGF- A antara Kelompok (K1 dan KP) dengan Uji Statistik (Manova) 89
Tabel 5.4	Korelasi antara sel yang mengekspresikan MMP-9 dan sel yang mengekspresikan VEGF- A 93

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Payudara dan kuadran Letak Kanker Payudara	15
Gambar 2.2 Mekanisme Tubuh Pada penanggulangan Progresivitas Kanker	26
Gambar 2.3 Mekanisme apoptosis sel target/tumor oleh CTL	27
Gambar 2.4 Mekanisme ADCC pada sel target	35
Gambar 2.5 Efek dari ligand VEGF dan reseptornya terhadap proses angiogenesis	40
Gambar 2.6 Struktur MMP	46
Gambar 2.7 Peranan MMP dalam angiogenesis	51
Gambar 2.8 MMP pada progresi tumor	53
Gambar 2.9 Peranan MMP pada kanker	56
Gambar 2.10 Struktur domain gelatinase	56
Gambar 2.11 Tumbuhan <i>Cayratia Trifolia L</i>	59
Gambar 2.12 Daun dan buah	59
Gambar 2.13 Resveratrol	61
Gambar 2.14 Quercetin 2-(3,4-dihydroxyphenil)-3,5,7-trihydroxy-4H- chromen-4-One)	61
Gambar 2.15 Delphinidin-3-O(6-p-coumaroyl) glucoside	61
Gambar 2.16 Malvidin 3-O-(6"-p-coumaroyl)-glucoside	62
Gambar 3.1 Kerangka Konsep	67
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian	70
Gambar 4.2 Alur Penelitian	86
Gambar 5.1 Pada gambar ini nampak sayatan jaringan payudara normal dari hewan coba <i>Rattus Sprague dawley</i> yang diwarnai dengan menggunakan metode Imunohistokimia (BSA), dengan menggunakan antibody monoklonal (anti MMP-9) dengan pembesaran foto 400x	90

- Gambar 5.2 Pada gambar nampak sayatan jaringan tumor payudara dari hewan coba *Rattus Sprague dawley* yang diwarnai dengan menggunakan metode Imunohistokimia(BSA), dengan menggunakan antibodi monoclonal (anti MMP-9) dengan pembesaran foto 400x 90
- Gambar 5.3 Pada gambar ini nampak sayatan jaringan tumor payudara dari hewan coba *Rattus Sprague dawley* yang diberi ekstrak *Cayratia trifolia*, yang diwarnai dengan menggunakan metode Imunohistokimia(BSA), dengan menggunakan antibodi monoclonal (anti MMP-9), dengan pembesaran 400x 91
- Gambar 5.4 Pada gambar ini nampak sayatan jaringan payudara normal dari Hewan coba *Rattus Sprague dawley* yang diwarnai dengan menggunakan metode Imunohistokimia (BSA), dengan menggunakan antibodi monoklonal (anti VEGF) dengan pembesaran foto 400x 92
- Gambar 5.5 Pada gambar ini nampak sayatan jaringan tumor payudara dari Hewan coba *Rattus Sprague dawley* yang diwarnai dengan menggunakan metode Imunohistokimia(BSA),dengan menggunakan antibodi monoklonal (anti MMP-9) dengan pembesaran foto 400x..... 93
- Gambar 5.6 Pada gambar ini nampak sayatan jaringan tumor payudara dari Hewan coba *Rattus Sprague dawley* yang diberi ekstrak *Cayratia trifolia*, yang diwarnai dengan menggunakan metode Imunohistokimia (BSA), dengan menggunakan antibodi monoclonal (anti MMP-9), dengan pembesaran 400x 93

DAFTAR LAMPIRAN

1. Surat keterangan Kelaikan Etik	120
2. Surat Keterangan Ijin Penelitian di LPPT UGM	121
3. Prosedur Penelitian	122
3.1 Tahap Pemrosesan Jaringan	122
3.2 Pewarnaan Hematoxylin – Eosin (HE)	123
3.3 Pewarnaan Imunohistokimia Metode <i>Single Strain</i>	124
4. Lembar Datasheet Antibodi	125
5. Dokumentasi Penelitian	129
6. Hasil Analisis Statistik	133
7. Jadwal Kegiatan Penelitian	137

DAFTAR SINGKATAN

ADCC	:	<i>Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity</i>
ATSDR	:	<i>Agency for Toxic Substances and disease Registry</i>
Apaf-1	:	<i>Apoptotic protease activating factor - 1</i>
APC	:	<i>Antigen Presenting Cells</i>
Bcl-2	:	<i>B – cell lymphoma - 2</i>
Bcl-xl	:	<i>B - cell lymphoma – xl</i>
bFGF	:	<i>basic fibroblast growth factor</i>
Caspase	:	<i>Cystein protease with aspartate specificity</i>
CD4	:	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD8	:	<i>Cluster of Differentiation 8</i>
CD14	:	<i>Cluster of Differentiation 14</i>
CD 11b	:	<i>Cluster of Differentiation 11 b</i>
CD68	:	<i>Cluster of Differentiation 68</i>
CTL	:	<i>Cytotoxic T - Lymphocyte</i>
CYP1B1	:	<i>Cytochrome P450 1B1</i>
c- Myc	:	<i>Celluler - Myelomatosis</i>
C3b	:	<i>Complement 3b</i>
C5a	:	<i>Complement 5a</i>
CR	:	<i>Complement Receptor</i>
DMBA	:	<i>7,12 Dimethylbenz(a) anthraceae</i>
DNA	:	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DAB	:	<i>3,3 - diaminobenzidine</i>
ECM	:	<i>extracellular matrix</i>
EPHXI	:	<i>Microsomal Epoxide Hydrolase</i>
ERK1/2	:	<i>Extracellular signal regulating kinase</i>
FC	:	<i>Factor Crystalin</i>
FADD	:	<i>Fas- Associated Protein Death Domain</i>
Fas	:	<i>(Anggota keluarga TNF)</i>

FasL	:	<i>Fas Ligan</i>
FDC	:	<i>Follicular Dendritic Cells</i>
FBS	:	<i>Fetal Bovine Serum</i>
GM-CSF	:	<i>Granulocyte- Monocyte Colony Stimulating Factor</i>
G-CSF	:	<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
HLA	:	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HE	:	<i>Haematoxylin-Eosin</i>
HIF	:	<i>hipoksia-factor</i>
HRP	:	<i>Horse Radihs Peroksidase</i>
H ₂ O ₂	:	<i>Hidrogen Peroksida</i>
ICD	:	<i>International Classification of Diseases</i>
IHC	:	<i>Imunohistochemistry</i>
iNOS	:	<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
IFN	:	<i>Interferon</i>
IL-12	:	<i>Interleukin - 12</i>
IL-1	:	<i>Interleukin - 1</i>
IL-6	:	<i>Interleukin - 6</i>
INF- γ	:	<i>Interferon - gamma</i>
INF- α	:	<i>Interferon - Alpa</i>
INF- β	:	<i>Interferon - beta</i>
ICE	:	<i>Interleukin 1 B - Converting Enzyme</i>
IgA	:	<i>Immunoglobulin Alfa</i>
IgG2a	:	<i>Immunoglobulin Gamma 2a</i>
IgG3	:	<i>Immunoglobulin 3</i>
IGF	:	<i>insulin-like growth factor</i>
JNK	:	<i>c-Jun N-terminal kinase</i>
KARS	:	<i>Killer Aktivated Reseptor</i>
KIRS	:	<i>Killer Inhibitory Receptor</i>
LAK	:	<i>Lymphokine - Activated Killer Cell</i>
LPPT	:	<i>Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu</i>

LSD	:	<i>Least Significant Difference</i>
MAPK	:	<i>Mitogen - activated protein kinase</i>
MMPs	:	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
MMP-9	:	<i>Matrix Metalloproteinase - 9</i>
MHC	:	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MPS	:	<i>Mononuclear Phagocyte System</i>
MAF	:	<i>Macrophage Activating Factor</i>
MIF	:	<i>Macrophage Inhibition Factor</i>
NO	:	<i>Nitrogen Oxide</i>
Na.CMC	:	<i>Natrium Carboxyl Methyl Cellulosa</i>
NKG2D	:	<i>Natural Killer Cell Lectin - Like Receptor Gene 2D</i>
NCRs	:	<i>Natural Cytotoxic Receptors</i>
NK Cell	:	<i>Natural Killer Cell</i>
p53	:	<i>Gen Protein 53</i>
p21	:	<i>Gen Protein 21</i>
PAH	:	<i>Polycyclic Aromatic Hidrocarbon</i>
PDGF	:	<i>platelet derived growth factor</i>
Pfp	:	<i>Perforin</i>
pRb	:	<i>Protein Retinoblastoma</i>
PBL	:	<i>Peripheral Blood Lymphocyte</i>
PAP	:	<i>Peroksidase Anti Peroksidase</i>
PBS	:	<i>Phosphate - buffer Saline</i>
RNA	:	<i>Ribonucleic Acid</i>
RPA	:	<i>12 - Retinoyl Phorbol Acetate</i>
RES	:	<i>Reticuloendotelial System</i>
TIMPs	:	<i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinase</i>
TLR	:	<i>Toll Like Receptor</i>
TGF- β	:	<i>Transforming Growth Factor - beta</i>
TNF- α	:	<i>Tumor Necrosis Factor- Alfa</i>
TPA	:	<i>12 - O - tetradecanoylphorbol - 13 - acetate</i>

TCR	:	<i>T Cell-Receptor</i>
VEGF	:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VPF	:	<i>Vascular permeability factor</i>
VEGFR-1	:	<i>Vascular endothelial growth factor receptor 1</i>
VEGFR-2	:	<i>Vascular endothelial growth factor receptor 2</i>
VEGFR-3	:	<i>Vascular endothelial growth factor receptor 3</i>